

Dissertation

**Ableitung eines Plasmamanagementmodells
- vor dem Hintergrund der Selbstversorgungsdebatte
über Plasma und Plasmaprodukte -
am Beispiel Deutschlands**

Lars Chr. Kyburg

Eckernförde, den 17. Dezember 1998

Vorwort

Die Erarbeitung einer wissenschaftlichen Arbeit ist nur bei bestimmten Rahmenbedingungen möglich: Der Wissenschaftler benötigt Informationen, Zeit, Input von externen Experten sowie persönlichen Freiraum als Grundlage für die Entfaltung seiner Ideen und Kreativität. Schließlich ist das Leben nicht unentgeltlich und der Lebensabschnitt des Promovierens muß auch finanziell abgesichert sein.

Vor diesem Hintergrund danke ich allen, die mich mittelbar und unmittelbar bei dieser Dissertation unterstützt haben. Mein besonderer Dank geht an Frau zur Bonsen, Herrn Hansen und Herrn Schmidt, die durch ihre spontane Unterstützung und ihr anhaltendes Engagement die vorliegende Arbeit erst ermöglicht haben. Auch an Herrn Dr. Johannsen und Herrn von Auer sowie alle anderen Gesprächspartner sei mein Dank gerichtet für die zahlreichen Informationen und Hinweise. Herrn Professor Güntert danke ich ganz herzlich für die methodische und wissenschaftliche Betreuung. Last but not least gilt mein ausdrücklicher Dank meiner Familie und all jenen, die mir für diese Zeit meinen persönlichen Freiraum respektvoll und mit viel Geduld zugestanden haben.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Netzwerkverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
Vorbemerkung	11
Zusammenfassung	13
Summarium	14
1 Hintergrund und Problemaufriß	30
1.1 Historischer Hintergrund	30
1.2 „Eine verfahrenre Situation“	33
2 Methodische Aspekte	36
2.1 Methodischer Rückblick	36
2.2 Zur Methodik des ganzheitlichen Problemlösens	40
2.2.1 Systemtheoretische Entwicklungen	40
2.2.2 Begriffsbestimmungen	42
2.2.2.1 System	42
2.2.2.2 Vernetztheit	43
2.2.2.3 Regelkreis und Netzwerk	43
2.2.3 Systemanalyse als Entscheidungshilfe	45
2.3 Prognoseverfahren	46
2.3.1 Hintergrund: Prognosebegriff und Prognoseproblematik	46
2.3.2 Arten von Prognosemodellen	48
2.3.2.1 Quantitative Prognosemodelle	48
2.3.2.2 Qualitative Prognosemodelle	49
2.3.3 Szenario-Technik als Prognosenmethode	50
2.3.3.1 Rückblick	50
2.3.3.2 Grundideen der Szenario-Technik	51
2.3.3.2.1 Multiple Zukunft	51
2.3.3.2.2 Vernetztes Denken	53
2.3.3.3 Möglichkeiten und Grenzen der Szenario-Technik	54
2.4 Vorgehensweise	56

3 Die Systemanalyse	62
3.1 Das Gesamtsystem	62
3.2 Plasmaaufbringung und Plasmaangebot	66
3.2.1 Plasma als Rohstoff	68
3.2.1.1 Source Plasma	72
3.2.1.2 Recovered Plasma	74
3.2.1.3 Quarantäne Plasma	77
3.2.2 Spender	79
3.2.2.1 Spenderrekrutierung	79
3.2.2.1.1 Leistungsaustausch	79
3.2.2.1.2 Motivation	83
3.2.2.1.3 Dauerspender/Spenderstamm	84
3.2.2.1.3.1 Sicherheitsaspekte	84
3.2.2.1.3.2 Ökonomische Gründe	88
3.2.2.2 Spenderakzeptanz	90
3.2.3 Kosten und Kostenakzeptanz	92
3.2.3.1 Investitionskosten	92
3.2.3.2 Laufende Kosten	93
3.2.3.3 Spenderimmunisierungsprogramme	95
3.3 Produktion und Angebot von Plasmaprodukten	96
3.3.1 Herstellung von Plasmaprodukten	96
3.3.2 Technischer Fortschritt	100
3.3.2.1 Sicherheitsmaßnahmen	100
3.3.2.1.1 Virusnachweis im Ausgangsmaterial	100
3.3.2.1.2 In-Prozeß-Virusinaktivierung	102
3.3.2.2 Angebot rekombinanter Plasmaprodukte: Faktor VIIIr	107
3.3.3 Internationale Beziehungen	110
3.3.3.1 Plasma und Plasmaprodukte - Überblick	110
3.3.3.2 Import rekombinanter Produkte	114
3.3.4 Selbstversorgung	115
3.4 Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten	116
3.4.1 Hintergrund	116
3.4.1.1 Nachfrage nach Plasma	117
3.4.1.1.1 Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung	117
3.4.1.1.2 Nachfrage nach Plasma zu therapeutischen Zwecken	118
3.4.1.2 Nachfrage nach Plasmaprodukten und Ableitung der Driving Force	118

3.4.2 Therapieverhalten	121
3.4.2.1 Substitutionstherapie mit Plasmaprodukten	125
3.4.2.1.1 Rückblick	125
3.4.2.1.2 Therapiestandard und Nachfrage nach Plasmaprodukten	126
3.4.2.2 Verwendung rekombinanter Produkte	132
4 Handlungsalternativen als Teilszenarien	134
4.1 Aufbringung	135
4.1.1 Importverbot von Plasma	136
4.1.2 Förderung der inländischen Plasmaaufbringung	139
4.2 Angebot und Produktion	144
4.2.1 Importverbot von Plasmaprodukten	144
4.2.2 Marktausweitung von rekombinatem Faktor VIIIr	146
4.2.3 Markteinführung von rekombinatem Albumin	148
4.2.4 Versorgungsengpässe bei rekombinatem Faktor VIIIr	150
4.2.5 Auswirkung von zusätzlichen Sicherheitsanforderungen	152
4.3 Nachfrage	154
4.3.1 Einführung von Ausgabenbudgets oder Zugangsbarrieren	154
4.3.2 Auswirkungen von steigender Lebenserwartung und höherer Lebensqualität	157
4.4 Exkurs: Gentechnologie	159
4.4.1 Somatische Gentherapie	159
4.4.2 Genetisch modifizierte Nutztiere	162
5 Schlußbetrachtung	164
6 Glossar	171
7 Literatur	177
7.1 Zitierte Literatur	177
7.2 Weiterführende Literatur	184
8 Anhang: Liste der Expertenbefragung	201

Netzwerkverzeichnis

Netzwerk 1: Positiver Regelkreis	44
Netzwerk 2: Negativer Regelkreis	45
Netzwerk 3: Vereinfachte Darstellung des Plasmamarktes	58
Netzwerk 4: Die Teilsysteme des Plasmamanagementmodells	63
Netzwerk 5: Plasmamanagement - Das System im Überblick	66
Netzwerk 6: Verbot von Plasma-Importen	137
Netzwerk 7: Förderung des inländischen Plasmaaufkommens	140
Netzwerk 8: Importverbot von Plasmaprodukten	145
Netzwerk 9: Auswirkungen von rekombinatem Faktor VIIIr auf den Plasmamarkt	147
Netzwerk 10: Auswirkungen rekombinanten Albumins auf den Plasmamarkt	149
Netzwerk 11: Auswirkungen von Versorgungslücken bei Faktor VIIIr	151
Netzwerk 12: Steigende Sicherheitsanforderungen	153
Netzwerk 13: Einführung von Ausgabenbudgets	155
Netzwerk 14: Steigende Lebenserwartung und Lebensqualität	158
Netzwerk 15: Auswirkungen der somatischen Gentherapie	161

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Multiple Zukunft	52
Abbildung 2: Fraktionierung als Kuppelproduktion	59
Abbildung 3: Plasmaangebot	67
Abbildung 4: Beeinflussung der Ausbeute durch Lagerung	69
Abbildung 5: Qualitative Aspekte der Plasmaaufbringung	71
Abbildung 6: Source Plasma	73
Abbildung 7: Recovered Plasma	75
Abbildung 8: Quarantäne Plasma	78
Abbildung 9: Leistungsaustausch	81
Abbildung 10: Erhöhte Sicherheitsreserve durch look-back bei Mehrfachspendern	87
Abbildung 11: Zusammenhang zwischen Erstspenderzahl und Produktpreis	89
Abbildung 12: Spenderakzeptanz	91
Abbildung 13: Verwertungsmöglichkeiten des menschlichen Plasmas.	97
Abbildung 14: Der Herstellungsprozeß - Von der Plasmaspende bis zum Plasmaprodukt	99
Abbildung 15: Schematische Darstellung der Entwicklung virusreduzierender Herstellungsschritte	105
Abbildung 16: Auswirkungen von virusreduzierenden Herstellungsschritten	106
Abbildung 17: Angebot von Faktor VIIIr	109
Abbildung 18: Internationale Beziehungen	111
Abbildung 19: Abgeleitete Nachfrage nach Plasma	117
Abbildung 20: Auswirkungen von Produkt- und Prozeßinnovationen auf die Plasmanachfrage	128
Abbildung 21: Einflußfaktoren der Substitutionstherapie	130

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgewählte Faktoren der Selbstversorgung	35
Tabelle 2: Methodenvergleich quantitativer Prognosemodelle und Szenario-Technik	50
Tabelle 3: Häufigkeit und Menge von Plasmapherese- und Blutspenden	76
Tabelle 4: Epidemiologie von Einfach- und Mehrfachspendern in Deutschland, 1995	84
Tabelle 5: Produktionskosten im Vergleich zwischen Deutschland und USA, 1994	94
Tabelle 6: Überblick zum Virusnachweis im Ausgangsmaterial	101
Tabelle 7: Im- und Exporte von Plasma und Plasmaprodukten, 1995	113
Tabelle 8: Klinische Anwendungsgebiete ausgewählter Plasmaprodukte	119
Tabelle 9: Abgeleitete Plasmanachfrage im Jahr 1995	120
Tabelle 10: Verbräuche und Ausgaben für Faktor VIII-Präparate - ausgewählte Beispielrechnungen	124

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Aquired Immune Deficiency Syndrom
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
ca.	cirka
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
d.h.	das heißt
DHG	Deutsche Hämophilie Gesellschaft
DM	Deutsche Mark
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
EG	Europäische Gemeinschaft
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
Faktor IIIr	rekombinanter Faktor III
FDA	Food and Drug Administration (siehe auch Glossar)
FFP	Fresh Frozen Plasma (siehe auch Glossar)
g	Gramm
GMP	Good Manufacturing Practice
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
I.U.	International Unit(s)/Internationale Einheit(en)
IG IV	Immunglobulin, intravenös (siehe auch Glossar)
kg	Kilogramm
l Pl.	Liter Plasma
mg	Milligramm
min.	mindestens
Mio.	Millionen
ml	Milliliter

PCR	Polymerase-Chain-Reaction (siehe auch Glossar)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PPSB	Prothrombinkomplex
USA	United States of America/Vereinigte Staaten von Amerika
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization/Welt Gesundheits Organisation
z.B.	zum Beispiel

Vorbemerkung

Die vorliegende Arbeit ist vor dem Hintergrund begonnen worden, daß die Mehrzahl der veröffentlichten Arbeiten zur Versorgung mit Blut und Blutkomponenten sowie mit Plasma und Plasmaprodukten aus methodischer Sicht dahingehend keine hinreichend befriedigenden Ergebnisse liefern konnten, weil einer Systembetrachtung kein Raum gegeben wurde. Rein quantitative Analysen konnten bisher den Anforderungen in dieser Diskussion nicht standhalten. Je nach Auftraggeber und Kernaussage der Untersuchung wurden die vorliegenden Arbeiten häufig zur Stützung einer bestimmten Position betrachtet, ohne die Vielfalt der Beteiligten mit ihren unterschiedlichen Interessenlagen, wie Marktmacht, Gewinnmaximierung oder optimaler Therapiestandard in einem System darzustellen.

In diesem Sinne ist der Ausgangspunkt dieser Arbeit das Fehlen der Darstellung des Systems, in dem die Entscheidungsträger agieren und sich zurechtfinden müssen. So wurde von Entscheidungsträgern immer wieder der Wunsch geäußert, bereits im Vorfeld von Entscheidungen mögliche Auswirkungen von Handlungsalternativen - nach dem Motto „Was wäre wenn ...“ - antizipieren zu können. Es fehlte also eine Darstellung die Hinweise darauf gibt, wie sich das System verändert, wenn an einer bestimmten Stelle eingegriffen wird.

Durch die systemische Durchdringung des Themenkomplexes ist mit dieser Arbeit die Grundlage dafür geschaffen worden, Wirkungszusammenhänge sowohl auf der Makro- als auch auf der Mikroebene darstellen zu können sowie mit Hilfe der Szenario-Technik in die Zukunft zu schauen. Hierbei wurde besonderer Wert auf die graphische Aufbereitung der einzelnen Themengebiete gelegt. Die jeweiligen Kernbereiche werden dadurch sofort offenbar. Gleichzeitig ermöglicht diese Art der Darstellung, die komplexen Zusammenhänge strukturiert, übersichtlich und knapp darzustellen. Im Rahmen der graphischen Darstellungen wird zwischen Abbildung im Sinne von Übersicht und Netzwerk im Sinne von Regelkreis unterschieden. Auf weitere Kategorien graphischer Darstellung wird verzichtet, um die Übersichtlichkeit der Arbeit nicht zu verwischen. Diese Vorgehensweise ermöglicht eine unterschiedliche Akzentuierung insbesondere im Hinblick auf die Analyse und die Szenarien.

Zum guten Verständnis der Zusammenhänge wurde besonderer Wert gelegt auf eine gute Lesbarkeit des Textes. Das Benutzen von Fachausdrücken vermeidet hierbei Mißverständnisse und ist für eine kurze und präzise Ausdrucksweise hilfreich. Aufgrund der interdisziplinären und recht speziellen Thematik werden medizinische beziehungsweise transfusionsmedizinische Fachausdrücke in der Regel beim erstmaligen Gebrauch erklärt. Ergänzend finden sich zahlreiche themenspezifische Erklärungen im Glossar in Abschnitt 6.

Die Aufarbeitung dieses Themenkomplexes im Rahmen einer Systemanalyse ist vor dem Hintergrund der nicht unproblematischen Informationsbeschaffung, insbesondere hinsichtlich der Akquisition von Zahlenmaterial, die methodische Alternative zu den bekannten Veröffentlichungen und damit letztendlich die logische Konsequenz aus den vorliegenden Untersuchungen und Berichten. Durch die systemische Betrachtung werden folgenschwere methodische Probleme, die bei herkömmlichen Untersuchungen bereits im Rahmen der Erhebung von Informationen auftreten, von vornherein umgangen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung von Wirkungsmechanismen in einem System und nicht die vermeintlich genaue Bezifferung von Strom- oder Bestandsgrößen.

Zusammenfassung

Seit den 80er Jahren wird eine intensive Diskussion über die Sicherheitsanforderungen geführt, die die Übertragung von Infektionskrankheiten - insbesondere vor dem Hintergrund der Therapie der Hämophilie - für die Patienten ausschließen können. Die Europäische Kommission hat mit der EG-Richtlinie 89/381 vom 14. Juni 1989 zur Festlegung besonderer Vorschriften für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma festgelegt, daß die Mitgliedstaaten die sachdienlichen Maßnahmen treffen, damit Selbstversorgung gefördert wird.

Entscheidend für die Aussagekraft einer Untersuchung und Analyse ist die Gewinnung objektiver Daten und Informationen. Die dürftige Datenlage zur Problemstellung erfordert einen nicht-klassischen Problemlösungsprozeß. Deshalb orientiert sich die vorliegende Arbeit unter methodischen Gesichtspunkten an modernen Vertretern des ganzheitlichen Problemlösens. Der Ansatz einer systemischen Analyse in Kombination mit der Entwicklung von Szenarien im Sinne von Handlungsalternativen ermöglicht der hier vorliegenden Arbeit, den Themenbereich Plasmamanagement vor dem Hintergrund der Selbstversorgungsdebatte qualitativ anders zu betrachten, als dies bisher geschehen ist. Durch die Analyse von Wirkungszusammenhängen im System wurde die Basis dafür geschaffen, die Wirkungsweise potentieller Handlungsalternativen zu untersuchen, wobei die Wirkungsrichtung im Vordergrund der Analyse steht.

In Kenntnis der Produktionstechnologie von Plasmaprodukten - Kuppelproduktion - ist eine Herausforderung an das Plasmamanagement, wie auf relative Knappheiten der zukünftigen und neuen Driving Force(es) reagiert werden kann, wobei darauf hingewiesen sei, daß es Selbstversorgung per se nicht gibt oder geben kann. Selbstversorgung ist immer auf ein bestimmtes Produkt zu beziehen. Ist erst einmal Selbstversorgung für Faktor VIII erreicht, wird ein anderes Plasmaprodukt aus dem Stream of Products zur Driving Force werden.

In dem Spannungsfeld zwischen Therapiestandard und Selbstversorgung wird eine einzige Handlungsalternative nicht zu einer pareto-optimalen Lösung führen, weil entweder das Ziel der Selbstversorgung verletzt oder die Therapieziele nicht erreicht würden.

Summarium

Hintergrund und Problemaufriß

Es gibt historische Hinweise, daß seit dem Altertum der Transfusionsgedanke Eingang in Mythologie beziehungsweise die medizinischen Praktiken gefunden hat. Der medizinische Fortschritt nach dem 2. Weltkrieg hat zu der Erkenntnis geführt, daß es sinnvoller sei, dem Patienten statt des Vollblutes nur jene Blutkomponente zu verabreichen, die er physiologisch benötigt. Die anderen Komponenten können somit anderen Patienten zu Gute kommen. Bei gleichem Spendevolumen können somit mehr Patienten zielgerichtet therapiert werden. Durch diese Komponententheorie beziehungsweise -therapie wird mit der Ressource Blut insgesamt sparsamer umgegangen. Trotz der effizienteren Verwendung des Rohstoffes Blut ist aufgrund des medizinischen Fortschritts die Nachfrage nach Blut und Blutkomponenten, d.h. nach Blut und seinen Bestandteilen, sowie Plasma und Plasmaprodukten enorm gestiegen. Einzig die transfusionsbedingte Übertragung von Krankheitserregern, wie Hepatitis oder HIV, machte der Medizin fortan zu schaffen und fand in den sogenannten AIDS-Skandalen in den 90er Jahren ihren Höhepunkt.

Seit dem Einzug der Komponententherapie hat eine nach Produktgruppen gegliederte Spezialisierung zu einer Zweiteilung des Transfusionswesens geführt: Das „traditionelle“ Blutspendewesen einerseits und der Bereich Plasma und Plasmaprodukte andererseits, dem die Aktivitäten zuzuordnen sind, die mit der Aufbringung von Plasma sowie der industriellen Herstellung von Plasmaprodukten und deren Vermarktung verbunden sind. Der Ausgangspunkt dieser marktlichen Zweiteilung ist die durch die Industrie entwickelte und eingeführte Plasmapherese in den 50er Jahren gewesen.

Die Fraktionierung, das heißt die Zerlegung des Plasmas in seine Eiweißstoffe, begann bereits vor ca. 100 Jahren. Durch den Fortschritt der modernen Eiweißchemie können heute mehr als 120 Eiweißstoffe aus menschlichem Plasma isoliert und chemisch-physikalisch charakterisiert werden. Gemeinsam ist allen Fraktionierungsverfahren der Kuppelproduktionsprozeß, das heißt in einem Produktionsgang werden mehrere Produkte (Plasmaderivate beziehungsweise Plasmaprodukte) gleichzeitig produziert.

Die Entwicklung der Nachfrage nach Plasmaprodukten, bedingt durch neue Plasmaprodukte für neue Indikationen sowie durch steigenden Therapiestandard, war und ist größer als das Angebot bestimmter Plasmaprodukte, wodurch ein reger internationaler Handel mit Plasma und Plasmaprodukten stimuliert wurde und wird (vgl. 3.3.4).

Unter dem Aspekt der Sicherheit wird seit den 80er Jahren eine intensive Diskussion über die Sicherheitsanforderungen geführt, die die Übertragung von Infektionskrankheiten - insbesondere vor dem Hintergrund der Therapie der Hämophilie - für die Patienten ausschließen können. Die Europäische Kommission hat mit der EG-Richtlinie 89/381 vom 14. Juni 1989 zur Festlegung besonderer Vorschriften für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma festgelegt, daß die Mitgliedstaaten die sachdienlichen Maßnahmen treffen, damit Selbstversorgung gefördert wird. Der Selbstversorgungsgedanke wird durch zahlreiche Initiativen auf nationaler und europäischer Ebene bis heute gefordert und gefördert.

Selbstversorgung beschreibt in diesem Kontext ganz allgemein die Importabhängigkeit beziehungsweise -unabhängigkeit eines Landes oder einer Region von Blut und Blutkomponenten sowie Plasma und Plasmaprodukten. Aufbringung, Produktion und Angebot sowie Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten sind elementare Determinanten des Plasmamarktes, die interdependent miteinander verflochten sind. Hinsichtlich der Importe von Plasma und Plasmaprodukten ist grundsätzlich anzumerken, daß die Importe ein Bestandteil des Gesamtangebotes sind. Vor dem Hintergrund eines Selbstversorgungsmodells sind die Importe eine Saldierungsgröße, weil sie die Nachfrage decken, die durch das Inland nicht befriedigt werden kann.

Methodische Aspekte

Entscheidend für die Aussagekraft einer Untersuchung und Analyse ist die Gewinnung objektiver Daten und Informationen. Diese Anforderung ist zugleich Hauptaufgabe und Hauptproblem. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, daß die Datenhalter im Wettbewerb zueinander stehen. Der Themenkomplex Plasmamanagement vor dem Hintergrund der Selbstversorgungsdebatte ist sensibel und berührt unterschiedliche Interessenlagen. Deshalb sind objektive und vollständige Daten im Hinblick auf die

Faktoren der Selbstversorgung sowie bezüglich sensibler unternehmensinterner Daten z.T. nicht von jedem Datenhalter verfügbar; eine diesbezügliche, spezielle Gesundheitsberichterstattung existiert für Deutschland nicht. Die dürftige Datenlage zur Problemstellung erfordert einen nicht-klassischen Problemlösungsprozeß. Deshalb orientiert sich die vorliegende Arbeit unter methodischen Gesichtspunkten an modernen Vertretern des ganzheitlichen Problemlösens, wie ULRICH (1968), GOMEZ/PROBST (1987), ULRICH/PROBST (1988) und VESTER (1990). In Anlehnung an die Wegbereiter des ganzheitlichen Problemlösens, kommt eine Netzwerktechnik zum Einsatz. Die verwendete Netzwerkmethodik dient dazu, „...Probleme besser erfassen und strukturieren zu können und auf dieser Grundlage Lösungsmuster erkennbar zu machen, die einer komplexen Problemstellung meist besser gerecht werden als vielleicht präzise anmutende Formeln und Rezepte auf der Basis einiger weniger Determinanten“ (STUDER, 1996). Auf das Plasmamanagement bezogen bedeutet eine systemische Darstellung mit der Netzwerkmethodik, daß die Teile Plasmaaufbringung und Plasmaangebot, Produktion und Angebot von Plasmaprodukten sowie Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten das System „Plasmamarkt“ beschreiben. Weil diese Teile über Aspekte wie Sicherheit, Kosten und Preis sowie Menge miteinander verbunden sind, wirken sie aufeinander ein und charakterisieren das Ganze, das System. Die vorliegenden Untersuchungen zur Selbstversorgung und damit zur Problematik des Plasmamanagements (zum Beispiel: BÜCHNER, 1993; DELANEY, 1995; KYBURG/SCHÄDLICH, 1993) unterstützen die These, daß genaue quantitative Prognosen in komplexen (sozialen) Systemen nicht oder nur sehr schwierig möglich sind. Zur Überwindung der beschriebenen methodischen Probleme erscheint es daher sinnvoller, ein umfassendes, ganzheitliches Bild zukünftiger Verhaltensmöglichkeiten oder Szenarien zu erhalten, als mittels eines detaillierten Ausschnitts „falsche“ Aussagen zu erhalten (GOMEZ/PROBST, 1987).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist im Sinne einer Systemuntersuchung die Vernetztheit der verschiedenen Aspekte des Plasmamarktes (vgl. Tabelle 1) zu analysieren. Die Gliederung der vorliegenden Arbeit unterstützt das Verständnis und die Nachvollziehbarkeit der komplexen Thematik. Der Systemansatz als Entscheidungshilfe sieht nach VESTER (1990) als wichtiges Element vor, aus dem System herauszuspringen, um

mit einem gewissen Abstand die Dinge beziehungsweise das System von außen betrachten zu können.

Die Systemanalyse

Der erste Schritt der Systemanalyse ist die Beschreibung des Gesamtsystems mit dem Ziel, die Grenzen, Teile, Vorgänge, Tätigkeiten und Probleme des Systems in Form einer bildhaften Übersicht darzustellen (VESTER, 1990). Das Gesamtsystem setzt sich zusammen aus den Teilsystemen (vgl. Netzwerk 3) Plasmaaufbringung und Plasmaangebot, Produktion und Angebot von Plasmaprodukten sowie Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten. Diese Teilsysteme sind durch bestimmte grundsätzliche Wirkungsmechanismen so miteinander verbunden, daß sie durch Regelkreise dargestellt werden können.

Je nach Standpunkt des Betrachters kann mit der Analyse von unterschiedlichen Ausgangspunkten begonnen werden. Bei einer Fokussierung auf die Produktlinie „Plasmaprodukte“ bietet es sich an, diese Produktlinie von der Gewinnung des Plasmas über die Fraktionierung bis zur Anwendung am Patienten beziehungsweise die Nachfrage durch den Patienten zu verfolgen und zu analysieren. Es wäre durchaus auch eine nachfrageorientierte Analyse denkbar, bei der die Bedürfnisbefriedigung des Patienten den Fokus der Analyse bildet. In diesem Fall würde jedoch das Plasmamanagement nicht mehr im Vordergrund der Betrachtung stehen.

Die Identifizierung der Systemteile bedeutet gleichzeitig auch eine Eingrenzung des Systems beziehungsweise eine Ausgrenzung von Teilen der gesundheitlichen Versorgung im weiteren Sinne. Allein die Beschaffenheit des biologischen Rohstoffs „Plasma“ verbietet eine Analyse herkömmlicher Art und verlangt einen systemischen Analyseansatz, der auf die Besonderheiten hinsichtlich des Plasmamanagements abstellt. Die Grenzen des Systems werden ganz besonders auch durch die enge Indikationsstellung der Plasmaprodukte aufgezeigt, die wiederum im Zusammenhang mit dem Produktionsprozeß in Form einer Kuppelproduktion zu sehen ist. So ist es möglich, die Analyse von „Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten“ auf ein Plasmaprodukt - die sogenannte Driving Force - zu fokussieren.

Das Plasmaangebot in Deutschland setzt sich zusammen aus dem im Inland mittels Plasmapheresen (Source Plasma) und Blutentnahmen (Recovered Plasma) aufgebrauchten Plasma des Deutschen Roten Kreuzes, der Staatlich Kommunalen Blutspendedienste, der Industrie und der anderen Träger. Zur Deckung der Nachfrage nach hochwertigem Plasma, wird dieses Angebot ergänzt durch von der Industrie importiertes Plasma. Hierbei handelt es sich in der Regel um Source Plasma aus den USA. Von grundsätzlicher Wichtigkeit für die Qualität von Plasma sind verschiedene Faktoren. Die Qualität des Plasmas wirkt sich auf Quantität und Qualität der aus Plasma hergestellten Plasmaprodukte aus: Je höher die biologische Aktivität des Plasmas, desto höher die Ausbeute des pharmazeutischen (End-)Produktes. Maßnahmen zur Qualitätserhöhung konterkarieren das Aufkommen an Plasma. Die Gewinnung von Source Plasma mittels Plasmapherese ist die Methode der Wahl zur Gewinnung von Plasmen zur Weiterverarbeitung zu Arzneimitteln, weil es sich hierbei um Plasma höchster Qualität handelt und weil das maximale Spendevolumen pro Jahr und Spender 25 Liter Plasma statt 1-1,5 Liter Plasma bei Recovered Plasma beträgt. Dies wiederum bedeutet, daß für eine gegebene nachgefragte Menge Plasma ein Vielfaches an Blutspenden als an Plasmaspenden notwendig sind. Und damit werden ebenfalls mehr Spender benötigt, wodurch sich die Sicherheitsreserve verringert (vgl. Abschnitt 3.2.2.1.3).

Die Spender stellen aus verschiedenen Überlegungen heraus ein wesentliches Moment bei der Aufbringung von Plasma dar; denn sie sind die „Quelle“ des Plasmas. In der EG-Richtlinie 89/381/EWG vom 14. Juni 1989 zur Festlegung besonderer Vorschriften für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma hat der Rat der Europäischen Gemeinschaft in Artikel 3 Absatz 4 festgelegt, daß die Mitgliedstaaten die sachdienlichen Maßnahmen treffen, damit Selbstversorgung der Gemeinschaft mit menschlichem Blut und Plasma gefördert wird. Zu diesem Zweck sollen die Mitgliedstaaten die freiwillige und unentgeltliche Blut- und Plasmaspende ermutigen. Die Unterscheidung in bezahlte und unbezahlte Spender beziehungsweise Spenden ist in der vereinfachten Form nicht ausreichend. Es fehlen allgemeingültige und allgemein anerkannte Definitionen der Begriffe „unbezahlte“, „aufwandsentschädigte“ und „bezahlte“ Spende. Im Rahmen der Plasmaspende ist aus doppeltem Grund von hö-

heren Kosten seitens der Spender auszugehen: Der „Spender kommt zur Spende“ und die zulässige Spendefrequenz ist im Vergleich zum Blutspenden deutlich höher. Die Frage eines Leistungsaustausches zwischen Plasmaspender und Plasmaspendendienst drängt sich förmlich auf, um die Spendermotivation (vgl. Abschnitt 3.2.2.1.2) nicht zu konterkarieren. Aus Sicherheitsaspekten einerseits und aus ökonomischen Gründen andererseits ist es vorteilhaft, wenn die Spenderpopulation der Plasmaaufbringer sich aus möglichst vielen Mehrfach- beziehungsweise Dauerspendern zusammensetzt. Erstens werden bei Mehrfachspendern deutlich seltener Virusmarker im Hinblick auf HIV, HCV und HBV entdeckt (vgl. Tabelle 4) und zweitens sind die Untersuchungskosten für Erst- oder Einfachspender wesentlich höher als die Routineuntersuchungen für Mehrfachspender. Im Rahmen des Gesamtsystems (vgl. Abbildung 5) von der Spende bis zum Endprodukt wird die Virussicherheit durch Maßnahmen auf verschiedenen Stufen ermöglicht beziehungsweise angenähert: Spenderakzeptanz beziehungsweise Spenderscreenings, Spendenscreenings und Virusinaktivierungsschritte im Laufe der Fraktionierung. Maßnahmen der Spenderauswahl sind in der Regel erregerunspezifisch. Vielmehr soll durch die Regularien zur Spenderauswahl sowie durch die Spenderauswahl selbst bereits im Vorfeld der Spende sichergestellt werden, daß ungeeignete Spender von vornherein nicht zur Spende zugelassen werden. Ergänzend zum Spenderscreening, im Sinne einer zweiten Sicherheitsstufe, wird ein Spendenscreening durchgeführt. Hierunter werden spezifische Maßnahmen zur möglichst sensitiven Identifizierung infizierter Spenden verstanden, mit dem Ziel, infizierte Spenden zu verwerfen.

Mit der Aufbringung, dem Testen, der Verarbeitung, der Lagerung, der Verteilung und der Verwendung sowie mit der Forschung und Entwicklung sind - unabhängig vom jeweils angewandten Verfahren - erhebliche Kosten verbunden. Die Produktionskosten pro Liter Plasma betragen in Deutschland DM 220,- bis DM 280,-. Der Produktionskostenvorteil pro Liter Plasma gleicher Qualität beträgt für us-amerikanische Plasmaphereseeinrichtungen zwischen DM 100,- und DM 150,-. Selbstversorgung bedeutet auf jeden Fall höhere Kosten beziehungsweise Gesundheitsausgaben für Plasma durch Plasmapherese. Ohne die notwendige Kostenakzeptanz wird das Ziel der Selbstversorgung mit Plasma kaum zu erreichen sein.

Typisches Merkmal der Herstellung von Plasmaprodukten ist die Kuppelproduktion. Im Rahmen des Fraktionierungsprozesses werden aus einem Plasmapool verschiedene Plasmaprodukte hergestellt. Der quantitative Output der verschiedenen Plasmaprodukte steht dabei in einem festen Verhältnis zueinander. Bei allen Produkten biologischen Ursprungs besteht das Risiko einer viralen Kontamination. Eine einzige mit Erregern kontaminierte Spende kann den Plasmapool belasten (vgl. Abbildung 14). Von der Spenderselektion bis zum Fertigarzneimittel werden deshalb von den Herstellern unterschiedliche Sicherheitsprüfungen und Maßnahmen zur (vollständigen) Virusinaktivierung durchgeführt. Darüber hinaus werden die Einzelspenden beim Hersteller unter Quarantäne gehalten, um bei Bekanntwerden einer Infektion eines Spenders die bereits abgegebene Spende von der Weiterverarbeitung ausschließen zu können. (vgl. Abbildung 14) Aber zusätzlicher Sicherheitsgewinn kann grundsätzlich zu geringerer Verfügbarkeit von Plasmaprodukten, zu Unverträglichkeitsreaktionen, thromboembolischen Komplikationen und insbesondere zu Inhibitorbildung führen. Diese unerwünschten Wirkungen würden sich wiederum negativ auf die medizinischen Outcomes und die Lebensqualität und wegen einer Verknappung des Angebotes darüber hinaus preissteigernd auswirken (SEITZ, 1997; IMMUNO, 1996).

Fortschritte in der Biotechnologie sowie die erfolgreiche Klonierung des Gens für Faktor VIII führten bereits Anfang der 90er Jahre zur Marktreife eines gentechnisch hergestellten beziehungsweise rekombinanten Faktor VIIIr Produktes. Damit bestand erstmals die Möglichkeit, Faktor VIII unmittelbar unabhängig vom begrenzt verfügbaren und damit knappen und wertvollen Rohstoff Plasma (in unbegrenzter Menge) herzustellen. Die Produktion eines gentechnisch hergestellten Faktor VIIIr Präparates ist jedoch mittelbar von Humanplasma abhängig, weil nach wie vor das Plasmaprodukt Albumin als Stabilisator benötigt wird. Mit steigender Produktion von Faktor VIIIr steigt die Nachfrage nach Albumin und damit die Nachfrage nach Plasma. Unter der Annahme, daß Albumin als Stabilisator virus- beziehungsweise erregerefrei ist, entfällt theoretisch das Risiko der Übertragung von im Blut von Menschen vorkommenden Pathogenen, so daß die Möglichkeit bisher bekannter Virusübertragungen nicht mehr zu erwarten ist. Dem hohem Sicherheitsbedürfnis wird damit Rechnung getragen. (vgl. Abbildung 17)

Das Angebot an Plasma in Deutschland setzt sich grundsätzlich aus inländischem und importiertem Plasma verschiedener Qualitäten zusammen. Ein wesentlicher Grund, Plasma zu importieren, liegt in der Versorgungslücke mit Plasma in der Höhe von jährlich rund 400 000 Litern (JOHANNSEN, 1994). Das Plasmaprodukteangebot resultiert aus im Inland fraktioniertem inländischem und importiertem Plasma, aus im Ausland fraktioniertem inländischem Plasma sowie aus importierten Plasmaprodukten, die aus ausländischem Plasma hergestellt sind (KYBURG/SCHÄDLICH, 1993). Inländisches Plasma wird also sowohl für Fraktionierung im Inland als auch für Fraktionierung im Ausland verwendet. Darüber hinaus findet Plasma als FFP Verwendung zu Transfusionszwecken. Im- und Exporte von Plasma und Plasmaprodukten sind wesentliche Charakteristika des Plasmamarktes in Deutschland. Die realen Zusammenhänge komplizieren sich durch die manigfaltigen internationalen Beziehungen: Sowohl der Rohstoff Plasma als auch die Plasmaprodukte werden nach Deutschland importiert und aus Deutschland exportiert. Genaue Zuordnungen sind somit nicht möglich.

Rekombinante Faktor VIII Präparate als Ersatz beziehungsweise Ergänzung für Plasmaprodukte werden zur Zeit nicht in Deutschland hergestellt und müssen somit importiert werden. Eine geringere Importabhängigkeit wäre erst erreicht, wenn auch rekombinante Produkte in Deutschland hergestellt würden.

Das (Miß-)Verhältnis von Angebot an Plasma zur Fraktionierung und Nachfrage nach Plasmaprodukten führt vor dem Hintergrund der Kuppelproduktion dazu, daß Immunglobuline, Albumin, und Faktor VIII die Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung steuern. Die Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung richtet sich nach der Nachfrage nach diesen Plasmaprodukten. In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise darauf, daß Faktor VIII die Driving Force war und ist (zum Beispiel BÜCHNER, 1993; DELANEY, 1995; KYBURG/SCHÄDLICH, 1993). Gleichzeitig wird seit einiger Zeit darauf hingewiesen, daß Faktor VIII durch Albumin oder Immunglobuline als Driving Force abgelöst werden wird. Der Zeitpunkt, ab wann ein anderes Plasmaprodukt als Faktor VIII die Rolle der Driving Force übernehmen wird, hängt im wesentlichen von den Faktoren ab, die das Therapieverhalten bestimmen, von der Einführung neuer Produkte sowie von neuen Indikationen.

Trotz der großen Vielfalt an Plasmaprodukten (vgl. Abbildung 13) wurde die abgeleitete Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung bisher von einem einzigen Plasmaprodukt - Faktor VIII - bestimmt (vgl. Abschnitt 3.4.1.2), das in der Hämophilietherapie Verwendung findet. Hämophilie ist eine sehr selten vorkommende Störung der plasmatischen Gerinnung, die bei einem Faktor VIII Verbrauch pro Jahr in Deutschland von 260 Mio. I.U. einen Plasmabedarf in Höhe von 1,2 bis 1,7 Mio. Litern Plasma generiert. Unter der Annahme, daß Faktor VIII und Albumin zukünftig verstärkt durch rekombinante Produkte ersetzt werden (vgl. Abschnitt 3.3.2.2) sowie vor dem Hintergrund der vorliegenden Modellrechnungen (REMIT, 1994), werden längerfristig mit großer Wahrscheinlichkeit Immunglobuline zur Driving Force werden.

Der Beginn der Behandlung von Hämophilen mittels Bluttransfusionen geht zurück auf die erste Hälfte des 19. Jahrhunderts. Eine effektivere Substitutionstherapie bei Hämophilen begann in den 60er Jahren mit Kryopräzipitaten und in den 70er Jahren dieses Jahrhunderts mit Plasmaprodukten. So konnte die Lebenserwartung der Hämophilen durch den Einsatz von konzentrierten Plasmafraktionen der Lebenserwartung von Nicht-Hämophilen bis Mitte der 80er Jahre nahezu angeglichen werden (KYBURG/SCHÄDLICH, 1993). In den Consensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland sind der Status der Hämophiliebehandlung und wünschenswerte Empfehlungen zusammengefaßt worden. Die Ziele der Hämophiliebehandlung sind demnach (ARBEITSGRUPPE „HÄMOPHILIEBEHANDLUNG“ DER GESELLSCHAFT FÜR THROMBOSE UND HÄMOSTASEFORSCHUNG (GTH) UND ÄRZTLICHER BEIRAT DER DEUTSCHEN HÄMOPHILIE GESELLSCHAFT (DHG), 1993): Verhütung der Blutungen, die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden, die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen sowie die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben. Diese Therapieziele sowie insbesondere deren Umsetzung in die Praxis beeinflussen in erheblichem Maße die Nachfrage nach Plasmaprodukten und sind darüber hinaus von besonderer sozioökonomischer Bedeutung: Die Verhütung von Blutungen wird als Grundlage zur Vermeidung von Komplikationen und Folgeschäden angesehen. Sollten Blutungen, Komplikationen und/oder Folgeschäden auftreten, sind diese zur Erhaltung beziehungsweise Wiederherstellung der Gelenkfunktionen zu behandeln. Die Erhal-

tung und Wiederherstellung der Gelenkfunktionen ist die Grundlage für die Integration der Hämophilen in ein normales soziales Leben. Die Hämophiliebehandlung zielt demnach darauf ab, durch Prävention von Blutungen beziehungsweise adäquater Therapie von Blutungen, Komplikationen und Folgeschäden, die Patienten vor einem eingeschränkten beziehungsweise behinderten Leben zu bewahren.

Seit den 90 er Jahren besteht die Möglichkeit, den Gerinnungsfaktor VIII gentechnologisch im industriellen Maßstab herzustellen (vgl. Abschnitt 3.3.2.2) und erfolgreich im Rahmen der Therapie von Hämophilie A einzusetzen. Prinzipiell sind zwei Gründe anzuführen, die Faktor VIIIr zu einem präferierten Produkt machen (SCHRAMM, 1996) und die Nachfrage nach Faktor VIIIr nachhaltig stimulieren werden: Die Virussicherheit von Faktor VIIIr ist virusinaktivierten und getesteten Faktor VIII aus Plasma gleichzusetzen und Faktor VIIIr ist offensichtlich unbeschränkt verfügbar. Unter dem Gesichtspunkt der Selbstversorgung wäre sicherlich die Problematik der totalen Importabhängigkeit hinsichtlich Faktor VIIIr zu diskutieren, die bei Plasmaprodukten in dieser ausgeprägten Art nicht gegeben ist. Letztlich besteht auch bei der Produktion von Faktor VIIIr die Möglichkeit, daß Komplikationen auftreten können (BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT, 1997), weil nach wie vor plasmatisches Albumin als Stabilisator verwendet wird. Auch hinsichtlich der Applikation von Faktor VIIIr bestehen ähnliche Potentiale von unerwünschten Nebenwirkungen, wie etwa die Bildung von Inhibitoren.

Handlungsalternativen als Teilszenarien

Die Systemuntersuchung als Ganzes zielt insbesondere darauf ab zu analysieren, wie das System auf exogene Ereignisse reagiert. Durch das systemische und zielorientierte Hinterfragen von praxis- beziehungsweise politikrelevanten Handlungsalternativen im Rahmen von Szenarien wird die Systemanalyse zur Entscheidungshilfe. Die ausgewählten Szenarien sind bereits heute von besonderer Relevanz für die weitere Entwicklung des Plasmamarktes. Das gesundheitspolitische Problem (für Deutschland und andere europäische Staaten) berührt medizinische und ethische sowie ökonomische Aspekte und läßt sich folgendermaßen charakterisieren: Es besteht bei gegebenem Therapiestandard und bei gegebenem Plas-

maufkommen eine Versorgungslücke mit Plasma, d.h. der Therapiestandard in Deutschland kann nur durch Plasmainporte aufrecht erhalten werden. Die Versorgungslücke wird durch Plasmainporte geschlossen. Sicherheitsbedenken und ethische Beweggründe haben in der Vergangenheit zur Forderung nach Importverboten geführt, die auf europäischer Ebene unterstützt werden.

Ein Importstopp von Plasma würde auf Grund der Ausgangslage grundsätzlich einen gesundheitspolitischen Zielkonflikt implizieren: Gesundheitliche Versorgung auf hohem Niveau (Therapiestandard) und hohe Lebensqualität der Patienten einerseits sowie Selbstversorgung andererseits. Ein Ansatz zur Auflösung des Zielkonfliktes - hoher Therapiestandard einerseits und angestrebte Selbstversorgung andererseits - ist darin zu sehen, die durch Importverbote fehlenden 400 000 Liter Plasma durch ein höheres inländisches Plasmaaufkommen zu kompensieren, wobei darauf hinzuweisen ist, daß für die Herstellung bestimmter Immunglobuline spezielle Plasmen in Höhe von ca. 100 000 Litern (vgl. BUNDESREGIERUNG DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND, 1997) benötigt werden, die vor dem Hintergrund der rechtlichen Rahmenbedingungen in Deutschland in absehbarer Zeit nach wie vor importiert werden müssen.

Auf nationaler Ebene, zum Beispiel in Deutschland und Schweden, und auf europäischer Ebene laufen zur Zeit verschiedene Initiativen zur Erhöhung des inländischen Plasmaaufkommens (SWEDISH NATIONAL WORKING GROUP ON BLOOD SELF-SUFFICIENCY, 1997; BUNDESREGIERUNG DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND, 1997). Es wird grundsätzlich vorgeschlagen, das Spendevolumen zu erhöhen, um dem Ziel der Selbstversorgung bei zumindest gleichem Therapiestandard näher zu kommen. Dieses Ziel kann mit unterschiedlichen Methoden erreicht werden: (1) Erhöhung des maximalen Spendevolumens: Hierbei ist zu unterscheiden zwischen dem maximalen Spendevolumen pro Spende und Spender, der höchstmöglichen Spendefrequenz sowie dem maximalen Spendevolumen pro Spender und Jahr. (2) Vergrößerung der Spenderpopulation: Wichtigste Ansatzpunkte sind hierbei die Rekrutierung von Dauerspendern und die Gewährung von Sicherheitsansprüchen (vgl. 3.2.2.1).

Die quantitativ wichtigsten Plasmaprodukte - Faktor VIII, Albumin und IG IV - werden in nicht unerheblichem Maße nach Deutschland importiert

und in Deutschland nachgefragt und verwendet (vgl. Tabelle 7 und Tabelle 9). Ein Importverbot für Plasmaprodukte führte ceteris paribus dazu, daß das Angebot der Plasmaprodukte geringer würde. Als Konsequenz stünden weniger Plasmaprodukte für therapeutische Zwecke zur Verfügung. Den zu erwartenden Negativwirkungen eines Importverbotes für Plasmaprodukte könnte gegebenenfalls durch unterschiedliche Instrumente gegengesteuert werden, wie Reduktion der Exporte, Konzentration auf „optimal use“, Förderung von Innovationen und Erhöhung des inländischen Plasmaaufkommens und der inländischen Produktion von Plasmaprodukten.

Die Einführung von Faktor VIIIr führt auf den ersten Blick zu einer proportionalen Verdrängung von aus Plasma hergestelltem Faktor VIII. Genaue Marktbeobachtungen zeigen jedoch, daß das Gesamtangebot an Faktor VIII - Faktor VIII aus Plasma und Faktor VIIIr - in der Europäischen Union und in Deutschland in den vergangenen Jahren gestiegen ist (HANSEN, 1997; DELANEY, 1995). Das Angebot an aus Plasma hergestelltem Faktor VIII sinkt nicht proportional zum steigenden Angebot an Faktor VIIIr. Neben reinen substitutiven Effekten sind demnach auch additive Effekte im Sinne einer zumindest quantitativ besseren Versorgung der Patienten zu beobachten.

Da Faktor VIII bisher als Driving Force für die Plasmanachfrage anzusehen war und somit den Engpaßfaktor determinierte, wurde ein Großteil der Produktionskosten durch Faktor VIII gedeckt. Verliert nun Faktor VIII seine Position als Driving Force, sind ein Großteil der Produktionskosten, auf die anderen im Rahmen der Kuppelproduktion hergestellten Plasmaprodukte, insbesondere Albumin und andere zukünftige Driving Forces, umzulegen. Faktor VIII wird unter dem Gesichtspunkt von Produktionskosten als Kostenträger in den Hintergrund treten und andere Produkte, wie etwa Albumin und Immunglobuline, werden sich, bei nahezu gleichem Verarbeitungsvolumen an Plasma, entsprechend verteuern (SZUCS/SCHRAMM, 1996).

Versorgungsengpässe bei Faktor VIIIr - Importstop und Sicherheitsprobleme - führen grundsätzlich zu einer Verknappung des Angebotes und damit zu einem Nachfrageüberhang. Dieser könnte wiederum durch ein Absenken des Therapiestandards oder durch eine erhöhte Nachfrage

nach Plasmaprodukten kompensiert werden. Die hiermit verbundenen Fragen sind jedoch, ob eventuell ein zeitlich begrenztes Absenken des Therapiestandards durchsetzbar, ob eine kurzfristige Umstellung von einem rekombinanten Faktor VIIIr Präparat auf ein Plasmaprodukt für den Patienten verträglich wäre und ob die Produktion von dem Plasmaprodukt Faktor VIII kurzfristig auf ein solches Niveau hochgefahren werden könnte, daß es nicht zu Versorgungsengpässen kommen würde.

Die Sicherheit des Patienten hat in der gesundheitlichen Versorgung in Deutschland genauso wie in anderen hochentwickelten Ländern eine herausragende Bedeutung. Steigenden Sicherheitsanforderungen kann durch Maßnahmen im Rahmen des Plasmaaufkommens und der Produktion von Plasmaprodukten Rechnung getragen werden. Spenderselektion und virusreduzierende Herstellung beziehungsweise Fraktionierung sind die grundsätzlichen Reaktionsmöglichkeiten auf sich ändernde Sicherheitsanforderungen an Plasma und Plasmaprodukte. Sowohl auf der Aufbringungsseite als auch auf der Produktionsseite sind durch steigende Sicherheitsanforderungen mittelbar und unmittelbar steigende Produktionskosten und damit Gesundheitsausgaben zu erwarten. Der höhere Sicherheitsgewinn wird den steigenden Gesundheitsausgaben allerdings entgegenwirken.

In Zeiten knapper finanzieller Ressourcen werden Sparpotentiale in der gesundheitlichen Versorgung in allen Bereichen der Organisation und der Finanzierungsmodalitäten vermutet. Eine Möglichkeit Ausgaben zu sparen könnte darin bestehen, bestimmte Indikationen oder Leistungen aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung auszuschließen oder zu budgetieren. Die Einführung von Ausgabenbudgets würde in diesem Sinne unmittelbar über eine sinkende Arzneimittelnachfrage zu ebenfalls sinkenden Gesundheitsausgaben führen. Mittelbar führten sie gleichzeitig über schlechtere medizinische Outcomes zu steigenden Gesundheitsausgaben. Die mittelbaren Wirkungsmechanismen konterkarieren demnach die unmittelbaren Wirkungsmechanismen.

Steigende Lebenserwartung und zunehmende Lebensqualität sind die Hauptziele der Therapie von chronisch Kranken im allgemeinen und gleichsam das Ergebnis der zielgerichteten Therapie von Hämophilen im besonderen. Es handelt sich bei der Analyse von steigender Lebenser-

wartung und höherer Lebensqualität also nicht um ein Szenario im Sinne einer Handlungsalternative (vgl. Abschnitt 3.4.2.1.1). Die Lebenserwartung von Hämophilen in Schweden und anderen medizinisch hoch entwickelten Ländern hat sich insbesondere seit den 70er Jahren der durchschnittlichen Lebenserwartung der Bevölkerung weitestgehend angenähert (SCHRAMM, 1993). Die Prognose der Zahl der Hämophilen hängt wesentlich vom Therapiestandard ab, wobei der Verbrauch und die Qualität der Faktorpräparate entscheidende Indikatoren darstellen: Je höher der Therapiestandard im Rahmen der Hämophiliebehandlung, das heißt je höher der Verbrauch und je reiner die Präparate, desto stärker wird die Lebenserwartung der Hämophilen sich der Lebenserwartung der übrigen Bevölkerung anpassen und die Zahl der Hämophilen wird ebenfalls zunehmen. Dies wird wiederum zu einem steigenden Verbrauch von Faktorpräparaten führen. Die beiden gewünschten Therapieziele „hohe Lebenserwartung“ und „hohe Lebensqualität“ sind nur im Rahmen eines relativ hohen Therapiestandards erreichbar und sind in sehr engem Zusammenhang mit hohen Faktorenverbräuchen zu sehen. Die Therapieziele setzen demnach eine Akzeptanz hoher Gesundheitsausgaben voraus.

In den vergangenen Jahren ist bemerkenswerter Fortschritt hinsichtlich der somatischen Gentherapie bei Hämophilie erzielt worden. Es wurden Gentherapieverfahren entwickelt, mit denen eine ursächliche Behandlung der Hämophilie durch Einschleusen des fehlenden Gens in menschliche Körperzellen ermöglicht werden soll. Hierdurch soll die kontinuierliche körpereigene Produktion des jeweils fehlenden Gerinnungsfaktors in Gang gesetzt werden (FALLAUX/HOEBEN/BRIËT, 1995). Die Substitutionstherapie mit Faktorpräparaten würde dann entfallen, wenn somatische Gentherapie bei Hämophilie erfolgreich Anwendung finden würde (vgl. Netzwerk 15). Da es sich um eine somatische Gentherapie handelt, läßt sich die Erkrankung zwar ursächlich behandeln, ihre Vererbung aber nicht verhindern. Somatische Gentherapie hätte keinen Einfluß auf Neuerkrankungen (Inzidenz) wohl aber auf die Zahl der mit Plasmaprodukten und rekombinanten Produkten zu therapierenden Patienten (Prävalenz). Die Zahl der kontinuierlich zu versorgenden Patienten würde durch Gentherapie gesenkt werden. Der durch den Einsatz der somatischen Gentherapie veränderte Krankheitsverlauf würde sich auch auf die Nachfrage nach Faktorkonzentraten für die Behandlung der Hämophilie auswirken (vgl. Netzwerk 15).

Aus heutiger Sicht kann nach Expertenmeinung noch nicht abgesehen werden, wann es zur Integration der somatischen Gentherapie ins Behandlungsmanagement der Hämophilie kommen wird beziehungsweise kommen kann.

Seit einiger Zeit wird ebenfalls an der Nutzung transgener Tiere zur Gewinnung von Plasma-Proteinen gearbeitet. Erste transgene Tiere wurden bereits „hergestellt“ mit dem Ziel, aus der Milch dieser Tiere Plasma-Proteine zu fraktionieren. Der Erfolg dieser Produktionsmethode wird im wesentlichen davon abhängen, wann diese Produktionsmethode im industriellen Maßstab zur Verfügung steht, ob die Erwartungen an die Sicherheit, Verträglichkeit und kontinuierliche Verfügbarkeit erfüllt werden und ob diese Produkte unter Kostengesichtspunkten und Aspekten der Ethik im Wettbewerb mit anderen Produkten bestehen können.

Schlußbetrachtung

Der Ansatz einer systemischen Analyse in Kombination mit der Entwicklung von Szenarien im Sinne von Handlungsalternativen ermöglicht der hier vorliegenden Arbeit, den Themenbereich Plasmamanagement vor dem Hintergrund der Selbstversorgungsdebatte qualitativ anders zu betrachten, als dies bisher geschehen ist. Durch die Analyse von Wirkungszusammenhängen im System wurde die Basis dafür geschaffen, die Wirkungsweise potentieller Handlungsalternativen zu untersuchen, wobei die Wirkungsrichtung im Vordergrund der Analyse steht.

Sollen nun beide oben genannten Ziele - Selbstversorgung und Erreichung der Therapieziele - gleichzeitig angestrebt und erreicht werden, könnte der durch Importverbote entstehende Nachfrageüberhang durch rekombinante Produkte kompensiert werden. Unter rein formalen Gesichtspunkten würde der verstärkte Einsatz von rekombinanten Produkten zur Selbstversorgung führen können und gleichzeitig einen hohen Therapiestandard ermöglichen. Bei dieser Überlegung gilt es jedoch zu bedenken, daß die Unabhängigkeit von Importen auf diese Art nicht vermindert wird, solange beispielsweise Faktor VIIIr ausschließlich im Ausland produziert wird und importiert werden muß.

In Kenntnis der Produktionstechnologie von Plasmaprodukten - Kuppelproduktion - wäre eine weitere Herausforderung an das Plasmamanagement, wie auf relative Knappheiten der zukünftigen und neuen Driving

Force(es) reagiert werden kann. An dieser Stelle sei erneut darauf hingewiesen, daß es Selbstversorgung per se nicht gibt oder geben kann. Selbstversorgung ist immer auf ein bestimmtes Produkt zu beziehen. Ist erst einmal Selbstversorgung für Faktor VIII erreicht, wird ein anderes Plasmaprodukt aus dem Stream of Products zur Driving Force werden.

In dem Spannungsfeld zwischen Therapiestandard und Selbstversorgung wird eine einzige Handlungsalternative nicht zu einer pareto-optimalen Lösung führen, weil entweder das Ziel der Selbstversorgung verletzt oder die Therapieziele nicht erreicht würden.

1 Hintergrund und Problemaufriß

1.1 Historischer Hintergrund

Es gibt historische Hinweise, daß seit dem Altertum der Transfusionsgedanke Eingang in Mythologie beziehungsweise die medizinischen Praktiken gefunden hat. So soll die Transfusion von Blut insbesondere zur Verjüngung und Wiederherstellung der Kräfte vorgenommen worden sein beziehungsweise zur Weitergabe der herausragenden Eigenschaften der „Spender“; beispielsweise sollen die Römer das Blut sterbender Gladiatoren getrunken haben, um deren Tapferkeit zu erhalten (HAASE, 1964; KERSTEN, 1958). Überlieferungen von Bluttransfusionen zum Beispiel aus dem 15. Jahrhundert berichten, daß sowohl die Spender als auch der Empfänger, wie am Beispiel Papst Innozenz VIII demonstriert, nicht überlebten.

Mit der Beschreibung des Blutkreislaufs durch den Engländer William Harvey im Jahre 1616 wurde die erste Grundlage für wissenschaftliche Versuche zur Bluttransfusion geschaffen. In der zweiten Hälfte des 17. Jahrhunderts wurden die ersten erfolgreichen Transfusionen von Tier zu Mensch in Frankreich durchgeführt, wobei erfolgreich mit dem Überleben der Empfänger gleichzusetzen ist. Aus moralischen und religiösen Gesichtspunkten wurden die Transfusionen jedoch bald in Frankreich und anderen europäischen Ländern verboten.

Erst im 19. Jahrhundert wurde, wiederum in England, der Transfusionsgedanke erneut aufgegriffen. Man kam schnell zu der Erkenntnis, daß nur menschliches Blut für Transfusionen am Menschen geeignet ist. Die Bluttransfusion blieb dennoch ein gefährlicher Eingriff, bei dem das Blut direkt vom Spender auf den Empfänger übertragen wurde. Bereits damals wurden die heute immer noch relevanten Faktoren der Spendermotivation erkannt: Altruismus, materielle Entschädigung und soziale Anerkennung des Spenders. Hinzu kam damals noch die persönliche Bekanntschaft von Spender und Empfänger.

Mit der Entdeckung der ABO Blutgruppen durch Karl Landsteiner gelang im Jahr 1900 der Beginn der modernen Transfusionsmedizin, auch wenn es noch etwa 20 Jahre dauern sollte, bis seine Erkenntnisse allgemeine

Anerkennung finden und selbstverständliche Voraussetzung für erfolgreiche Bluttransfusionen werden sollten.

Aufgrund der kurzen Haltbarkeit von Blut war bisher die Anwesenheit des Spenders bei der Transfusion notwendig. Zu Beginn des ersten Weltkrieges gelang es, Blut durch die Zugabe von Natriumzitrat zu konservieren. Später folgten erste Versuche mit Plasmatransfusionen. Plasma war und ist haltbarer und einfacher zu transportieren als Blutkonserven und somit auch besonders gut für den Kriegsfall geeignet.

Der medizinische Fortschritt nach dem 2. Weltkrieg, insbesondere in der Chirurgie, hat zu der Erkenntnis geführt, daß es sinnvoller sei, dem Patienten statt des Vollblutes nur jene Blutkomponente zu verabreichen, die er physiologisch benötigt. Die anderen Komponenten können somit anderen Patienten zu Gute kommen. Bei gleichem Spendevolumen können mehr Patienten zielgerichtet therapiert werden. Durch diese Komponententheorie beziehungsweise -therapie wird mit der Ressource Blut insgesamt sparsamer umgegangen. Trotz der effizienteren Verwendung des Rohstoffes Blut ist aufgrund des medizinischen Fortschritts die Nachfrage nach Blut und Blutkomponenten, d.h. nach Blut und seinen Bestandteilen, sowie Plasma und Plasmaprodukten enorm gestiegen. Einzig die transfusionsbedingte Übertragung von Krankheitserregern, wie Hepatitis, machte der Medizin fortan zu schaffen. 1955 gelang es erstmals der Industrie, durch Pasteurisierung hepatitisichere Albuminlösungen herzustellen. Damit stand für eine große Indikationspalette erstmals ein sicheres Plasmaprodukt zur Verfügung. Aber bis zur Herstellung von virussicheren Blutkomponenten oder Präparaten, die auf weniger stabilen Eiweißen des Plasmas basieren, wie Faktor VIII, sollten noch ca. 30-40 weitere Jahre vergehen. Diese Zeit war begleitet worden durch die gesamte Transfusionsmedizin überschattende Krisen, die in den sogenannten AIDS-Skandalen in den 90er Jahren ihren Höhepunkt fand.

Seit dem Einzug der Komponententherapie hat eine nach Produktgruppen gegliederte Spezialisierung zu einer Zweiteilung des Transfusionswesens geführt: Das „traditionelle“ Blutspendewesen einerseits und der Bereich Plasma und Plasmaprodukte andererseits. Während sich der Bereich Blutspendewesen mit der Aufbringung von Humanblut und gegebenenfalls seiner Weiterverarbeitung zu Blutkomponenten sowie der zur Verfügungs-

stellung von Blut und Blutkomponenten beschäftigt, sind dem Bereich Plasma und Plasmaprodukte jene Aktivitäten zuzuordnen, die mit der Aufbringung von Plasma sowie der industriellen Herstellung von Plasmaprodukten und deren Vermarktung verbunden sind. Diese Zweiteilung des Transfusionswesens wird unterstrichen zum Beispiel durch organisatorische Aspekte, wie die grundsätzliche Anerkennung von Gemeinnützigkeit im Bereich des Blutspendewesens einerseits und starke Aktivitäten der Plasmaindustrie hinsichtlich Prozeßinnovationen (virussichere Herstellung von Plasmaprodukten) und Produktinnovationen (neue Indikationen für Plasmaprodukte), und damit Gewinnorientierung und Ökonomisierung von Transfusionsmedizin, andererseits.

Der Ausgangspunkt dieser marktlichen Zweiteilung ist die durch die Industrie entwickelte und eingeführte Plasmapherese in den 50er Jahren gewesen. Plasmapherese bedeutet die Abtrennung des Plasmas von den zellulären Blutbestandteilen durch manuelle oder automatische Plasmapherese. Dieses Verfahren ermöglichte es erstmals, große Mengen an Plasma - pro Spender und Jahr - zu erhalten, wodurch wiederum die industrielle Produktion von Plasmaprodukten betriebswirtschaftlich interessant wurde.

Die Fraktionierung, das heißt die Zerlegung des Plasmas in seine Eiweißstoffe, begann bereits vor ca. 100 Jahren. Erst durch die Arbeiten von Cohn an der Harvard Universität in Boston war es seit 1942 möglich, menschliches Plasma zu Arzneimitteln aufzuarbeiten. Zunächst wurden Albumin und Immunglobuline aus Plasma hergestellt. Durch den Fortschritt der modernen Eiweißchemie können heute mehr als 120 Eiweißstoffe aus menschlichem Plasma isoliert und chemisch-physikalisch charakterisiert werden.

Die möglichen und tatsächlich angewandten Techniken der Fraktionierung sind mannigfaltig. Gemeinsam ist allen Fraktionierungsverfahren der Kuppelproduktionsprozeß, das heißt in einem Produktionsgang werden mehrere Produkte (Plasmaderivate) gleichzeitig produziert. Um die biologische Aktivität der Proteine zu erhalten und um gleichzeitig Virussicherheit im Sinne von Virusfreiheit zu erreichen, werden zumeist verschiedene Fraktionierungsverfahren in Kombination angewendet.

Der ausschlaggebende Faktor für die Höhe des Spendeaufkommens zur Herstellung von Plasmaprodukten ist Plasma. Im Rahmen der Herstellung von Recovered Plasma (vgl. Abschnitt 6) fallen durch die Trennung des Plasmas vom Vollblut große Mengen zellulärer Blutbestandteile an, die in den meisten europäischen Ländern über den inländischen Bedarf hinausgehen und somit insbesondere für den Export in die USA zur Verfügung stehen, vernichtet werden oder industriell weiterverarbeitet werden (vgl. BÜCHNER, 1993). Von einem Engpaß im Bereich der zellulären Blutbestandteile ist in Deutschland, wie auch in anderen europäischen Ländern, nicht auszugehen. Die europäischen Länder scheinen diesbezüglich weitestgehend selbstversorgt zu sein (vgl. DELANEY, 1995). Die Entwicklung der Nachfrage nach Plasmaprodukten, bedingt durch neue Plasmaprodukte für neue Indikationen sowie durch steigenden Therapiestandard, war und ist größer als das Angebot bestimmter Plasmaprodukte, wodurch ein reger internationaler Handel mit Plasma und Plasmaprodukten stimuliert wurde und wird (vgl. 3.3.4). Die vorliegende Arbeit fokussiert entsprechend auf den Plasmamarkt und betrachtet nicht explizit das gesamte Transfusionswesen.

1.2 „Eine verfahrenre Situation“

Unter dem Aspekt Sicherheit wird seit den 80er Jahren eine intensive Diskussion über die Sicherheitsanforderungen geführt, die die Übertragung von Infektionskrankheiten - insbesondere vor dem Hintergrund der Therapie der Hämophilie - für die Patienten ausschließen können.

Die Europäische Kommission hat mit der EG-Richtlinie 89/381 vom 14. Juni 1989 zur Festlegung besonderer Vorschriften für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma festgelegt, daß die Mitgliedstaaten die sachdienlichen Maßnahmen treffen, damit Selbstversorgung gefördert wird. Der Selbstversorgungsgedanke wird durch zahlreiche Initiativen auf nationaler und europäischer Ebene bis heute gefordert und gefördert. Zu den neuesten Entwicklungen sind beispielhaft entsprechende, bisher unveröffentlichte, Vorlagen der Europäischen Kommission aus dem Jahr 1997, die der schwedischen Arbeitsgruppe zur Selbstversorgung (SWEDISH NATIONAL WORKING GROUP ON BLOOD SELF-SUFFICIENCY, 1997) sowie der deutsche Entwurf zum Transfusionsgesetz (BUNDESREGIERUNG DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND, 1997) zu zählen. Je nach Schwer-

punkt der Initiative wird insbesondere auf die Bereiche Aufkommen, Verwendung (optimal use) und Kosteneffektivität der Plasmapherese fokussiert.

Selbstversorgung beschreibt in diesem Kontext ganz allgemein die Importabhängigkeit beziehungsweise -unabhängigkeit eines Landes oder einer Region von Blut und Blutkomponenten sowie Plasma und Plasmaprodukten. In der Literatur wird der Begriff der Selbstversorgung nicht befriedigend definiert. Der Grad der Selbstversorgung ergibt sich grundsätzlich aus Import- und Exportgrößen sowie der Produktionsmenge, wobei der Therapiestandard nicht unberücksichtigt bleiben darf. Eine generelle Aussage über den Grad der Selbstversorgung ist auch dann nicht möglich, wenn ein Gebiet (zum Beispiel ein Staat in seinen politischen Grenzen oder eine edemisch definierte Region) und eine Population (Inlands- oder Inländerkonzept (vgl. Abschnitt 2.1)) entsprechend der Fragestellung definiert wurden. Diese Faktoren sind zwar notwendig, jedoch nicht hinreichend.

Eine weitere, neuere Interpretationsmöglichkeit von Selbstversorgung ist die Selbstversorgungsfähigkeit, das heißt die Vermeidung von (potenziellen) Versorgungsengpässen, wie sie zum Beispiel im Laufe des Golfkrieges kurzfristig für Albumin auftraten. Selbstversorgungsfähigkeit zielt nicht darauf ab, kontinuierlich selbstversorgend zu sein, sondern im Falle exogener Störungen die Versorgung in der betrachteten Region, wie zum Beispiel Deutschland, aufrecht erhalten zu können. Diese Interpretation von Selbstversorgung ist weniger streng als die herkömmlich diskutierten und von der Europäischen Union geforderten Selbstversorgungskonzepte.

Aufbringung, Produktion und Angebot sowie Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten sind elementare Determinanten des Plasmamarktes, die interdependent miteinander verflochten sind, wie Tabelle 1 beispielhaft verdeutlicht.

Tabelle 1: Ausgewählte Faktoren der Selbstversorgung

Plasmaaufbringung und Plasmaangebot	Produktion und Angebot von Plasmaprodukten	Nachfrage nach und Verwendung von Plasmaprodukten
<ul style="list-style-type: none"> • Source vs. Recovered Plasma • Driving Force • Kosten und Kostenakzeptanz • Spenderrekrutierung und Spenderakzeptanz • Spendervolumen und Spenderfrequenz 	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsmaßnahmen, z.B. Virusinaktivierungsverfahren, Tests und Quarantänelagerung • Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten • Kuppelproduktion • Ausbeute • Produkt- und Verfahrensinnovation • Importe 	<ul style="list-style-type: none"> • Therapieverhalten („rational use“) • Verwendung rekombinanter Produkte • Produktpreise • Sicherheit für Patienten • Morbidität und Mortalität, z.B. der Hämophilen • Erstattungsfähigkeit der Medikamente

Struktur- und Rahmenbedingungen, wie etwa Therapieleitlinien, Sicherheitsstandards und Importregelungen, sind wesentliche Faktoren der Selbstversorgung und entsprechend zu berücksichtigen. Ergänzend sind in diesem Zusammenhang Innovationen zu nennen, weil medizinischer und technischer Fortschritt erheblichen Einfluß auf alle anderen Determinanten der Selbstversorgung haben. So ist etwa abzuwarten, wie sich der Einsatz des rekombinanten Faktor VIIIr auf den Plasmamarkt auswirken wird, wobei zu beachten ist, daß auch Faktor VIIIr bisher ausschließlich in die Bundesrepublik Deutschland importiert wird. Hinsichtlich der Importe von Plasma und Plasmaprodukten ist grundsätzlich anzumerken, daß die Importe ein Bestandteil des Gesamtangebotes sind. Vor dem Hintergrund eines Selbstversorgungsmodells sind die Importe eine Saldierungsgröße, weil sie die Nachfrage decken, die durch das Inland nicht befriedigt werden kann.

2 Methodische Aspekte

2.1 *Methodischer Rückblick*

Bisher liegen zahlreiche quantitative Arbeiten mit dem gemeinsamen Ziel einer Darstellung zur Versorgung mit Plasma beziehungsweise Plasma-Produkten sowie zur Situation der Selbstversorgung im internationalen Vergleich vor (BÜCHNER, 1993; KYBURG/SCHÄDLICH 1993; VAN AKEN, 1994). Diese Untersuchungen verfolgten hauptsächlich den methodischen Ansatz einer Analyse quantitativer Daten im Rahmen retrospektiver Betrachtungen. Bei dieser Vorgehensweise traten erhebliche Schwierigkeiten insbesondere in den Bereichen der Objektivität und Vollständigkeit zu erhebender Informationen sowie bezüglich der Bestimmung des Grades der Selbstversorgung auf.

Entscheidend für die Aussagekraft einer Untersuchung und Analyse ist die Gewinnung objektiver Daten und Informationen. Diese Anforderung ist zugleich Hauptaufgabe und Hauptproblem. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, daß die Datenhalter im Wettbewerb zueinander stehen. Der Themenkomplex Plasmamanagement vor dem Hintergrund der Selbstversorgungsdebatte ist sensibel und berührt unterschiedliche Interessenlagen. Deshalb sind objektive und vollständige Daten im Hinblick auf die Faktoren der Selbstversorgung sowie bezüglich sensibler unternehmensinterner Daten z.T. nicht von jedem Datenhalter verfügbar; eine diesbezügliche, spezielle Gesundheitsberichterstattung existiert für Deutschland nicht. Aussagen zur Ausbeute im Rahmen der Fraktionierung sind hierbei genauso zu hinterfragen wie zum Beispiel Angaben zu Produktionskosten. Erschwerend war bei den bisherigen Untersuchungen darüber hinaus, daß nicht alle Datenhalter zur Bereitstellung von Daten für solche Untersuchungen gezwungen werden konnten, so daß zum Beispiel im Hinblick auf Deutschland ein relativ vollständiger Überblick zur Selbstversorgung erstmals von KYBURG/SCHÄDLICH (1993) gegeben werden konnte. Trotzdem gibt es nach wie vor erhebliche Schwierigkeiten bei der Akquisition aussagefähiger Daten, weil die Datenhalter befürchten, daß durch die

Herausgabe bestimmter Informationen Rückschlüsse auf geschäftliche Vertraulichkeiten möglich wären (DELANEY, 1995).¹

Der zentrale Begriff der Selbstversorgung beschreibt im allgemeinen die Importunabhängigkeit eines Landes von Blut und Blutkomponenten beziehungsweise von Plasma und Plasmaprodukten. Die Diskussion um die Selbstversorgung gewann in der Vergangenheit insbesondere unter dem Aspekt der Virussicherheit der Präparate und unter ökonomischen Gesichtspunkten an Bedeutung. Die Produktsicherheit ist insbesondere nach dem Bekanntwerden von AIDS und Hepatitis C zu einem zentralen Charakteristikum von Blut und Blutkomponenten beziehungsweise von Plasma und Plasmaprodukten geworden, sowohl bezüglich Aufbringung und Herstellung als auch bezüglich der Therapie von Patienten.

Befürworter der Selbstversorgung gehen im allgemeinen davon aus, daß Selbstversorgung zur Virussicherheit beiträgt, weil die Spenderpopulationen im Inland beziehungsweise in der Region besser beziehungsweise leichter gescreened und damit kontrolliert werden können, insbesondere vor dem Hintergrund, daß Risikogruppen von jedweder Spende ausgeschlossen werden sollen. Ökonomisch kann Selbstversorgung damit begründet werden, daß außenwirtschaftliche Abhängigkeit vermieden werden sollen.

Im Rahmen einer Diskussion über die Bedeutung des Begriffs „Selbstversorgung“ sollte zunächst geklärt werden, ob es sich um einen Begriff oder ein Konzept handelt. Wenn es sich um ein Konzept handelt, sind drei wesentliche Fragestellungen zu beantworten (SCHÄDLICH, 1994):

- Wem bringt Selbstversorgung den größten Nutzen?
- Ist Selbstversorgung ethisch, politisch oder ökonomisch wünschenswert?

¹ „The private industrial manufacturers of plasma-derived medicinal products, represented through the European Association of the Plasma Products Industry (EAPPY), welcome the invitation extended by the European Commission to contribute data from this sector for incorporation into the 1993 report on self-sufficiency in the Community. The EAPPY and its members acknowledge the need for comprehensive data on the availability of source material for the preparation of medicinal products derived from blood and plasma. ... The EAPPY regrets that it is not in a position to provide data for 1993 that can be collected and validated without at the same time affecting commercial confidentiality.“ (DELANEY, 1995)

- Worauf bezieht sich Selbstversorgung?

In der Richtlinie 89/381 EWG wird Selbstversorgung bezüglich pharmazeutischer Produkte, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt werden, definiert. Der Europarat hält die Mitgliedsstaaten dazu an, die notwendigen Maßnahmen zur Förderung von Selbstversorgung in der Gemeinschaft hinsichtlich Blut und Plasma zu treffen. Die Mitgliedstaaten sollen für diesen Zweck die freiwillige und unentgeltliche Spende fördern.

In der Literatur wird der Begriff der Selbstversorgung nicht befriedigend definiert. Der Begriff Selbstversorgung unterliegt häufig impliziten Annahmen, die nicht bekannt sind, sondern zumeist nur vermutet werden können.

Nach VAN AKEN (1992) ist Selbstversorgung die Bereitstellung von menschlichem Blut und Blutprodukten einer Population zur Befriedigung der klinischen Bedürfnisse dieser Population.

In der Diskussion um die Selbstversorgung ist die Frage zu stellen, von welchem Gebiet oder von welcher Population gesprochen wird. In diesem Zusammenhang sind verschiedene Interpretationen von Selbstversorgung denkbar. Es muß also zunächst festgestellt werden, ob die untersuchte Region einen Staat in seinen politischen Grenzen, den Zusammenschluß mehrerer Staaten, oder einzelne Regionen eines Staates umfaßt. Es wäre also grundsätzlich zu fragen, ob Selbstversorgung zum Beispiel in den einzelnen Staaten oder in der Europäischen Union als Gesamtheit erreicht werden soll. Die Abgrenzung der Gebiete nach politischen Regionen hat den Vorteil, daß die notwendigen Daten relativ leicht verfügbar sind. Es treten kaum Abgrenzungsprobleme auf. Das Kriterium „Gebiet“ hält dem Argument nicht stand, daß eine Population mit Blut und Blutkomponenten beziehungsweise mit Plasma und Plasmaprodukten selbstversorgend sein soll. Bei der Betrachtung von „Population“ werden in Anlehnung an die volkswirtschaftliche Gesamtrechnung zwei Konzepte unterschieden:

- Das Inlandskonzept umfaßt alle innerhalb der Grenzen eines Landes ansässigen Personen und reflektiert damit die gesamte ethische, ethnische und kulturelle Vielfalt eines Landes.²
- Das Inländerkonzept betrachtet die Gesamtheit aller Inländer, zum Beispiel aller Deutschen, also auch jene, die im Ausland leben, und wird damit ethischen und ethnischen Begründungen für die Selbstversorgung gerecht. Eine Analyse kann nicht nach dem Inländerkonzept durchgeführt werden, weil hierfür keine Daten aus der Gesundheitsberichterstattung vorliegen können.

Der Grad der Selbstversorgung ist insbesondere auch von den klinischen Bedürfnissen einer Population beziehungsweise eines Landes abhängig: Je geringer die klinischen Bedürfnisse, desto geringer die Nachfrage, desto geringer der Verbrauch und desto leichter kann ceteris paribus Selbstversorgung erreicht werden. Die klinischen Bedürfnisse lassen sich zum Beispiel im Verbrauch von Medikamenten, wie Faktor VIII, ausdrücken. Innerhalb Europas lassen sich stark schwankende Therapiestandards feststellen. So betrug der durchschnittliche Faktor VIII Verbrauch im Jahr 1993 in der Europäischen Union ca. 2,65 I.U. pro Einwohner und Jahr (DELANEY, 1995). Dies wird von einigen Experten als rationale Therapie bezeichnet. Andererseits betrug der Faktor VIII Verbrauch zum Beispiel in Schweden und Deutschland etwas mehr als 4 I.U. pro Einwohner und Jahr und wird von den dortigen Therapeuten als optimale Therapie bezeichnet (SCHIMPF, 1994), wobei unter optimaler Therapie eine Intervention unter idealen Bedingungen verstanden werden kann (SCHWARTZ, 1993). Diese Betrachtung veranschaulicht SCHIMPF (1994) am Beispiel der Ernährungssituation: „After all, undernourishment cannot be considered „rational nutrition“!“³ Der Kritikpunkt Schimpf's zielt also darauf ab festzustellen, daß der durchschnittliche europäische Therapiestandard der Hämophiliebehandlung, der etwa ein Drittel geringer ist als die unter Experten anerkannte optimale Hämophilietherapie in Schweden und Deutschland, als rationale Therapie und damit als „Goldstandard“ definiert wird. Unterernährung ist

² Es gilt zu beachten, daß Selbstversorgung von einigen Experten auch mit ethischem und ethnischem Gedankengut begründet wird, frei nach dem Motto „...deutsches Blut für Deutsche...“ oder „...holländisches Blut für Holländer...“.

³ „Wie dem auch sei, Unterernährung kann nicht als rationale Ernährung angesehen werden.“ (Übersetzung des Verfassers.)

für die Bevölkerung genauso wenig erstrebenswert wie eine suboptimale gesundheitliche Versorgung für Patienten.

Die Frage der Selbstversorgung und damit die Frage des Plasmamanagements ist vielschichtig und läßt sich nicht einfach anhand von Produktionsgrößen diskutieren. Vielmehr sind weitere Faktoren, insbesondere im Hinblick auf den Therapiestandard, zu berücksichtigen.

2.2 Zur Methodik des ganzheitlichen Problemlösens

2.2.1 Systemtheoretische Entwicklungen

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts hat sich die Allgemeine Systemtheorie zu einer neuen, formalen, interdisziplinären Wissenschaft entwickelt. Nach dem 2. Weltkrieg führten in den USA zwei sich ergänzende Voraussetzungen zur Entwicklung der Allgemeinen Systemtheorie: Das intellektuelle Klima war reif für Überlegungen zur Modellbildung und es lagen bereits von verschiedenen Wissenschaftlern entsprechende ähnliche Überlegungen bereit, die noch nicht veröffentlicht waren (v. BERTALAFNY, 1962). Fortan wird damit begonnen, sich von der einzelnen Wissenschaft zu lösen und sich im Sinne der Begriffe „Struktur“, „Ganzheit“ und „System“ einer mehr systemorientierten Wissenschaft hinzuwenden. So befaßt sich beispielsweise BOULDING (1956) insbesondere mit der Frage, wie die spezialisierten Einzelwissenschaften mittels der Systemtheorie wieder miteinander verbunden werden können, wobei für jeden Zweck und auf jedem Abstraktionsniveau ein optimaler Grad der Generalität herzustellen sei zwischen dem bedeutungslosen Spezifischen und dem inhaltslosen Allgemeinen (BOULDING, 1956). Neben den beiden bereits genannten Voraussetzungen für die Entwicklung der Allgemeinen Systemtheorie ist insbesondere auch auf die damaligen Entwicklungen elektronischer Geräte hinzuweisen. Die Notwendigkeit eines interdisziplinären Ansatzes zur Regelung von Vorgängen (für eben diese elektronischen Geräte) und gleichartiger Problemstellungen beruhte in erheblichem Maße auf den (notwendigen) Vergleichen biologischer Vorgänge mit den durch die Menschen begründeten Problemstellungen (ULRICH, 1968). Von Anfang an war das Interesse von Wissenschaftlern im Hinblick auf Managementlehre an der Allgemeinen Systemtheorie und der Kybernetik von Bedeutung.

Die Entwicklung hin zur allgemeinen Systemtheorie, und damit auch zur Methodik des ganzheitlichen Problemlösens wird von seinen Befürwortern unter anderem damit begründet, daß die zumeist angewendete Problemlösungsmethodik in der Vergangenheit erfolgreich war, aber den aktuellen Problemen nicht mehr angemessen ist und somit bei der Lösung schwieriger Probleme Mißerfolge gleichsam vorprogrammiert sind (ULRICH/PROBST, 1988). Wenn die These richtig ist, daß „unsere ungelösten Probleme von heute .. sozusagen die Restposten des Problemlösens von gestern (sind) - nur dass dieser Rest immer grösser wird, je mehr wir versuchen, ihn mit einem Denken von gestern zu beseitigen“ (ULRICH/PROBST, 1988), desto mehr erfordert rationales Verhalten die Anerkennung der heutigen Welt mit seinen Charakteristiken und ein adäquates Umgehen damit. Das neue Paradigma ist auf das größere Ganze gerichtet und erfordert integrierendes Denken im Gegensatz zum klassischen Ideal des wissenschaftlichen Denkens, das seinen Blick auf das einzelne kleine richtet. Die Kausalketten des ganzheitlichen Denkens laufen in zirkulären Kausalketten ohne Anfang und Ende und das Nicht-Quantifizierbare wird bewußt einbezogen. „...man richtet den Blick auf die Dynamik des Geschehens und sucht nach dem Ordnungsmuster solcher Prozesse.“ (ULRICH/PROBST, 1988)

In der vorliegenden Arbeit basiert die Analyse auf den Gegebenheiten in Deutschland. Dies ist insbesondere aus zweierlei Gründen sinnvoll: Erstens ist Deutschland durch einen hohen Entwicklungsstand hinsichtlich der Versorgung mit Plasma und Plasmaprodukten gekennzeichnet und zweitens sind die Strukturen - insbesondere in Relation zum Ausland - besonders vielschichtig.

Die dürftige Datenlage zur Problemstellung erfordert einen nicht-klassischen Problemlösungsprozeß. Deshalb orientiert sich die vorliegende Arbeit unter methodischen Gesichtspunkten an modernen Vertretern des ganzheitlichen Problemlösens, wie ULRICH (1968), GOMEZ/PROBST (1987), ULRICH/PROBST (1988) und VESTER (1990). In Anlehnung an die Wegbereiter des ganzheitlichen Problemlösens, kommt eine Netzwerktechnik zum Einsatz, die hinsichtlich des Untersuchungsgegenstandes und der Datenlage entsprechend adaptiert wurde. Die Netzwerktechnik macht komplexe Probleme transparent, indem verschiedene Faktoren durch Pfeile miteinander verbunden werden, wodurch wiederum die entspre-

chenden Beziehungen veranschaulicht werden. Die verwendete Netzwerkmethodik - als heuristisches Verfahren - dient dazu, „...Probleme besser erfassen und strukturieren zu können und auf dieser Grundlage Lösungsmuster erkennbar zu machen, die einer komplexen Problemstellung meist besser gerecht werden als vielleicht präzise anmutende Formeln und Rezepte auf der Basis einiger weniger Determinanten“. (STUDER, 1996)

2.2.2 Begriffsbestimmungen

2.2.2.1 System

Systemisches Denken und damit die Systemanalyse geht von dem Begriff „System“ als Basis aus. Wesentliches Charakteristikum des Begriffs System ist, daß es sich um einen formalen Begriff handelt. Was ist ein System? Im einfachsten Fall ist ein System ein aus Teilen bestehendes Ganzes. Das Ganze soll nach ULRICH/PROBST (1988) „...nach aussen abgrenzbar, von anderen „Dingen“ unterscheidbar...“ sein. Teile sind etwas, was zum größeren, umfassenderen Ganzen gehört. Die Bezeichnung des Systems und seiner Teile hängt entscheidend von der Fragestellung ab. Diese willkürliche Systemabgrenzung bedeutet gleichzeitig, daß eine Beziehung beziehungsweise ein Beziehungsgeflecht zur Umwelt besteht, so daß von einem offenen System ausgegangen wird (ULRICH/PROBST, 1988; VESTER, 1990).

Die Teile des Ganzen sind untereinander verbunden und verhelfen dem System somit zu Dynamik. Die Interdependenzen der Teile können dergestalt sein, daß Veränderungen von Teilen aus Veränderungen anderer Teile entstehen können. Die Dynamik eines Systems ist nach ULRICH/PROBST (1988) das Ergebnis des Zusammenwirkens aller Teile, weil die Teile miteinander verbunden sind. Isolierte Teile, also Teile die nicht mit anderen Teilen verbunden sind, können das System nicht beeinflussen und sind deshalb nicht Systembestandteil (vgl. Abschnitt 3.1).

Auf das Plasmamanagement bezogen bedeutet der Begriff „System“, daß die Teile

- Plasmaaufbringung und Plasmaangebot,
- Produktion und Angebot von Plasmaprodukten sowie

- Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten
- das System „Plasmamarkt“ beschreiben. Weil diese Teile über Aspekte wie Sicherheit, Kosten und Preis sowie Menge miteinander verbunden sind, wirken sie aufeinander ein und charakterisieren das Ganze, das System. Durch Veränderungen von geforderten Sicherheitsstandards oder von Preisen verändern sich Teile, verändern Teile andere Teile und letztendlich wirken diese Veränderungen auf das System.

2.2.2.2 Vernetztheit

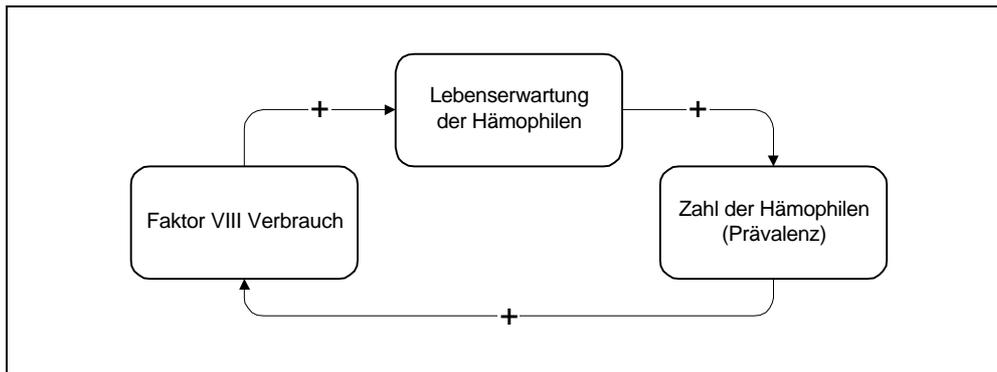
Systemisches Denken und Verhalten setzt das Zusammenwirken der Systemteile voraus. Dies wiederum ist nur möglich, wenn entsprechende Verbindungen bestehen. Im Rahmen systemischer Untersuchungen wird nicht von monokausalen Verbindungen oder linearen Kausalketten ausgegangen. Bei dieser Betrachtungsweise kommt man zu leicht auf das Huhn-Ei-Problem: „Wenn ein Hühnerei da ist, muss es vorher von einem Huhn gelegt worden sein; aber woher kam das Huhn? Doch aus einem Ei! Und so können wir immer weiter zurück nach „der Ursache“ suchen und landen schließlich beim Urknall - aber was war eigentlich die Ursache des Urknalls?“ (ULRICH/PROBST, 1988) Auch auf die Zukunft gerichtet erweisen sich lineare Kausalketten immer dann als falsches Modell, wenn es sich bei der Problemstellung um ein vernetztes System handelt. In diesem Fall muß ein Netzwerk an die Stelle monokausaler Erklärungen treten. Die einfachste Form eines Netzwerkes ist der Kreis beziehungsweise der Regelkreis.

2.2.2.3 Regelkreis und Netzwerk

Vernetztes Denken im Rahmen einer Systemanalyse bedeutet, in Kreisläufen zu denken. Die Teile des Systems sind so miteinander verbunden, daß die Veränderung eines Teiles „positive“ beziehungsweise „negative“ Wirkungen auf andere Teile hat, die wiederum „positiv“ beziehungsweise „negativ“ auf andere Teile wirken und letztendlich wieder auf das Teil einwirken, von dem die ursprüngliche Veränderung ausging. Ein Kreislauf kann nunmehr entstehen, wenn der Prozeß nicht unterbrochen wird. Der Kreislauf hat also keinen Anfang und kein Ende.

Die Begriffe „positiv“ beziehungsweise „negativ“ dürfen nicht im Sinne einer qualitativen Bewertung wie „besser“ beziehungsweise „schlechter“ verstanden werden. Vielmehr bedeutet „positiv“, daß mehr vom einen zu mehr vom anderen führt und „negativ“ ist so zu interpretieren, daß mehr vom einen zu weniger vom anderen führt.

Für das Plasmamanagement gilt somit gemäß Netzwerk 1 beispielsweise folgender einfacher Kreislauf:

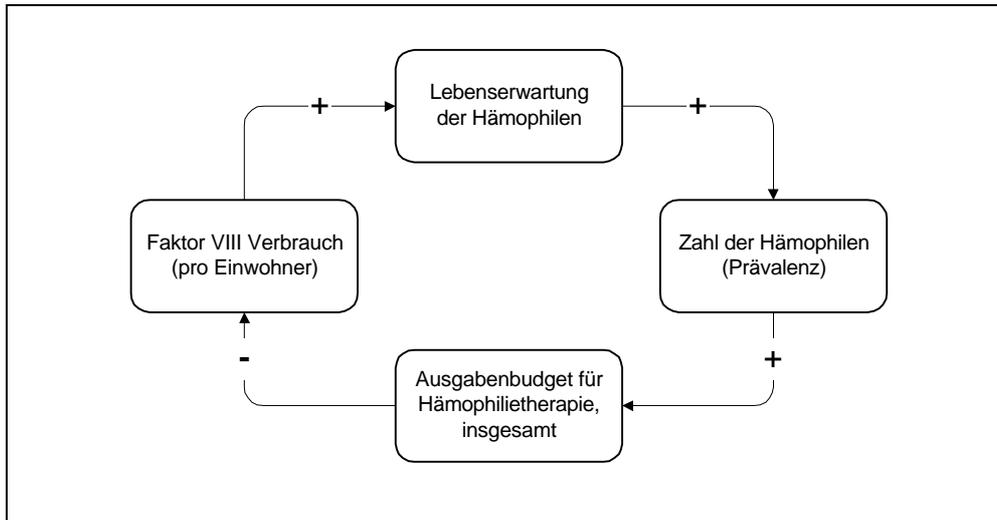


Netzwerk 1: Positiver Regelkreis

Der einfache Kreislauf in Netzwerk 1 stellt einen gleichgerichteten Wirkungskreislauf - Regelkreis - am Beispiel der Hämophiliebehandlung dar: Je mehr Faktor VIII für die Hämophiliebehandlung des einzelnen Patienten verbraucht wird, desto größer ist ceteris paribus die Lebenserwartung des einzelnen Hämophilen und damit steigt die Zahl der Hämophilen - Prävalenz (vgl. Abschnitt 3.4.2.1.2). Eine größere Zahl Hämophiler verbraucht wiederum mehr Faktor VIII usw.. Das Feedback beziehungsweise die Rückkoppelung auf den Ausgangspunkt des Prozesses verstärkt wiederum diesen Ausgangspunkt. Es handelt sich um den kleinsten möglichen positiven Regelkreis (ULRICH/PROBST, 1988). Der gleichgerichtete Wirkungskreislauf beziehungsweise positive Regelkreis führt zu einer dynamischen, sich selbst verstärkenden Entwicklung.

Diese Dynamik wird stabilisiert, oder würde wie in diesem Beispiel sanktioniert, zum Beispiel durch die Einführung von Ausgabenbudgets. Ziel von Ausgabenbudgets im Gesundheitswesen ist die Beschränkung der Gesundheitsausgaben; hier also die Senkung beziehungsweise Beschränkung des Faktor VIII Verbrauchs. Führen Ausgabenbudgets zu einem sinkenden Faktor VIII Verbrauch und damit zu einer - gesundheitspolitisch ungewollten - suboptimalen Substitutionstherapie, ist tendenziell auch von

einer abnehmenden Prävalenz der Hämophilie auszugehen. Zur Veranschaulichung vgl. Netzwerk 2.



Netzwerk 2: Negativer Regelkreis

Es gilt: Je stärker das Ausgabenbudget desto geringer der Faktor VIII Verbrauch. Hierdurch wird wiederum von einer sinkenden Prävalenz der Hämophilie auszugehen sein, weil eine geringere Versorgung mit Faktorprodukten zu einer sinkenden Lebenserwartung für Hämophile führt (vgl. Abschnitt 3.4.2.1.1). Der Rückgang der Zahl der Hämophilen (Prävalenz) wird wiederum zu einem Unterschreiten des Budgets führen, so daß in der Folge der Faktor VIII Verbrauch pro Einwohner wieder steigen wird und damit auch die Zahl der Hämophilen (Prävalenz).

2.2.3 Systemanalyse als Entscheidungshilfe

Die vorliegenden Untersuchungen zur Selbstversorgung und damit zur Problematik des Plasmamanagements (zum Beispiel: BÜCHNER, 1993; DELANEY, 1995; KYBURG/SCHÄDLICH, 1993) unterstützen die These, daß genaue quantitative Prognosen in komplexen (sozialen) Systemen nicht oder nur sehr schwierig möglich sind.

Zur Überwindung der beschriebenen methodischen Probleme erscheint es daher sinnvoller, ein umfassendes, ganzheitliches Bild zukünftiger Verhaltensmöglichkeiten oder Szenarien zu erhalten, als mittels eines detaillierten Ausschnitts „falsche“ Aussagen zu erhalten (GOMEZ/PROBST, 1987). Und es stellt sich die Frage, ob Voraussagen und damit Planungen mit Hilfe der Systemanalyse überhaupt möglich sind. Ein wesentlicher Unter-

schied zu den bisher angewandten Methoden liegt bei der Systemanalyse darin, daß sich die Prognosen nun nicht mehr nach außen richten, sondern nach innen auf das Verhaltensmuster des betrachteten Systems (VESTER, 1990). Im Fokus der Betrachtung steht nicht mehr die Frage, wann und wo Ereignisse eintreten (können); sondern die systemische Betrachtung zielt darauf ab zu untersuchen, wie das System gegenüber Ereignissen reagiert, wie robust es ist und wie dieses Verhalten positiv beeinflusst werden kann. Der Systemansatz wird somit gleichsam mit dem Instrumentarium eines Sensitivitätsmodells verknüpft. Dadurch wird es ermöglicht, statt „nur“ irgendeinen Zustand hervorzusagen, mögliche Wirkungen und Feedbacks, die aufgrund eines exogenen Schocks eintreten können, aufzuzeigen. Das bedeutet, es sind Handlungsalternativen abzuleiten, die den Präferenzen der Akteure entsprechen und das System stabilisieren. Wichtig ist hierbei insbesondere, die „richtigen“ Fragen zu stellen, also solche, die aus dem systemischen Zusammenhang hervorgehen und zielorientiert praxis- beziehungsweise politikorientierte Handlungsalternativen hinterfragen.

Bezüglich des Plasmamanagementsystems wäre die Strategie der Wahl nicht, ausgewählte Outcome-/Outputparameter zu maximieren, sondern das System durch kybernetische Reife lebensfähiger zu machen. Bei dieser Art der Betrachtung, der systemischen Analyse, ist jedoch „nur“ zu erfahren, wie gut ein System auf eine Veränderung reagiert. Es wird hingegen nichts darüber gesagt, welche Veränderung eintritt. Nochmals: „Viel ergiebiger als die Hochrechnung irgendeines Zustandes ist es in der Tat, einsichtig zu machen, welche Wirkungen und Rückwirkungen in unserem System „auf ein Ereignis hin“ auftreten können und wie man damit besser fertig wird.“ (VESTER, 1990)

2.3 Prognoseverfahren

2.3.1 Hintergrund: Prognosebegriff und Prognoseproblematik

Zur Vorhersage von zukünftigen Entwicklungen werden in vielen Wissenschaften Prognosen erstellt. Wissenschaftstheoretisch bedeutet Prognose eine wissenschaftlich begründete Aussage über den Eintritt eines in absehbarer Zeit zu erwartenden Ereignisses beziehungsweise Zustandes. Die Prognose ist damit eine Aussage über zukünftige Entwicklungen, die

sich auf Beobachtungen und eine Theorie stützen. So wird gewährleistet, daß die Prognose erstens auf einer Analyse beruht und zweitens sachlogisch begründet ist, auch wenn die zugrundeliegenden Prämissen wenig detailliert ausgearbeitet sein sollten (HANSMANN, 1983).

In Zeiten kontinuierlichen ökonomischen Wachstums basierten Prognosen auf historischen Daten. Extrapolationen aktueller Trends galten als ausreichend zuverlässig für Prognosen (v. REIBNITZ, 1989). In einer zunehmend komplexen und dynamischen Welt, das heißt insbesondere auch in der vorliegenden systemischen Untersuchung, reicht die Kenntnis vergangenheitsbezogener Daten nicht mehr aus. Diese Kenntnisse basieren zu sehr auf linearem und eindimensionalem Denken (MEYER-SCHÖNHERR, 1992). Die Berücksichtigung qualitativer Größen und Faktoren ist in herkömmlichen Modellen nur bedingt möglich. Im Gegensatz zur Prognostik greift die Zukunftsforschung insbesondere auch auf qualitative Aspekte zurück. Die Anforderungen an ein zukunftsweisendes Planungs- und Entscheidungsinstrumentarium sind von BERNET (1985) wie folgt zusammengefaßt worden:

- „Eine grundsätzlich kybernetische, mehrdimensionale Denkweise.
- Übergang zum „Denken in Alternativen“.
- Betrachtung der Unternehmung als komplexes, dynamisches und offenes System.
- Einbeziehung von qualitativen Parametern und Beziehungen in der Analyse.
- Analyse und Prognose von Tendenzen und Ereignissen mittels systemisch fundierter, rational nachvollziehbarer Wirkungsketten.
- Konkretisierung des Zufalls durch Evaluation und Analyse überraschender Ereignisse.
- Ersatz mathematischer Modelle durch verbale Plausibilität ohne Verzicht auf die der Mathematik zugrundeliegende Denkklogik.“

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Problematik erfordert den Umgang mit komplexen sozialen Systemen (vgl. 2.2.3). Zu deren Überwindung beziehungsweise Lösung sind in den 60er und 70er Jahren entsprechende Verfahren entwickelt worden.

2.3.2 Arten von Prognosemodellen

In der Literatur werden verschiedene Arten von Prognosemodellen unterschieden, wobei unterschiedliche Unterscheidungskriterien herbeigezogen werden. Nach HANSMANN (1983) ist zunächst einmal grundsätzlich zwischen quantitativen und qualitativen Prognosemodellen zu unterscheiden. Darüber hinaus unterscheidet HANSMANN (1983) Prognosemodelle hinsichtlich dem zeitlichen Aspekt (Kurz-, Mittel- und Langfristigkeit), der Zahl der erklärenden Variablen (uni- und multivariate Modelle), der Linearität usw.. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden die Unterscheidungen von Prognosemodellen nach der Fristigkeit und nach der Zahl der erklärenden Variablen keine Berücksichtigung finden. Eine Unterscheidung nach quantitativen und qualitativen Prognosemodellen wird vor dem bekannten thematischen Hintergrund als prioritär angesehen. Sowohl der zeitliche Aspekt als auch die Berücksichtigung der Zahl der erklärenden Variablen sind für das Plasmamanagement nicht von primärer Bedeutung und können in dieser ersten systemischen Arbeit zum Plasmamanagement ebenfalls unberücksichtigt bleiben.

2.3.2.1 Quantitative Prognosemodelle

Quantitative Prognosemodelle sind dadurch charakterisiert, daß die Verknüpfung mittels mathematischer Operationen in einem Gleichungssystem erfolgt. Zu den quantitativen Prognosemodellen zählt HANSMANN (1983)

- Prognosen auf der Grundlage exponentieller Glättung
- Prognosen bei saisonbehafteten Zeitreihen
- Prognosen bei autoregressiven Methoden
- Prognosen mit Wachstums- und Sättigungsmodellen
- Prognosen mit der multiplen Regressionsanalyse.

Die Ausgangslage zur vorliegenden Arbeit bietet insbesondere vor dem Hintergrund der unbefriedigenden Datenlage sowie der vielfachen Interdependenzen der Einflußfaktoren des Plasmamanagements keine Plattform für eine quantitative Prognoserechnung. Quantitative Prognosemodelle werden deshalb im Rahmen dieser Arbeit nur cursorisch gestreift und randständig betrachtet.

2.3.2.2 Qualitative Prognosemodelle

Werden zweckmäßige, methodisch erarbeitete Prognoseregeln ohne schematisches Prognosemodell angewendet, sprechen wir von qualitativen beziehungsweise heuristischen Prognoseverfahren, die sich nach HANSMANN (1983) durch folgende drei Eigenschaften charakterisieren lassen:

1. „Die der Prognose zugrunde liegende Theorie ist nur schwach ausgebildet und/oder enthält viele subjektive, das heißt nicht unmittelbar nachprüfbare Elemente.
2. Die statistisch-mathematischen Instrumente treten in ihrer Bedeutung für die Prognose zurück.
3. Der Einsatz von „Experten“, deren Erfahrungen auf Spezialgebieten für die Prognose nutzbar gemacht werden, ist stark verbreitet.“

Zu den bekanntesten qualitativen Prognosemethoden gehören

- Expertenbefragungen
- Analogieschlüsse
- die Delphie-Methode
- die Methode des morphologischen Kastens
- die Szenario-Technik.

Vor dem Hintergrund und der Problemstellung der vorliegenden Arbeit soll der Szenario-Technik besonderes Augenmerk gewidmet werden; denn sie berücksichtigt ausdrücklich mehrere Möglichkeiten, wie sich die Zukunft entwickeln kann (Multiple Zukunft) und wird gleichzeitig der Zukunftsbeschreibung in komplexen Zukunftsbildern (Vernetztes Denken) gerecht (GAUSEMEIER/FINK/SCHLAKE, 1995). Die Szenario-Technik trägt somit der Erkenntnis Rechnung, daß die Zukunft nicht exakt prognostizierbar ist und daß die Beschreibung eines einfachen Systems nicht ausreichend ist.

Ein Vergleich von quantitativen Prognosemodellen (vgl. 2.3.2.1) und der Szenario-Technik führt zu unterschiedlichen Schwerpunkten der verschiedenen Methoden, die durch Tabelle 2 erläutert werden.

Tabelle 2: Methodenvergleich quantitativer Prognosemodelle und Szenario-Technik

	Bei den quantitativen Prognoseverfahren überwiegt ...	Bei Szenarien überwiegt ...
Denkweise:	<ul style="list-style-type: none"> die lineare, eindimensionale, eindeutige, zwangsläufige Argumentation, 	<ul style="list-style-type: none"> die regelkreismäßige, mehrdimensionale, alternative, flexible Argumentation,
Gegenstand:	<ul style="list-style-type: none"> die Betrachtung isolierter Größen, 	<ul style="list-style-type: none"> die Betrachtung komplexer Systeme,
Vorgehensweise:	<ul style="list-style-type: none"> die Analyse von quantitativen Beziehungen, die Beobachtung von Trends als Fortschreibung der Vergangenheit durch mathematisch-funktionale Verfahren, 	<ul style="list-style-type: none"> die Analyse von qualitativen Beziehungen, die Beobachtung von Tendenzen und Tendenzänderungen aufgrund von Systemzusammenhängen durch Aufbau nachvollziehbarer Wirkungsketten,
Zufall:	<ul style="list-style-type: none"> die pauschale Berücksichtigung des Zufalls als mathematisches Fehlerintervall, 	<ul style="list-style-type: none"> die explizite Berücksichtigung des Zufalls durch Analyse überraschender Ereignisse,
Genauigkeit:	<ul style="list-style-type: none"> die mathematische (Schein-)Genauigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> die Plausibilität nachvollziehbarer Argumentation

Zitiert nach: JUNKER/ZICKWOLFF, 1985.

Als Methode der Wahl zur Prognose zukünftiger Entwicklungen des Plasmamanagements ist ein qualitatives Prognoseverfahren, respektive die Szenario-Technik angezeigt. Die Szenario-Technik bildet hierbei gleichsam den methodischen Rahmen der Untersuchung. Die inhaltliche Ausgestaltung erfolgt über Expertenbefragungen und Literaturrecherchen einerseits sowie entsprechende Analogieschlüsse andererseits (vgl. Abschnitt 2.4).

2.3.3 Szenario-Technik als Prognosenmethode

2.3.3.1 Rückblick

Der Begriff „Szenario“ kann zurückgeführt werden auf die italienische Commedia dell'arte. Dort gab das „scenario“ wichtige Motive in ihrer Folge an. Das „Szenarium“ bedeutet in der Theatergeschichte die Zusammenstellungen etwa über Schauspiele, Dekorationen und auftretende Personen für die Aufführung eines Theaterstückes (DTV-BROCKHAUS-LEXIKON, 1990).

Das Szenario beziehungsweise die Szenario-Technik ist eine in den 50er und 60er Jahren in den USA entwickelte Planungsmethode. Hierbei werden von einer gegebenen Situation ausgehend zukünftige Konstellationen

als Abfolge von Ereignissen in einem bestimmten Zeitraum durchgespielt (STÜHRENBERG/TÖPKEN, 1996). Die gleichzeitige Berücksichtigung unterschiedlicher Aspekte eines sich alternativ entwickelnden Problembereiches und die qualitative Beschreibung zukünftiger Situationen sind die herausragenden Charakteristika der Szenario-Technik und stellen im Sinne der Prognostik und Futurologie eine deutliche Weiterentwicklung herkömmlicher Prognosemethoden dar.

Der ökonomische Ursprung der Szenario-Technik geht zurück auf Entwicklungen in den 70er Jahren dieses Jahrhunderts, als rein quantitative Planungsmethoden den unsicheren Zukunftsaussichten ganzer Branchen nicht mehr gerecht wurden: Die Märkte wandelten sich von Verkäufermärkten hin zu Käufermärkten und auch andere Rahmenbedingungen, wie Umweltverschmutzung, Arbeitslosigkeit, Datenmißbrauch und die rasante Entwicklung der Informationstechnologie, erforderten ein Umdenken hinsichtlich der Gestaltung der Zukunft. Die Vorstellung einer prognostizierbaren Zukunft wurde aufgrund zahlreicher Unsicherheiten und zunehmender Umweltdynamik konterkariert (GAUSEMEIER/FINK/SCHLAKE, 1995). Durch die Einbeziehung qualitativer Aspekte wurden die ersten Szenarios für die Industrie entwickelt (v. REIBNITZ, 1988). Die Szenariotechnik hat sich seitdem in Europa und den USA stark verbreitet und findet vornehmlich Anwendung im Bereich langfristiger Wirtschafts-, Energie-, Technologie- und Verkehrsprognosen (HANSMANN, 1983; VESTER 1990).

2.3.3.2 Grundideen der Szenario-Technik

2.3.3.2.1 Multiple Zukunft

Der Denkansatz der multiplen Zukunft besagt, daß ein Blick in die Zukunft mehrere Alternativen bietet. Je weiter in die Zukunft geblickt wird, desto mehr Möglichkeiten bieten sich. v. REIBNITZ (1988) demonstriert diese Grundidee des Denkansatzes der multiplen Zukunft an einem Trichter, dessen Spitze die Gegenwart darstellt und dessen äußerer Rand mit zunehmendem Zeithorizont größer wird. Der Denkansatz der multiplen Zukunft und seine Darstellung mittels des Trichters ist zwischenzeitlich auch von anderen Autoren aufgegriffen worden (GAUSEMEIER/FINK/SCHLAKE, 1995). Dieses Bild des Trichters (vgl. Abbildung 1) symbolisiert die wach-

sende Zahl von Möglichkeiten bei zunehmender zeitlicher Distanz zwischen Gegenwart und betrachtetem Zukunftshorizont.

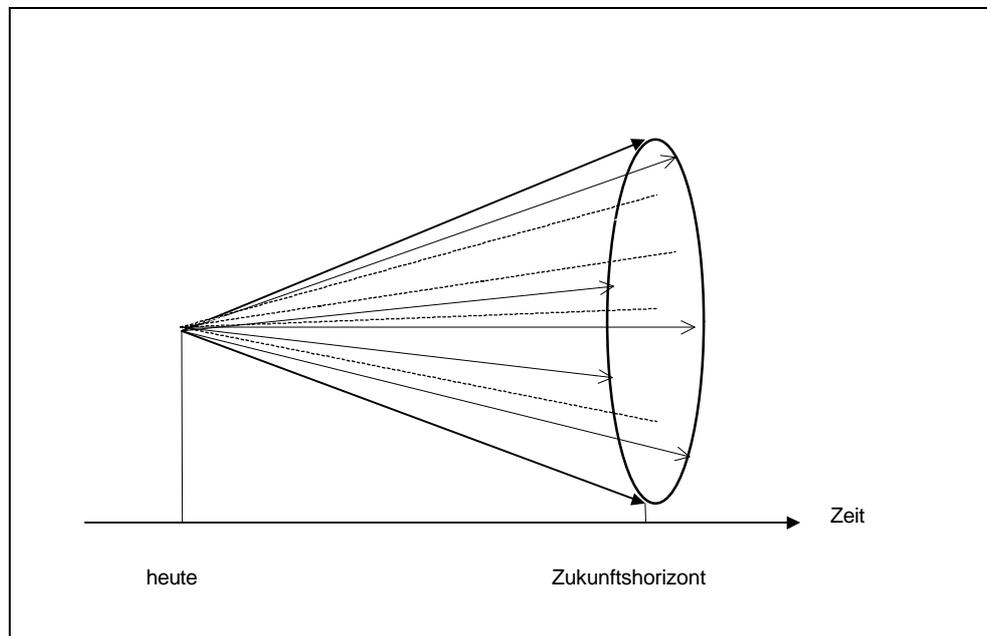


Abbildung 1: Multiple Zukunft

Quelle: v. REIBNITZ (1988); GAUSEMEIER/FINK/SCHLAKE (1995)

In dieser graphischen Darstellung (vgl. Abbildung 1) beschreibt der äußere Rand des Trichters die Extremzenarien. Nach v. REIBNITZ (1988) ist es für Planungsprozesse ausreichend, lediglich zwei Extremszenarien zu generieren und zu analysieren. Die beiden auszuwählenden Extremszenarien werden in Abbildung 1 durch die obere und untere durchgezogene Linie des Trichters dargestellt. Voraussetzung dafür, daß die Generierung zweier Extremszenarien ausreichend ist, sind folgende Kriterien (v. REIBNITZ, 1988):

- Jedes Szenario für sich soll möglichst harmonisch, konsistent und widerspruchsfrei sein.
- Die beiden Szenarien sollen so verschieden wie möglich ausgestaltet werden.

Alle Szenarien, die zum Zeitpunkt des Zukunftshorizontes auf der Schnittfläche des Trichters abgebildet werden, werden als Situationsszenarien bezeichnet (GAUSEMEIER/FINK/SCHLAKE, 1995), wobei die durchgezogenen Linien die Extremszenarien nach v. REIBNITZ (1988) und die gestrichelten

Linien alle anderen Szenarien, also alle Szenarien, die sich innerhalb des Trichters befinden und keine Extremszenarien sind, darstellen. Wird ein weiter entfernter Zukunftshorizont gewählt, vergrößert sich die Schnittfläche des Trichters und damit die Zahl der Abbildungen der Szenarien. Situationsszenarien beschreiben hauptsächlich eine zukünftige Situation, ohne auf die Entwicklung von der Gegenwart bis zum Zukunftshorizont einzugehen. Sie werden deshalb auch als „statische Szenarien“ bezeichnet (GAUSEMEIER/FINK/SCHLAKE, 1995).

Die Punkte innerhalb des Trichters auf den nicht-extremen Szenarien repräsentieren die Prozeßszenarien (GAUSEMEIER/FINK/SCHLAKE, 1995). Prozeßszenarien fokussieren im Gegensatz zu den Situationsszenarien auf den Entwicklungspfad von der Gegenwart bis zum Zukunftshorizont. Sie werden deshalb auch „dynamische Szenarien“ (GAUSEMEIER/FINK/SCHLAKE, 1995) genannt.

Vor dem Hintergrund eines systemischen und damit vernetzten Untersuchungsansatzes scheint die Vorteilhaftigkeit, sich nur auf zwei Extremszenarien zu beschränken, wie es von v. REIBNITZ (1988) vorgeschlagen wird, zumindest fraglich zu sein. Die Vorteile von nur zwei Szenarien - einfache Handhabbarkeit sowie Überprüfung der Wirksamkeit von Strategien unter möglichst gegensätzlichen Umfeldbedingungen - werden dadurch konterkariert, daß hierdurch zu schnell beziehungsweise zu leicht eine Klassifizierung in „schlecht“ und „gut“ möglich oder wahrscheinlich ist (MEYER-SCHÖNHERR, 1992). So würde die Szenario-Technik dem qualitativen Prognoseansatz nicht gerecht werden. Vielmehr scheint es insbesondere im Rahmen der vorliegenden Arbeit sinnvoll zu sein, die Szenarien problem- und zielorientiert zu entwickeln und die Zahl der Szenarien entsprechend zu adaptieren.

2.3.3.2.2 Vernetztes Denken

Der zweite Denkansatz der Szenario-Technik, das vernetzte Denken, ist auf die Vielfalt und auf die Dynamik des Untersuchungsgegenstandes gerichtet. Vielfalt und Dynamik gemeinsam drücken die Komplexität des Problemfeldes aus. Der Mensch ist jedoch nur sehr bedingt in der Lage, komplexe Zusammenhänge zu erfassen. „Mit der Zunahme der Komplexität von Zusammenhängen versagen auch die traditionellen Managementansätze, die auf einer getrennten Betrachtung einzelner Bereiche ...

beruhen. Die Wechselwirkungen zwischen den bisher getrennten Betrachtungsbereichen spielen eine immer größere Rolle.“ (GAUSEMEIER/FINK/SCHLAKE, 1995). Die Konsequenz hieraus ist wiederum die systemische Betrachtungs- und Vorgehensweise. Ausgehend vom Ganzen kann nur im Laufe einer systemischen Analyse sinnvoll erkannt werden, wie die Teile des Ganzen zusammenwirken und wie ihre Wechselwirkungen sind (vgl. Abschnitt 2.2).

Im Gegensatz zur Szenario-Technik wurde bis in die 60er Jahre - und auch heute noch vielfach - zu Planungszwecken der Entwicklungstrend der Vergangenheit in die Zukunft fortgeschrieben. „Je nach Interessenslage wird die Zukunft „rosarot“ geredet oder „schwarz“ gesehen“ (GAUSEMEIER/FINK/SCHLAKE, 1995). Diese Vorstellung über eine genau prognostizierbare Zukunft berücksichtigt nicht beziehungsweise nicht in ausreichendem Maße die zunehmende Dynamik von Umwelteinflüssen, die wiederum zu Prognosen unter Unsicherheit führen und somit zu einer steigenden Zahl von Fehlprognosen führen müssen (GAUSEMEIER/FINK/SCHLAKE, 1995).

2.3.3.3 Möglichkeiten und Grenzen der Szenario-Technik

Ein Szenario basiert auf den Entwicklungsmöglichkeiten vieler miteinander vernetzter Einflußfaktoren und stellt somit ein komplexes Zukunftsbild dar. Gleichzeitig kann das Eintreten der multiplen Zukunft nicht mit Sicherheit vorhergesagt werden, weil das Szenario weniger auf Prognosen als auf Projektionen und Vorhersagen beruht. Szenario wird von GAUSEMEIER/FINK/SCHLAKE (1995) definiert als „... die Beschreibung einer komplexen, zukünftigen Situation, deren Eintreten nicht mit Sicherheit vorhergesagt werden kann sowie die Darstellung einer Entwicklung, die aus der Gegenwart zu dieser Situation führen könnte.“ Ein Szenario ist demnach keine Prognose im herkömmlichen Sinn, sondern vielmehr ein mögliches Zukunftsbild: Szenarien „... are not just variations around a midpoint - „Optimistic“ and „Pessimistic“ - alternatives to a „Base Case“ or „Most likely“ forecast - but instead are structurally different views of the future“. (MANDEL, 1982)

Ein wesentlicher Vorteil der Szenario-Technik ist insbesondere auch darin begründet, daß „... auch qualitative Elemente wie Erkenntnisse und Ein-

schätzungen über Strukturen, Werthaltungen, Funktionen usw. einbezogen werden können, während es ein Kennzeichen der konventionellen Prognosen ist, sich generell auf quantitative Daten und Informationen zu beschränken und die Wirklichkeit auf der Grundlage mathematischer Funktionen abzubilden.“ (STÜHRENBERG/TÖPKEN, 1996) Harte, empirisch gewonnene Daten werden im Rahmen der Szenario-Technik ergänzt beziehungsweise ersetzt durch qualitative (weiche) Informationen.

Aus wissenschaftstheoretischer Sicht stellt sich die Frage, ob Szenario-Technik überhaupt eine legitime Methode zur Vorausschau ist. So stehen etwa die Behauptungen im Raume, daß Szenarien den Ansprüchen formaler Logik nur in Ansätzen entsprechen und daß die starke subjektive Komponente, insbesondere bei der Auswahl von Faktoren und Ereignissen, den Prognoseannahmen und der Bewertung von Interdependenzen, eine Überprüfbarkeit verhindert. (MEYER-SCHÖNHERR, 1992; STÜHRENBERG/ TÖPKEN, 1996) „Der Vorwurf mangelnder Wissenschaftlichkeit erfolgt zudem vor dem Hintergrund eines Wissenschaftsbegriffs und einer Forschungspraxis, in der Quantifizierbarkeit bei der Erfassung realer Zusammenhänge einseitig in den Vordergrund gestellt wird und andere „nicht meßbare“ Phänomene weitgehend unberücksichtigt bleiben“ (STÜHRENBERG/TÖPKEN, 1996). Die in der Literatur genannten Einwände gegen die Wissenschaftlichkeit von Szenario-Technik sind somit grundsätzlich nicht haltbar. Weil die Argumentationen gegen die Wissenschaftlichkeit von Szenario-Technik auf einer anderen Ebene und aus einer anderen Position heraus erfolgen, treffen sie im Kern nicht zu.

Neben der Zukunftsorientierung sind weitere wesentliche Merkmale der Szenario-Technik (MEYER-SCHÖNHERR, 1992):

- interdisziplinäre und ganzheitliche Betrachtung
- Prozeßcharakter.

In der Literatur werden vielfältige Szenariotypen unterschieden, so daß für unterschiedliche Prognoseprobleme jeweils verschiedene Szenariotypen zur Verfügung stehen. Die beiden Grundformen der Szenariotypen unterscheiden sich sowohl in ihrer Ausgangsposition als auch hinsichtlich ihrer Zielsetzung (STÜHRENBERG/TÖPKEN, 1996; GAUSEMEIER/FINK/SCHLAKE, 1995; JUNKER/ZICKWOLFF, 1985):

1. Explorativ- oder Trendszenarien gehen von einem konkreten, auf Analysen basierenden Zustand zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Vergangenheit oder der Gegenwart aus und stellen mehrere Entwicklungsmöglichkeiten der analysierten Determinanten, Zusammenhänge und Prozesse dar, wobei das Endbild nicht vorgegeben ist, sondern ein Teil des Ergebnisses ist. Die möglichen Ergebnisse spiegeln im Rahmen von Explorations- oder Trendszenarien mehrere Zukunftsbilder wider.
2. Normativ- oder Kontrastszenarien haben als Ausgangspunkt einen zukünftigen angenommenen - wünschenswerten oder unbedingt nicht wünschenswerten - Endzustand und es wird retrospektiv nach den Entwicklungspfaden gefragt, die zu diesem Zustand führen könnten. Ziel dieses Szenariotypus ist die Beschreibung realistischer und wünschenswerter Entwicklungen, also Hinweise auf Instrumente und Maßnahmen, mittels derer die gewünschte Entwicklung erreichbar wird.

Im Sinne der dieser Arbeit zugrunde liegenden Problemstellung soll mittels von Szenarien der Raum zukünftiger Möglichkeiten abgebildet werden. Hierbei wird nach dem Motto „Was-wäre-wenn“ (GAUSEMEIER/FINK/SCHLAKE, 1995) die Methode der Explorativ- oder Trendszenarien verfolgt.

2.4 Vorgehensweise

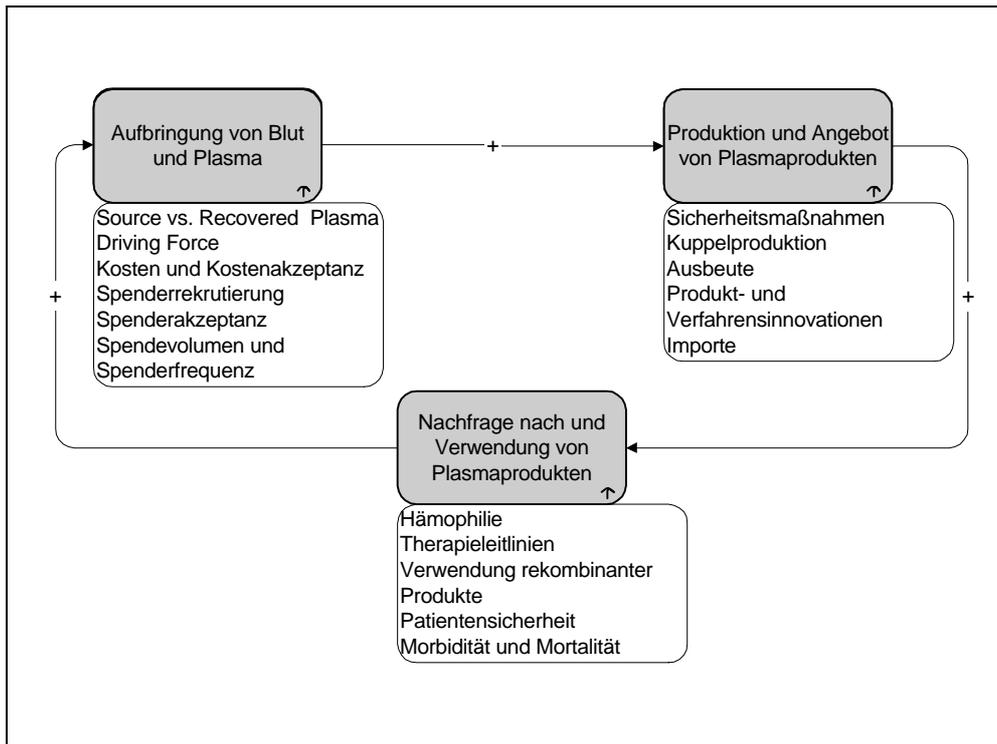
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist im Sinne einer Systemuntersuchung die Vernetztheit der verschiedenen Aspekte des Plasmamarktes (vgl. Tabelle 1) zu analysieren. Parameter, die für die Problemdarstellung besonders geeignet sind, werden durch Pfeile miteinander verbunden, um so die entsprechenden Beziehungen graphisch zu veranschaulichen. Bei der Auswahl der Parameter und Wirkungszusammenhänge werden nur die wichtigsten berücksichtigt. Vor dem Hintergrund der Komplexität des Problembereichs sowie der z.T. unbefriedigenden Datenlage kommt die Netzwerkmethodik im folgenden entsprechend angepaßt zur Anwendung und weicht im Detail teilweise von den Verfahren nach VESTER (1990), GOMEZ/PROBST (1987) und ULRICH (1968) ab. Hierbei sind die relevanten Parameter bezüglich Aufbringung, Angebot und Produktion sowie Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten im Hinblick auf ihre Wirkungsrichtung derart zu analysieren und graphisch

darzustellen, daß die Auswirkungen von relevanten Entscheidungen, wie die Einführung der Quarantänelagerung oder etwa ein Importverbot, im vorhinein offensichtlich werden.

Bei den graphischen Darstellungen wird zwischen Abbildung und Netzwerk im Sinne von Regelkreis (vgl. Abschnitt 2.2.2.3) unterschieden. Die Abbildungen basieren nicht auf Regelkreisen, sondern bilden vielmehr Zusammenhänge im Sinne von Übersicht und Flußdiagramm ab und werden vornehmlich im Analyseteil (vgl. Abschnitt 3) verwendet, weil dort sehr unterschiedliche Anforderungen an die graphische Darstellung gestellt werden, die nicht immer durch Netzwerke darstellbar sind. Die Netzwerkmethodik wird in dem Abschnitt 2.2.2.3 eingeführt und findet Ihre Anwendung im wesentlichen in der Szenariotechnik im Abschnitt 4. Auf weitere Kategorien graphischer Darstellung, wie Flußdiagramm oder Übersicht, wird verzichtet, um die Übersichtlichkeit der Arbeit nicht zu verwischen. Diese Vorgehensweise ermöglicht somit eine unterschiedliche Akzentuierung insbesondere im Hinblick auf die Analyse und die Szenarien.

Die Problemdarstellung des Plasmamanagements unter besonderer Berücksichtigung des Plasmamarktes gemäß Tabelle 1 erfolgt im Sinne der Systemuntersuchung am Beispiel des stark vereinfachenden Netzwerk 3.

Der Plasmamarkt wird hier beschrieben durch die Aspekte Aufbringung von Blut und Plasma, Produktion und Angebot von Plasmaprodukten sowie Nachfrage nach und Verwendung von Plasmaprodukten. Um dieses Netzwerk nicht zu stark zu vereinfachen, sind die Aspekte des Plasmamarktes um wesentliche Determinanten der Selbstversorgung im Sinne von Struktur- und Rahmenbedingungen hinsichtlich der jeweiligen Aspekte ergänzt worden (vgl. Tabelle 1). Die Inhalte von Tabelle 1 konnten somit in ein Netzwerk überführt werden.



Netzwerk 3: Vereinfachte Darstellung des Plasmamarktes

Die Analyse der Nachfrage nach und der Verwendung von Plasmaprodukten bildet die Ausgangsbasis immer dann, wenn der Patient im Mittelpunkt der Untersuchungen stehen soll. Das heißt vom Status Quo des Therapiestandards ausgehend wird die Nachfrage nach Plasma und Plasmaprodukten generiert. Auf diese Nachfrage reagiert die Angebotsseite des Plasmamarktes: Es werden von den Produzenten (fraktionierende Industrie) Plasmaprodukte in gewünschter Quantität und Qualität zur Therapie bereitgestellt. Voraussetzung für eine Befriedigung der Nachfrage ist das Vorhandensein ausreichender Mengen Plasma, das den Qualitätsforderungen der Produzenten und Zulassungsbehörden genügen muß. Im Hinblick auf therapeutisches Plasma, in der Regel in Form von Fresh Frozen Plasma (FFP), wird die Nachfrage nicht durch die Produzenten von Plasmaprodukten gedeckt, sondern die Plasmaaufbringer (zum Beispiel Plasmapheresezentren oder Blutspendedienste) sorgen direkt für eine Deckung der Nachfrage.

Die Mengenverhältnisse der Proteine im Plasma als Rohstoff sind unterschiedlich zu den Mengenverhältnissen der Plasmaprodukte, die aus der Fraktionierung resultieren, weil die sogenannte Ausbeute der einzelnen Plasmaprodukte im Rahmen der Fraktionierung unterschiedlich sind: Ein

Liter Plasma enthält - in geringer Menge - ein festes Verhältnis von allen Plasmaproteinen ($i=1\dots n$), wie Faktor VIII, Albumin und Immunglobulinen. Diese Plasmaprodukte werden jedoch in einem anderen Verhältnis nachgefragt, als sie im Plasma vorhanden sind. Dies bedeutet vor dem Hintergrund der Fraktionierung als Kuppelproduktion, daß Selbstversorgung nur bei einem oder wenigen Produkten erreicht werden kann, nicht jedoch bei allen Produkten.

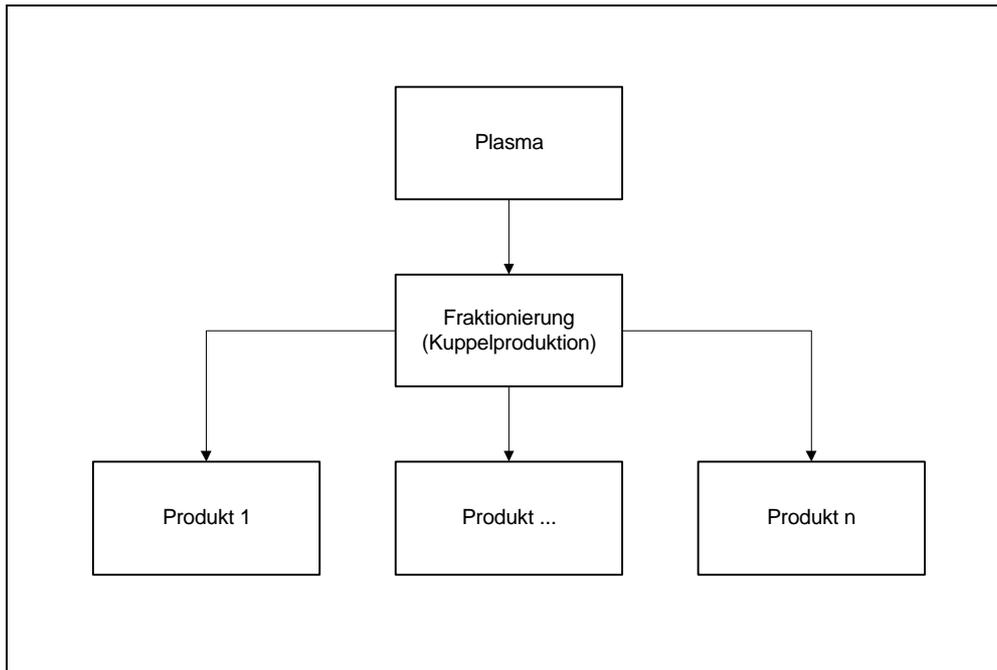


Abbildung 2: Fraktionierung als Kuppelproduktion

Vor diesem Hintergrund ist nicht zu erwarten, daß die Nachfrage nach Plasmaprodukten jemals dem Fraktionierungsmuster entsprechen wird. Deshalb wird es bei Selbstversorgung mit Produkt i im Hinblick auf die anderen Plasmaprodukte gleichzeitig auch immer Marktungleichgewichte geben, das heißt andere Plasmaprodukte werden relativ zur Nachfrage im Überschuß oder nicht ausreichend angeboten. Die Plasmaprodukte mit der relativ höchsten Nachfrage stellen den Engpaßfaktor dar und steuern die Nachfrage nach Plasma. Zur Zeit steuert Faktor VIII die Nachfrage nach Plasma und wird Driving Force genannt (vgl. Abschnitt 3.4.1.2). Mit dem Begriff „Driving Force“ wird das Plasmaprodukt bezeichnet, das die höchste Nachfrage nach Plasma generiert. Zukünftig könnten nach Expertenmeinung insbesondere auch Albumin und Immunglobuline zu den Engpaßfaktoren gehören und somit zur Driving Force werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit kann die Analyse sich auf die Driving Force, also das relativ knappste Plasmaprodukt beziehungsweise das Plasmaprodukt, das die höchste Nachfrage nach Plasma generiert, konzentrieren (vgl. Abschnitt 3.4.1.2). Alle anderen Plasmaprodukte, also jene Plasmaprodukte mit relativ geringer Nachfrage verursachen weniger Nachfrage nach Plasma und werden entsprechend in ausreichender Menge angeboten.

Die Gliederung der vorliegenden Arbeit unterstützt das Verständnis und die Nachvollziehbarkeit der komplexen Thematik. Der Systemansatz als Entscheidungshilfe sieht nach VESTER (1990) als wichtiges Element vor, aus dem System herauszuspringen, um mit einem gewissen Abstand die Dinge beziehungsweise das System von außen betrachten zu können. Andernfalls bestünde die Gefahr „... wie hypnotisiert nach draußen zu schauen auf die Konkurrenz, auf den Markt, auf die Gesetzgebung, (und dies) führt zur Blindheit gegenüber den eigenen Möglichkeiten und Gefahren.“ (VESTER, 1990) Der Inhalt der Systemuntersuchung selbst wird deshalb systemisch erarbeitet: Das heißt vom Ganzen zum Detail, vom Großen zum Kleinen. Am Anfang der Systemuntersuchung steht somit die Beschreibung des Gesamtsystems. Es ist das Ziel dieser Beschreibung

- die Grenzen des Systems
- die wichtigsten Teile des Systems
- Vorgänge, Tätigkeiten und
- Probleme des Systems

darzustellen und so ein Systembild (vorläufig) zu skizzieren. Die frühzeitige Identifizierung der wichtigsten Teile des Systems ist Voraussetzung, die Vernetzung der Teilmodelle aufzuzeigen und das System darstellen zu können. Hier sind etwa die drei Teilmodelle des Plasmamanagements - Aufbringung von Blut und Plasma, Produktion und Angebot von Plasmaprodukten sowie Nachfrage nach und Verwendung von Plasmaprodukten - und die Möglichkeit der Fokussierung auf die Driving Force als wichtige Systembestandteile identifiziert worden.

Die Aufschlüsselung der in der Beschreibung des Gesamtsystems identifizierten Teilmodelle (Plasmaaufbringung und Plasmaangebot, Produktion und Angebot von Plasmaprodukten sowie Nachfrage nach und Verwen-

derung von Plasma und Plasmaprodukten) erlaubt die Bearbeitung ganz spezifischer Problemstellungen.

Im Anschluß an die Systembeschreibung werden Szenarien zu verschiedenen Fragestellungen betreffend des Plasmamarktes analysiert, wie etwa:

- Importverbot von Plasma und Plasmaprodukten
- Förderung der inländischen Plasmaaufbringung
- Marktausweitung von Faktor VIIIr
- Markteinführung von rekombinantem Albumin
- Versorgungsengpässe bei Faktor VIIIr
- Auswirkungen zusätzlicher Sicherheitsanforderungen
- Einführung von Ausgabenbudgets oder Zugangsbarrieren
- Auswirkungen steigender Lebenserwartung durch verbesserten Therapiestandard auf die Nachfrage nach Plasma.

Entscheidend für die Aussagekraft der vorgeschlagenen Arbeit ist die Gewinnung möglichst vollständiger und richtiger Informationen. Vor dem Hintergrund, daß die Erhebung vollständiger und objektiver Daten zu diesem Themenkomplex äußerst schwierig ist (vgl. Abschnitt 2.1), wird neben einer projektbegleitenden Literaturanalyse insbesondere durch Kontakte zu ausgewiesenen Experten und beteiligten Institutionen eine breite und fundierte Informationsbeschaffung sichergestellt (vgl. Anhang I). Die Einbeziehung von Expertenwissen und -meinungen bedeutet vor dem Hintergrund der problematischen Informationsgewinnung allerdings, daß eine direkte Zuordnung der Information zum Datenhalter in der Regel nicht möglich ist. Es wird dann von „Expertenmeinung“ oder „nach Aussage von Experten“ die Rede sein. Verzichtbar sind diese Informationen auf keinen Fall, weil sie spezielles brancheninternes und problemorientiertes Insiderwissen widerspiegeln.

3 Die Systemanalyse

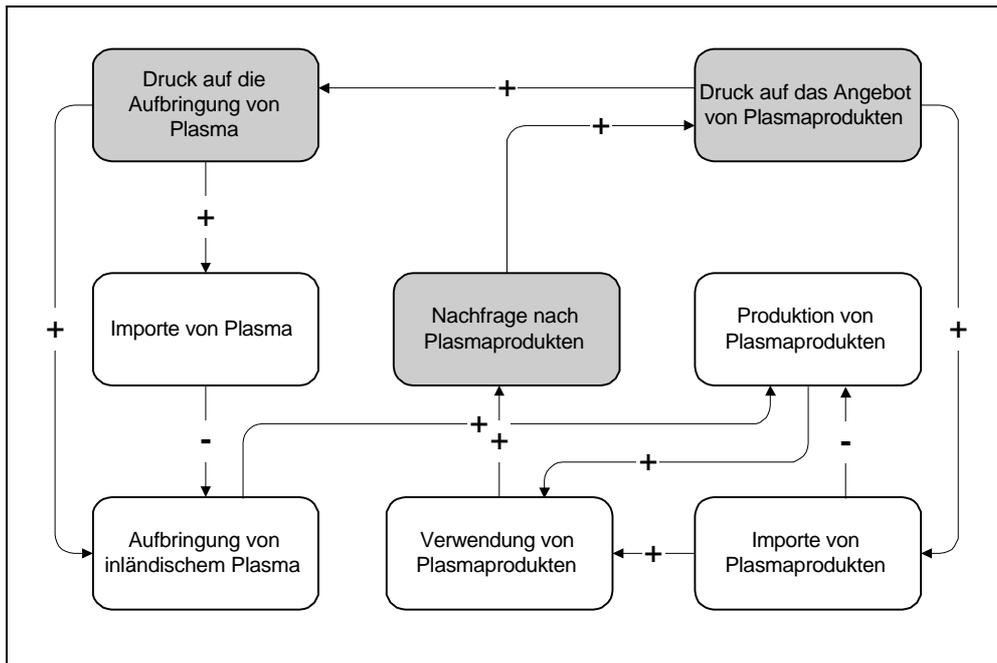
3.1 Das Gesamtsystem

Der erste Schritt der Systemanalyse ist die Beschreibung des Gesamtsystems mit dem Ziel, die Grenzen, Teile, Vorgänge, Tätigkeiten und Probleme des Systems in Form einer bildhaften Übersicht darzustellen (VESTER, 1990). Das Ziel dieses ersten Analyseschrittes ist es, all jene Faktoren zu notieren und darzustellen die, auf Erfahrung beruhend (vgl. Abschnitt 1) und durch spontane Überlegungen, mit dem Management des Plasmas in Verbindung stehen.

Die wesentliche Aufgabe der systemischen Beschreibung des Gesamtsystems ist die problemorientierte, gesamthafte Darstellung im Überblick, so daß hierauf aufbauend die einzelnen Teile des Systems analysiert werden können. Zunächst ist es notwendig, die Systemteile zu identifizieren und so zusammenzufügen, daß die Wirkungszusammenhänge, die die Systemteile zu einem System machen, deutlich werden. Das Gesamtsystem setzt sich zusammen aus den Teilsystemen (vgl. Tabelle 1)

- Plasmaaufbringung und Plasmaangebot
- Produktion und Angebot von Plasmaprodukten
- Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten.

Diese Teilsysteme sind durch bestimmte grundsätzliche Wirkungsmechanismen so miteinander verbunden, daß sie durch Regelkreise dargestellt werden können. Die einfache Dreigliederung in Aufbringung von Plasma, Produktion und Angebot von Plasmaprodukten sowie Nachfrage nach und Verwendung von Plasmaprodukten ist für eine graphische Lösung zu simplifiziert. Der Erklärungsgrad wäre ungenügend, gegebenenfalls sogar falsch. In Netzwerk 4 werden die Teilsysteme des Plasmamanagements deshalb so einfach wie möglich und so vollständig wie nötig dargestellt.



Netzwerk 4: Die Teilsysteme des Plasmamanagementmodells

Unter der Prämisse, daß Patienten und Ärzte in der Regel eine maximale Therapie anstreben, führt die tendentiell steigende Nachfrage nach Plasmaprodukten zu einem Druck auf das Angebot von Plasmaprodukten, der wiederum zu einem steigenden Druck auf die Aufbringung von Plasma führt. Hieraus resultierend erhöht sich die Plasmaaufbringung, so daß die Produktion von Plasmaprodukten der Nachfrage angepaßt werden kann und ausreichend Plasmaprodukte für die Verwendung zur Verfügung stehen. Der Druck auf das Angebot von Plasmaprodukten generiert gleichzeitig auch eine Zunahme der Importe von Plasmaprodukten, die dann zur Verwendung beziehungsweise Therapie bereit stehen. Der erhöhte Druck auf die Aufbringung von Plasma bewirkt neben der Steigerung des inländischen Plasmaaufkommens eine Erhöhung der Plasmaimporte. Diese wiederum stehen einer erhöhten Produktion von Plasmaprodukten zur Verfügung und wirken dem Anreiz, inländisches Plasma aufzubringen, entgegen beziehungsweise schließen die Versorgungslücke mit Source Plasma in Deutschland.

Je nach Standpunkt des Betrachters kann mit der Analyse von unterschiedlichen Ausgangspunkten begonnen werden. Im Sinne des Plasmamanagements ist die Methode der Wahl die Fokussierung auf die Produktlinie „Plasmaprodukte“. Diese Produktlinie ist dann von der Gewinnung des Plasmas über die Fraktionierung bis zur Anwendung am Patienten

beziehungsweise die Nachfrage durch den Patienten zu verfolgen und zu analysieren. Hierbei handelt es sich um eine angebotsorientierte Betrachtung, das heißt das Teilsystem „Plasmaaufbringung und Plasmaangebot“ bildet die Basis für die systemische Analyse des Plasmamanagements. Nachdem die Plasmaaufbringung und damit die Einflußfaktoren des Plasmaangebotes analysiert worden sind, sind jene Faktoren zu untersuchen, die für das Teilsystem „Produktion und Angebot von Plasmaprodukten“ relevant sind. Für die Analyse des Plasmamanagements ist darüber hinaus von herausragender Bedeutung, welche Faktoren die „Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten“ beeinflussen und wie die Wirkungsrichtung dieser Einflußfaktoren ist.

Diese angebotsorientierte Analyse hat den Vorteil, sich auf die effiziente Verteilung von Ressourcen zu konzentrieren und das Management des Plasmas in den Vordergrund zu rücken.

Es wäre durchaus auch eine nachfrageorientierte Analyse denkbar, bei der die Bedürfnisbefriedigung des Patienten den Fokus der Analyse bildet. Diese Vorgehensweise bietet sich für ganz spezielle Fragestellungen an. In der vorliegenden Arbeit wird im Rahmen der Analyse des Systemteils „Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten“ ganz auf den Patienten abgestellt, weil der Patient den natürlichen Ausgangspunkt für die Aspekte der Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten bildet.

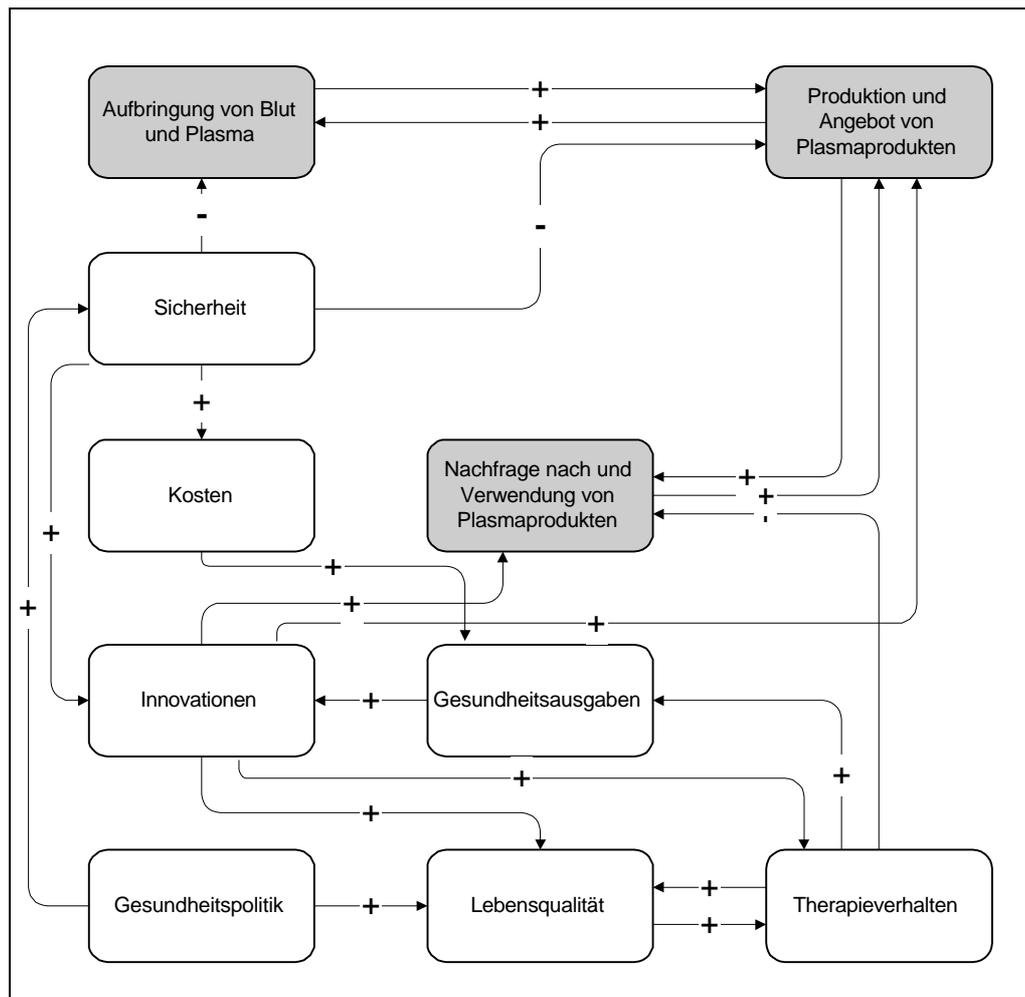
Die Identifizierung der Systemteile bedeutet gleichzeitig auch eine Eingrenzung des Systems beziehungsweise eine Ausgrenzung von Teilen der gesundheitlichen Versorgung im weiteren Sinne. Durch die Konzentrierung auf das Plasmamanagement und damit auf einen ausgewählten Aspekt der Biotechnologie, werden allgemeingültige Überlegungen im Hinblick auf die pharmazeutische Industrie obsolet. Allein die Beschaffenheit des biologischen Rohstoffs „Plasma“ - keine Plasma- oder Blutspende hat die gleiche Beschaffenheit wie die vorherige oder nachfolgende oder wie die Spende eines anderen Spenders - verbietet eine Analyse herkömmlicher Art und verlangt einen systemischen Analyseansatz, der ganz besonders auf die Besonderheiten hinsichtlich des Plasmamanagements - Aufbringung, Produktion und Verwendung - abstellt. Die Grenzen des Systems werden ganz besonders auch durch die enge Indikationsstellung der

Plasmaprodukte aufgezeigt, die wiederum im Zusammenhang mit dem Produktionsprozeß in Form einer Kuppelproduktion zu sehen ist. So ist es möglich, die Analyse von „Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukte“ auf ein Plasmaprodukt - Driving Force - zu fokussieren. (vgl. Abschnitt 2.4)

Die Darstellung in Netzwerk 4 ist nun jedoch sehr stark vereinfacht und läßt viele Aspekte des Gesamtsystems außer acht. Die Teilsysteme sind verbunden und werden wesentlich beeinflusst durch Faktoren wie (vgl. Tabelle 1)

- Driving Force
- Gesundheitspolitik
- Innovationen
- Kosten beziehungsweise Ausgaben
- Lebensqualität
- Prävalenz
- Sicherheit.

Die Analyse geht in den Abschnitten 3.2 bis 3.4 der Vernetztheit der für die Selbstversorgung relevanten Faktoren auf den Grund und analysiert die Wirkungszusammenhänge vor dem Hintergrund des Untersuchungsgegenstandes. In Netzwerk 5 wird das Gesamtsystem „Plasma-management“ zunächst im Überblick dargestellt. Als Ausgangsbasis für diese Darstellung dient Netzwerk 4.



Netzwerk 5: Plasmamanagement - Das System im Überblick

Das in Netzwerk 5 dargestellte Gesamtsystem gibt Anhaltspunkte für die detailliert zu untersuchenden Teilsysteme sowie zu dem vernetzten Wirkungsgefüge. Es ist augenscheinlich, inwieweit die drei Teilsysteme z.T. miteinander vernetzt sind und wie die das System beeinflussenden Faktoren auf das System als Ganzes und die einzelnen Teilsysteme wirken.

Die folgenden Abschnitte 3.2, 3.3 und 3.3.4 zeigen die detaillierte Analyse der skizzierten Teilsysteme.

3.2 Plasmaaufbringung und Plasmaangebot

In Deutschland ist es verschiedenen Trägern gestattet, sich an der Aufbringung und Weiterverarbeitung von Blut und Plasma zu beteiligen (WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER UND VOM PAUL-EHRlich-INSTITUT, 1996; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR BLUTTRANSFUSION

UND IMMUNHÄMATOLOGIE, 1985). Dabei ist nach Industrie, Deutschem Rotes Kreuz, Staatlich Kommunalen Blutspendediensten und anderen Aufbringern zu unterscheiden.

Wie in Abbildung 3 dargestellt, sind ebenfalls Plasmaimporte und -exporte zu berücksichtigen, um das Plasmaaufkommen in Deutschland korrekt widerzuspiegeln. Es ergibt sich in der grafischen Darstellung somit eine Vermengung zweier unterschiedlicher Ebenen, die Eigentümerebene einerseits und der Plasmafluß andererseits. Eine getrennte Darstellung dieser beiden Ebenen würde der Vielschichtigkeit des Untersuchungsgegenstandes nicht ausreichend gerecht werden.

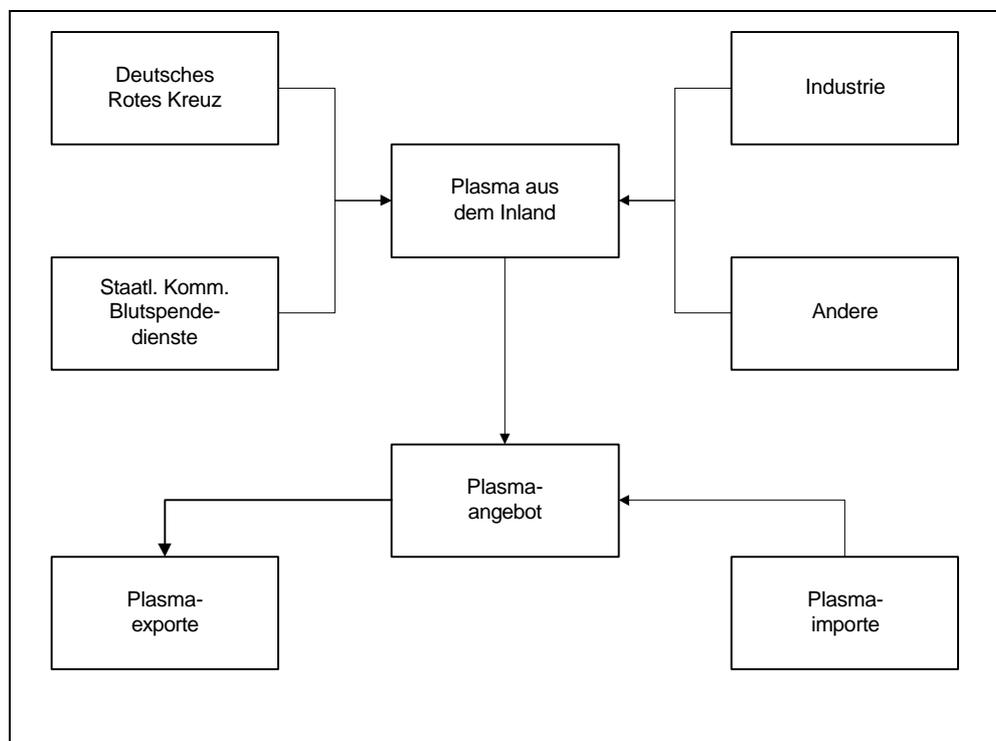


Abbildung 3: Plasmaangebot

Das Plasmaangebot in Deutschland setzt sich demnach zusammen aus dem im Inland mittels Plasmapheresen (Source Plasma) und Blutentnahmen (Recovered Plasma) aufbrachten Plasma des Deutschen Roten Kreuzes, der Staatlich Kommunalen Blutspendedienste, der Industrie und der anderen Träger. Zur Deckung der Nachfrage nach hochwertigem Plasma, die größer als das Angebot inländischen Plasmas ist, wird dieses Angebot ergänzt durch von der Industrie importiertes Plasma, das vornehmlich aus den USA kommt. Hierbei handelt es sich in der Regel um Source Plasma. Außerdem wird für die Herstellung bestimmter Immunglo-

buline spezielles Plasma benötigt, das auf Grund der edemischen Situation in Deutschland beziehungsweise in Europa nicht oder nicht in ausreichendem Maße verfügbar ist und ebenfalls von der Industrie importiert wird (JOHANNSEN, 1994). Für Deutschland gilt darüber hinaus, daß erst seit Inkrafttreten des Transfusionsgesetzes im Jahr 1998 eine Spenderimmunisierung zur Gewinnung von Plasma zur Herstellung von speziellen Immunglobulinen erlaubt ist (§ 8 Transfusionsgesetz). Für die Verabreichung von Impfstoffen zur Spenderimmunisierung gab es bisher keine Indikation (VORSTAND UND WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER, 1995). Spenderimmunisierung war in Deutschland weder positiv erlaubt noch verboten. Eine Selbstversorgung mit dieser Produktgruppe beziehungsweise mit diesem speziellen Plasma erfordert längerfristige Vorbereitungen sowie eindeutige juristische Rahmenbedingungen für die Spenderimmunisierung. Letztere sind für Deutschland mit dem Transfusionsgesetz geschaffen worden. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, daß die deutsche und österreichische plasmaverarbeitende Industrie einen Teil der amerikanischen Plasmapheresestationen besitzt. Alle Plasmapheresestationen in den USA sind von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen und werden durch sie kontrolliert. Ergänzend werden von deutschen beziehungsweise österreichischen Kontrollbehörden und sowie von der Industrie Inspektionen bei den Plasmapheresestationen durchgeführt, die Plasma nach Deutschland exportieren.

Das Plasmaangebot wird geschmälert durch Plasmaexporte aus Deutschland in andere Länder. Hierbei handelt es sich vornehmlich um Plasma, das zur Fraktionierung im Ausland Verwendung findet. Zum Teil werden die aus diesem Plasma fraktionierten Plasmaprodukte wiederum nach Deutschland importiert. (vgl. Abbildung 18)

3.2.1 Plasma als Rohstoff

Plasma als Rohstoff für pharmazeutische Produkte wird in Deutschland mittels zweier alternativer Möglichkeiten gewonnen:

- Gewinnung von Source Plasma durch Plasmapherese
- Herstellung von Recovered Plasma aus Humanblutspenden

Von grundsätzlicher Wichtigkeit für die Qualität von Plasma sind verschiedene Faktoren. Die Qualität des Plasmas wirkt sich auf Quantität und

Qualität der aus Plasma hergestellten Plasmaprodukte, sogenannte Plasmaprodukte, aus.

In Abbildung 4 sind zwei unterschiedliche Ebenen miteinander verquickt dargestellt. Zum einen wird im Sinne eines Flußdiagramms der „Fluß“ des Plasmas skizziert und gleichzeitig werden qualitative Aspekte und ihre Auswirkungen auf den Produktionsprozeß in die Abbildung 4 eingebunden.

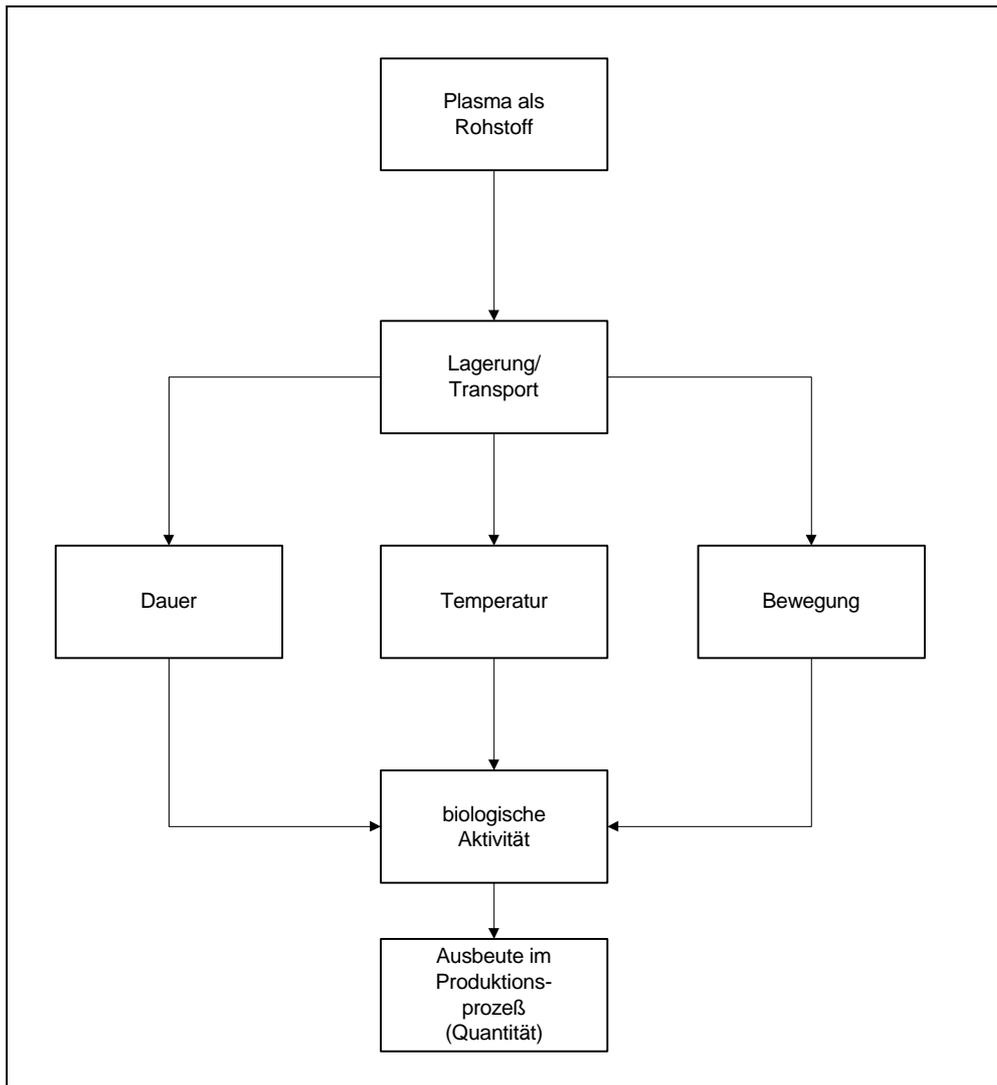


Abbildung 4: Beeinflussung der Ausbeute durch Lagerung

Nachdem das Plasma durch Plasmapherese (Source Plasma) oder durch nachträgliche Abtrennung vom Humanblut (Recovered Plasma) gewonnen ist, werden jeweils unterschiedliche Verfahrensschritte angewendet. Bereits zu Beginn des Verarbeitungsprozesses des Plasmas von der Spende

bis zum Plasmaprodukt wird ein Zusammenhang von Lagerung und Ausbeute deutlich.

Sowohl für Source Plasma als auch für Recovered Plasma gilt: Je höher die biologische Aktivität des Plasmas, desto höher die Ausbeute des pharmazeutischen (End-)Produktes beziehungsweise Plasmaproduktes. Die biologische Aktivität wiederum wird

- durch die Lagerdauer bis zur Weiterverarbeitung beziehungsweise bis zum Einfrieren,
- durch Bewegung des Humanblutes beziehungsweise Plasmas im ungefrorenen Zustand während der Zwischenlagerung und des Transportes,
- durch die Lager- und Transporttemperatur

erheblich beeinflusst. Zunehmende Lager- und Transportdauer sowie Bewegung des Plasmas im ungefrorenen Zustand vermindern die biologische Aktivität. Eine falsche Temperierung während der Zwischenlagerung und des Transportes wirken sich negativ auf die biologische Aktivität aus. Plasma in gefrorenem Zustand ist unempfindlich gegenüber Bewegung.

Das Verfahren der Vorbereitung von Source Plasma für die Weiterverarbeitung (Fraktionierung) sieht so aus, daß das Plasma direkt nach der Spende (Plasmapherese) schock-tiefgefroren wird. Während der Lagerung und des Transportes ist Source Plasma in gefrorenem Zustand und wird somit nicht negativ hinsichtlich der biologischen Aktivität beeinflusst.

Die Qualität der Plasmaprodukte wird vor dem Hintergrund der Aufbringung von Plasma insbesondere auch durch das Risiko einer Kontamination mit krankheitsübertragenden Viren oder anderen Krankheitserregern bewertet. Deshalb sind Gesetze, Verordnungen und andere zweckdienliche Regularien, wie GMP, sowie die Überprüfung der geltenden Regularien als integraler Bestandteil des Qualitätsmanagements der Plasmaaufbringung zu verstehen. Am Anfang einer jeden Plasma- und Blutspende wird im Rahmen der sogenannten Spenderselektion darauf geachtet, daß spendewillige Personen von Risikogruppen, wie Drogenabhängige oder Prostituierte, sowie Spendewillige zum Beispiel mit übertragbaren Erkrankungen von der Spende ausgeschlossen werden (WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER UND PAUL-EHRLICH-INSTITUT, 1996).

Hierdurch wird zunächst einmal darauf hingewirkt, daß möglichst viele Plasmaspenden nicht mit Krankheitserregern befrachtet sind und somit positiv auf die Qualität der Plasmaprodukte wirken. Zur Erläuterung siehe Abbildung 5.

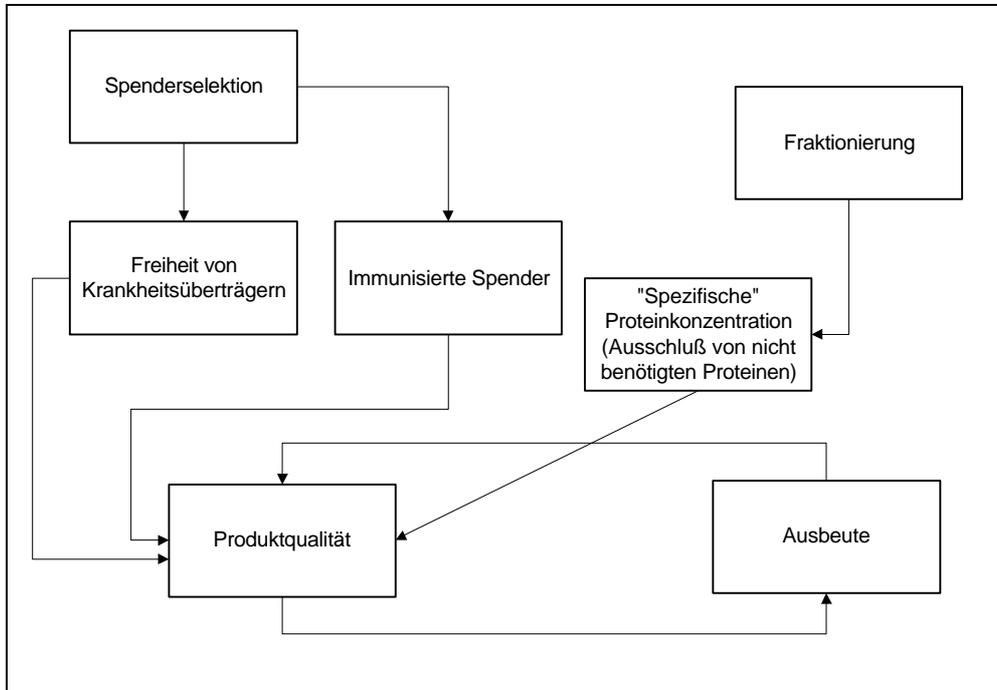


Abbildung 5: Qualitative Aspekte der Plasmaaufbringung

Spenderselektion ist insbesondere auch vor dem Hintergrund der Produktion und des Einsatzes von Immunglobulinen von Bedeutung, weil für deren Herstellung im Rahmen der Fraktionierung Plasma z.T. von immunisierten Spendern benötigt wird. Da in Deutschland keine entsprechenden Spenderpopulationen verfügbar sind, werden Immunplasmen vornehmlich aus den USA importiert. Eine Selbstversorgung für diesen Rohstoff erfordert eine langjährige Vorbereitung und klare juristische Voraussetzungen für die Spenderimmunisierung, damit die Patientenversorgung in Deutschland gewährleistet bleibt (JOHANNSEN, 1994). Die entsprechenden juristischen Rahmenbedingungen sind mit dem Transfusionsgesetz von 1998 geschaffen worden.

Geeignete Maßnahmen zur Spenderselektion senken tendenziell das Risiko, kontaminierte Spenden zu erhalten und führen somit zur Qualitätsverbesserung.

Maßnahmen zur Qualitätserhöhung konterkarieren wiederum das Aufkommen an Plasma schon deshalb, weil nicht alle Spendewilligen auch

spenden dürfen. Qualitative und quantitative Aspekte der Plasmaaufbringung stehen demnach in einem interdependenten Verhältnis zueinander.

3.2.1.1 Source Plasma

Die Gewinnung von Source Plasma mittels Plasmapherese ist die Methode der Wahl zur Gewinnung von Plasmen zur Weiterverarbeitung zu Arzneimitteln. Hierbei wird - zumeist in Plasmaphereseeinrichtungen - dem Spender Blut abgenommen. Im Rahmen der automatischen maschinellen Plasmapherese wird in einem geschlossenen System das Blut in Plasma und seine zellulären Bestandteile aufgetrennt. Die Zellbestandteile werden dem Spender noch während der Spende zurückinfundiert. Im Rahmen der älteren Methode der manuellen Plasmapherese, die heute kaum noch Anwendung findet, wird dem Spender zunächst ein Quantum Blut abgenommen. Dieses Blut wird in einem weiteren Schritt zentrifugiert. Schließlich werden dem Spender in einem letzten Schritt die zellulären Blutbestandteile reinfundiert. Problematisch ist bei der manuellen Plasmapherese insbesondere die Möglichkeit, daß die zu reinfundierenden Blutbestandteile hinsichtlich des Spenders verwechselt werden können. Diese Verwechslungsmöglichkeit ist bei der automatischen Plasmapherese wegen des geschlossenen Systems nicht gegeben.

Anhand Abbildung 6 wird dargestellt, daß Source Plasma sowohl über seine qualitativen als auch über seine quantitativen Merkmale seine Verwendung zur Therapie und zur Fraktionierung beeinflusst. Deshalb werden in der vorliegenden Arbeit bewußt die Merkmale „Qualität“ und „Quantität“ mit einander verquickt.

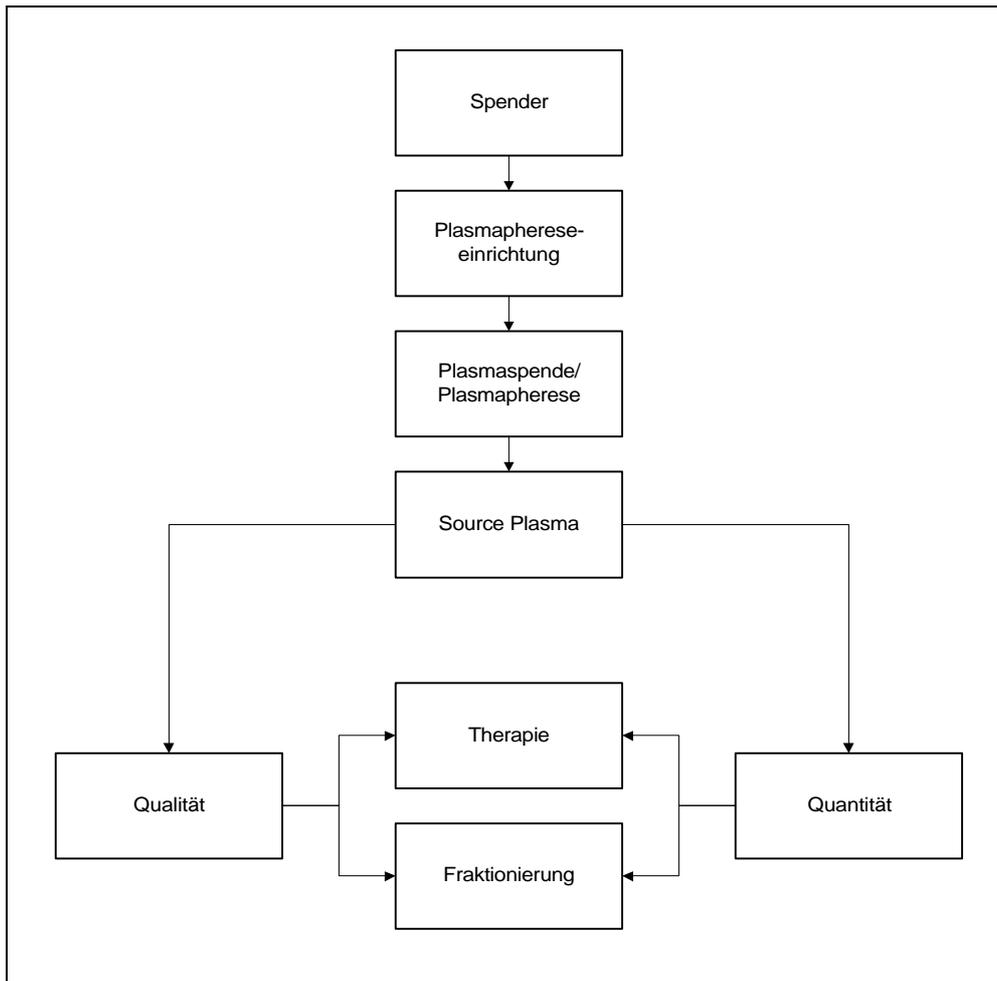


Abbildung 6: Source Plasma

Das Plasma wird sofort nach der Spende, also noch in der Plasmapherese-einrichtung, schock-tiefgefroren. Source Plasma ist zellarm, insbesondere thrombozytenarm. Hierdurch und durch die Schockgefrierung (schnelles Einfrieren innerhalb einer Stunde nach der Plasmaentnahme) bleibt die biologische Aktivität von Proteinen sehr gut erhalten. Source Plasma hat die beste Qualität hinsichtlich der späteren Fraktionierung, d.h. die proteinspezifische Ausbeute, beispielsweise von F III, ist bei Source Plasma wegen seiner qualitativen Merkmale relativ hoch. Auch im Hinblick auf den therapeutischen Einsatz von Plasma ist Source Plasma wegen seiner Qualität besonders geeignet.

Vor dem Hintergrund der Selbstversorgungsdebatte spielen neben qualitativen Gesichtspunkten insbesondere auch quantitative Aspekte eine herausragende Rolle in der Analyse. Plasmapherese ist für den Spender besonders gut verträglich, weil der Plasmavolumenverlust vom Körper innerhalb weniger Stunden ausgeglichen wird. Deshalb kann während einer

Plasmapherese im Vergleich zur Humanblutentnahme die doppelte Menge Plasma gewonnen werden, und die Frequenz der Spenden kann erheblich erhöht werden, ohne gesundheitsschädigend auf den Spender zu wirken: Pro Plasmapherese sollen maximal 650 ml Plasma entnommen werden und pro Jahr beträgt das maximale Spendevolumen pro Spender 25 Liter Plasma (WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER UND PAUL-EHRLICH-INSTITUT, 1996. vgl. Abschnitt 3.2.1.2, Tabelle 3).

Der Vorteil des Source Plasmas liegt auf der Hand: Durch Plasmapherese können große Mengen hochwertigen Plasmas für die Fraktionierung und für therapeutische Zwecke zur Verfügung gestellt werden.

3.2.1.2 Recovered Plasma

Es besteht alternativ zur Plasmapherese die Möglichkeit, im Rahmen von (traditionellen) Blutspendeaktionen, Recovered Plasma aus Humanblutspenden zu gewinnen. Bei dieser Methode wird, in der Regel von mobilen Spendeeinrichtungen (des Deutschen Roten Kreuzes (DRK)), die Humanblutspende zur Weiterverarbeitung in einen Blutspendedienst transportiert. Wie in Abbildung 4 beschrieben, wirkt sich der Transport von Blut auf die Qualität des Plasmas, insbesondere auf die biologische Aktivität der Proteine, negativ aus. Im Blutspendedienst wird dann das Plasma von den zellulären Blutbestandteilen abgetrennt und für die Weiterverarbeitung vorbereitet oder gefroren und damit lagerfähig gemacht, ohne weitere biologische Aktivität einzubüßen. Je nachdem, in welcher Zeit nach der Blutentnahme das abgetrennte Plasma eingefroren wird, kann zwischen zwei verschiedenen Qualitäten unterschieden werden. *Fresh Frozen Plasma* (FFP) wird innerhalb von 8 Stunden nach der Blutentnahme abgetrennt und eingefroren und bietet somit, gemessen an der biologischen Aktivität, die zweitbeste Plasmaqualität. *Frozen Plasma* wird innerhalb 8-24 Stunden nach der Blutentnahme abgetrennt und eingefroren und entspricht somit drittbesten Qualität.

Wie bereits dargestellt, wird insbesondere auch über die Verfahrensschritte von der Spende bis zur Verarbeitung des Plasmas die Ausbeute im Fraktionierungsprozeß maßgeblich determiniert. Vor diesem Hintergrund wird anhand Abbildung 7 die Gewinnung von Recovered Plasma

dargestellt. Neben den qualitativen Aspekten, die bei der Gewinnung von Recovered Plasma von Bedeutung sind, sind insbesondere auch quantitative Komponenten des Verfahrens von großer Wichtigkeit. Deshalb werden auch in dieser Darstellung, wie bereits in Abschnitt 3.2.1.1, die Merkmale „Qualität“ und „Quantität“ miteinander verquickt.

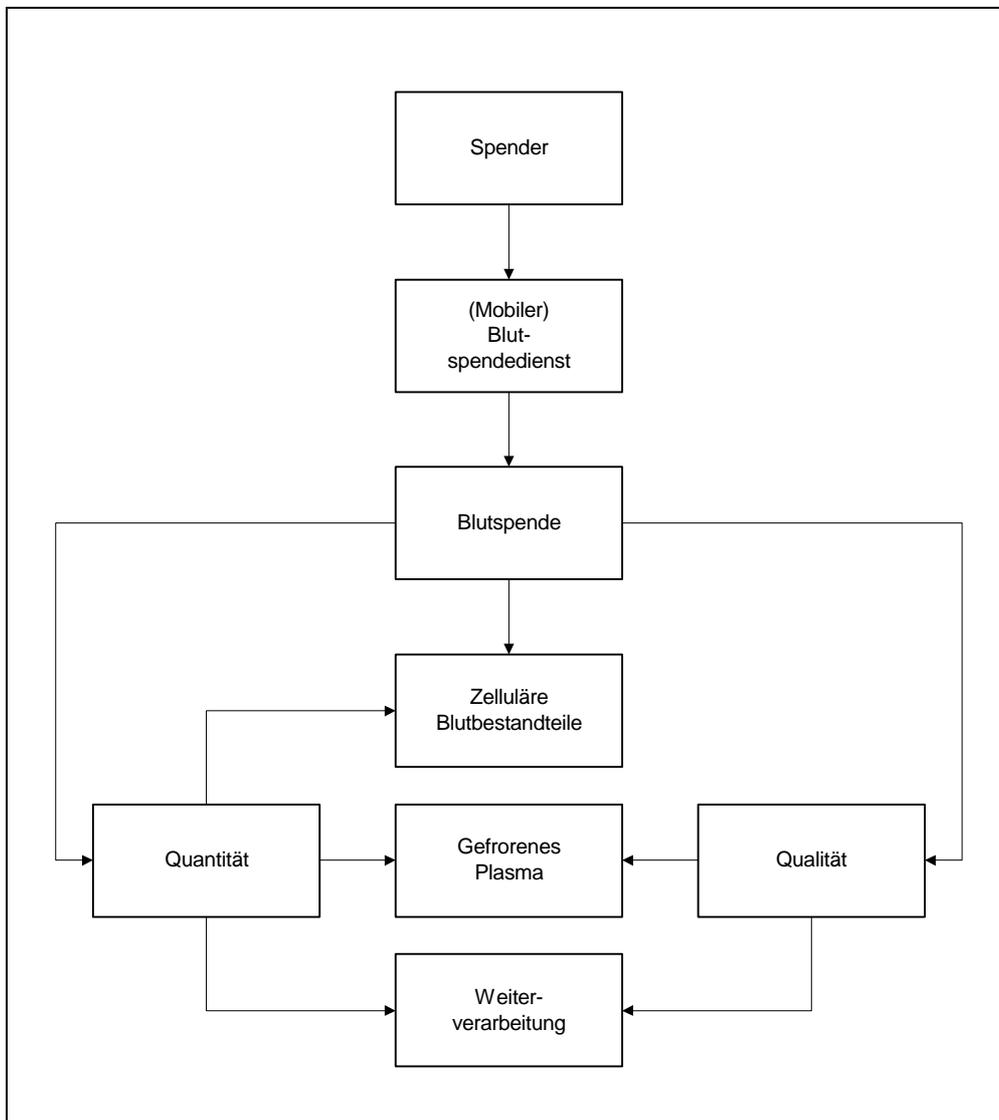


Abbildung 7: Recovered Plasma

Recovered Plasma wird im Rahmen von Blutspenden gewonnen, die in Deutschland größtenteils von mobilen Blutspendediensten des DRK durchgeführt werden. Die Blutspenden werden dann zu den Blutspendezentralen transportiert. Die Gewinnung und Vorbereitung für weitere Verwendungen von Recovered Plasma weicht erheblich von dem Verfahren bei Source Plasma ab. Nach der Spende vornehmlich in mobilen Spende-

einrichtungen wird das Blut in der Regel ungekühlt zur Weiterverarbeitung transportiert. Durch die Bewegung während des Transportes, durch die extrakorporale Verweildauer und durch den untemperierten Transport wird die biologische Aktivität des ungefrorenen Plasmas vermindert, was sich negativ auf die Fraktionierungsausbeute und die Therapieerfolge auswirkt. Das Plasma wird erst nach dem Transport von den zellulären Blutbestandteilen abgetrennt und gefroren oder für therapeutische Zwecke vorbereitet. Im Rahmen der Herstellung von Recovered Plasma fallen - im Gegensatz zur Plasmapherese - große Mengen zellulärer Blutbestandteile an. Diese Blutkomponenten dienen vielfältigen therapeutischen Zwecken. Nach BÜCHNER (1993) ist das Angebot dieser zellulären Blutkomponenten größer als die Nachfrage, so daß das Überangebot industriell weiterverarbeitet, vernichtet oder exportiert wird. Für das Plasmamanagement spielen sie jedoch aufgrund ihres großen Angebotes keine Rolle und sollen im folgenden nicht weiter betrachtet werden.

Zwei Aspekte - Häufigkeit und Spendevolumen - spielen die herausragende Rolle hinsichtlich des Merkmals „Quantität“ und werden anhand Tabelle 3 erläutert.

Tabelle 3: Häufigkeit und Menge von Plasmapherese- und Blutspenden

	Frequenz: Zeitraum zwischen 2 Spenden	Plasma- Spendevolumen pro Spende	Plasma- Spendevolumen pro Spender und Jahr	Spenderzahl bei einem Jahresbe- darf von 1 Mio. Liter Plasma
Plasmapherese (Source Plasma)	2 - 3 Tage	650 ml	25 Liter	min. 40 000 Spender
Blutspende (Recovered Plasma)	8 - 12 Wo- chen	220 - 280 ml	1 - 1,5 Liter	min. 660 000 - 1 Mio. Spender

Quelle: WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER UND PAUL-EHRlich-INSTITUT, 1996. Eigene Berechnungen.

Erstens ist die erlaubte Spendefrequenz bei Blutspenden deutlich geringer als bei Plasmapheresen. Der Zeitraum zwischen zwei Blutspenden soll in der Regel 8-12 Wochen betragen. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Plasmapheresen sollte 3 Tage, und zwischen einer Plasmapherese und einer anderen Hämapherese oder einer Blutspende sollte mindestens 48

Stunden betragen. Dies ist insbesondere darin begründet, daß die Blutspende für den Spender weniger gut bekömmlich ist; weil die zellulären Bestandteile dem Blutspender nicht, wie bei der Plasmapherese, zurückinfundiert werden.

Zweitens: Das Volumen einer Blutspende beträgt etwa 450 bis 500 ml Blut, woraus ca. 220-280 ml Plasma gewonnen werden können. Das jährliche Blutspendevolumen soll 2000 ml bei Frauen und 3000 ml bei Männern nicht überschreiten. Das Volumen einer Plasmapheresespende beträgt bis 650 ml Plasma. Das jährliche Plasmapheresespendevolumen soll nicht mehr als 25 Liter Plasma betragen.

Da der Plasmaanteil am Blut ca. 50 Prozent beträgt, erhält man pro Spende im Rahmen der Blutspende beinahe nur ein Drittel an Plasma im Verhältnis zur Plasmapherese. Auf ein Jahr und einen Spender bezogen wird der Unterschied noch deutlicher: 25 Liter Sourceplasma durch Plasmapherese stehen 1-1,5 Liter Recovered Plasma bei Vollblutspenden gegenüber. Die Blutspende ist hinsichtlich der Quantität des zu erhaltenen Plasmas weniger effektiv als die Plasmapherese. Dies wiederum bedeutet, daß für eine gegebene nachgefragte Menge Plasma ein Vielfaches an Blutspenden als an Plasmaspenden notwendig sind. Und damit werden ebenfalls mehr Spender benötigt, wodurch sich die Sicherheitsreserve verringert (vgl. Abschnitt 3.2.2.1.3). Bei einem Bedarf von jährlich 1 Mio. Liter Plasma würden 40 000 Plasmapheresespender oder 660 000 - 1 000 000 Blutspender benötigt, um diesen Bedarf zu decken.

3.2.1.3 Quarantäne Plasma

FFP, das immer aus einzelnen und inaktivierten Blut- oder Plasmapheresespenden hergestellt wird, ist vor Auslieferung zur klinischen Verwendung zunächst sechs Monate in Quarantäne zu lagern. Erscheint der Spender nach vier bis sechs Monaten erneut zur serologischen Untersuchung und ist dieser erneute Test auf Infektionsmarker immer noch „negativ“, darf das Plasma für therapeutische Zwecke verwendet werden. (VORSTAND UND WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER, 1995). Die Zweittestung am Ende der Quarantäne ist zwingend vorgeschrieben (BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1993). Werden die vorgeschriebenen Quarantänezeiträume überschritten, das heißt erscheint der Spender erst

nach Ablauf der vorgeschriebenen Zeit bis zur Nachtestung, wird dieses FFP „Quarantäne-Plasma“ genannt und darf nicht mehr als Plasma für therapeutische Zwecke verwendet werden. Im Falle virologischer Unbedenklichkeit darf Quarantäne Plasma jedoch zur Fraktionierung eingesetzt werden und dient als sogenanntes „Quarantäne-Restplasma“ somit zur Erweiterung des Plasmaangebotes für die Fraktionierung. Abbildung 8 veranschaulicht schematisch die beschriebenen Zusammenhänge.

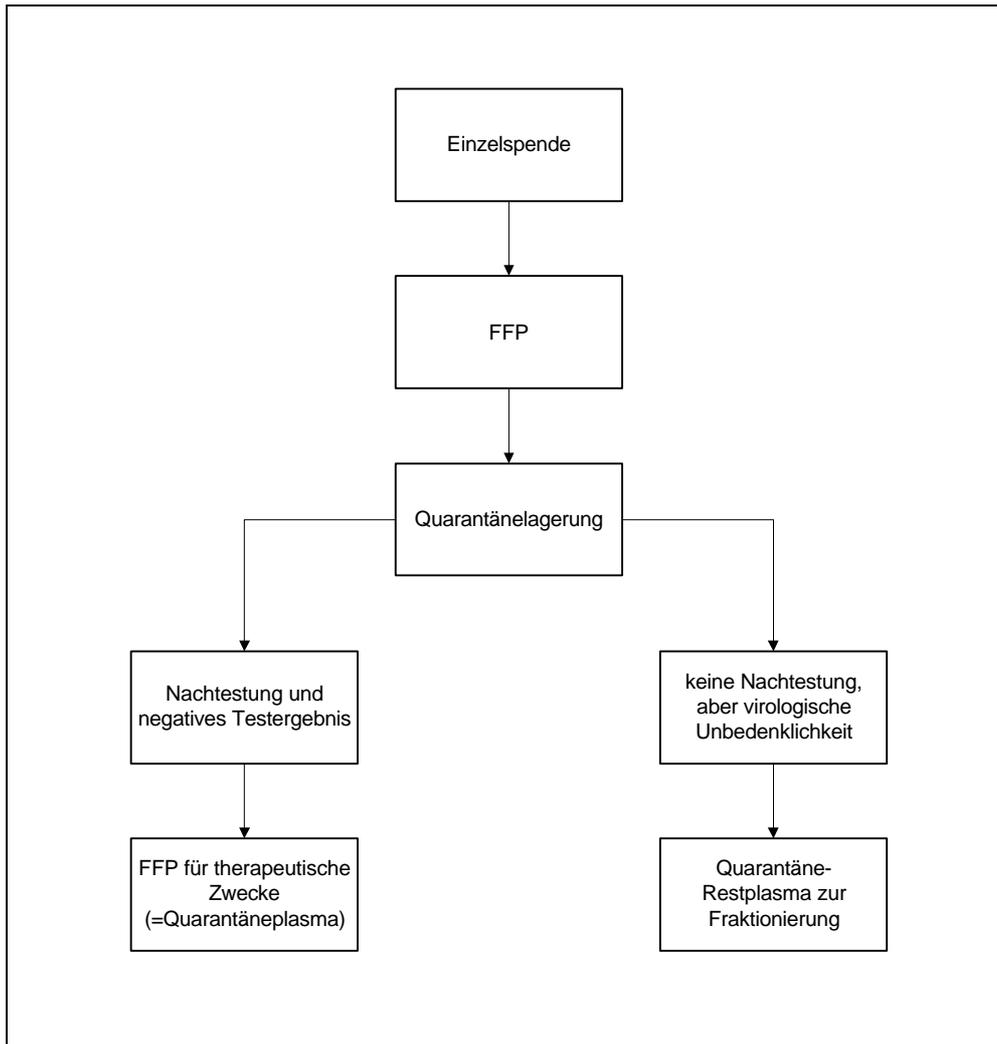


Abbildung 8: Quarantäne Plasma

Gleichzeitig stehen diese Spenden nicht mehr für therapeutische Zwecke zur Verfügung. Es müssen also zusätzliche Anstrengungen unternommen werden, neue Spender zu gewinnen beziehungsweise bekannte Spender zu einer höheren Spendefrequenz zu motivieren. Dies führt zu steigenden Gestehungskosten (SEIFRIED/SOEDEL, 1995).

Es ist grundsätzlich zu befürchten, daß Quarantänelagerung einen negativen Einfluß auf die zur Verfügung stehende Menge verwertbaren Plasmas hat. Nach LÖWER (1994) kommt die überwiegende Zahl der DRK-Spender einmal im Jahr zur Spende. „Eine Quarantänelagerung setzt jedoch voraus, daß der Spender zumindest zwischen dem 7. und dem 12. Monat wiederkommt, damit das entsprechende Plasma freigegeben werden kann. Das heißt also, daß hier eine deutliche Steigerung des Spendenaufkommens notwendig ist.“ (LÖWER, 1994) Werden nun die durch Quarantänelagerung bedingten fehlenden Mengen Plasmas importiert, konterkariert dies wiederum den Gedanken der Selbstversorgung. Besser wäre, erst Selbstversorgung zu erreichen und dann Quarantänelagerung für inaktivierte Produkte einzuführen.

3.2.2 Spender

3.2.2.1 Spenderrekrutierung

3.2.2.1.1 Leistungsaustausch

In der EG-Richtlinie 89/381/EWG vom 14. Juni 1989 zur Festlegung besonderer Vorschriften für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma hat der Rat der Europäischen Gemeinschaft in Artikel 3 Absatz 4 festgelegt, daß die Mitgliedstaaten die sachdienlichen Maßnahmen treffen, damit Selbstversorgung der Gemeinschaft mit menschlichem Blut und Plasma gefördert wird. Zu diesem Zweck sollen die Mitgliedstaaten die freiwillige und unentgeltliche Blut- und Plasmaspende fördern. Es soll vermieden werden, daß einkommensschwache Spender (möglicherweise zu Lasten ihrer Gesundheit) finanziell durch ihre Spende von Blut- beziehungsweise Plasmaspendediensten abhängig werden.⁴ Die Forderung der unentgeltlichen Spende wird in Deutschland, aber insbesondere auch international, von verschiedenen am Blutspendewesen beteiligten Organisationen, wie dem Roten Kreuz und den Halbmondgesellschaften unterstützt. Die Argumentation der Befürworter von unentgeltlichen Spenden basiert im we-

⁴ Diese Forderung, die insbesondere auf Resolutionen der WHO sowie des Internationalen Roten Kreuzes und der Halbmondgesellschaften beruht, basiert auf den Erfahrungen bis Mitte der 70er Jahre. Damals wurden in Mittelamerika einkommensschwache Spender rekrutiert, deren gespendetes Plasma zur Weiterverarbeitung vornehmlich in die USA exportiert wurde. (FÄKTENHEUER et al, 1984)

sentlichen auf der Überlegung, daß sozial schwache Gruppen durch eine Bezahlung der Spende derart zum Spenden ermuntert würden, daß zu Lasten ihrer Gesundheit die Spendefrequenz über die Maßen steigen würde. Zudem wird zum Teil davon ausgegangen, daß durch Entgelte für Spenden insbesondere auch Risikogruppen, wie Prostituierte oder Drogenabhängige, zum Spenden animiert würden. Neben den beschriebenen Effekten hätte dies sicherlich auch negative Auswirkungen auf die Qualität des Plasmas.

In seinem Bericht „The Collection and Use of Human Blood and Plasma in Europe“ (VAN AKEN, 1992) wird vom Europarat die Forderung der Europäischen Union gemäß der Richtlinie 89/381/EWG dahingehend spezifiziert, daß die Definition von Unentgeltlichkeit ausdrücklich Reisekostenerstattungen und Erfrischungen zuläßt.

Die Unterscheidung in bezahlte und unbezahlte Spender beziehungsweise Spenden ist in der vereinfachten Form nicht ausreichend. Es fehlen allgemeingültige und allgemein anerkannte Definitionen der Begriffe „unbezahlte“, „aufwandsentschädigte“ und „bezahlte“ Spende. Nach KYBURG/SCHÄDLICH (1993) müßten zur begrifflichen Klarheit Entgeltlichkeit versus Unentgeltlichkeit inhaltlich derart definiert werden, daß die Vielschichtigkeit des Beziehungsgeflechtes offenbar wird. Leistungsaustausch findet statt zwischen Spender und Blut-/Plasmaspendendienst, zwischen Spender und Arbeitgeber und damit letztendlich auch zwischen Blut-/Plasmaspendendienst und Arbeitgeber (vgl. Abbildung 9).

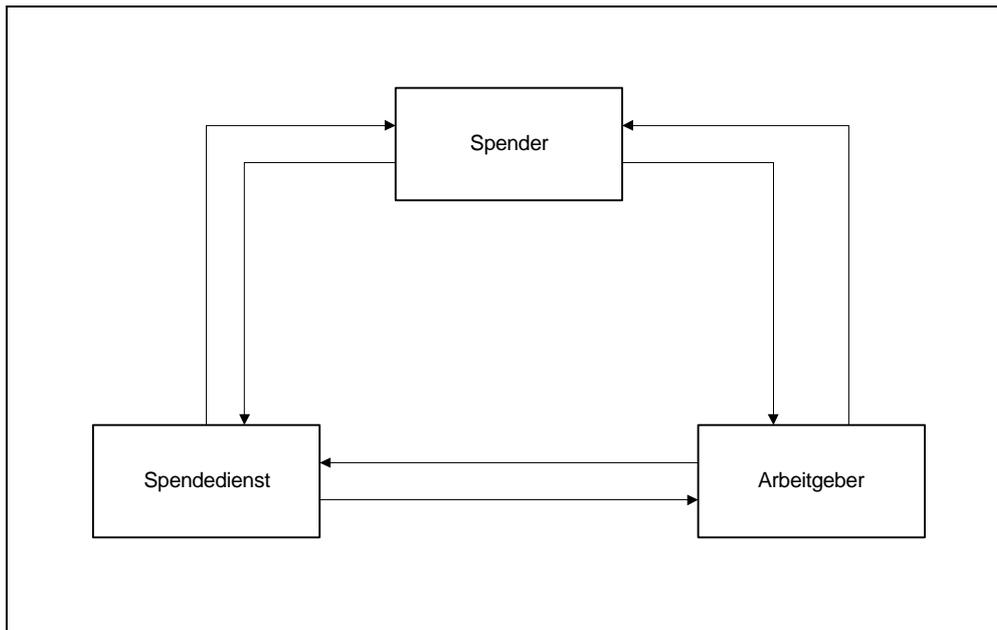


Abbildung 9: Leistungsaustausch

Im folgenden wird erläutert, wie der Leistungsaustausch zwischen den Beteiligten charakterisiert werden kann. Der Leistungsaustausch zwischen Spender und Spendedienst kann charakterisiert werden durch die Blut-/Plasmaspende (= Leistung) einerseits und zum Beispiel durch direkte Bezahlung des Spenders für die Spende, Reisekostenerstattung, Erfrischungen, Gutscheine oder Sachspenden andererseits (= Gegenleistung).

Zwischen Spender und Arbeitgeber findet ein Leistungsaustausch derart statt, daß die vom Arbeitnehmer (= Spender) angebotene Arbeit (= Leistung) vom Arbeitgeber mittels eines Arbeitsentgeltes (= Gegenleistung) kompensiert wird. Durch dieses Verhältnis entsteht ein Anspruch des Arbeitgebers auf die Leistung des Arbeitnehmers.

Ermöglichen Arbeitgeber ihren Arbeitnehmern während der Arbeitszeit die Teilnahme an Blut- oder Plasmaspenden ohne die für die Spende benötigte Arbeitszeit auszugleichen, handelt es sich zunächst um eine Schenkung der Arbeitszeit an den Arbeitgeber. Eine Schenkung der Arbeitszeit kann altruistisch oder durch das Sozialprestige des Unternehmens begründet sein. Würde der Arbeitgeber den Spender nicht von der Arbeit freistellen und auf einen Zeitausgleich verzichten, müßten die Spendedienste den zeitlichen Aufwand der Spender für die Spende kompensieren. So betrachtet, besteht auch ein Leistungsaustausch zwischen Arbeitgebern und Blut- und Plasmaspendediensten. Dieser Leistungsaustausch

wird allerdings nur in den wenigsten Fällen von den Spendern oder Spendediensten realisiert werden.

Im Falle der Plasmaspende „kommt der Spender zur Spende“, das heißt zum immobilien Plasmaspendendienst. Hierbei handelt es sich in der Regel um eine private oder der Industrie zugehörige Plasmaphereseeinrichtung oder um eine Einrichtung der Staatlich Kommunalen Blutspendedienste. Mobilitätskosten in Form von Reisekosten und Opportunitätskosten hinsichtlich der eingesetzten Zeit fallen in diesem Falle ausschließlich beim Spender an. Weiterhin ist im Rahmen der Plasmaspendetätigkeit zu berücksichtigen, daß die Spendefrequenz deutlich höher sein kann als bei Blutspenden und auch die Dauer für jeweils eine Spende kann deutlich länger sein als beim Blutspenden. Im Rahmen der Plasmaspende ist aus doppeltem Grund von höheren Kosten seitens der Spender auszugehen: Der „Spender kommt zur Spende“ und die zulässige Spendefrequenz ist im Vergleich zum Blutspenden deutlich höher. Die Frage eines Leistungsaustausches zwischen Plasmaspender und Plasmaspendendienst drängt sich förmlich auf, um die Spendermotivation (vgl. Abschnitt 3.2.2.1.2) nicht zu konterkarieren.

Im Falle mobiler Blutspendedienste kommt die Spendeeinrichtung zu lokalen Blutspendeterminen vor Ort und somit zum Spender. Beim Spender fallen entsprechend keine oder kaum Reisekosten an. Auch dies ist als eine Form des Leistungsaustausches zu verstehen. Statt den Spender monetär in Form einer Reisekostenerstattung zu kompensieren, läßt der mobile Blutspendedienst beim Spender keine oder nur geringe Reisekosten entstehen. Die notwendigen Mobilitätskosten für Blutspenden fallen im Rahmen mobiler Blutspendedienste im wesentlichen beim Blutspendedienst selbst an. In einem vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten Modellprojekt zur Förderung der Plasmapherese wird in Leipzig seit 1995, erstmals in Deutschland, eine mobile Plasmapherese-Einrichtung in Form eines Plasmapherese-Busses eingesetzt. Der Erfolg dieses Plasmapherese-Busses bleibt abzuwarten. Es wird jedoch grundsätzlich von einer zukunftsorientierten Lösung ausgegangen, weil auf einen registrierten Blutspenderstamm zurückgegriffen werden kann, der es gewohnt ist, „vor Ort“ zu spenden, und nicht erst lange Anfahrten in Kauf zu nehmen.

3.2.2.1.2 Motivation

Die Motivation Blut oder Plasma zu spenden hat verschiedene Gründe. Nach einer britischen Studie (MOORE, 1991) ist der Hauptmotivationsfaktor für Spender das Bewußtsein, daß die Spende von Patienten benötigt wird, und daß man eines Tages selbst von einer Blut- oder Plasmaspende abhängig sein kann. Diese Einschätzung wird von amerikanischen Experten bestätigt. Im Rahmen des amerikanischen Plasmaspendensystems betreiben die Plasmaaufbringer großen Aufwand, um den Spender über den Nutzen des Plasmas und die Plasmasicherheit aufzuklären. Typische Beispiele für Slogans von amerikanischen Plasmaaufbringern zur Rekrutierung von Spendern sind zum Beispiel „People helping people“ oder „In the benefit of being a repeat donor“. Die Höhe der Aufwandsentschädigung für amerikanische Plasmaspender liegt zwischen sieben und 25 US-Dollar pro Spende. Die Spendermotivation wird in den USA nach Expertenmeinung dennoch nicht hauptsächlich über die ausgezahlte Aufwandsentschädigung gesteuert, sondern vielmehr über Informations- und Schulungsmaßnahmen für Spender und über das Erscheinungsbild der Plasmaphereseeinrichtung. Unterhalten Plasmaphereseeinrichtungen etwa zu karitativen Einrichtungen gute Kontakte, kann dies dazu führen, daß bis zu 20 Prozent der Spender ihre für die Spende erhaltene Aufwandsentschädigung an diese Einrichtungen weitergeben. In diesen Fällen ist unbedingt von altruistischer Spendermotivation auszugehen (KYBURG/SCHÄDLICH, 1993).

Die verschiedenen Erklärungsmuster für die Spendermotivation dürfen nicht darüber hinwegtäuschen, daß Leistungsaustausch in geldloser Form ein nicht zu unterschätzender Motivationsfaktor ist. So sind beispielsweise Geschenke, eine Mahlzeit oder die Freistellung von der Arbeit als Kompensation für eine Blutspende durchaus als Motivationsfaktoren anzusehen und finden international breite Anwendung (BÜCHNER, 1993). Darüber hinaus gilt es zu bedenken, daß insbesondere im Rahmen der lokalen beziehungsweise mobilen DRK-Blutspendeaktionen „die Spende zum Spender“ kommt. Die beim Spender anfallenden Mobilitätskosten werden gleichsam vom Blutspendedienst übernommen und in Relation zur Plasmapherese führt dies zu sinkenden Mobilitätskosten beim Spender im Rahmen der lokalen Blutspende (KYBURG/SCHÄDLICH, 1993). Letztendlich ist darauf hinzuweisen, daß sozialer Druck auf Spender ausgeübt werden

könnte oder ausgeübt wird. So kann nicht ausgeschlossen werden, daß im Falle von Blutspenden zum Beispiel bei der Bundeswehr der soziale Druck der Gruppe einige Personen veranlaßt, entgegen ihrer ursprünglichen Überlegungen doch Blut zu spenden.

3.2.2.1.3 Dauerspender/Spenderstamm

Aus Sicherheitsaspekten einerseits und aus ökonomischen Gründen andererseits ist es vorteilhaft, wenn die Spenderpopulation der Plasmaaufbringer sich aus möglichst vielen Mehrfach- beziehungsweise Dauerspendern zusammensetzt. Die Epidemiologie von Erst- und Mehrfachspendern (vgl. Abschnitt 6) von Blut und Plasma ist im Hinblick auf mit Krankheitserregern infizierte Spenden unterschiedlich. In Tabelle 4 wird der Unterschied von Erst- und Mehrfachspendern hinsichtlich entdeckter infizierter Spenden deutlich.

Tabelle 4: Epidemiologie von Einfach- und Mehrfachspendern in Deutschland, 1995

	Bei Spenden von Erstspendern wurden entdeckt...		Bei Spenden von Mehrfachspendern wurden entdeckt...	
	absolut	in Prozent	absolut	in Prozent
HIV	28 von 362 334	0,008 %	41 von 3 980 905	0,001 %
HCV	485 von 290 566	0,17 %	271 von 3 420 671	0,008 %
HBV	690 von 321 107	0,21 %	167 von 3 765 241	0,004 %

Quelle: BMG, 1997

Die Epidemiologie von Einfach- und Mehrfachspendern ist von großer Bedeutung, weil als Basis für die Fraktionierung von Plasma sogenannte Plasmapools dienen. Diese setzen sich aus bis zu ca. zehntausend einzelnen Plasmaspenden zusammen, um aufgrund der geringen Ausbeute an Proteinen am Ende des Fraktionierungsprozesses einen ausreichenden Output erzielen zu können.

3.2.2.1.3.1 Sicherheitsaspekte

Die Herstellung sicherer Plasmaprodukte setzt voraus, daß der Rohstoff Plasma nicht mit krankheitserregenden Substanzen kontaminiert ist. Um diese Grundvoraussetzung gewährleisten zu können, werden alle Spender und alle Spenden untersucht. Erscheinen Spender regelmäßig in relativ

kurzen Abständen zur Spende, wird der Gesundheitszustand der Spender quasi kontinuierlich festgestellt und dokumentiert. Der Plasmaaufbringer erhält so, wenn viele seiner Spender Dauerspender, d.h. regelmäßige Spender, sind, einen guten und gegebenenfalls kontinuierlichen Überblick über die gesundheitliche Situation der Spender und damit gleichzeitig über die Qualität des Rohstoffs Plasma.

Ein weiterer Sicherheitsaspekt von Mehrfachspendern ist die Tatsache, daß wenige Dauerspender bei einer erhöhten Spendefrequenz die gleiche Menge Plasma spenden können (PISANI, 1995). In einem Plasmapool befinden sich entsprechend die Spenden von relativ wenigen Spendern, wodurch die Wahrscheinlichkeit der Kontamination des Pools verringert wird. Weniger Spender sind besser und kostengünstiger zu screenen.

Das Transfusionsgesetz schreibt für den Fall, daß eine Spendeinrichtung den begründeten Verdacht hat oder feststellt, daß ein Spender mit Erregern infiziert ist, die zu schweren Krankheitsverläufen führen können, vor, die entnommene Spende auszusondern und dem Verbleib vorangegangener Spenden nachzugehen (§19 TFG). Durch die kontinuierliche Dokumentation der Spenden ist ein look-back und die Zurückverfolgung der Spendergeschichte einfach möglich. Wenn sich innerhalb von drei Monaten nach einer Spende bei einer Wiederholungsspende ein positiver Virusmarker zeigt, kann die im Sperrlager aufbewahrte Einzelspende herausgenommen und vernichtet werden, bevor sie im Rahmen des Produktionsprozesses in einen Plasmapool gegeben wird (PISANI, 1995). Damit werden eventuel vorhandene frühere Spenden vom Herstellungsprozeß ausgeschlossen, die mit den verfügbaren Tests nicht als infektiös erkannt werden können. Das look-back-Verfahren für Fraktionierungsplasma mit einer Sperrfrist von mindestens zwei Monaten hat sich im Laufe mehrerer Jahre als praktikable und wirksame Maßnahme erwiesen. (JOHANNSEN, 1994) Gleichzeitig ermöglicht das look-back-Verfahren, nach einer Seroconversion des Spenders alle früheren Empfänger von früheren Blutkomponenten beziehungsweise Plasmaprodukten dieses Spenders nachzuuntersuchen (SEIFRIED/SOEDEL, 1995).

Anhand Abbildung 10 wird im folgenden das look-back-Verfahren veranschaulicht. Die erste Plasmaspende wird auf Virusmarker untersucht und bei negativem Ergebnis (keine Virusmarker erkennbar) ins Sperrlager ge-

geben. Erscheint der Spender nach einer vorher definierten Zeitspanne wieder zur Plasmaspende (zweite Plasmaspende), wird diese erneut auf Virusmarker untersucht. Sind immer noch keine Virusmarker in der ersten Spende erkennbar, können beide Spenden für die Fraktionierung freigegeben werden. Durch das Sperrlager beziehungsweise die Quarantänezeit des Sperrlagers entsteht deshalb ein Sicherheitsgewinn, weil das diagnostische Fenster, das heißt die Zeitspanne zwischen Infektion und Seroconversion und damit die Zeit bis zur Nachweisbarkeit von Virusmarkern, überbrückt wurde. Für den Fall, daß die erste Spende keine Virusmarker aufweist, aber in der zweiten Plasmaspende Virusmarker nachgewiesen werden können, setzt das look-back-Verfahren ein: Alle vorhandenen Plasmaspenden dieses Spenders können aus den Lägern entnommen und vernichtet werden. Durch die Chargendokumentation der Plasmaprodukte können ebenfalls alle früheren Empfänger der Plasmaprodukte dieses Spenders nachuntersucht werden.

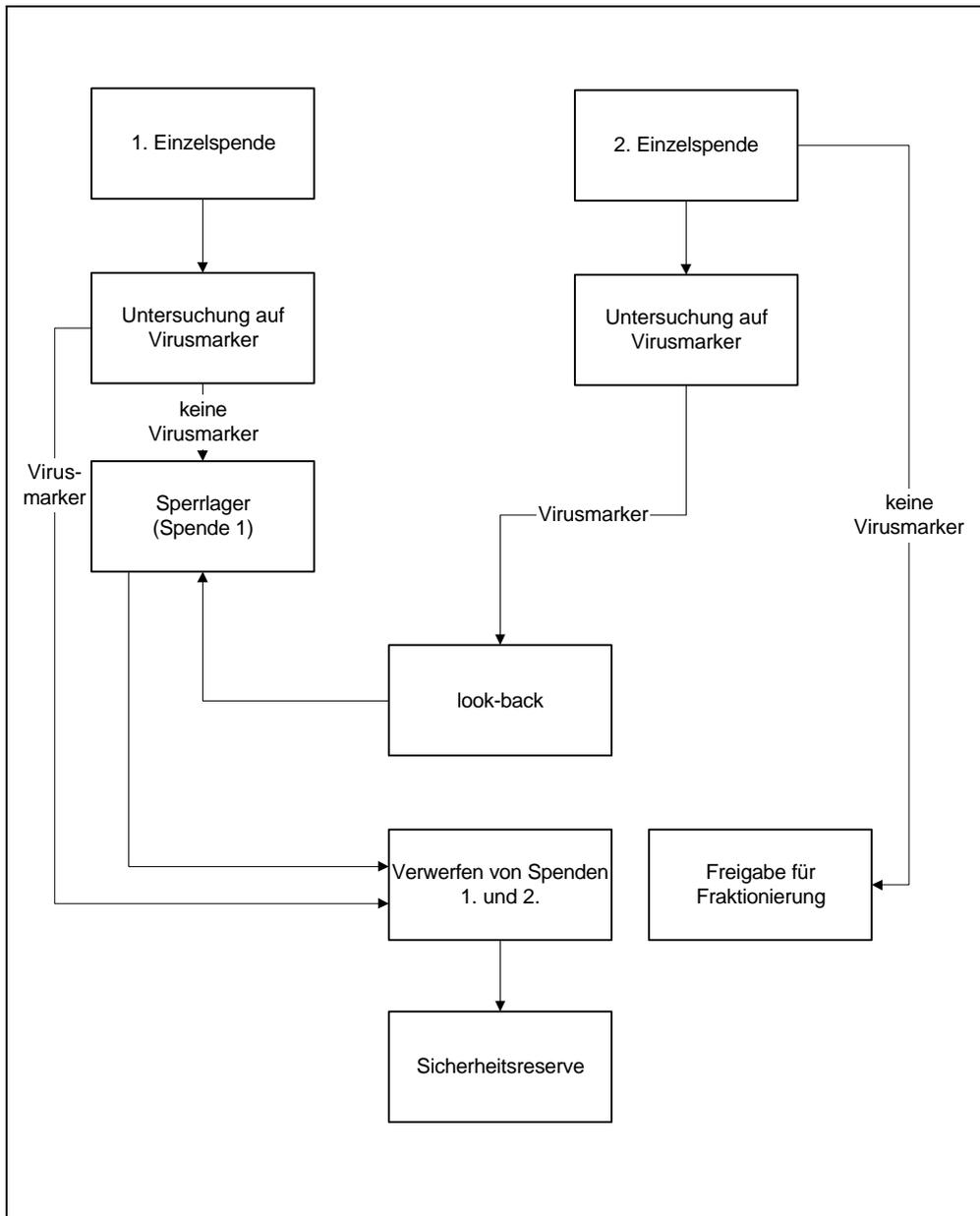


Abbildung 10: Erhöhte Sicherheitsreserve durch look-back bei Mehrfachspendern

Das look-back-Verfahren sieht für den Fall, daß sowohl die erste Spende als auch die zweite Spende keine Virusmarker aufweisen, die Verfügbarkeit des Plasmas für die Fraktionierung vor. Für den Fall, daß bei der ersten Einzelspende Tests positiv auf Virusmarker reagieren, wird diese Spende verworfen und vernichtet. Treten bei Wiederholungsspenden positive Virusmarker auf, werden im Rahmen des look-back-Verfahrens aus dem Sperrlager alle vorhergehenden Spenden des Spenders verworfen und vernichtet. Durch die Methode des look-back-Verfahrens in Verbindung mit den Sperrlagern wird ein zusätzlicher Sicherheitsgewinn generiert. (vgl. Abbildung 10)

Durch die konsequente und kontinuierliche Dokumentation des Gesundheitsverlaufs von Dauerspendern sowie die Möglichkeit des look-back werden zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen hinsichtlich der Vermeidung von Krankheitsübertragungen durch Plasma oder Plasmaprodukte genutzt (vgl. Tabelle 4). Die Sicherheit von Plasma und Plasmaprodukten wird hierdurch grundsätzlich erhöht. Dies ist sowohl für die Gesundheit der Spender als insbesondere auch für die Gesundheit der Empfänger von größter Wichtigkeit.

Besteht die Spenderpopulation hingegen aus relativ wenigen Dauerspendern und somit aus relativ vielen Erst- oder Einmalspendern, erhöht sich die Zahl der Spender innerhalb einer Population. Das Spenderscreening - und damit ein wesentlicher Bestandteil im Qualitätssicherungssystem im Rahmen der Aufbringung von Plasma - wird somit insgesamt aufwendiger und teurer.

3.2.2.1.3.2 *Ökonomische Gründe*

Bei Erstspendern oder bei Spendern, die erst nach einer langen Spendenpause wieder zur Spende erscheinen, sind aufwendige Eingangsuntersuchungen notwendig, um die Gesundheit und Spendetauglichkeit der Spender festzustellen und zu dokumentieren. Durch den Umfang begründet sind Untersuchungen von Erstspendern aufwendiger und teurer als Routineuntersuchungen von Mehrfachspendern. Je höher der Anteil der Erstspender an der Spenderpopulation, desto höher der Anteil der Erstuntersuchungen im Verhältnis zu den Routineuntersuchungen. Das bedeutet, mit steigender Erstspenderzahl steigen die Untersuchungskosten als ein Bestandteil der Herstellungskosten, wodurch wiederum die Herstellungskosten selbst in die Höhe getrieben werden. Anhand Abbildung 11 wird im Überblick gezeigt, daß Erst- und Mehrfachspender unterschiedlich auf die Untersuchungskosten, die Herstellungskosten und den Preis einwirken.

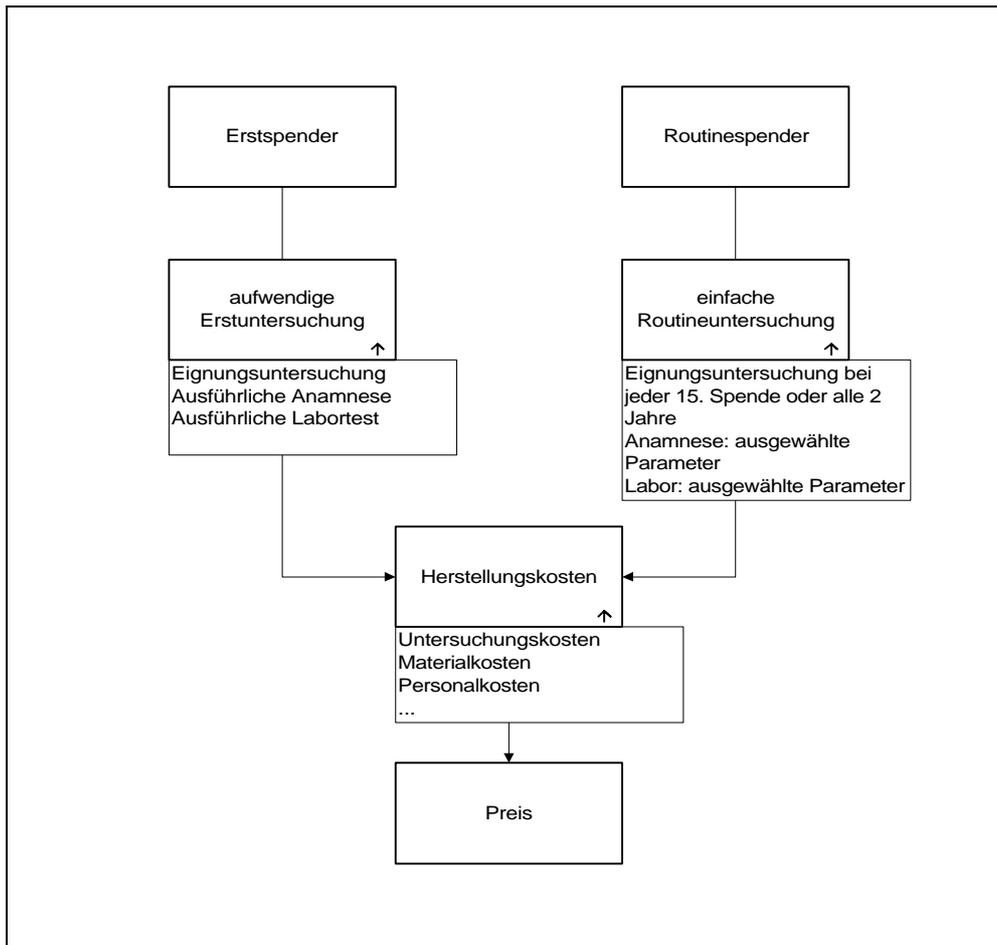


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen Erstspenderzahl und Produktpreis

Quelle: WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER UND VOM PAUL-EHRlich-INSTITUT, 1996.

Durch einen hohen Anteil von Mehrfachspendern können die Untersuchungskosten, die sich aus Erstspenderuntersuchungen und Routineuntersuchungen zusammensetzen, relativ gering gehalten werden (vgl. Abbildung 11). Werden zusätzliche Mengen Plasma benötigt, Routinespender ersetzt oder kommen Erstspender auf eigene Initiative zum Spendezentrum, sind zusätzliche Erstuntersuchungen vorzunehmen. Zusätzliche (Erst-)Spender erhöhen grundsätzlich ceteris paribus das inländische Plasmaaufkommen und unterstützen somit das gesundheitspolitische Ziel, Selbstversorgung zu erreichen. Allerdings werden durch die relativ teuren Untersuchungskosten für Erstspender und damit die Untersuchungskosten insgesamt sowie die Herstellungskosten steigen. Hierdurch wird wiederum der Produktpreis beeinflusst und nach oben korrigiert werden.

Die Plasmaaufbringer haben unter Kostengesichtspunkten ebenfalls Anreize, daß die Spenderpopulationen der einzelnen Plasmaphereseeinrichtungen vornehmlich aus Mehrfach- beziehungsweise Dauerspendern bestehen.

3.2.2.2 Spenderakzeptanz

Im Rahmen des Gesamtsystems (vgl. Abbildung 5) von der Spende bis zum Endprodukt wird die Virussicherheit durch Maßnahmen auf verschiedenen Stufen ermöglicht beziehungsweise angenähert: Spenderakzeptanz beziehungsweise Spenderscreenings, Spendenscreenings und Virusinaktivierungsschritte im Laufe der Fraktionierung.

Auf der ersten Stufe (Spenderakzeptanz beziehungsweise Spenderscreening) gilt es, nur solche Spender zu akzeptieren, durch deren Spende weder die Gesundheit des Spenders selbst noch die Gesundheit des Patienten Beeinträchtigungen erfährt. Deshalb werden die Spendewilligen vor der Spende nach bestimmten Kriterien ausgewählt. Grenzwerte für Alter, Körpergewicht, Blutdruck, Puls sowie andere Laborwerte, wie bestimmte Tests im Hinblick auf HCV oder HIV sind gemäß der Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER UND PAUL-EHRLICH-INSTITUT, 1996) vorgeschrieben. Darüber hinaus ist in den Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion ebenfalls festgelegt, welche Indikationen einen dauerhaften (zum Beispiel Verdacht auf HIV; Prostitution; Transplantatempfänger) oder temporären (zum Beispiel Schwangere und stillende Frauen; Personen mit Sexualkontakten zu Prostituierten; Personen, die sich kürzlich einer Immunisierung (Impfung) unterzogen haben) Ausschluß des Spendewilligen begründen. Im Rahmen des Konzeptes der Selbstversorgung ist darüber hinaus vorgesehen, daß ausschließlich inländische Spender akzeptiert werden. Im Ausland lebende Deutsche können hiernach also nicht berücksichtigt werden, wohingegen im Inland lebende Ausländer als Spender zugelassen werden (vgl. Abschnitt 2.1).

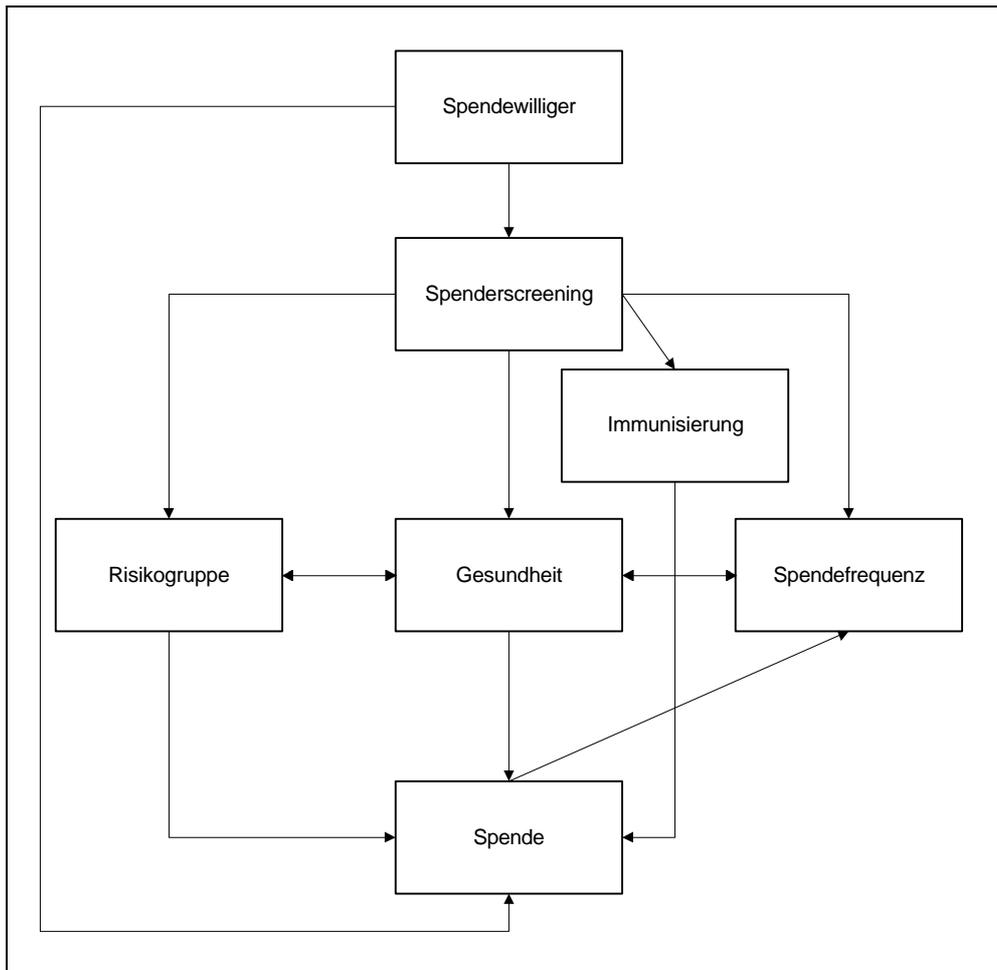


Abbildung 12: Spenderakzeptanz

Maßnahmen der Spenderauswahl sind in der Regel erregerspezifisch. Vielmehr soll durch die Regularien zur Spenderauswahl sowie durch die Spenderauswahl selbst bereits im Vorfeld der Spende sichergestellt werden, daß ungeeignete Spender von vornherein nicht zur Spende zugelassen werden. Hierdurch wird gewährleistet, daß

- Risikogruppen vom Spenden ausgeschlossen werden,
- die Gesundheit vom Spender erhalten bleibt und die Gesundheit der Empfänger nicht angetastet wird,
- das Risiko einer Kontaminierung von Plasma-Pools mit Krankheitserregern minimiert wird.

Ergänzend zum Spenderscreening, im Sinne einer zweiten Sicherheitsstufe, wird ein Spendenscreening durchgeführt. Hierunter werden spezifische Maßnahmen zur möglichst sensitiven Identifizierung infizierter Spen-

den verstanden, mit dem Ziel, infizierte Spenden zu verwerfen. (vgl. LÖWER, 1994)

3.2.3 Kosten und Kostenakzeptanz

Mit der Aufbringung, dem Testen, der Verarbeitung, der Lagerung, der Verteilung und der Verwendung sowie mit der Forschung und Entwicklung sind - unabhängig vom jeweils angewandten Verfahren - erhebliche Kosten verbunden.

Im Hinblick auf den Plasmamarkt wird ein großer Teil des Plasmaphereseplasmas für die Fraktionierung insbesondere aus den USA importiert, weil gegenwärtig in Deutschland (und in der Europäischen Union) weder durch den Non-Profit-Sektor (DRK, staatlich-kommunale Blutspendedienste) noch durch die Plasmaindustrie ausreichend Plasma aus freiwilligen, unentgeltlichen Spenden gewonnen werden kann, um die Nachfrage nach entsprechenden Arzneimitteln zu decken. Für Deutschland wird mit einem jährlichen Defizit von ca. 400 000 Liter Plasma ausgegangen (JOHANNSEN, 1994; BMG, 1997).

Am Beispiel von Investitionskosten und laufenden Kosten sowie möglicher Entwicklungen auf dem Markt für Immunplasmen wird im folgenden gezeigt, daß Rahmenbedingungen entscheidend für die ökonomische Diskussion im Hinblick auf die Selbstversorgungsdebatte sind.

3.2.3.1 Investitionskosten

Der Auf- und Ausbau zusätzlicher Plasmapheresezentren zur sukzessiven Verbesserung des Selbstversorgungsgrades in Deutschland stellt eine langfristige und kontinuierliche Herausforderung für alle Beteiligten dar, die zudem mit erheblichen Investitionen und laufenden Kosten verbunden ist.

Die Errichtung einer Plasmaphereseeinrichtung, das heißt Umbau und Ausrüstung einer vorhandenen Immobilie unter Beachtung aller technischen und hygienischen Standards, wird in Deutschland nach einer Expertenaussage mit DM 1 100,- pro m² bis DM 2 000,- pro m² veranschlagt. Für eine Plasmaphereseeinrichtung mit einer Jahresleistung zwischen 15 000 und 30 000 Liter Plasma ist in Deutschland mit einer Investitionssumme zwischen DM 400 000 und DM 1 200 000 zu rechnen. Bei einer

anzunehmenden Auslastung von 60 Prozent wären zur Deckung des Plasmadefizits der Auf- und Ausbau von ca. 30-40 Plasmaphereseeinrichtungen notwendig. Es ist von Gesamtinvestitionen in Höhe von ca. 30-40 Mio. DM auszugehen (JOHANNSEN, 1994).

Im Vergleich hierzu: Die Anfangsinvestitionen für Plasmaphereseeinrichtungen vergleichbarer Größe und Ausstattung betragen nach Aussage eines Experten in den USA lediglich DM 200,- pro m² bis DM 500,- pro m².⁵

3.2.3.2 Laufende Kosten

Im Hinblick auf die laufenden Kosten von einer Plasmaphereseeinrichtung sind grundsätzlich folgende Kostenarten zu unterscheiden:

- Aufwandsentschädigung für Spender
- Materialkosten (zum Beispiel Testreagenzien)
- Personalkosten
- Sonstiger betrieblicher Aufwand (zum Beispiel Miete, Abschreibungen (siehe Investitionskosten), Instandhaltung, Werbung)
- Verwaltungs- und andere Gemeinkosten.

Nach internen Produktionskostenanalysen der Plasmaindustrie ist von folgenden Kostenunterschieden zwischen Deutschland und den USA auszugehen⁶:

⁵ Die Angaben zu den Investitionskosten sind keine offiziellen Verbands- oder Unternehmensmitteilungen, sondern beruhen auf persönlichen Mitteilungen, die unternehmensinterne Berechnungen reflektieren. Eine allgemeingültige Aussage ist somit nicht möglich. Allerdings ist ebenfalls nicht davon auszugehen, daß die vorliegenden Angaben zu den Investitionskosten in Deutschland und den USA grundsätzlich falsch sind.

⁶ Veröffentlichungen zu Produktionskostenanalysen der plasmaverarbeitenden Industrie liegen nicht vor. Diese Informationen werden grundsätzlich als strenges Betriebsgeheimnis angesehen und unter Verschuß gehalten. Hier können deshalb ausschließlich vertrauliche interne Angaben einzelner Hersteller herangezogen werden.

	Produktionskosten pro Liter Plasma [in DM]
Deutschland	220,- bis 280,-
USA	120,- bis 130,-
Produktionskostenvorteil der USA, pro Liter Plasma	100,- bis 150,-

Tabelle 5: Produktionskosten im Vergleich zwischen Deutschland und USA, 1994

Der Produktionskostenvorteil pro Liter Plasma gleicher Qualität beträgt für us-amerikanische Plasmaphereseeinrichtungen zwischen DM 100,- und DM 150,-. Die Analyse hat darüber hinaus ergeben, daß die Produktionskostenvorteile in den USA im wesentlichen zurückzuführen sind auf:

- Niedrigere Aufwandsentschädigungen für Spender
- Niedrigere Personalkosten
- Niedrigere sonstige betriebliche Aufwendungen, zum Beispiel
 - Miete,
 - Instandhaltung,
 - externe Dienstleistungen
- Economies of scale, wegen
 - besserer Auslastung
 - generell stärkerer Spendebereitschaft
 - höherer Plasmaentnahmemenge pro Plasmapherese.

Sowohl Standortvorteile als auch Größenvorteile in den USA sind somit ausschlaggebend für die Kostenvorteile von US-Plasma.

In der Anfangsphase einer Plasmaphereseeinrichtung kommt den economies of scale besondere Bedeutung zu. Im ersten Betriebsjahr einer deutschen Plasmaphereseeinrichtung ist mit Produktionskosten von ca. DM 400,- pro Liter Plasma zu rechnen. Dies ist insbesondere auch auf die erheblichen Anfangsinvestitionen und die daraus resultierenden Abschreibungen zurückzuführen.

Für deutsche Plasmaphereseeinrichtungen besteht ein Kostensenkungspotential in einer höheren Auslastung der technischen Kapazität von der-

zeit etwa 60 Prozent auf 80 Prozent. Durch eine höhere Auslastung wäre für Deutschland von durchschnittlichen Produktionskosten von ca. DM 230,- pro Liter Plasma auszugehen.

3.2.3.3 Spenderimmunisierungsprogramme

Für die Herstellung bestimmter Immunglobuline wird Source Plasma von immunisierten Spendern benötigt. Immunisierte Spender sind Personen, deren Plasma entweder bereits einen hohen Gehalt an Antikörpern der benötigten Immunglobuline aufweist oder die dazu speziell mit bestimmten Arzneimitteln, wie Impfstoffe, immunisiert wurden. Entsprechende Spenderpopulationen gibt es in Deutschland beziehungsweise Europa nicht oder nur in unzureichendem Maße (vgl. Abschnitt 3.2). Deshalb werden zur Deckung der Nachfrage entsprechende Plasmen fast ausschließlich aus den USA importiert. Der Plasmabedarf in Deutschland für die Herstellung von speziellen Immunglobulinen, zum Beispiel gegen Tetanus, FSME oder Hepatitis A, beträgt jährlich etwa 100 000 Liter.

Sollte im Rahmen des Selbstversorgungskonzeptes Immunplasma in ausreichenden Mengen in Deutschland aufgebracht werden müssen und sollte weiterhin der Therapiestandard beibehalten oder verbessert werden, wären in erheblichem Umfang Immunisierungsprogramme zur Generierung entsprechender Spenderpopulationen durchzuführen, was nach § 8 TFG seit 1998 möglich ist. § 8 TFG regelt die Durchführung von Immunisierungsprogrammen in Deutschland. Danach dürfen für die Herstellung von speziellen Immunglobulinen Spenderimmunisierungsprogramme durchgeführt werden, „...wenn und solange sie im Interesse einer ausreichenden Versorgung der Bevölkerung mit diesen Arzneimitteln geboten...“ (§ 8 TFG) sind. Aus Sicherheitsgründen gelten für Spenderimmunisierungsprogramme spezielle Regeln, die sich an den Vorschriften zur klinischen Prüfung in den §§ 40ff des Arzneimittelgesetzes orientieren. Veröffentlichte Angaben über die Kosten von Immunisierungsprogrammen in Deutschland sowie diesbezügliche Kostenvergleiche, beispielsweise mit den USA, liegen nicht vor. Nach Expertenmeinung ist auf jeden Fall davon auszugehen, daß Immunisierungsprogramme in Deutschland teurer durchzuführen wären als in den USA, wo diese Verfahren bereits etabliert sind.

Vor dem Hintergrund der bereits existierenden Kostennachteile bei Plasma und Plasmaprodukten gegenüber den USA würden die zusätzlichen Ausgaben für die Immunisierungsprogramme in Deutschland demnach zu weiteren Kostensteigerungen und damit Kostennachteilen im internationalen Vergleich führen.

Im Rahmen der Selbstversorgungsdebatte und des Plasmamanagements müssen insbesondere auch ökonomische Überlegungen Berücksichtigung finden. Wie gezeigt, bedeutet Selbstversorgung auf jeden Fall höhere Kosten beziehungsweise Gesundheitsausgaben für Plasma durch Plasmapherese und für Immunisierungsprogramme zur Gewinnung spezieller Plasmen. Ohne die notwendige Kostenakzeptanz wird das Ziel der Selbstversorgung mit Plasma nicht zu erreichen sein, wenn und solange der hohe Therapie- und Sicherheitsstandard in Deutschland beibehalten werden soll.

3.3 Produktion und Angebot von Plasmaprodukten

3.3.1 Herstellung von Plasmaprodukten

Die Herstellung von Plasmaprodukten basiert auf der Zusammenführung von etwa 1 000 bis zu ca. 10 000 Einzelspenden zu einem Plasmapool, wobei zu bedenken gilt, daß jede Einzelspende - als biologisches Ausgangsmaterial - verschiedene Qualitäten besitzt. Der Plasmapool als Grundlage für den Herstellungsprozeß ist deshalb eine wichtige Voraussetzung dafür, eine gleichmäßige Qualität der Produkte gewährleisten zu können (VORSTAND UND WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER, 1995).

Typisches Merkmal der Herstellung von Plasmaprodukten ist die Kuppelproduktion. Im Rahmen des Fraktionierungsprozesses werden aus einem Plasmapool verschiedene Plasmaprodukte hergestellt. Die in Abbildung 13 beispielhaft aufgeführten und häufig verwendeten Plasmaprodukte werden aus menschlichem Plasma hergestellt:

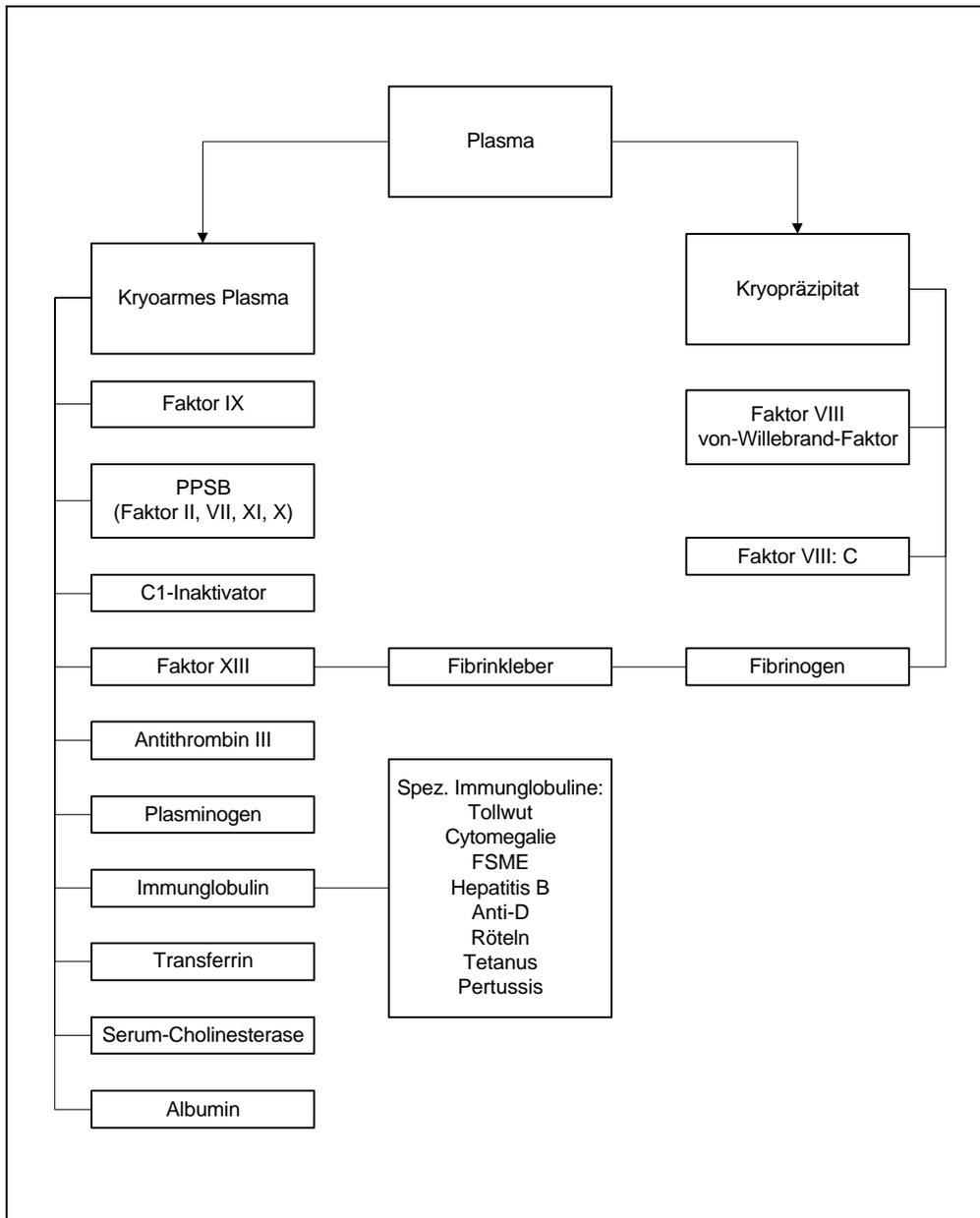


Abbildung 13: Verwertungsmöglichkeiten des menschlichen Plasmas.

Quelle: Zentralabteilung Öffentlichkeitsarbeit der Hoechst AG (Hrsg.), 1991.

Der quantitative Output der verschiedenen Plasmaprodukte steht dabei in einem festen Verhältnis zueinander. So liegt die Ausbeute für Faktor VIII (Endprodukt) bei ca. 200 I.U. pro Liter Plasma und für Albumin (Endprodukt) bei ca. 25 Gramm pro Liter Plasma (KYBURG/SCHÄDLICH, 1993).

Bei allen Produkten biologischen Ursprungs besteht das Risiko einer viralen Kontamination. Eine einzige mit Erregern kontaminierte Spende kann den Plasmapool belasten (vgl. Abbildung 14). Zwar kann die Spende auf

bekannte Virusmarker getestet werden (Screening), eine virale Belastung kann jedoch aus zwei Gründen nicht ausgeschlossen werden:

- Diagnostisches Fenster: Zeit zwischen Infektion und Ansprechen von Antikörpertests
- Unbekannte Viren beziehungsweise Erreger.

Die Herstellung vieler Dosen der im Herstellungsprozeß entstehenden verschiedenen Plasmaprodukte wäre dann mit Erregern belastet und somit nicht verwendbar. Von der Spenderselektion (vgl. Abbildung 10) bis zum Fertigarzneimittel werden deshalb von den Herstellern unterschiedliche Sicherheitsprüfungen und Maßnahmen zur Virusinaktivierung durchgeführt. (vgl. Abschnitt 3.3.2.1)

Im Rahmen des Herstellungsprozesses aller Plasmaprodukte werden nach der Spenderselektion die einzelnen Plasmaspenden auf Infektionsmarker, insbesondere auf HIV, HBV und HCV, geprüft und im Falle der Unbedenklichkeit in einem Quarantäne- beziehungsweise Sperrlager aufbewahrt (vgl. Abbildung 14); dadurch wird mindestens drei Monate der Zugriff auf Plasmaspenden nachträglich ausgeschlossener Spender gesichert. Nach der Quarantänelagerung werden die Plasmaspenden zu einem Pool von bis zu 10 000 Plasmaspenden zusammengeführt. Dieser Plasmapool wird dann ebenfalls auf die relevanten Virusmarker gescreened. Wenn nun ebenfalls keine Virusgenome nachgewiesen werden, wird der Rohstoff Plasma für die weitere Verarbeitung freigegeben. Unter weiterer Verarbeitung soll hier verstanden werden Fraktionierung, Reinigung, Virusinaktivierung und pharmazeutische Aufbereitung. Als Endprodukte stehen dann verschiedene Plasmaprodukte zur Verfügung. In Abbildung 14 wird dieser gesamte Herstellungsprozeß im Überblick dargestellt. Weitere Details der Produktion, insbesondere im Hinblick auf Sicherheitsaspekte, werden in Abschnitt 3.3.2.1 analysiert.

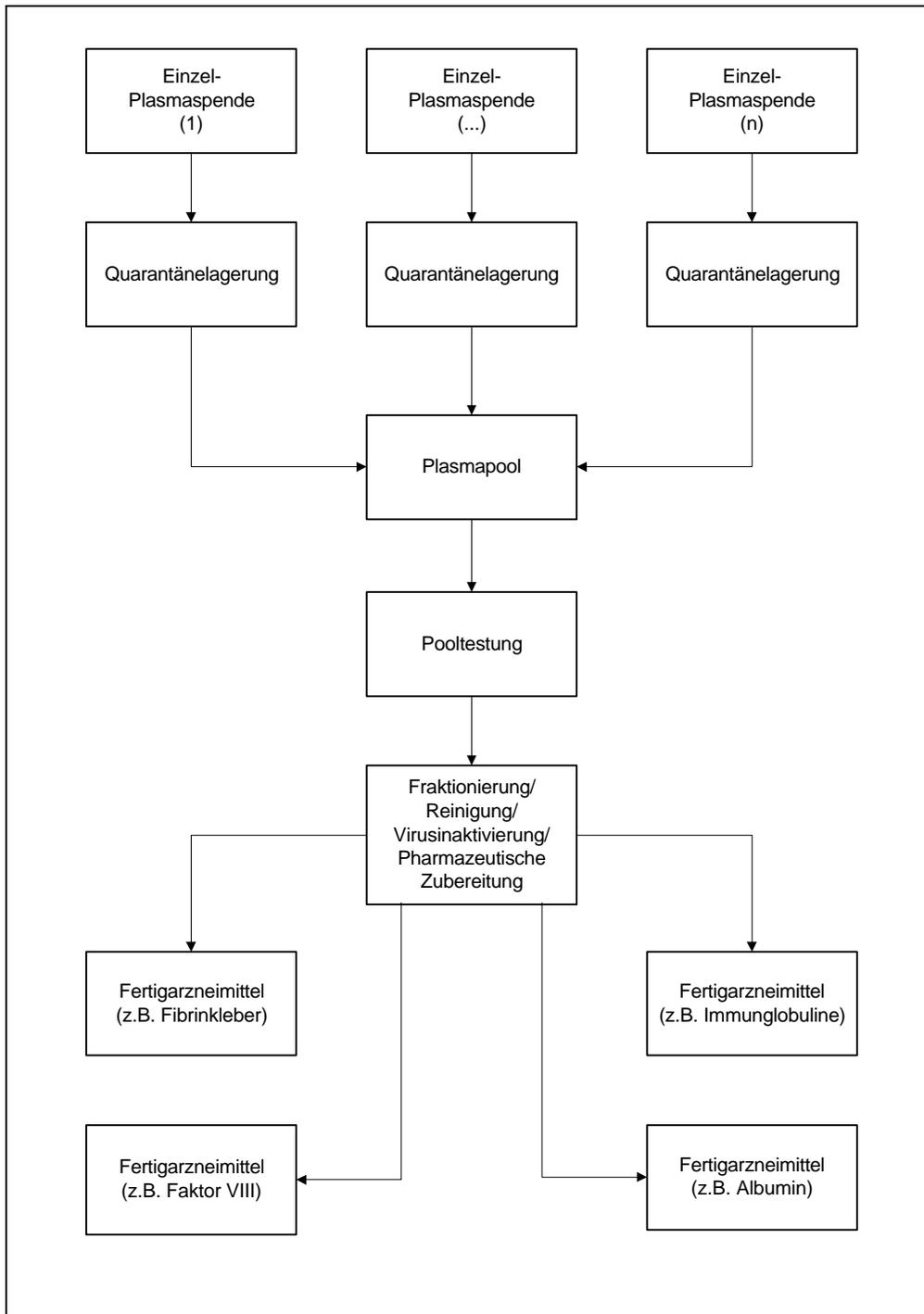


Abbildung 14: Der Herstellungsprozeß - Von der Plasmaspende bis zum Plasmaprodukt

Der Fortschritt zur Minimierung möglicher Sicherheitsprobleme hat letztlich dazu geführt, daß Infektionen durch Viren, wie HIV, HBV und HCV, kein (wesentliches) Problem mehr darstellen. Heute stehen vielmehr Problemstellungen hinsichtlich Inhibitoren (vgl. Abschnitt 6) und Immunsuppression im Vordergrund (SEITZ, 1997), das heißt die Unbedenklichkeit von Plasmaprodukten kann durch zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen im Rahmen

des Produktionsprozesses eingeschränkt werden. Auch ein Wirkstoffverlust ist möglich.

3.3.2 Technischer Fortschritt

3.3.2.1 Sicherheitsmaßnahmen

Eine virale, für den Empfänger gesundheitsschädigende Kontamination ist oft unvermeidlich, wenn keine geeigneten Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden. Durch zielgerichtete Maßnahmen, wie

- Selektion des Ausgangsmaterials,
- hohes, definiertes, validiertes und kontinuierliches Inaktivierungs- und Abreicherungspotential des Herstellungs- beziehungsweise Fraktionierungsprozesses,
- relevante In-Prozeß-Kontrollen,

lassen sich virale Kontaminationen beherrschen. Für sich alleine ist keine der aufgeführten Maßnahmen ausreichend. Zur Herstellung virussicherer Plasmaprodukte ist nur eine Kombination aller geeigneten Maßnahmen zielführend.

3.3.2.1.1 Virusnachweis im Ausgangsmaterial

Virusinaktivierungs- und Virusabreicherungsmaßnahmen können nicht unbegrenzt verschärft werden, ohne mittels einer Beeinträchtigung der molekularen Integrität negative Folgen für Verträglichkeit und Wirksamkeit der Präparate zu verursachen. Deshalb ist es vorrangiges Ziel im Rahmen des Herstellungsprozesses von Plasmaprodukten, durch zuverlässigen Virusnachweis bereits eine Kontamination des Ausgangsmaterials (zum Beispiel Source Plasma) zu erkennen und belastetes Material von vornherein für die Fraktionierung auszuschließen. Einen allgemeinen Überblick zu Methoden und Problemen im Rahmen des Virusnachweises im Ausgangsmaterial zur Herstellung biologischer Präparate vermittelt Tabelle 6. Neben den „klassischen“ Verfahren Tierexperiment und Zellkultur sind heute insbesondere auch „moderne“ Methoden wie Antigentest und Antikörpertest zum Virusnachweis im Ausgangsmaterial im Gebrauch.

Seit neuestem ist darüber hinaus die Polymerase-Ketten-Reaktion (Polymerase-Chain-Reaction (PCR)) für den Virusnachweis im Rahmen der Fraktionierung verfügbar. Mit Hilfe dieser neuen Technologie können nicht nur Antikörper sondern sogar die Viren selbst gefunden werden. Es ist geplant, die PCR zukünftig insbesondere auch zur Testung der einzelnen Spende zu verwenden, um von vornherein die Verwendung von kontaminierten Spenden zu verhindern.

Tabelle 6: Überblick zum Virusnachweis im Ausgangsmaterial

Methoden zum Virusnachweis	Probleme
1. Tierexperiment	<ul style="list-style-type: none"> • Limitierte Verfügbarkeit von geeigneten Versuchstieren.
2. Zellkultur	<ul style="list-style-type: none"> • Hoher Aufwand. • Eingeschränkte Empfindlichkeit. • Eingeschränkte Infizierbarkeit.
3. Antigentest	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht für alle Viren möglich. • Mangelnde Sensitivität.
4. Antikörpertest	<ul style="list-style-type: none"> • Indirekter Virusnachweis.
5. PCR	<ul style="list-style-type: none"> • Statistische Probleme bei geringer Viruskonzentration.

Quelle: Immuno 1996a; LÖWER 1994.

Primäre Ursache aller präparatebedingten Infektionen ist eine Kontamination des Ausgangsplasmas. Als wichtigste hämatogene Viren gelten heute HIV sowie Hepatitis B und C. Diese Viren können schwere chronische Erkrankungen auslösen, die nur symptomatisch therapiert aber nicht geheilt werden können. Die Virusfreiheit von Plasmaprodukten insbesondere im Hinblick auf HIV sowie Hepatitis B und C ist somit von herausragender Bedeutung, um Patienten nicht zu gefährden.

Als Ausgangsmaterial für Plasmaprodukte dient ein Plasmapool von 1 000 bis 10 000 Spenden. Bereits eine einzelne belastete Spende kann einen gesamten Plasmapool kontaminieren. In diesem Fall wird das Ausgangsmaterial verworfen.

Ziel der Bemühungen war und ist es stets, nach dem Stand des Wissens nur solche Spenden zu verwenden, in denen keine Hinweise auf hämato-

logische Viren gefunden werden konnten. Die ständige Verbesserung der Methoden und Tests zum Ausschluß viruskontaminierter Einzelspenden in Verbindung mit der Entwicklung und Anwendung effektiver Virusinaktivierungs- und Virusanreicherungsverfahren führten zu einer Erhöhung der Produktsicherheit.

3.3.2.1.2 In-Prozeß-Virusinaktivierung

Neben dem Virusnachweis im Ausgangsmaterial und der Aussonderung des virusinfizierten Ausgangsmaterials spielen als ergänzende Schritte zur Virussicherheit von Plasmaprodukten zunehmend Verfahren zur Virusinaktivierung während der Fraktionierung eine besondere Rolle. Diese In-Prozeß-Virusinaktivierungsverfahren sind integraler Bestandteil des gesamten Herstellungsprozesses. Grundsätzlich ist zwischen Plasma sowie Plasmaprodukten aus kryopräzipitatarmen Plasma und Plasmaprodukten aus Kryopräzipitat zu unterscheiden (vgl. Abbildung 13).

Hinsichtlich der Virusinaktivierung von Plasma ist insbesondere zwischen zwei alternativen etablierten Verfahren zu unterscheiden (VORSTAND UND WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER, 1995):

- Solvent-Detergent (S/D)-Plasma: Die Virusinaktivierung von Plasma in einem Plasma-Pool durch das Solvent-Detergent-Verfahren.
- Methylenblau (MB)-Plasma: Virusinaktivierung einzelner Plasmaspenden durch eine Kombination aus dem photoaktiven Farbstoff Methylenblau und der Bestrahlung mit sichtbarem Licht.

Kryopräzipitatarme Plasmafraktionen wie PPSB und Faktor IX (vgl. Abbildung 13) werden in der Regel durch eine Kombination verschiedener Methoden, wie Ionenaustausch-Chromatographie, Adsorptions- und Fällungsverfahren hergestellt und gereinigt. Auch Plasmaprodukte, die aus Kryopräzipitat großer Plasma-Pools gewonnen werden, durchlaufen Kombinationen vielfältiger biochemischer (Virusinaktivierungs-)Methoden. Als Beispiel für die verschiedenen Verfahrensschritte kann die Fraktionierung von Faktor VIII zur Therapie von Hämophilen herangezogen werden. Alle gegenwärtig eingesetzten Verfahren zur Herstellung von Gerinnungsfaktorpräparaten, wie Faktor VIII, enthalten laut VORSTAND UND WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER (1995) zumindest

einen Verfahrensschritt zur Inaktivierung beziehungsweise Eliminierung von Viren. Die fünf gängigsten Methoden sind:

- Hitzebehandlung in Lösung: „Pasteurisierung“,
- Hitzebehandlung des Lyophilisats, einstufig oder mehrstufig,
- Hitzebehandlung des lyophilisierten Produktes im Endbehälter,
- Solvent-Detergent-Verfahren,
- Retention von Viren durch Filtration.

Im Hinblick auf das Endprodukt Faktor VIII liegt das Hauptproblem im Rahmen der Virusinaktivierungsschritte in der Stabilisierung des Faktors VIII, weil dieser Gerinnungsfaktor besonders labil ist. Die Summe der verschiedenen biochemischen Verfahren gewährleistet die Reinheit und Sicherheit der Plasmaprodukte, die als Medikamente zur Therapie von Patienten eingesetzt werden. In-Prozeß-Virusinaktivierungsverfahren werden heute grundsätzlich von allen Herstellern bei Gerinnungspräparaten angewendet. Die Übertragung einer Infektionskrankheit ist heute nach menschlichem Ermessen beim Einsatz modernster Fraktionierungstechniken und -technologien höchst unwahrscheinlich. Vielmehr wird davon ausgegangen, daß im Rahmen des gesamten Herstellungsprozesses Sicherheitsreserven in erheblichem Umfang aufgebaut werden, die nach HILFENHAUS (1994) mehrere Zehnerpotenzen betragen. Diese Sicherheitsreserve wird als so hoch angesehen, daß eine Quarantänelagerung für Plasmaprodukte, die nach dem neuesten Stand der Technik und Technologie produziert werden, nicht als Sicherheitssteigerung angesehen wird (HILFENHAUS, 1994). Aber es ist davon auszugehen, daß Quarantänelagerung kontraproduktiv auf das Ziel der Selbstversorgung wirkt, weil sie einen nicht unerheblichen Einfluß auf die Menge des verwertbaren Plasmas hat; denn durch die Quarantänelagerung stehen große Quantitäten dem Markt - und damit der medizinischen Versorgung von Patienten - nicht zur Verfügung. Im Hinblick auf inaktivierte Produkte sollte Quarantänelagerung erst bei Erreichen von Selbstversorgung eingeführt werden. (LÖWER, 1994).

Letztendlich wird das Endprodukt umfangreichen Endkontrollen unterzogen, so daß bezogen auf Qualität (Reinheit), Wirksamkeit (Konzentration

biologisch intakten Proteins) und Arzneimittelsicherheit (Sterilität, pharmakologische Testung) keine Einwände bestehen.

Ein gutes Virusinaktivierungsverfahren zeichnet sich durch zwei wesentliche Merkmale aus:

- Virussicherheit des Plasmaproduktes,
- Geringe Beeinträchtigung der Ausbeute.

Als besondere Herausforderung zur Gewährleistung von Virusfreiheit stellt sich die Validierung der in-prozeß-virusreduzierenden Herstellungsschritte dar. Die Überprüfung aller relevanten Herstellungsschritte auf virusinaktivierende beziehungsweise -abreichernde Wirkung ist nach entsprechenden Richtlinien des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und des Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) durchzuführen. Die Hersteller von Plasmaprodukten müssen hierfür anhand des Fraktionierungsprozesses - originalgetreu im verkleinerten Maßstab - zeigen, daß die angewandten Virusinaktivierungsverfahren funktionieren (SEITZ, 1997). Im Rahmen dieser Demonstration werden gezielt und an definierten Fraktionierungsschritten Viren in den Fraktionierungsprozeß gegeben. Im Verlauf der weiteren Fraktionierungsschritte wird dann die Effektivität der Virusinaktivierungsmaßnahmen gemessen. Hierbei wird zum Beispiel in Anlehnung an das in Abbildung 15 dargestellte Schema vorgegangen.

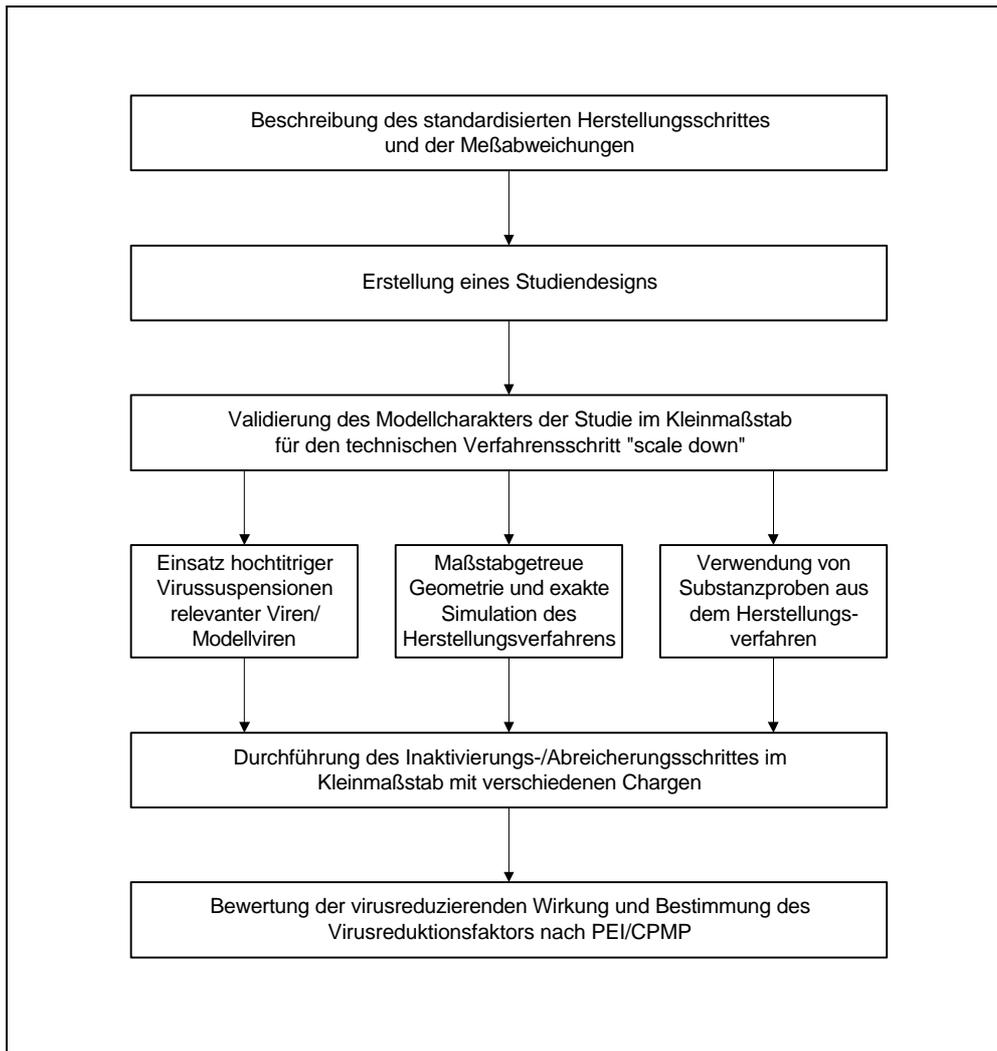


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Entwicklung virusreduzierender Herstellungsschritte

Quelle: Immuno, 1996.

Diese komplexen, mehrstufigen Methoden zur Virusreduktion beziehungsweise Viruseliminierung sowie die ergänzenden Validierungsmaßnahmen beziehungsweise Virussicherheitsuntersuchungen sind von besonderem gesundheitsökonomischen Interesse; denn diese Maßnahmen bedeuten einen erheblichen zusätzlichen Ressourcenverbrauch (vgl. Abbildung 16), zum Beispiel hinsichtlich Material- und Personalkosten. Die hierdurch entstehenden zusätzlichen Kosten werden wiederum auf die Produktpreise aufgeschlagen und führen somit grundsätzlich zu steigenden Gesundheitsausgaben.

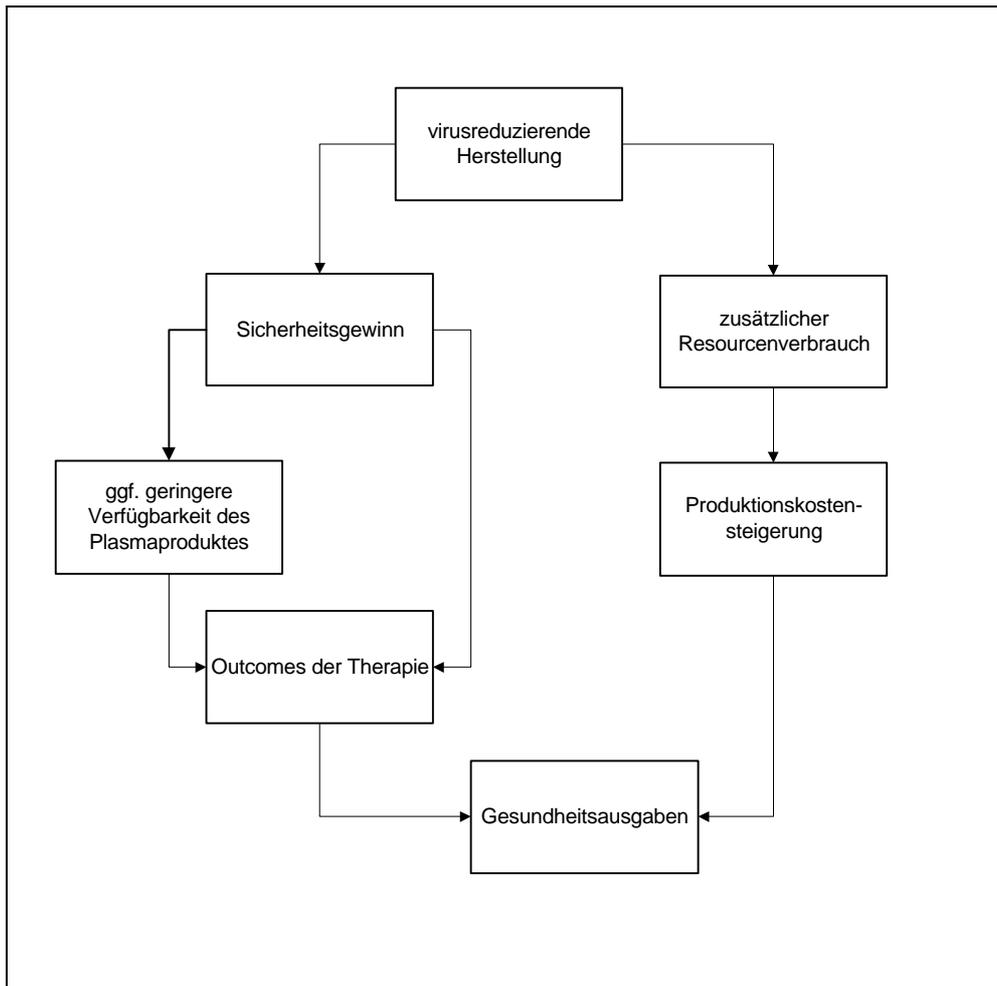


Abbildung 16: Auswirkungen von virusreduzierenden Herstellungsschritten

Andererseits führen die virusreduzierenden Maßnahmen zu einem Sicherheitsgewinn im Sinne einer optimierten Therapie. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten in den Hintergrund der Therapie mit Plasmaprodukten und beeinträchtigen nicht mehr die medizinischen Outcomes und die Lebensqualität der Patienten. Es ist davon auszugehen, daß in diesem Falle von sinkenden Gesundheitsausgaben ausgegangen werden kann, weil die Patienten in den Arbeitsprozeß und in das soziale Umfeld integriert werden. Sie stehen der Solidargemeinschaft der Versicherten zur Verfügung und verursachen weniger direkte indirekte Kosten.

Aber zusätzlicher Sicherheitsgewinn kann grundsätzlich zu geringerer Verfügbarkeit von Plasmaprodukten, zu Unverträglichkeitsreaktionen, thromboembolischen Komplikationen und insbesondere zu Inhibitorenbildung führen. Diese unerwünschten Wirkungen würden sich wiederum negativ auf die medizinischen Outcomes und die Lebensqualität und wegen

einer Verknappung des Angebotes darüber hinaus preissteigernd auswirken (SEITZ, 1997; IMMUNO, 1996).

Alle Virusinaktivierungsmaßnahmen müssen so wirksam wie nötig und so schonend wie möglich - also optimiert - durchgeführt werden. Nur so können die beiden sich diametral gegenüberliegenden Ziele gleichzeitig verfolgt werden:

- Virussicherheit der Plasmaprodukte und
- hohe Ausbeute des Plasmaproduktes.

Beide Ziele gereichen den Patienten zu Wohle, im Sinne einer sicheren Therapie einerseits und der ausreichenden Verfügbarkeit von Plasmapräparaten andererseits (VORSTAND UND WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER, 1995).

In Ergänzung zu den In-Prozeß-Virusinaktivierungsmaßnahmen ist seit 1997 eine Chargenprüfung von Plasmaprodukten vorgeschrieben. Erst wenn die Virussicherheit der einzelnen Chargen durch das Paul-Ehrlich-Institut bestätigt ist, wird die Produktion zum Vertrieb frei gegeben (SEITZ, 1997). Für Albumin empfiehlt der ARBEITSKREIS BLUT (1994) wegen der erwiesenen Virussicherheit nur eine eingeschränkte Dokumentation, die es ermöglicht, rückblickend die applizierte Charge zu identifizieren.

3.3.2.2 Angebot rekombinanter Plasmaprodukte: Faktor VIIIr

Fortschritte in der Biotechnologie sowie die erfolgreiche Klonierung des Gens für Faktor VIII führten bereits Anfang der 90er Jahre zur Marktreife eines gentechnisch hergestellten beziehungsweise rekombinanten Faktor VIII Produktes. Damit bestand erstmals die Möglichkeit, Faktor VIII unmittelbar unabhängig vom begrenzt verfügbaren und damit knappen und wertvollen Rohstoff Plasma (in unbegrenzter Menge) herzustellen. Die Produktion eines gentechnisch hergestellten Faktor VIIIr Präparates ist jedoch mittelbar von Humanplasma abhängig, weil nach wie vor das Plasmaprodukt Albumin als Stabilisator benötigt wird. Mit steigender Produktion von Faktor VIIIr steigt die Nachfrage nach Albumin und damit die Nachfrage nach Plasma. (vgl. Abbildung 17)

Durch den Einsatz von Faktor VIIIr konnte eine Inzidenz von Inhibitoren in Höhe von 20-30 Prozent nicht vermieden werden (BAXTER, 1993), so daß

die Verträglichkeit von Faktor V IIIr - zumindest im Hinblick auf die Inhibitorbildung - dem entsprechenden Plasmaprodukt nicht überlegen ist. Damit ist eine (endgültige) Aussage hinsichtlich der Verträglichkeit von Faktor VIIIr Präparaten bisher nicht möglich, was durch das Fragezeichen in Abbildung 17 dargestellt wird.

Bei der Herstellung von Faktor VIIIr übernimmt eine spezielle Tierzellkultur die Aufgabe, menschlichen Faktor VIII in einer ähnlichen Weise zu produzieren, wie dies sonst in der Leber geschieht.⁷ Die Reinigung von Faktor VIIIr erfolgt mit bewährten Methoden der Fraktionierungstechnik beziehungsweise -technologie. Nach Abschluß des Herstellungsprozesses liegt F VIIIr in einer hochreinen Form vor (>4000 I.E./mg Protein) und wird, wie Plasma-Faktor VIII, durch Albumin stabilisiert (BAXTER, 1993). Die Hauptunterschiede zwischen rekombinantem Faktor VIIIr und Faktor VIII aus Plasma liegen somit im Ausgangsmaterial. Faktor VIIIr wird in reproduzierbarer Weise durch immer die gleiche, genau bekannte und sorgfältig charakterisierte Zelllinie produziert (BAXTER, 1993). Unter der Annahme, daß Albumin als Stabilisator virus- beziehungsweise erregerfrei⁸ ist, entfällt damit theoretisch das Risiko der Übertragung von im Blut von Menschen vorkommenden Pathogenen, so daß die Möglichkeit bisher bekannter Virusübertragungen nicht mehr zu erwarten ist. Dem hohen Sicherheitsbedürfnis wird damit Rechnung getragen. (vgl. Abbildung 17)

⁷ Faktor VIII wird im menschlichen Körper durch Leberzellen produziert und in den Blutkreislauf ausgeschieden, wo sich dann immer geringe Mengen von Faktor VIII im Plasma in einer aktivierbaren Form gebunden an den von-Willebrand-Faktor (vWF), der als Stabilisator wirkt, befinden. (vgl. VORSTAND UND WISSENSCHAFTLICHERBEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER, 1995)

⁸ Albumin ist gegenüber Virusinaktivierungsmaßnahmen als sehr robustes Protein bekannt, das sogar sterilisiert werden kann ohne seine Wirkung zu verlieren. Siehe hierzu auch ARBEITSKREIS BLUT (1994).

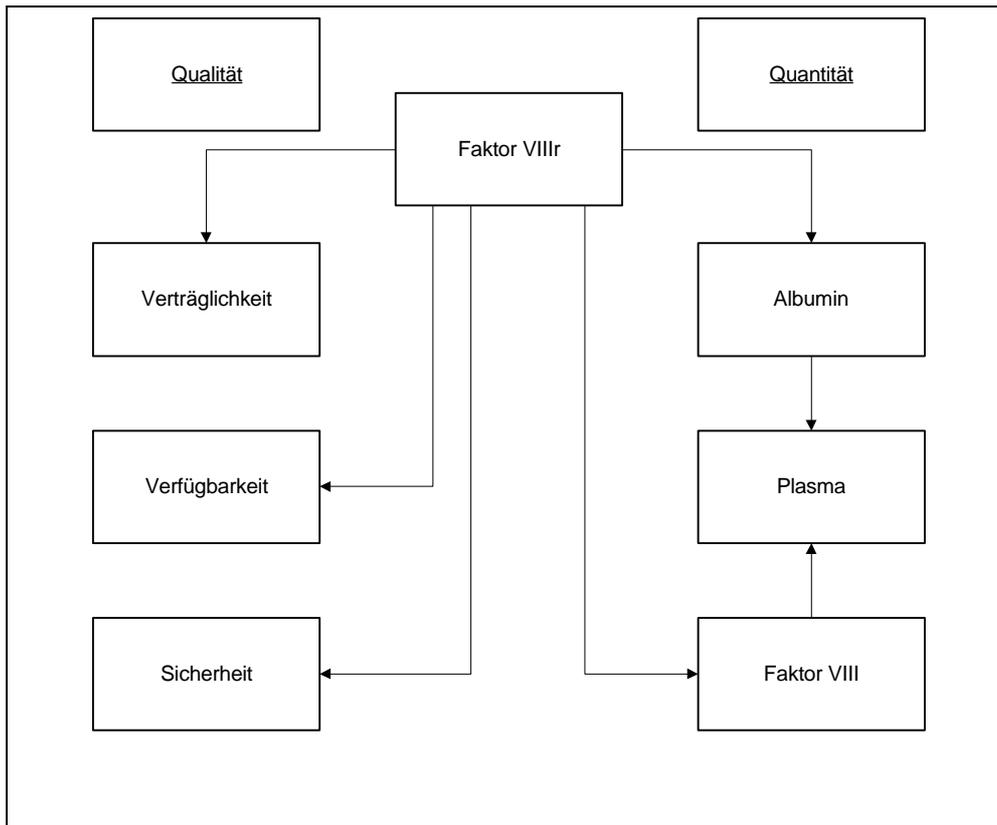


Abbildung 17: Angebot von Faktor VIIIr

Seit Anfang der 90er Jahre sind in den USA und einigen europäischen Ländern rekombinante Produkte (Faktor VIIIr) zur Therapie von Hämophiliern zugelassen. Faktor VIIIr Produkte werden alternativ zu herkömmlichem Faktor VIII eingesetzt, der aus Plasma hergestellt wird. Ein Wettbewerb zwischen diesen Produktlinien hat eingesetzt, mit zur Zeit jährlich steigendem Marktanteil von Faktor VIIIr. Das Plasmaprodukt Faktor VIII wird sukzessive bis zu einem bestimmten Grad vom Markt verdrängt werden (vgl. Abbildung 17 und Abschnitt 4.2.2). Dies führt wiederum zu einer sinkenden Nachfrage nach Plasma, solange Faktor VIII die Driving Force darstellt. Diese Marktverschiebungen werden in der Summe dazu führen, daß die Hämophiliebehandlung zukünftig weniger Nachfrage nach Plasma generieren wird, weil die geringere Nachfrage nach Faktor VIII sich mittelbar⁹ und unmittelbar¹⁰ auf die Nachfrage nach Plasma auswirkt, während die steigende Nachfrage nach Faktor VIIIr nur mittelbar die Nachfrage nach Plasma stimuliert.

⁹ Albumin wird als Stabilisator verwendet und aus Plasma hergestellt.

¹⁰ Plasma wird als Rohstoff für die Produktion von Faktor VIII eingesetzt.

3.3.3 Internationale Beziehungen

3.3.3.1 Plasma und Plasmaprodukte - Überblick

Das Angebot an Plasma in Deutschland setzt sich grundsätzlich aus inländischem und importiertem Plasma verschiedener Qualitäten zusammen. Ein wesentlicher Grund, Plasma zu importieren, liegt - bei gegebenem Therapiestandard für die Hämophilie mit aus Plasma hergestelltem Faktor VIII - in der Versorgungslücke mit Plasma in der Höhe von jährlich rund 400 000 Litern (JOHANNSEN, 1994). Weiterhin führt der Mangel an immunisierten Spendern in Deutschland beziehungsweise in Europa, deren Spenden für die Herstellung von speziellen Immunglobulinen notwendig sind, zum Import entsprechender Plasmen.

Das Plasmaprodukteangebot resultiert aus im Inland fraktioniertem inländischem und importiertem Plasma, aus im Ausland fraktioniertem inländischem Plasma sowie aus importierten Plasmaprodukten, die aus ausländischem Plasma hergestellt sind (KYBURG/SCHÄDLICH, 1993). Inländisches Plasma wird also sowohl für Fraktionierung im Inland als auch für Fraktionierung im Ausland verwendet. Darüber hinaus findet Plasma als FFP Verwendung zu Transfusionszwecken. Eine Darstellung der Zusammenhänge findet sich in Abbildung 18.

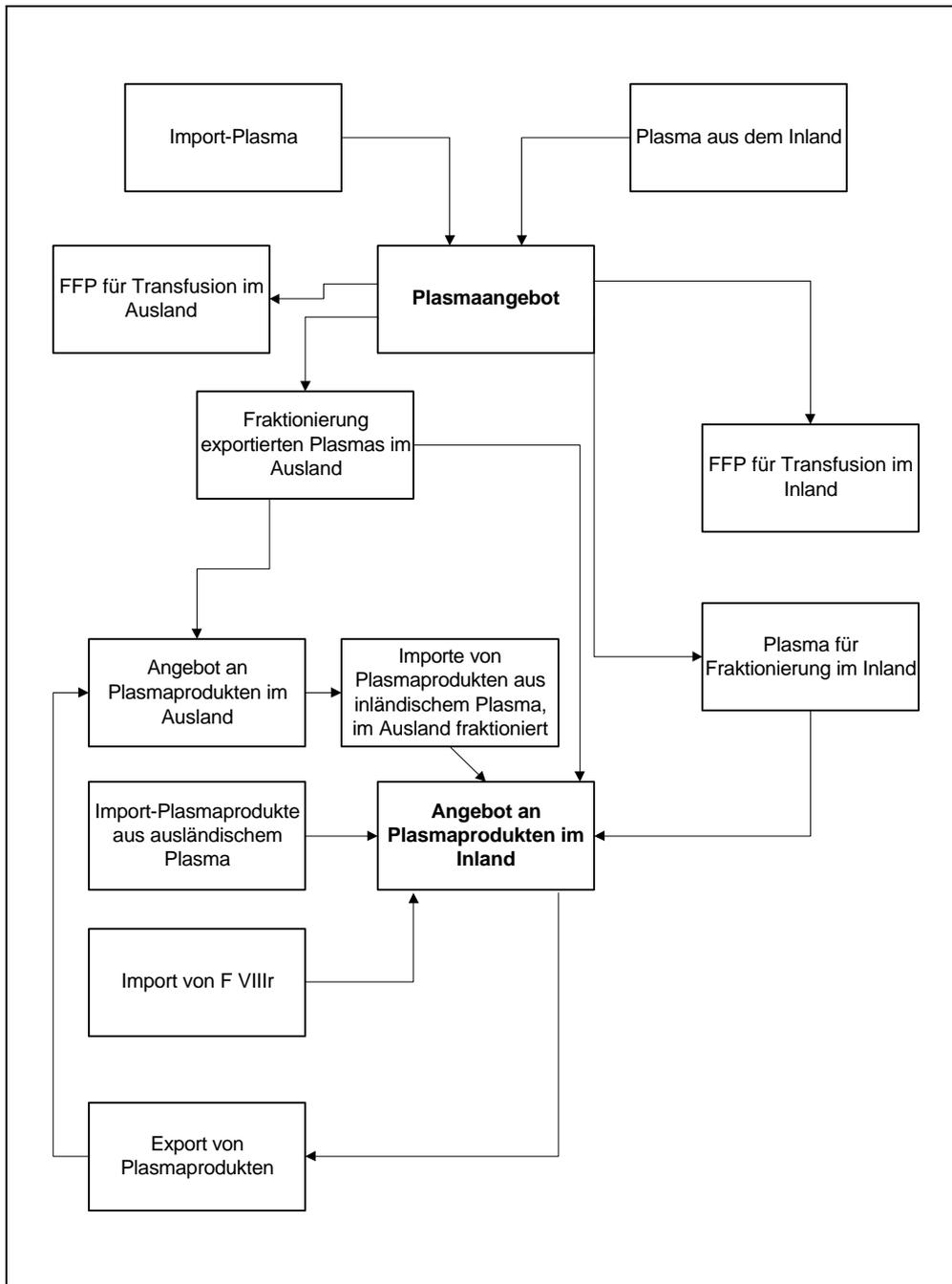


Abbildung 18: Internationale Beziehungen

Im Sinne einer systemischen Untersuchung sind die in Abbildung 18 dargestellten Beziehungen hinsichtlich ihrer Wirkungsrichtung zu analysieren. Es ist grundsätzlich von gleichgerichteten Zusammenhängen auszugehen, das heißt, je größer das Plasmaangebot desto mehr Plasma steht für FFP im In- und Ausland sowie für Fraktionierung im In- und Ausland bereit. Das bedeutet insbesondere auch, daß eine (künstliche beziehungsweise politische) Veränderung von Plasmaimporten und inländischer Plasmaaufbringung das Plasmaangebot beeinflussen. Desgleichen gelten auch positive

Wirkungszusammenhänge im Hinblick auf das Angebot an Plasmaprodukten: Je mehr Plasma fraktioniert wird, desto größer ist das Plasmaproduktangebot. Dieser trivial anmutende Zusammenhang gilt grundsätzlich. Im speziellen Fall bleiben jedoch einige Fragen offen, die für das Plasmamanagement von nicht unwesentlicher Bedeutung sind:

1. Werden alle aus dem exportierten Plasma im Ausland fraktionierten Plasmaprodukte nach Deutschland importiert? Wenn dies der Fall wäre, würde das gesamte für Fraktionierungszwecke zur Verfügung stehende Plasma das Angebot an Plasmaprodukten im Inland bestimmen. Die Fraktionierung von Plasma im Ausland hätte dann im wesentlichen die Funktion einer Kapazitätsausweitung und der Beschaffung von know how.
2. Handelt es sich bei den Exporten von Plasmaprodukten um
 - inländische Produkte,
 - um im Ausland hergestellte Produkte aus inländischem Plasma oder
 - um ausländische Produkte?

Die realen Zusammenhänge komplizieren sich durch die mannigfaltigen internationalen Beziehungen: Sowohl der Rohstoff Plasma als auch die Plasmaprodukte werden nach Deutschland importiert und aus Deutschland exportiert. Genaue Zuordnungen sind somit nicht möglich.

Im- und Exporte von Plasma und Plasmaprodukten sind wesentliche Charakteristika des Plasmamarktes in Deutschland (vgl. Abbildung 18). Die internationalen Beziehungen sind vielfältig und sollen ergänzend zu Abbildung 18 mit Tabelle 7 quantitativ veranschaulicht werden. Allerdings erlaubt die Datenlage keine genaue Zuordnung von Quantitäten auf alle einzelnen Im- und Exportströme.

Tabelle 7 illustriert einerseits die in Abbildung 18 dargestellten Ströme und unterstreicht gleichzeitig und nachhaltig im Sinne der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Methodik (vgl. Abschnitt 2), daß die quantitative Analyse sehr schnell an ihre Grenzen gelangt ist. Dennoch wird zur Veranschaulichung im folgenden kurz auf verfügbare Daten zurückgegriffen, wobei weder Vollständigkeit noch Validität gewährleistet werden können.

Ziel dieser quantitativen Darstellung ist die Veranschaulichung ausgewählter Größenverhältnisse des Plasmamarktes.

Tabelle 7: Im- und Exporte von Plasma und Plasmaprodukten, 1995

	Plasma	Faktor VIII	Albumin	IG IV	Faktor VIIIr
Import	1 Mio. Liter	69,6 I.U. x 10 ⁶	3 885 kg	471 kg	90 I.U. x 10 ⁶
Export	353 000 Liter	94,3 I.U. x 10 ⁶	19 066 kg	751 kg	0
inl. Angebot = inl. Nachfrage	2 Mio. Liter	260,0 I.U. x 10 ⁶	33 000 kg	3 200 kg	90 I.U. x 10 ⁶
Exportquote	0,35	1,36	4,91	1,59	0
Importquote	2,83	0,74	0,20	0,63	0

Quelle: Persönliche Mitteilungen des Bundesministers für Gesundheit, 1997. JOHANNSEN, 1994. Eigene Berechnungen.

Plasma und die für diese Untersuchung wichtigsten Plasmaprodukte werden sowohl nach Deutschland importiert als auch aus Deutschland exportiert (vgl. Abbildung 18).

Anhand der folgenden kurzen quantitativen Analyse wird gezeigt, daß die geschilderten Unzulänglichkeiten der Datenlage der internationalen Verflechtungen es nicht erlauben, die Richtung der Wirkungszusammenhänge zu analysieren und die offenen Fragen zu beantworten.

Zum besseren Verständnis der vorliegenden Daten bietet es sich an, die absoluten Mengenangaben für Importe und Exporte in Relation zueinander zu setzen. Im folgenden wird deshalb auf Import und Exportquoten (vgl. Tabelle 7) rekuriert.

Im Jahr 1995 wurden 1 Million Liter Plasma nach Deutschland importiert und 353 000 Liter exportiert, woraus sich eine Exportquote - das Verhältnis von Export zu Import - von 0,35 errechnet. Es ist nicht bekannt, ob die Plasmaexporte auf inländischem Plasma basieren oder ob Teile des Importplasmas auch exportiert werden und Deutschland somit quasi als Transitland für Plasma dienen würde. Die vorliegenden Daten geben darüber hinaus keine Auskunft über den Zweck der Plasmaexporte. Hier gibt es drei Möglichkeiten:

- Fraktionierung exportierten (inländischen) Plasmas im Ausland und Import der hieraus hergestellten Plasmaprodukte.
- Fraktionierung exportierten (inländischen) Plasmas im Ausland und Vertrieb der entsprechenden Plasmaprodukte im Ausland.
- FFP für Transfusion im Ausland.

Diese Zuordnungsproblematik gilt entsprechend auch für die Beurteilung der Im- und Exporte von Plasmaprodukten. Im Jahr 1995 wurden die drei wichtigsten Plasmaprodukte - Faktor VIII, Albumin und IG IV - nach Deutschland importiert und aus Deutschland exportiert, wobei - im Gegensatz zum Plasma - die Exporte bei allen drei Produkten größer waren als die Importe.

Die Exportquote betrug für Faktor VIII 1,36, bei Albumin 4,91 und bei IG IV 1,59. Somit lag die Exportquote bei Albumin um den Faktor 3,61 höher als bei Faktor VIII.

Vor dem Hintergrund der Selbstversorgungsdebatte ist es angezeigt, ein besonderes Augenmerk auch auf die Importe, respektive die Importquoten, zu richten (vgl. Tabelle 7); denn die Diskussion um Selbstversorgung ist ja zielgerichtet auf Importunabhängigkeit im weiteren Sinne und nicht auf Exportbeschränkungen.

Entsprechend der Analyse von Exporten gibt die Importquote Aufschluß über das Verhältnis von Importen zu Exporten.

Der Anteil der Plasmaimporte ist um den Faktor 2,83 höher als die Plasmaexporte. Für die drei ausgewählten Plasmaprodukte wurde Importquote von kleiner als 1 ermittelt. Das bedeutet, daß die Importe dieser Produkte in geringerem Maße eingeführt als exportiert wurden.

3.3.3.2 Import rekombinanter Produkte

Rekombinante Faktor VIII Präparate (Faktor VIIIr) als Ersatz beziehungsweise Ergänzung für Plasmaprodukte werden zur Zeit nicht in Deutschland hergestellt und müssen somit importiert werden. (vgl. Abbildung 18)

Sollte durch starkes Ansteigen des Marktanteils von Faktor VIIIr die Importabhängigkeit im Hinblick auf Plasmaprodukte tatsächlich sinken (vgl. Abschnitt 3.3.2.2), würde dies im Sinne der angestrebten Selbstversorgung

per se keine geringere Importabhängigkeit bedeuten, weil das Plasmaprodukt Faktor VIII durch den rekombinanten Faktor VIIIr substituiert würde. Eine geringere Importabhängigkeit wäre erst erreicht, wenn auch rekombinante Produkte in Deutschland hergestellt würden.

3.3.4 Selbstversorgung

Die quantitative Darstellung von Im- und Exporten von Plasma und Plasmaprodukten ist für die Diskussion der Selbstversorgung nicht ausreichend. Die in Abbildung 18 und Tabelle 7 dargestellten Zusammenhänge verdeutlichen, daß es nicht möglich ist, allein aus Marktdaten die Situation hinsichtlich der Selbstversorgung abzuleiten. Import- und Exportgrößen beschreiben lediglich die Angebotsseite des Marktgeschehens, wobei wichtige Detailkenntnisse hinsichtlich der internationalen Verflechtungen im Rahmen von quantitativen Analysen nicht ohne weiteres Berücksichtigung finden (können). Import- und Exportgrößen lassen insbesondere auch den Therapiestandard, als eine wesentliche Determinante für das Marktvolumen, sowie gesundheitspolitisch initiierte Rahmenbedingungen außer Betracht.

Eine konkrete Darstellung der Selbstversorgung, beispielsweise in Prozentangaben, wäre für viele Entscheidungsträger sicherlich wünschenswert.

Vor dem Hintergrund der methodischen Probleme sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen (vgl. Abschnitt 2.2.3), daß es sinnvoller ist, ein umfassendes, ganzheitliches Bild zukünftiger Verhaltensmöglichkeiten oder Szenarien zu erhalten, als mittels eines detaillierten Ausschnitts „falsche“ Aussagen zu erhalten (GOMEZ/PROBST, 1987). Schließlich ist es viel ergiebiger einsichtig zu machen, welche Wirkungen und Rückwirkungen im System auf ein Ereignis hin auftreten können und wie man damit fertig wird, als die Hochrechnung eines Zustandes, wie beispielsweise den Selbstversorgungsgrad (VESTER, 1990).

3.4 Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasma- produkten

3.4.1 Hintergrund

Im Rahmen der Analyse der Nachfrage nach Plasma und Plasmaprodukten kann nach verschiedenen Kriterien der Nachfrage unterschieden werden.

Zunächst einmal soll Nachfrage dahingehend definiert werden, welche Determinanten im Hinblick auf nachgefragte Volumina relevant sind. Hierbei kann nach drei verschiedenen Typen der Nachfrage unterschieden werden (REMIT, 1993):

1. Die klinische Nachfrage nach Plasma und Plasmaprodukten beschreibt die nachgefragte Menge, die Ärzte und Patienten ohne Berücksichtigung von Preisen und Angebotsbeschränkungen nachfragen würden. Klinische Nachfrage ist die obere Grenze der nachgefragten Menge nach Arzneimitteln.
2. Die durch den Preis bestimmte beziehungsweise sanktionierte Nachfrage beschreibt die Nachfrage ohne Beachtung von Angebotsengpässen. In einem normalen Markt entspricht dies der aktuellen Nachfrage, solange diese nicht durch ein (zu) knappes Angebot rationiert wird. Allerdings ist im Gesundheitswesen, respektive auf Arzneimittelmärkten, nicht von normalem Marktverhalten auszugehen (LUKAS, 1991), weil der Patient im Sinne der Nachfragetheorie nicht als souveräner Konsument auftritt, sondern die Nachfrage insbesondere auch durch den Arzt bestimmt wird. Die durch den Preis bestimmte Nachfrage ist die untere Grenze der Nachfrage.
3. Wird die Nachfrage durch ein knappes Angebot rationiert und nicht (mehr) durch den Preis bestimmt, sprechen wir von einer angebotsdeterminierten Nachfrage. In diesem Fall ist das Angebot so klein, daß der Preis keine Auswirkungen auf die Nachfrage hat und seine eigentliche Steuerungsfunktion verliert. Die durch ein knappes Angebot bestimmte Nachfrage ist kleiner als die durch den Preis bestimmte Nachfrage. Somit werden etwaige Kosten-Nutzen-Überlegungen der Nachfrager obsolet.

Für Deutschland ist nach Expertenaussagen davon auszugehen, daß die Nachfrage grundsätzlich nicht durch Preise oder Angebotsengpässe sanktioniert wird. Im folgenden wird deshalb auf die klinische Nachfrage rekuriert.

Darüber hinaus ist zwischen der Nachfrage nach Plasma einerseits und der Nachfrage nach Plasmaprodukten andererseits zu unterscheiden.

3.4.1.1 Nachfrage nach Plasma

3.4.1.1.1 Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung

Die Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung - als Rohstoff beziehungsweise Vorprodukt - ist abhängig vom produktionstechnologischen Bedarf im Rahmen der Fraktionierung der wiederum von der Nachfrage nach Plasmaprodukten (vgl. Abbildung 19) bestimmt wird.

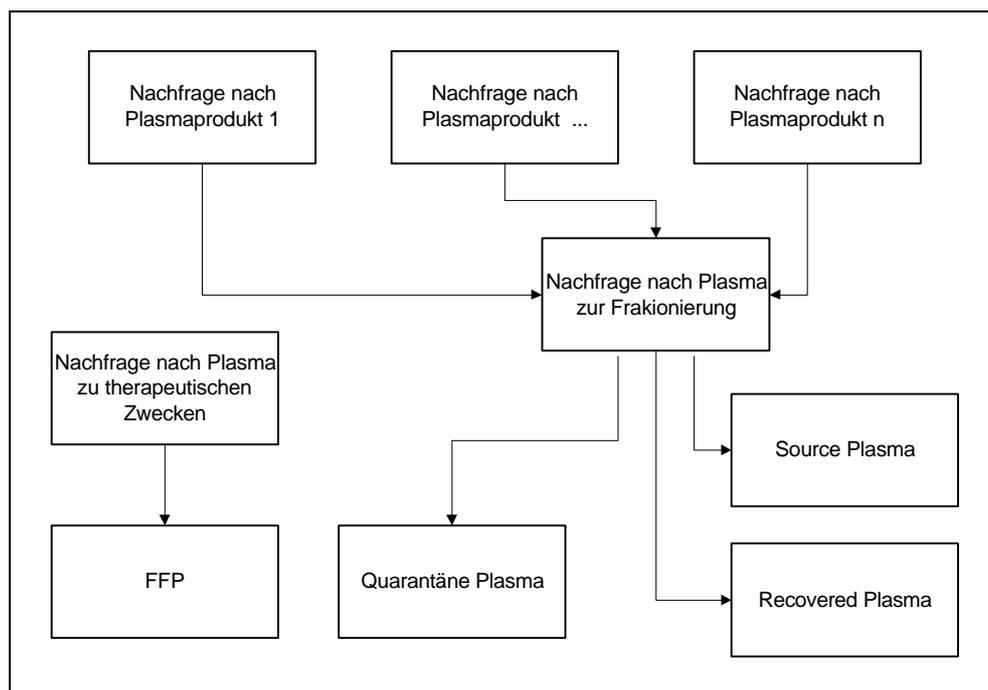


Abbildung 19: Abgeleitete Nachfrage nach Plasma

Grundsätzlich werden für die Fraktionierung Source Plasma, Recovered Plasma und Quarantäne Plasma¹¹ verwendet. Die Nachfrage nach Plas-

¹¹ Quarantäne Plasma bezieht sich in diesem Zusammenhang auf FFP, das unter Quarantäne gehalten werden muß. Für Quarantäne Plasma wird im Vergleich zur Quarantäne für Fraktionierungsplasma (vgl. Abbildung 14) eine Zweittestung am Ende der Quarantäne zwingend vorgeschrieben. Erst danach darf die Spende

maprodukten bestimmt entsprechend die Nachfrage nach beiden Plasmaarten und wirkt sich somit auf diese beiden Plasmamärkte aus. Bei der Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung handelt es sich also um eine abgeleitete Nachfrage (LUKAS, 1991). Wie im folgenden noch zu zeigen sein wird, richtet sich die Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung nicht nach der Nachfrage nach allen Plasmaprodukten, sondern vielmehr nach der Nachfrage nach der sogenannten „Driving Force“ (vgl. Abschnitt 3.4.1.2).

3.4.1.1.2 Nachfrage nach Plasma zu therapeutischen Zwecken

Die Nachfrage nach Plasma wird ebenfalls durch die Nachfrage nach Plasma zu therapeutischen Zwecken bestimmt. Für therapeutische Zwecke wird FFP verwendet. Dies spielt im Zusammenhang mit der Herstellung von Plasmaprodukten nur dann eine Rolle, wenn es sich um Quarantäne Plasma (vgl. Abschnitt 3.2.1.3) handelt, weil Deutschland hinsichtlich FFP selbstversorgt ist (SEIFRIED/SOEDEL, 1995), das heißt FFP ist kein Engpaßfaktor im System.

3.4.1.2 Nachfrage nach Plasmaprodukten und Ableitung der Driving Force

Im Hinblick auf die Nachfrage nach Plasmaprodukten ist zu bedenken, daß jedes beziehungsweise fast jedes Plasmaprodukt einen eigenen Markt repräsentiert. Plasmaprodukte werden grundsätzlich für eine enge Indikationsstellung entwickelt und zugelassen (VORSTAND UND WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER, 1995). Tabelle 8 gibt einen Überblick über die drei Plasmaprodukte, die wegen ihrer relativ größten Nachfrage die Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung maßgeblich determinieren.

verwendet werden. Es ist davon auszugehen, daß die Quarantänelagerung für FFP hochgradig kontraproduktiv ist, weil mehr als 30 % der Spender nicht zur Zweitspende erscheinen, so daß diese Plasmen nicht für therapeutische Zwecke verwendet werden dürfen, aber als Quarantäne Plasma in die Fraktionierung gehen dürfen.

Tabelle 8: Klinische Anwendungsgebiete ausgewählter Plasmaprodukte

Plasmaprodukt	Anwendungsgebiet
Albumin ¹²	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie des akuten Blutverlustes • Akuter Volumenersatz • Anhebung des kolloidosmotischen Drucks bei chronischem Albuminmangel
Faktor V III	<ul style="list-style-type: none"> • Spontane oder traumatische Blutungen jeglicher Lokalisation • Blutungsvorbeugende Dauerbehandlung (vorwiegend bei Kindern) • Blutungsvorbeugende Behandlung bei operativen Eingriffen • Verminderte Faktor VIII Aktivität • Hemmkörperhämophilie
Immunglobuline	<ul style="list-style-type: none"> • Substitutionsbehandlung bei nachgewiesenen Störungen der Antikörperbildung und Modulation des humoralen Immunsystems

Quelle: VORSTAND UND WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER, 1995

Das (Miß-)Verhältnis von Angebot an Plasma zur Fraktionierung und Nachfrage nach Plasmaprodukten führt vor dem Hintergrund der Kuppelproduktion dazu, daß Immunglobuline, Albumin, und Faktor VIII die Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung steuern. Die Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung richtet sich nach der Nachfrage nach diesen Plasmaprodukten. In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise darauf, daß Faktor VIII die Driving Force war und ist (zum Beispiel BÜCHNER, 1993; DELANEY, 1995; KYBURG/SCHÄDLICH, 1993). Gleichzeitig wird seit einiger Zeit darauf hingewiesen, daß Faktor VIII durch Albumin oder Immunglobuline als Driving Force abgelöst werden wird.

Die abgeleitete Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung richtete sich im Jahr 1995, wie in Tabelle 9 dargestellt, nach dem Verbrauch von Faktor VIII und Albumin, weil zur Befriedigung der Nachfrage nach Faktor VIII beziehungsweise Albumin die größte Menge Plasma benötigt wurde. Je nach angenommener Ausbeute von Faktor VIII je Liter Plasma wurden im Jahr 1995 in Deutschland 1,2 bis 1,7 Millionen Liter Plasma benötigt. Die

¹² Albumin findet darüber hinaus als Vorprodukt Anwendung zum Beispiel zur Herstellung des Faktor V IIIr.

Nachfrage nach Albumin generierte 1995 ebenfalls eine Plasmanachfrage in Höhe von rund 1,2 bis 1,7 Millionen Litern Plasma zur Fraktionierung. Für die Herstellung der verabreichten Immunglobuline wurden im Jahr 1995 in Deutschland 1,1 bis 1,3 Millionen Liter Plasma benötigt.

Tabelle 9: Abgeleitete Plasmanachfrage im Jahr 1995

Plasma- produkt	Verbrauch pro Jahr in Deutschland	min. Ausbeute pro Liter Plasma: 2,5 g IGIV 150 I.U. F VIII 20 g Albumin	max. Ausbeute pro Liter Plasma: 3,0 g IGIV 220 I.U. F VIII 27g Albumin	Ø Ausbeute pro Liter Plasma: 2,7 g IGIV 185 I.U. F VIII 23g Albumin
sImmunglobuline	3 200 kg	1,3 Mio.	1,1 Mio.	1,2 Mio.
Faktor VIII	260 Mio. I.U.	1,7 Mio.	1,2 Mio.	1,4 Mio.
Albumin	33000 kg	1,7 Mio.	1,2 Mio.	1,4 Mio.

Quelle: DELANEY 1995; KYBURG/SCHÄDLICH 1993; REMIT 1994; persönliche Mitteilung des Bundesministerium für Gesundheit 1997. Eigene Berechnungen.

Eine Substitution zwischen verschiedenen Plasmaprodukten ist wegen der engen Indikationsstellungen grundsätzlich nicht möglich, das heißt, der relativ knappe Faktor VIII kann nicht durch ein anderes Plasmaprodukt ersetzt werden. Die Nachfrage nach Faktor VIII wird allerdings durch die Nachfrage nach rekombinantem Faktor VIIIr beeinflusst. Steigt die Nachfrage nach Faktor VIIIr - bei konstantem Faktor VIII-Verbrauch - so wird die Nachfrage nach dem Plasmaprodukt Faktor VIII sinken. Da Albumin als Stabilisator für die Produktion des rekombinanten Faktor VIII eingesetzt wird und Albumin bereits jetzt eine relativ hohe Nachfrage nach Plasma generiert, wird Albumin in den nächsten Jahren mit großer Wahrscheinlichkeit für einige Jahre zur alleinigen Driving Force in Deutschland werden (HANSEN, 1997; KYBURG/SCHÄDLICH, 1993).

Immunglobuline generieren bereits jetzt die drittgrößte Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung. Es ist davon auszugehen, daß zukünftig die Nachfrage nach Immunglobulinen eine sehr dynamische Entwicklung haben wird (REMIT, 1994). Die vermehrte Ausbreitung von Infektionskrankheiten, die steigende Zahl von Transplantationen, die steigende Zahl von AIDS Patienten sowie die Resistenz von Bakterien werden die Bedeutung von Immunglobulinen hervorheben. Nach vorliegenden Modellrechnungen ist davon auszugehen, daß in Deutschland die Nachfrage nach Immun-

globulinen von rund 3200 kg im Jahr 1995 auf etwa 5200 kg im Jahr 2000 ansteigen wird (REMIT, 1994). Dies würde entsprechend Tabelle 9 eine Nachfrage nach Plasma in Höhe von etwa 1,7 Millionen Litern generieren, wenn aufgrund des technischen Fortschritts für das Jahr 2000 von einer durchschnittlichen Ausbeute von 3 g pro Liter Plasma ausgegangen werden kann. Unter der Annahme, daß Faktor VIII und Albumin zukünftig verstärkt durch rekombinante Produkte ersetzt werden (vgl. Abschnitt 3.3.2.2) sowie vor dem Hintergrund der vorliegenden Modellrechnungen (REMIT, 1994), werden längerfristig mit großer Wahrscheinlichkeit Immunglobuline zur Driving Force werden.

Der Zeitpunkt, ab wann ein anderes Plasmaprodukt als Faktor VIII die Rolle der Driving Force übernehmen wird, hängt im wesentlichen von den Faktoren ab, die das Therapieverhalten bestimmen, von der Einführung neuer Produkte sowie von neuen Indikationen.

3.4.2 Therapieverhalten

Trotz der großen Vielfalt an Plasmaprodukten (vgl. Abbildung 13) wurde die abgeleitete Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung bisher von einem einzigen Plasmaprodukt - Faktor VIII - bestimmt (vgl. Abschnitt 3.4.1.2). Heute ist davon auszugehen, daß Faktor F VIII und Albumin gemeinsam die Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung determinieren. Die Analyse der Bestimmungsgründe für die Nachfrage nach Plasmaprodukten kann sich entsprechend - exemplarisch - auf ein Plasmaprodukt konzentrieren. Im folgenden wird deshalb am Beispiel der Therapie von Hämophilie A mit Faktor VIII die Nachfrage analysiert.

Hämophilie ist eine sehr selten vorkommende Störung der plasmatischen Gerinnung. Hämophilie gehört zu den häufigsten kongenitalen hämorrhagischen Diathesen. Es wird zwischen Hämophilie A und Hämophilie B unterschieden (CLASSEN u.a., 1996), wobei die Hämophilie A mit rund 6 800 Patienten in Deutschland etwa 5-6mal häufiger vorkommt als Hämophilie B. Unabhängig von geographischen, sozioökonomischen und ethischen Gegebenheiten beträgt die Inzidenz der Hämophilie (A und B) 15 bis 20 Patienten auf 100 000 männliche Geburten (KYBURG/SCHÄDLICH, 1993). Da es sich bei Hämophilie um einen X-chromosomal-rezessiven Erbgang handelt, erkranken mit geringen Ausnahmen nur Männer an Hämophilie,

während Frauen als Konduktorinnen die Hämophilie übertragen (CLASSEN u.a., 1996; KYBURG/SCHÄDLICH, 1993). Daneben tritt Hämophilie mit einer Mutationsrate von 4×10^{-5} bei Typ A und $0,46 \times 10^{-5}$ bei Typ B spontan auf (KYBURG/SCHÄDLICH, 1993). Der Schweregrad der Hämophilie wird in Abhängigkeit der Restaktivität des Gerinnungsfaktors in vier Stufen eingeteilt (CLASSEN u.a., 1996):

- Schwere Form: F VIII $\leq 1\%$
- Mittlere Form: F VIII 1-4%
- Leichte Form: F VIII 5-15%
- Subhämophilie: F VIII 16-50%.

Eine kausale Therapie der Hämophilie ist bisher nicht möglich (CLASSEN u.a., 1996). Die Therapie der Wahl ist deshalb die Substitution des mangelnden Gerinnungsfaktors, das heißt Faktor VIII bei Hämophilie A und Faktor IX bei Hämophilie B. Hierbei wird grundsätzlich das Prinzip verfolgt: So früh wie möglich und so hoch wie nötig, um Komplikationen und Folgeschäden zu vermeiden; denn nur der Patient selbst weiß, wann eine Blutung beginnt und kann durch Substitution eine volle Gelenk- oder Muskelblutung verhindern. Voraussetzung hierfür ist die Heimselbstbehandlung, bei der die Patienten beziehungsweise deren Angehörige erlernen, Injektionen zu setzen (Schramm, 1994). Im Falle von Hämophilie A wird zwischen der Substitution mit dem Plasmaprodukt Faktor VIII und dem rekombinanten Faktor VIII unterschieden. „So früh wie möglich...“ ist doppeldeutig: Einerseits kann gemeint sein, bereits im Anfangsstadium einer Blutung zu substituieren und andererseits kann auch gemeint sein, daß insbesondere im (Klein-)Kindesalter - also bezogen auf das Lebensalter - eine rasche Substitution von besonderer Bedeutung zur Vermeidung von Komplikationen und Folgeschäden im späteren Leben ist.

In den Consensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland sind der Status der Hämophiliebehandlung und wünschenswerte Empfehlungen zusammengefaßt worden. Die Ziele der Hämophiliebehandlung sind demnach (ARBEITSGRUPPE „HÄMOPHILIEBEHANDLUNG“ DER GESELLSCHAFT FÜR THROMBOSE UND HÄMOSTASEFORSCHUNG (GTH) UND ÄRZTLICHER BEIRAT DER DEUTSCHEN HÄMOPHILIE GESELLSCHAFT (DHG), 1993):

1. Die Verhütung der Blutungen
2. Die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden
3. Die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen
4. Die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.

Diese Therapieziele sowie insbesondere deren Umsetzung in die Praxis beeinflussen in erheblichem Maße die Nachfrage nach Plasmaprodukten und sind darüber hinaus von besonderer sozioökonomischer Bedeutung: Die Verhütung von Blutungen wird als Grundlage zur Vermeidung von Komplikationen und Folgeschäden angesehen. Sollten Blutungen, Komplikationen und/oder Folgeschäden auftreten, sind diese zur Erhaltung beziehungsweise Wiederherstellung der Gelenkfunktionen zu behandeln. Die Erhaltung und Wiederherstellung der Gelenkfunktionen ist die Grundlage für die Integration der Hämophilen in ein normales soziales Leben. Die Hämophiliebehandlung zielt demnach darauf ab, durch Prävention von Blutungen beziehungsweise adäquater Therapie von Blutungen, Komplikationen und Folgeschäden, die Patienten vor einem eingeschränkten beziehungsweise behinderten Leben zu bewahren.

Ökonomische Bewertungen¹³ von Handlungsalternativen im Gesundheitswesen finden in der Diskussion um Therapiekonzepte der Hämophilie bisher wenig Anwendungen, obwohl die Hämophilie unter sozioökonomischen Gesichtspunkten äußerst interessant ist: Die Hämophilie ist eine lebenslange und sehr teure Krankheit. In Tabelle 10 werden Verbräuche und Ausgaben für Faktor VIII-Präparate für die Hämophilietherapie dargestellt. Hierbei handelt es sich um durchschnittliche Angaben für jeweils einen Patienten. Es ist davon auszugehen, daß diese Zahlen nicht repräsentativ für die Behandlung aller Hämophilen in Deutschland beziehungs-

¹³ Sozioökonomische Bewertungen von Krankheiten werden mittels Krankheitskostenstudien durchgeführt, die die durch eine Krankheit verursachten Belastungen - in Form von Kosten - in verschiedenen volkswirtschaftlichen Bereichen systematisch und monetär bewertet darstellt. Sollen Handlungsalternativen (zum Beispiel Prophylaxe versus Substitution bei Bedarf) ökonomisch verglichen werden, sind zusätzlich Nutzenaspekte, im Sinne von Konsequenzen verschiedener Handlungsalternativen (zum Beispiel Zahl der Gelenkblutungen im Beobachtungszeitraum), zu berücksichtigen. Es handelt sich nunmehr um Kosten-Wirksamkeits-Analysen. (vgl. HANPFT/ JENKE/ BRECHT, 1989)

weise Europa sind. Sie geben jedoch einen Überblick über den Therapiestandard der schweren Hämophilie sowie der Hemmkörperhämophilie.

Nach SZUCS/SCHRAMM (1996) betragen die durchschnittlichen jährlichen Ausgaben für Faktorpräparate ca. DM 49 000 pro Jahr und Hämophilen. Es zeigt sich, daß die durchschnittlichen Ausgaben für Faktorpräparate deutlich unter den Beispielrechnungen in Tabelle 10 liegen. Dies liegt daran, daß Patienten mit schwerer Hämophilie oder Hemmkörperhämophilie besonders hohe Dosen Faktor VIII benötigen, um die angestrebten Therapieziele erreichen zu können.

Tabelle 10: Verbräuche und Ausgaben für Faktor VIII-Präparate - ausgewählte Beispielrechnungen

	Körpergewicht in kg	Dosierung in I.U. pro Patient und Jahr	Ausgaben in DM/Jahr für Faktor VIII- Präparate (1 I.U.= 1,25 DM) ¹⁴	abgeleitete durchschnittl. Plasmanach- frage in Liter (vgl. Tabelle 9)
schwere Hämophilie				
Kind	25	75 000-125 000	93 750- 156 250	405-675
Erwachsener	70	140 000	175 000	756
Hemmkörper- hämophilie				
Kind	25	2 700 000	3 375 000	14 590
Erwachsener	70	8 200 000	10 250 000	44 320

Quellen: SCHIMPF, 1994; NILSSON, 1994; BRACKMANN, 1994; ARBEITSGRUPPE „HÄMOPHILIE-BEHANDLUNG“ DER GESELLSCHAFT FÜR THROMBOSE UND HÄMOSTASEFORSCHUNG (GTH) UND DER ÄRZTLICHE BEIRAT DER DEUTSCHEN HÄMOPHILIE GESELLSCHAFT (DHG), 1993; eigene Berechnungen.

Erste Untersuchungen im Hinblick auf die Therapie von Hämophilie liegen im Sinne einer Kosten-Wirksamkeits-Analyse als Vorstudie vor. Nach Berechnungen von SZUCS/SCHRAMM (1996) - unter Berücksichtigung von direkten und indirekten Kosten sowie der Zahl der Gelenkblutungen - ist die prophylaktische Hämophiliebehandlung im Laufe eines Jahres DM 20 800 teurer als ein entsprechendes Behandlungsregime nach Bedarf. Hieraus werden zusätzliche Behandlungskosten in Höhe DM 2 536

¹⁴ Nach Expertenaussagen liegen die Preise für Faktor VIII zwischen DM 1,20/I.U. und DM 1,60 /I.U. sowie zwischen DM 1,60/I.U. und DM 2,20/I.U. für Faktor VIIIr.

für eine durch Prophylaxe vermiedene Blutung abgeleitet. Eine diesbezügliche multizentrische europaweite Studie ist noch nicht abgeschlossen.

In neueren Untersuchungen zur Hämophiliebehandlung wird neben Kosten-Wirksamkeits-Aspekten insbesondere auch auf Aspekte der Lebensqualität hingewiesen. Es wird als nicht mehr ausreichend angesehen, sozioökonomische Untersuchungen ausschließlich auf Kosten und klinische Outcomes abzustellen. Vielmehr ist für eine Bewertung von Handlungsalternativen die Lebensqualität beziehungsweise das Wohlempfinden des Patienten von großer Wichtigkeit (SCHRAMM, 1996; NILSSON, 1993). Dies gilt insbesondere für lebenslange und teure Krankheiten, wie im Falle der Hämophilie.

3.4.2.1 Substitutionstherapie mit Plasmaprodukten

3.4.2.1.1 Rückblick

Der Beginn der Behandlung von Hämophilen mittels Bluttransfusionen geht zurück auf die erste Hälfte des 19. Jahrhunderts und wurde erstmals im Jahre 1829 von Lane publiziert (SCHRAMM, 1994). Ohne Kenntnis über Blutgruppen wurden Bluttransfusionen als Therapie der Wahl bis zum Ende des letzten Jahrhunderts bei Blutern eingesetzt. Die Lebenserwartung der Bluter war damals so gering, daß nur ca. 10 Prozent der Bluter das 20. Lebensjahr erreichten. Und auch nach der Entdeckung der Blutgruppen (vgl. Abschnitt 1.1) betrug die mittlere Lebenserwartung von Blutern lediglich 15,6 Jahre (SCHRAMM, 1994). Eine effektivere Substitutionstherapie bei Hämophilen begann in den 60er Jahren mit Kryopräzipitaten und in den 70er Jahren dieses Jahrhunderts mit Plasmaprodukten. So konnte die Lebenserwartung der Hämophilen durch den Einsatz von konzentrierten Plasmafraktionen der Lebenserwartung von Nicht-Hämophilen bis Mitte der 80er Jahre nahezu angeglichen werden (KYBURG/SCHÄDLICH, 1993).

Mit der steigenden Lebenserwartung von Hämophilen wurde gleichfalls ein Ansteigen unerwünschter Arzneimittelwirkungen beobachtet. Bereits in den 40er Jahren zählte die Hepatitis zu den wichtigsten Nebenwirkungen der Substitutionstherapie. Nach SCHRAMM (1994) wiesen in den 70er Jahren über 90 Prozent der mehrfach substituierten Hämophilen Hepatitis B-Marker auf. In den 80er Jahren dieses Jahrhunderts wurden schließlich gehäuft HIV positive Hämophile registriert. Aus vielerlei Gründen breitete

sich nun AIDS epidemieartig unter den Blutern aus. Eine Übertragungsquelle von HIV waren damals unzureichend virusinaktivierte Plasmaprodukte.

Der Gesundheitsgefährdung durch Hepatitis - im Sinne einer unerwünschten Arzneimittelwirkung beziehungsweise im Sinne einer Sicherheitsgefährdung der Patienten - standen die Erfolge im Hinblick auf die Beherrschung der Blutgerinnungsstörung gegenüber. Die moderne Substitutionstherapie führte nicht nur zu einer größeren Lebenserwartung sondern führte insbesondere auch zu einer sozialen Integration und Normalisierung der Lebensverhältnisse der Hämophilen. Das heißt, die Lebensqualität der (meisten) Hämophilen hat sich in den vergangenen ca. 30 Jahren ebenfalls erheblich verbessert. Das vermehrte Auftreten von HIV bei Blutern hat die Sensibilität gegenüber unerwünschten Arzneimittelwirkungen enorm gestärkt, so daß mittlerweile sehr hohe Sicherheitsanforderungen an Plasmaprodukte gestellt und von diesen auch eingehalten werden. HILFENHAUS (1994) spricht hier bereits von „Sicherheitsreserven“.

3.4.2.1.2 Therapiestandard und Nachfrage nach Plasmaprodukten

Der Fortschritt der Substitutionstherapie von Hämophilen hat sich ganz besonders auf die Nachfrage zunächst nach Blut und ab der 60er Jahre auf die Nachfrage nach Plasma beziehungsweise Plasmaprodukten ausgewirkt. Zunächst einmal wurde durch die Substitutionstherapie mit Kryopräzipitaten und Plasmaprodukten die Nachfrage nach Plasma stimuliert. Die zellulären Bestandteile des Blutes wurden für die Therapie von Hämophilen nicht mehr benötigt. Der Erfolg der Substitutionstherapie mit Kryopräzipitaten und Plasmaprodukten führte wegen der steigenden Lebenserwartung (vgl. Abschnitt 3.4.2.1.1) zu einer größeren Zahl von Hämophilen, die wiederum eine steigende Nachfrage nach Plasma generiert haben. Gleichzeitig wurden wegen der häufig auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen die Plasmaprodukte effektiver gereinigt und höher konzentriert. Die Ausbeute des pharmazeutischen Endproduktes pro Liter Plasma sank in der Folge, so daß ceteris paribus die Nachfrage nach Plasma wiederum stimuliert wurde.

Im folgenden ist im Hinblick auf die Hämophilietherapie zu unterscheiden zwischen

- Produktinnovation
- Prozeßinnovation.

Unter Produktinnovation wird die Entwicklung und die Verfügbarkeit hochgereinigter und virussicherer Plasmaprodukte verstanden. Einerseits führt die Verringerung der Nebenwirkungen (z.B. durch Virusinaktivierung) gepaart mit einer höheren Wirksamkeit (insbesondere durch hohe Konzentrationen) zu einer steigenden Zahl der Hämophilen. Andererseits führen genau diese Produktinnovationen zu einer geringeren Produktausbeute im Fraktionierungsprozeß und damit zu einer steigenden Nachfrage nach Plasma, wenn und solange der Therapiestandard nicht schlechter werden soll.

Auch die Prozeßinnovationen haben Auswirkungen auf die Zahl der Hämophilen und die Nachfrage nach Plasma. Prozeßinnovation im Sinne von Therapieregime, wie Heimselbstbehandlung und Dauerprophylaxe, führen vor dem Hintergrund, daß eine Hochdosierung mit hochgereinigten Plasmaprodukten zu besseren Outcomes führen, zu steigender Lebenserwartung und damit zu einer steigenden Zahl Hämophiler. Gleichzeitig generieren Hochdosierung, hochgereinigte Plasmapräparate und eine steigende Zahl Hämophiler einzeln und gemeinsam eine steigende Nachfrage nach Plasma.

Die effektiveren Produkte (Produktinnovationen) sowie neue Therapieregime (Prozeßinnovationen) verstärken die Nachfrage nach dem Plasmaprodukt Faktor VIII und damit die Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung. (vgl. Abbildung 20)

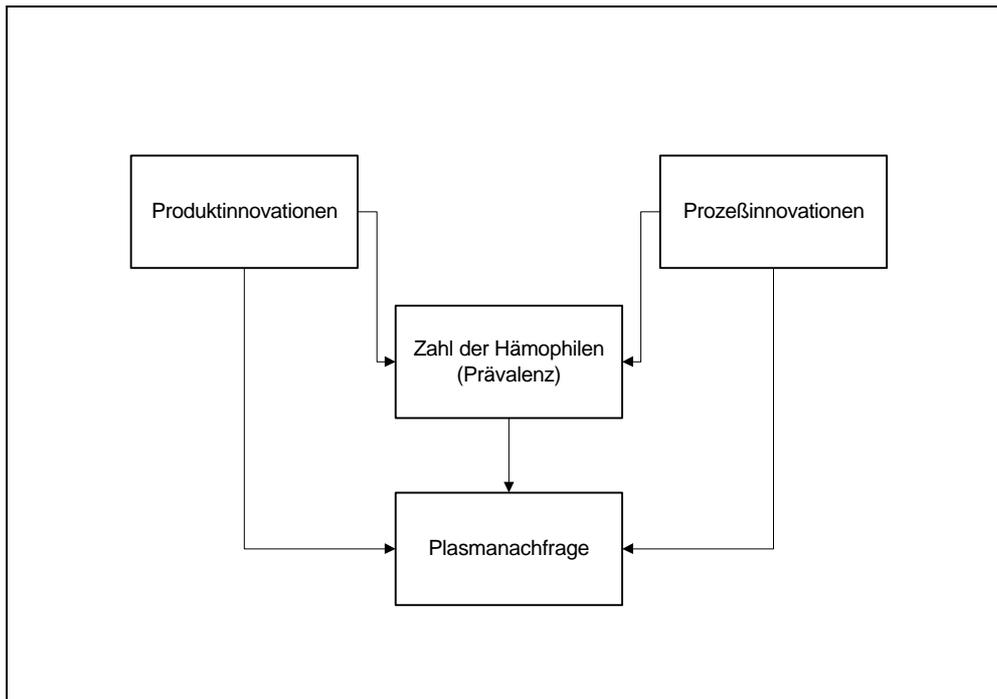


Abbildung 20: Auswirkungen von Produkt- und Prozeßinnovationen auf die Plasmanachfrage

Dem steigenden Verbrauch von Plasmaprodukten könnte ein in anderen Ländern, wie Israel, eingeführtes intra-operatives Therapieregime entgegenwirken (AUERSWALD, 1997). Statt Bolusgaben wird während der Operation kontinuierlich Faktor VIII gegeben. Hierdurch kann eine gleichmäßige Faktor VIII-Konzentration im Patienten gewährleistet werden. Blutungs- und Infektionskomplikationen werden somit vermieden. Gleichzeitig kann insgesamt ein verminderter Faktor VIII-Verbrauch von bis zu 50 Prozent in Relation zur Bolusgabe erreicht werden. Bisher ist die intra-operative kontinuierliche Gabe von Faktor VIII kein in Deutschland zugelassenes Verfahren, so daß in Abbildung 20 korrekterweise dargestellt ist, daß Prozeßinnovationen die Nachfrage nach Plasma erhöhen.

Vor dem Hintergrund, daß die Hämophiliebehandlung in Europa nach Höhe und Dauer sehr stark variiert und daß die Europäische Gemeinschaft das Ziel der Selbstversorgung verfolgt, hat die ARBEITSGRUPPE „HÄMOPHILIEBEHANDLUNG“ DER GESELLSCHAFT FÜR THROMBOSE UND HÄMOSTASEFORSCHUNG (GTH) UND DER ÄRZTLICHE BEIRAT DER DEUTSCHEN HÄMOPHILIE GESELLSCHAFT (DHG) im Jahr 1993 Consensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland verabschiedet. Ziel dieser Consensus-Empfehlungen ist es, den Therapiestandard und wünschenswerte Therapieempfehlungen zusammenzufassen

(ARBEITSGRUPPE „HÄMOPHILIEBEHANDLUNG“ DER GESELLSCHAFT FÜR THROMBOSE UND HÄMOSTASEFORSCHUNG (GTH) UND DER ÄRZTLICHE BEIRAT DER DEUTSCHEN HÄMOPHILIE GESELLSCHAFT (DHG), 1993). Die Consensus-Empfehlungen beinhalten Therapieempfehlungen bei

- Kindern,
- Erwachsenen und
- Patienten mit Hemmkörpern.

Darüber hinaus geben die Consensus-Empfehlungen Hinweise für

- Prophylaxe,
- Therapie bei Bedarf,
- Beginn und Ende der Therapie sowie
- mittlere Dosierung.

Die Therapieempfehlungen berücksichtigen jeweils die verschiedenen Schweregrade (schwere, mittelschwere und milde Hämophilie), so daß mit den Consensus-Empfehlungen ein gegliedertes und abgestuftes Empfehlungsprogramm zur Hämophiliebehandlung in Deutschland vorliegt.

Die Einflußfaktoren der Substitutionstherapie bei Hämophilie auf die Plasmanachfrage werden in Abbildung 21 zusammengefaßt dargestellt.

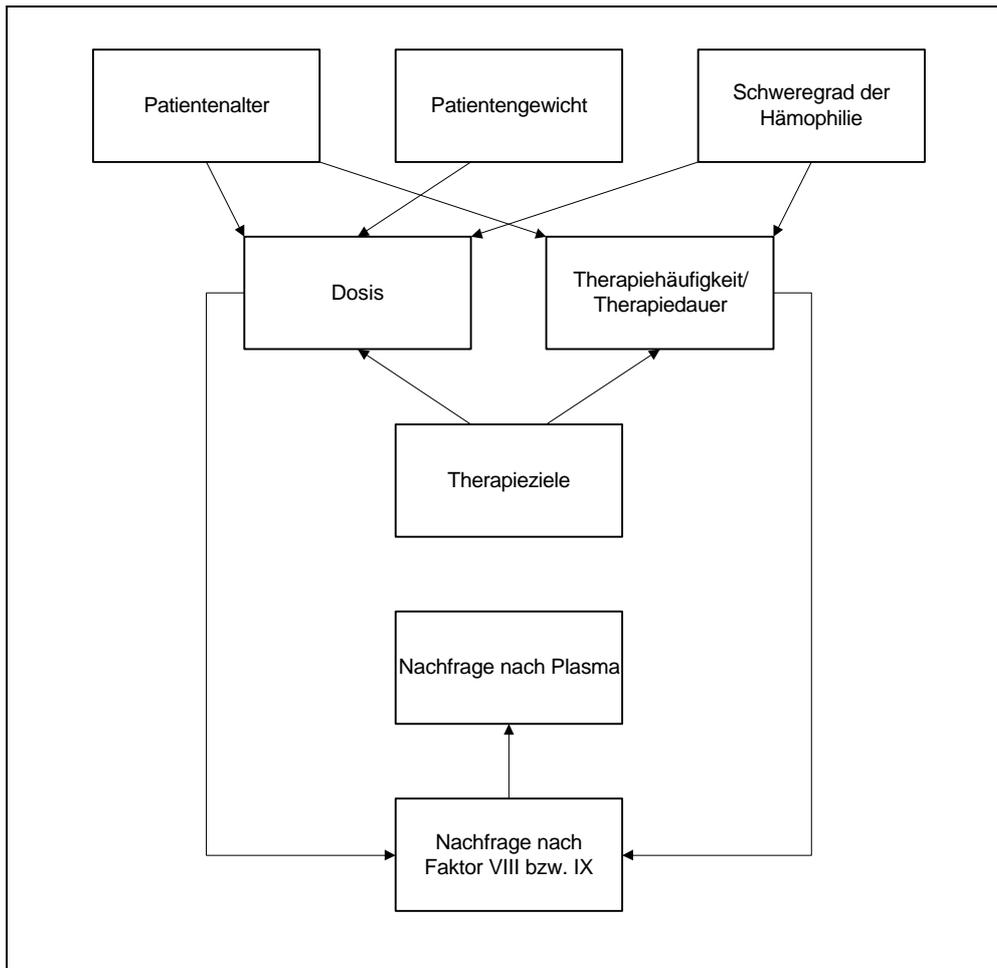


Abbildung 21: Einflußfaktoren der Substitutionstherapie

Das Patientenalter spielt insofern eine bedeutende Rolle, als für Kinder mit schwerer beziehungsweise mittelschwerer Hämophilie eine Dauerbehandlung empfohlen wird, um Folgeschäden zu vermeiden. Beginn der Dauerbehandlung sollte insbesondere die erste Gelenkblutung oder andere häufig auftretende Blutungen sein. Im Erwachsenenalter wird hingegen eine Dauerbehandlung grundsätzlich nicht empfohlen, weil davon ausgegangen werden kann, daß sich erwachsene Patienten ihrem Krankheitsbild entsprechend vorsichtig verhalten und im Falle einer Blutung unverzüglich eine Bedarfsbehandlung beginnen. Lediglich bei Rezidivblutungen oder besonderer physischer und psychischer Belastung sollte eine Dauerbehandlung eingeleitet werden. Das Ende der Dauerbehandlung im Erwachsenenalter ist bei mehrwöchiger Rezidivfreiheit oder Wegfallen der auslösenden Indikation erreicht. Das Patientenalter bestimmt darüber hinaus die Therapiedauer: Je jünger ein Patient therapiert wird, desto größer die Zahl der zu therapierenden Jahre und desto größer ceteris paribus der

Verbrauch an Gerinnungsfaktorkonzentraten. Entsprechend der Halbwertszeit der Gerinnungsfaktorkonzentrate wird bei der Therapie von Hämophilie A dreimal pro Woche eine entsprechende Dosis empfohlen.

Das Patientengewicht ist für die Dosierung von Bedeutung, weil die Dosis insbesondere auch nach dem Körpergewicht bemessen wird. Je nach Schweregrad der Hämophilie und je nach Therapieart - Dauerbehandlung oder Therapie bei Bedarf - beträgt die mittlere Dosis bei Kindern und Erwachsenen zwischen 20 und 40 I.U./kg Körpergewicht. Die Initialdosis bei lebensbedrohlichen Blutungen kann bis zu 70 I.U./kg Körpergewicht betragen.

Dauerbehandlung wird gemäß der Consensus-Empfehlungen nur bei Kindern mit schwerer Hämophilie empfohlen. Bei Kindern mit mittelschwerer oder milder Hämophilie und bei Erwachsenen wird eine Dauerbehandlung grundsätzlich nicht empfohlen (s.o.).

Besondere Bedeutung für die Therapie von Hämophilen haben die von der ARBEITSGRUPPE „HÄMOPHILIEBEHANDLUNG“ DER GESELLSCHAFT FÜR THROMBOSE UND HÄMOSTASEFORSCHUNG (GTH) UND DER ÄRZTLICHE BEIRAT DER DEUTSCHEN HÄMOPHILIE GESELLSCHAFT (DHG) (1993) erarbeiteten Therapieziele (vgl. Abschnitt 3.4.2). Verschiedene Aspekte wirken auf die Formulierung beziehungsweise die Umsetzung von Therapiezielen ein:

- Therapiefreiheit,
- gesellschaftspolitische Zielformulierungen und
- ökonomische Restriktionen.

Diese Therapieziele wurden auf einer professionellen medizinischen Basis vor dem Hintergrund (gesundheits-)politischer Rahmenbedingungen formuliert. Gesundheitsökonomische Betrachtungen und Fragen im Kontext unseres Gesundheitssystems fanden bisher explizit wenig Berücksichtigung. Implizit wurde insbesondere vor dem Hintergrund knapper Ressourcen auf die Formulierung einer Maximalversorgung der Hämophilen von vornherein verzichtet.

Der Therapiestandard, ausgedrückt in Dosis sowie Therapiehäufigkeit und -dauer, bestimmt die Nachfrage nach den Blutgerinnungsfaktoren VIII und

IX, die wiederum die Nachfrage nach Plasma zur Fraktionierung determinieren.

3.4.2.2 Verwendung rekombinanter Produkte

Seit den 90er Jahren besteht die Möglichkeit, den Gerinnungsfaktor VIII gentechnologisch im industriellen Maßstab herzustellen (vgl. Abschnitt 3.3.2.2) und erfolgreich im Rahmen der Therapie von Hämophilie A einzusetzen. Die Verwendung rekombinanter Produkte erfordert zunächst grundsätzlich kein anderes Therapiemanagement. Die Consensus-Empfehlungen (ARBEITSGRUPPE „HÄMOPHILIEBEHANDLUNG“ DER GESELLSCHAFT FÜR THROMBOSE UND HÄMOSTASEFORSCHUNG (GTH) UND DER ÄRZTLICHE BEIRAT DER DEUTSCHEN HÄMOPHILIE GESELLSCHAFT (DHG), 1993) gelten gleichermaßen für Plasmaprodukte wie für rekombinante Produkte. Bei der Therapie von Hämophilie A mit rekombinanten Produkten handelt es sich wie bei der Therapie mit Plasmaprodukten ebenfalls um eine lebenslange Substitutionstherapie. Somit handelt es sich hierbei um eine Produktinnovation und damit um eine Weiterentwicklung der herkömmlichen Therapie mit Plasmaprodukten.

Der Einsatz von rekombinanten Produkten hat erheblichen Einfluß auf die Nachfrage nach Plasma. Unter der Annahme, daß bei gleichem Therapiestandard der Gesamtverbrauch an Faktor VIII sich nicht ändert, führt die Einführung von rekombinanten Produkten ceteris paribus zu einer verminderten Nachfrage nach dem Plasmaprodukt Faktor VIII. Solange Faktor VIII die Driving Force ist, führt die verminderte Nachfrage nach Faktor VIII ebenfalls zu einer verminderten Nachfrage nach Plasma.

In der Realität stellt sich allerdings die Frage, in wie weit das Plasmaprodukt Faktor VIII durch ein rekombinantes Produkt ersetzt werden kann beziehungsweise ersetzt werden wird. Im Jahr 1996 wurden in Deutschland nach Angaben des Bundesministerium für Gesundheit 350 Mio. I.U. Faktor VIII verbraucht, davon waren 90 Mio. I.U. rekombinant hergestellter und importierter Faktor VIII, das heißt, etwa 25 Prozent des Faktor VIII Verbrauchs werden zur Zeit durch rekombinante Produkte gedeckt. Nach Expertenaussagen ist davon auszugehen, daß bis zum Jahre 2005 bis zu 80 Prozent der Nachfrage nach Faktor VIII durch rekombinante Produkte gedeckt werden wird. Das Plasmaprodukt Faktor VIII wird in Deutschland

(und in anderen Industriestaaten) mittel- und langfristig nicht mehr die Nachfrage nach Plasma bestimmen.

Grundsätzlich sind zwei Argumente anzuführen, die Faktor VIIIr zu einem präferierten Produkt machen (SCHRAMM, 1996) und die Nachfrage nach Faktor VIIIr nachhaltig stimulieren werden:

- Die Virussicherheit von Faktor VIIIr ist virusinaktivierten und getesteten Plasmaprodukten Faktor VIII gleichzusetzen.
- Faktor VIIIr ist offensichtlich unbeschränkt verfügbar.

Die beiden hier genannten Aspekte - Sicherheit und Verfügbarkeit - spielen aus Sicht des Patienten und des Therapeuten für lebensnotwendige Medikamente eine herausragende Rolle, weil sie eine kontinuierliche Therapie ermöglichen ohne ein besonderes Sicherheitsrisiko einzugehen. Ob die Verfügbarkeit von Faktor VIIIr tatsächlich und auf lange Frist der Verfügbarkeit des Plasmaproduktes Faktor VIII überlegen ist, wird die Zukunft zeigen müssen. Unter dem Gesichtspunkt der Selbstversorgung wäre sicherlich die Problematik der totalen Importabhängigkeit hinsichtlich Faktor VIIIr zu diskutieren, die bei Plasmaprodukten in dieser ausgeprägten Art nicht gegeben ist. Letztlich besteht auch bei der Produktion von Faktor VIIIr die Möglichkeit, daß Komplikationen auftreten können (BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT, 1997).

4 Handlungsalternativen als Teilszenarien

Wie im Abschnitt 2.2 erläutert, bildet die vernetzte Darstellung der Wirkungszusammenhänge und Regelkreise die Grundlage dafür, die Komplexität des Systems abbilden zu können. Die Systemanalyse (vgl. Abschnitt 3) war der erste Schritt hierfür. Die Systemanalyse hat gleichzeitig erneut unterstrichen, daß quantitative Untersuchungen zum Plasmamanagement wie auch zur Selbstversorgung mit Plasma und Plasmaprodukten nicht weiterführen. (vgl. Abschnitte 2.1 und 3.3.3)

Die Systemuntersuchung als Ganzes zielt insbesondere darauf ab zu untersuchen, wie das System auf exogene Ereignisse reagiert. Durch das systemische und zielorientierte Hinterfragen von praxis- beziehungsweise politikrelevanten Handlungsalternativen im Rahmen von Szenarien wird die Systemanalyse zur Entscheidungshilfe (vgl. Abschnitt 2.2.3). Unter Einbeziehung der Ergebnisse der Systemanalyse (vgl. Abschnitt 3) werden in diesem Abschnitt ausgewählte Fragestellungen analysiert.

Die Auswahl der Szenarien basiert auf durch Expertenbefragungen (vgl. Abschnitt 8), Literaturrecherche (vgl. Abschnitt 7) sowie der im Rahmen der vorliegenden Arbeit und vorangegangener Arbeiten (vgl. KYBURG/SCHÄDLICH, 1993) gewonnenen Kenntnisse zur Situation des Plasmamanagements insbesondere im Hinblick auf Deutschland. Die ausgewählten Szenarien sind bereits heute von besonderer Relevanz für die weitere Entwicklung des Plasmamarktes. Die Reihenfolge der Szenarien orientiert sich hierbei an der durch Abschnitt 3 vorgegebenen Reihenfolge.

Die Szenarien spiegeln die wichtigsten Fragestellungen wider, die es im Rahmen der gesundheitspolitischen Handlungsalternativen zu berücksichtigen gilt:

- Importverbot von Plasma
- Förderung der inländischen Plasmaaufbringung
- Importverbot von Plasmaprodukten
- Marktausweitung von rekombinantem Faktor VIIIr
- Markteinführung von rekombinantem Albumin
- Versorgungsentpässe bei rekombinantem Faktor VIIIr

- Auswirkung von zusätzlichen Sicherheitsanforderungen
- Einführung von Ausgabenbudgets oder Zugangsbarrieren
- Auswirkungen von steigender Lebenserwartung und höherer Lebensqualität
- Exkurs: Gentechnologie

Diese Fragestellungen lassen sich den Abschnitten Plasmaaufbringung und Plasmaangebot, Produktion und Angebot von Plasmaprodukten sowie Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten zuordnen. Im folgenden werden deshalb die unterschiedlichen Fragestellungen, die jeweils eine Seite des Plasmamarktes berühren, gemeinsam behandelt.

Ziel der Szenarien soll es sein, die unterschiedlichen Handlungsalternativen im Sinne von „Was passiert wenn ...“ zu analysieren und den gesundheitspolitischen Entscheidungsträgern somit verschiedene Handlungsalternativen einschließlich ihrer Konsequenzen an die Hand zu geben, die sie bei den notwendigen Entscheidungen antizipieren können.

4.1 Aufbringung

Das Plasmaangebot in Deutschland resultiert aus dem inländischen Plasmaaufkommen einerseits sowie aus den Plasmainporten andererseits (vgl. Abschnitt 3.2 und Abbildung 3). Die Plasmainporte sind spätestens seit Einführung der EG-Richtlinie 89/381/EWG, die die Förderung der Selbstversorgung mit Arzneimitteln aus Blut und Plasma fordert, Gegenstand der gesundheitspolitischen Diskussion. Vielfach wurde ein Importstop von Plasma jedoch auch aus ethischen Gründen gefordert.

Von herausragender gesundheitspolitischer Relevanz sind die folgenden Fragen beziehungsweise deren Auswirkungen für Deutschland:

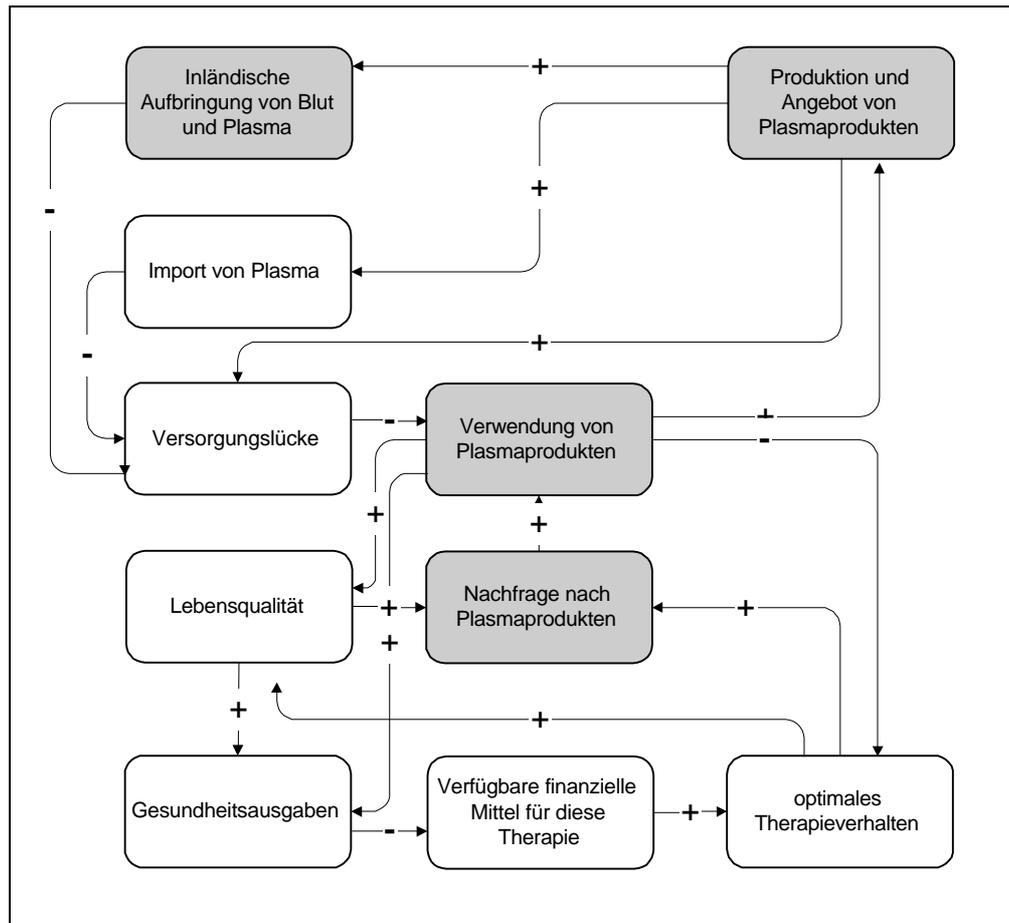
1. Was passiert, wenn Plasma oder Plasmaprodukte nicht mehr importiert werden dürfen?
2. Wie kann das inländische Aufkommen gesteigert werden?

4.1.1 Importverbot von Plasma

Ausgangspunkt der Betrachtung ist eine Versorgungslücke von rd. 400 000 Litern Plasma (JOHANNSEN, 1994; BMG, 1997) für die inländische Produktion von Plasmaprodukten sowie die gleichzeitige Forderung nach Selbstversorgung mit Plasma und Plasmaprodukten (EG-Richtlinie 89/381/EWG). Das gesundheitspolitische Problem (für Deutschland und andere europäische Staaten) berührt medizinische und ethische sowie ökonomische Aspekte und läßt sich folgendermaßen charakterisieren:

- Es besteht bei gegebenem Therapiestandard und bei gegebenem Plasmaaufkommen eine Versorgungslücke mit Plasma, d.h der Therapiestandard in Deutschland kann nur durch Plasmainporte aufrecht erhalten werden.
- Die Versorgungslücke wird durch Plasmainporte geschlossen.
- Sicherheitsbedenken und ethische Beweggründe haben in der Vergangenheit zur Forderung nach Importverboten geführt, die auf europäischer Ebene unterstützt werden.

Ein Importstopp von Plasma würde auf Grund der Ausgangslage grundsätzlich einen gesundheitspolitischen Zielkonflikt implizieren: Gesundheitliche Versorgung auf hohem Niveau (Therapiestandard) und hohe Lebensqualität der Patienten einerseits sowie Selbstversorgung andererseits. Die Wirkungsgefüge, die auf Plasma-Importen beziehungsweise den Verboten von Plasma-Importen basieren, werden in Netzwerk 6 dargestellt.



Netzwerk 6: Verbot von Plasma-Importen

Durch das Verbot von Plasma-Importen beziehungsweise den Verzicht auf Plasmaimporte würde das Plasmaaufkommen in Deutschland um 400 000 Liter Plasma (JOHANNSEN, 1994) gemindert, so daß sich bei gegebenem Therapiestandard und gegebenen Rahmenbedingungen die Versorgungslücke mit Plasma verdoppeln würde. Die Einführung von Importverboten hat eine gleichgerichtete Wirkungsrichtung auf die Versorgungslücke von Plasma beziehungsweise Plasmaimporte mindern die Versorgungslücke bei Plasma und haben somit eine entgegengesetzte Wirkungsrichtung: Je mehr Plasma importiert wird, desto kleiner ceteris paribus die Versorgungslücke. Das durch Importverbote von Plasma steigende Plasmadefizit hätte unter der Annahme, daß die Plasmaimporte hauptsächlich zur Fraktionierung eingesetzt werden, zur Folge, daß weniger Plasma zur Fraktionierung zur Verfügung stünde und entsprechend die Produktion und das Angebot von Plasmaprodukten sinken würden und letztendlich weniger Plasmaprodukte zur Verfügung stünden.

Stehen weniger Plasmaprodukte zur Verfügung, würde hierdurch ebenfalls das Therapieverhalten solange beeinflusst, wie diese Versorgungslücke nicht kompensiert würde. Das heißt, wenn ceteris paribus der Markt für Plasmaprodukte schrumpfen würde, müßte das Therapieverhalten den neuen Rahmenbedingungen angepaßt werden, wodurch wiederum Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten und die Gesundheitsausgaben induziert würden. Es ist zu erwarten, daß ein geringerer Einsatz von Plasmaprodukten, zum Beispiel im Rahmen der Hämophiliebehandlung, die Lebensqualität der Patienten, beispielsweise in Form häufiger Blutungen oder durch den Verzicht sportlicher Aktivitäten beeinträchtigt. Andererseits erfordert eine - gesundheitspolitisch gewünschte - hohe Lebensqualität der Patienten ein adäquates Therapieverhalten, das eine hohe Nachfrage nach Plasmaprodukten induziert. Die Wirkungsrichtung geänderten Therapieverhaltens auf die (allgemeinen) Gesundheitsausgaben wird im Sinne der Untersuchung von SZUCS/SCHRAMM (1996) als positiv angenommen. Das heißt, unter der Annahme, daß Prophylaxe als „bessere“ Therapie - im Sinne von höherer Lebensqualität - im Gegensatz zur Behandlung bei Bedarf angesehen wird, entstehen höhere Gesundheitsausgaben, die wiederum die Gesundheitspolitik nach erneuten Reaktionen herausfordern. Höhere allgemeine Gesundheitsausgaben bedeuten allerdings in einer Zeit von Gesundheitsbudgets, daß für die jeweils betrachtete Therapie weniger finanzielle Mittel zur Verfügung stehen. Dies konterkariert wiederum eine optimale Therapie, wodurch z.B. im Falle der Hämophiliebehandlung die Lebensqualität der Patienten direkt negativ beeinflusst würde. Also auch hier eine gleichgerichtete Wirkungsrichtung.

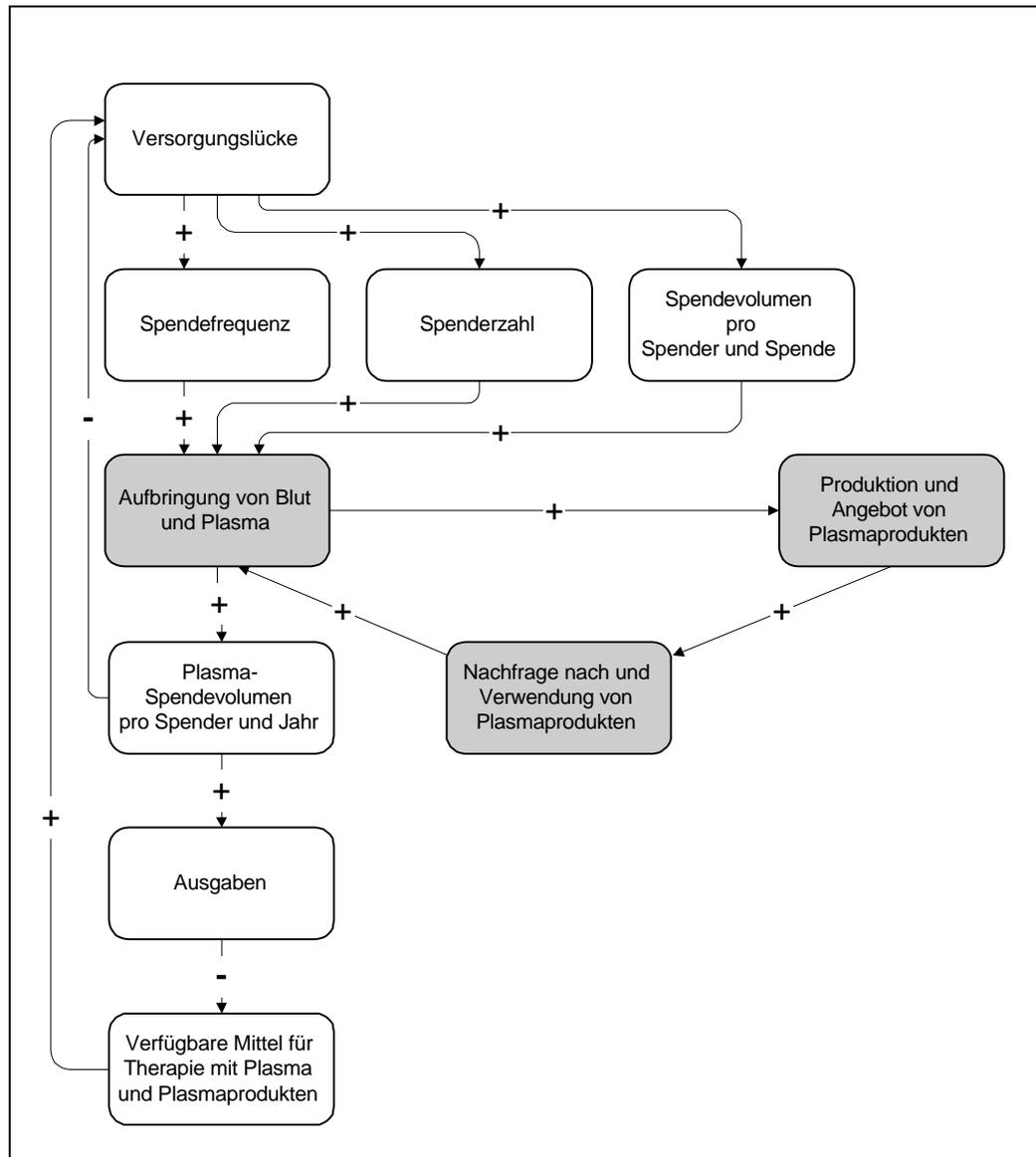
Ein Ansatz zur Auflösung des Zielkonfliktes - hoher Therapiestandard einerseits und angestrebte Selbstversorgung andererseits - ist darin zu sehen, die durch Importverbote fehlenden 400 000 Liter Plasma durch ein höheres inländisches Plasmaaufkommen zu kompensieren, wobei darauf hinzuweisen ist, daß für die Herstellung bestimmter Immunglobuline spezielle Plasmen in Höhe von ca. 100 000 Litern (vgl. BUNDESREGIERUNG DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND, 1997) benötigt werden.

4.1.2 Förderung der inländischen Plasmaaufbringung

Das Mißverhältnis von inländischem Plasmaaufkommen und inländischer Verwendung von Plasma- und Plasmaprodukten - die Versorgungslücke - wird bisher durch Importe kompensiert, um den gewünschten Therapiestandard gewährleisten zu können (vgl. Abschnitt 4.1.1). Auf nationaler Ebene, zum Beispiel in Deutschland und Schweden, und auf europäischer Ebene laufen zur Zeit verschiedene Initiativen zur Erhöhung des inländischen Plasmaaufkommens (SWEDISH NATIONAL WORKING GROUP ON BLOOD SELF-SUFFICIENCY, 1997; BUNDESREGIERUNG DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND, 1997). Es wird grundsätzlich vorgeschlagen, das Spendevolumen zu erhöhen, um dem Ziel der Selbstversorgung bei zumindest gleichem Therapiestandard näher zu kommen. Dieses Ziel kann mit unterschiedlichen Methoden erreicht werden:

1. Erhöhung des maximalen Spendevolumens: Hierbei ist zu unterscheiden zwischen dem maximalen Spendevolumen pro Spende und Spender, der höchstmöglichen Spendefrequenz sowie dem maximalen Spendevolumen pro Spender und Jahr.
2. Vergrößerung der Spenderpopulation: Wichtigste Ansatzpunkte sind hierbei die Rekrutierung von Dauerspendern und die Gewährung von Sicherheitsansprüchen (vgl. 3.2.2.1).

In Netzwerk 7 wird das Wirkungsgefüge dargestellt, das im Hinblick auf eine gewünschte Ausdehnung des inländischen Plasmaaufkommens zu antizipieren ist.



Netzwerk 7: Förderung des inländischen Plasmaaufkommens

Die Förderung der inländischen Plasmaaufbringung ist grundsätzlich eine Konsequenz aus den Forderungen nach Importverboten und nach Selbstversorgung. Es können grundsätzlich drei unterschiedliche Pfade der Förderung des inländischen Plasmaaufkommens verfolgt werden:

- Förderung von Blutspenden zur Herstellung von Recovered Plasma
- Förderung von Plasmapherese
- ungezielte Förderung beider Verfahren.

Vor diesem Hintergrund hat das Bundesministerium für Gesundheit für die Jahre 1995-1997 ein Modellprojekt zur Förderung der Plasmapherese in

Deutschland finanziell und ideell gefördert. Dieses Modellprojekt war darauf zielgerichtet, ausgewählte Blut- beziehungsweise Plasmaspendeeinrichtungen des Deutschen und Bayrischen Roten Kreuzes sowie der staatlich kommunalen Blutspendedienste beim Auf- und Ausbau von Plasmapheresekapazitäten zu unterstützen. Ein besonders interessanter Ansatz wurde von einem staatlich kommunalen Blutspendedienst gewählt: Zur Mobilisierung der Plasmapherese wurde ein Plasmapherese-Bus angeschafft. Hierdurch wurde die Möglichkeit geschaffen, ähnlich wie bei den Blutspendediensten des Deutschen Roten Kreuzes, Plasmapherese in der Fläche, also dort wo die Plasmapheresespender wohnen oder arbeiten, anzubieten und durchzuführen. Durch diesem Ansatz kann ein massives Motivationsmoment erwartet werden, Plasma durch Plasmapherese zu spenden. Die Evaluation dieses Modellprojektes bleibt abzuwarten.

Wie bereits beschrieben, gibt es zwei unterschiedliche Formen der Plasmaaufbringung - Source Plasma und Recovered Plasma - die jeweils unterschiedliche Charakteristika hinsichtlich Spendefrequenz, Plasmaspendevolumen pro Spende und Plasmaspendevolumen pro Spender und Jahr aufweisen. Hieraus ergibt sich, daß für die Aufbringung einer bestimmten Menge Plasma die Zahl der Blutspender (zur Herstellung von Recovered Plasma) um den Faktor 16,5 bis 25 höher sein muß als wenn ausschließlich Plasmapherese durchgeführt würde (vgl. Tabelle 3). In Netzwerk 7 wird veranschaulicht, daß eine Erhöhung der Spendefrequenz und des Spendevolumens pro Spender und Spende sowohl bei Recovered Plasma als auch bei Source Plasma zu einer Erhöhung des Spendevolumens führen. Die Verringerung der Versorgungslücke wird am effektivsten herbeigeführt durch die Förderung des inländischen Plasmaaufkommens mittels Plasmapherese, weil bei Plasmapherese der Output um den Faktor 16,5 bis 25 höher ist als bei Recovered Plasma.

Einige wichtige Voraussetzungen bilden die Grundlage zur Erhöhung des Spendevolumens und damit des inländischen Plasmaaufkommens:

1. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen müssen eine Erhöhung des Spendevolumens pro Spende und pro Spender und Jahr erlauben.
2. Die technischen Kapazitäten - in Form von Spendeeinrichtungen - müssen vorgehalten beziehungsweise geschaffen werden.

3. Die Bereitschaft der Spender zur Erhöhung ihres Spendevolumens und ihrer Spendefrequenz muß gewährleistet sein. Hierfür und zur Gewinnung neuer Spender müssen entsprechende Motivationsinstrumente eingesetzt werden.

Als Konsequenz ergibt sich insbesondere aus den Punkten 2. und 3., daß zusätzliche Ausgaben beziehungsweise Kosten für die Erhöhung des inländischen Plasmaaufkommens entstehen (vgl. Netzwerk 7). Hierbei handelt es sich zum einen um Investitions- und Bereitstellungskosten größerer technischer Kapazitäten, wie zum Beispiel die Errichtung zusätzlicher Plasmapheresezentren (vgl. JOHANNSEN, 1994). Zum anderen entstehen durch die Motivation neuer Spender und die steigende Spendebereitschaft bereits registrierter Spender zusätzliche Ausgaben, zum Beispiel für Werbung und für monetären und nicht-monetären Leistungsaustausch (vgl. KYBURG/SCHÄDLICH, 1993). Eine Erhöhung des inländischen Spendevolumens ohne entsprechende motivationsfördernde Maßnahmen scheint äußerst unwahrscheinlich.

Unter der Voraussetzung, daß Selbstversorgung politisch gewollt ist, ohne den Therapiestandard einzuschränken, sind im Rahmen der dann notwendigen Erhöhung des inländischen Plasmaaufkommens steigende Ausgaben notwendigerweise zu akzeptieren.

Vor dem Hintergrund, daß die finanziellen Ressourcen für Gesundheit limitiert sind, führen steigende Ausgaben für die Aufbringung inländischen Plasmas *ceteris paribus* zu einer Rückführung der verfügbaren Mittel für die Therapie mit Plasma und Plasmaprodukten, also zu einer gegenläufigen Wirkungsrichtung, wodurch wiederum eine gleichgerichtete Wirkung auf die Versorgungslücke induziert wird: Je weniger Mittel für die Therapie mit Plasma und Plasmaprodukten, desto weniger Plasma und Plasmaprodukte werden verwendet und desto geringer die Versorgungslücke. (vgl. Netzwerk 7)

Neben den quantitativen Aspekten der Plasmaaufbringung ist ebenfalls auf qualitative Unterschiede von Recovered Plasma und Source Plasma, insbesondere im Hinblick auf Freiheit von zellulären Bestandteilen, die biologische Aktivität der Proteine sowie die Epidemiologie von Einfach- und Mehrfachspendern hingewiesen worden (vgl. Abschnitt 3.2.1).

Unter der Annahme, daß gesundheitspolitisch der Sicherheitsaspekt, die Effektivität des Verfahrens und die Kosten beziehungsweise Ausgaben des Verfahrens von herausragender Bedeutung sind, sollte das inländische Plasmaaufkommen, unabhängig von den durchführenden Organisationen, die zum Plasmaangebot beitragen, durch Plasmapherese gefördert werden (vgl. Abschnitt 3.2).

Die Gewinnung von Source Plasma ist in Europa bis zu 60 Prozent teurer als us-amerikanisches Source Plasma, so daß die Förderung von Plasmapherese nicht nur die Mengenkomponekte verfolgen darf, sondern auch die nötigen Rahmenbedingungen für eine effiziente Plasmaaufbringung schaffen muß. Ein Vorschlag des Robert-Koch-Institutes (WAHLBERG, 1997) berücksichtigt diesen Aspekt: Die Erhöhung des zulässigen Plasmapheresespendevolumens von 25 Liter pro Spender und Jahr auf 45 Liter wäre ein deutliches Signal zur Förderung der Selbstversorgung mit Plasma in Deutschland.

Durch diese Erhöhung würde die Auslastung der Plasmapherезentren erhöht werden, so daß durch die hierdurch erreichten economies of scale Produktionskostenvorteile generiert würden. Letztendlich würde diese Entwicklung den Produktionskostenvorteil der us-amerikanischen Plasmaaufbringung verringern und das inländische Plasma von der Kostenseite her international wettbewerbsfähiger machen. Ein weiterer Vorteil der Erhöhung der maximalen Plasmapheresespendemenge pro Jahr und Spender auf 45 Liter wäre darin zu sehen, daß bereits durch eine verbesserte Motivation nur der jetzigen Mehrfachspender das Plasmaaufkommen insgesamt erhöht werden könnte. Zur Wahrung der Plasmapheresespendergesundheit ist sicherzustellen, daß durch ein erhöhtes Spendevolumen keine Gesundheitsschädigungen zu erwarten sind. Sollten im Rahmen des Spenderscreenings dennoch gesundheitliche Beeinträchtigungen festgestellt werden, würde der Spendewillige nicht als Spender zugelassen werden (WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER UND PAUL-EHRLICH-INSTITUT, 1996).

Zusammenfassend sind neben den Mengen- und Qualitätskomponenten insbesondere auch die Kosten- beziehungsweise die Ausgabenkomponenten zu beachten. Die zu erwartenden Ausgabensteigerungen werden politische Entscheidungen hinsichtlich der Forderung nach Selbstversor-

gung negativ beeinflussen: Je höher die zusätzlichen Ausgaben für ein steigendes inländisches Plasmaaufkommen in Relation zu Plasmaimporten, desto schwieriger wird die Forderung nach Selbstversorgung umgesetzt werden können.

4.2 Angebot und Produktion

Das Angebot an Plasmaprodukten in Deutschland besteht aus in- und ausländischen Produkten, die jeweils aus in- oder ausländischem Plasma hergestellt werden (vgl. 3.3.3.1). Die internationalen Verflechtungen des Plasma- und Plasmaproduktmarktes sind im Rahmen der Selbstversorgungsforderungen von besonderer Relevanz. Unter dem Aspekt Produktion und Angebot von Plasmaprodukten sind die folgenden Fragestellungen von herausragender Bedeutung:

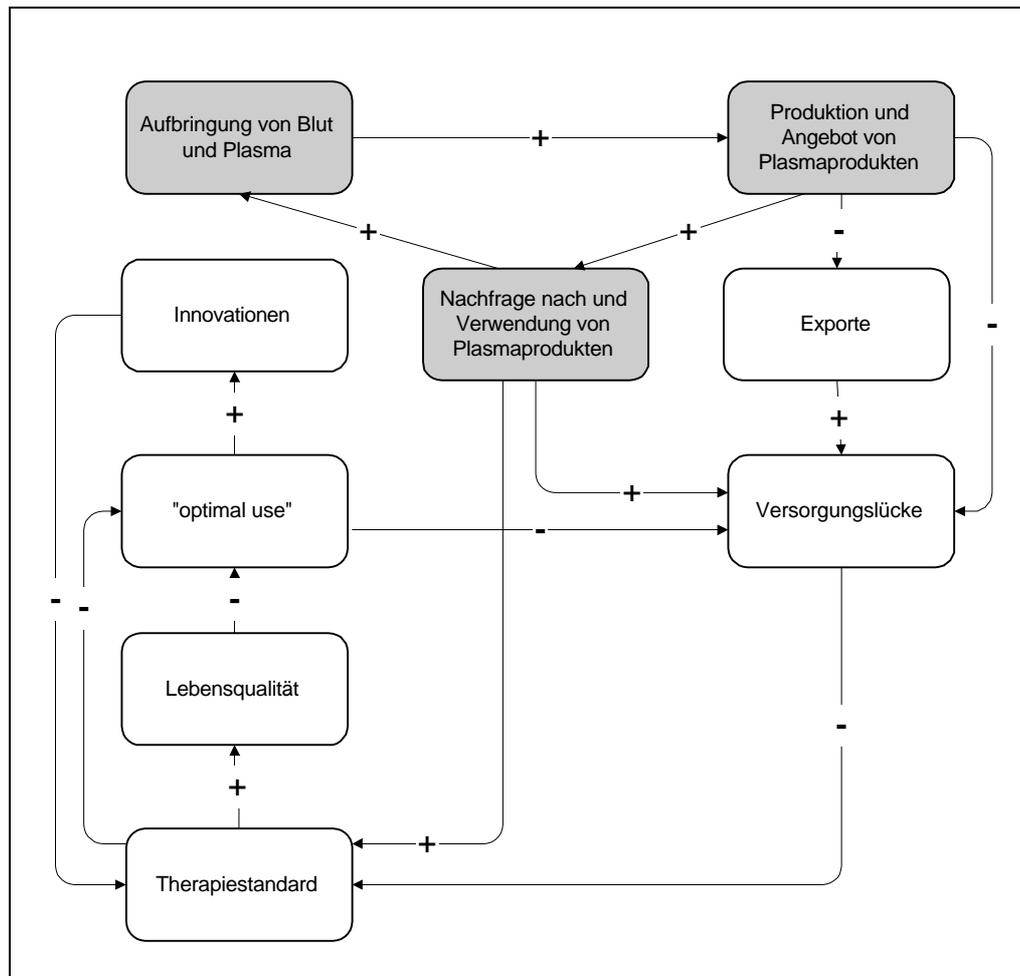
1. Wie wirken sich Importverbote von Plasmaprodukten auf die Situation in Deutschland aus?
2. Welche Auswirkungen sind in Deutschland von einer signifikanten Marktausweitung von Faktor VIIIr zu erwarten?
3. Wie wird sich die Markteinführung von rekombinant hergestelltem Albumin auf den Plasmamarkt auswirken?
4. Was ist im Falle von Versorgungsengpässen bei Faktor VIIIr in Deutschland zu erwarten?
5. Wie wirken sich zusätzliche Sicherheitsanforderungen auf das Plasmamanagement aus?

4.2.1 Importverbot von Plasmaprodukten

Die quantitativ wichtigsten Plasmaprodukte - Faktor VIII, Albumin und IG IV - werden in nicht unerheblichem Maße nach Deutschland importiert und in Deutschland nachgefragt und verwendet (vgl. Tabelle 7 und Tabelle 9).

In Anlehnung an Abbildung 18 und Netzwerk 6 würde ein Importverbot für Plasmaprodukte ceteris paribus dazu führen, daß das Angebot der Plasmaprodukte geringer würde. Als Konsequenz stünden weniger Plasmaprodukte für therapeutische Zwecke zur Verfügung. Es würde eine Versorgungslücke entstehen. Im Hinblick auf die Versorgungssituation der

Patienten wäre von Importverboten somit eine Verschlechterung des Therapiestandards zu erwarten, die wiederum negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten hätte, wenn nicht entsprechend gegengesteuert würde. In Netzwerk 8 werden die entsprechenden Wirkungszusammenhänge dargestellt.



Netzwerk 8: Importverbot von Plasmaprodukten

Diesen Negativwirkungen eines Importverbotes für Plasmaprodukte könnte gegebenenfalls durch unterschiedliche Instrumente gegengesteuert werden:

1. Reduktion der Exporte
2. Konzentration auf „optimal use“

3. Förderung von Innovationen
4. Erhöhung des inländischen Plasmaaufkommens und der inländischen Produktion von Plasmaprodukten

Die Exporte von Plasmaprodukten könnten heruntergefahren werden, um den Importstopp zu kompensieren (vgl. Tabelle 7). Ein Sinken der Exporte führte ceteris paribus zu einem Sinken der Versorgungslücke, wodurch wiederum der Therapiestandard und die Lebensqualität steigen würden. Die Nachfrage könnte durch evaluierte Versorgungskonzepte - „optimal use“ (vgl. 3.4.2.1) - dahingehend beeinflusst werden, daß die durch Importverbote entstandene Versorgungslücke abgebaut würde. Durch die Erhöhung der Aufbringung von Plasma und der Produktion von Plasmaprodukten könnte ebenfalls die Versorgungslücke reduziert werden. Hierbei gilt allerdings zu berücksichtigen, daß gegebenenfalls höhere Kosten gesundheitspolitisch zu akzeptieren wären.

Importverbote für Plasmaprodukte würden sich auch negativ auswirken hinsichtlich des internationalen Wettbewerbs um Qualitätsmerkmale von Plasmaprodukten. Unterstellung: Weshalb sollten inländische Hersteller in eine hohe und weiterhin steigende Qualität von Plasmaprodukten investieren, wenn diesbezüglich kein Wettbewerb besteht?

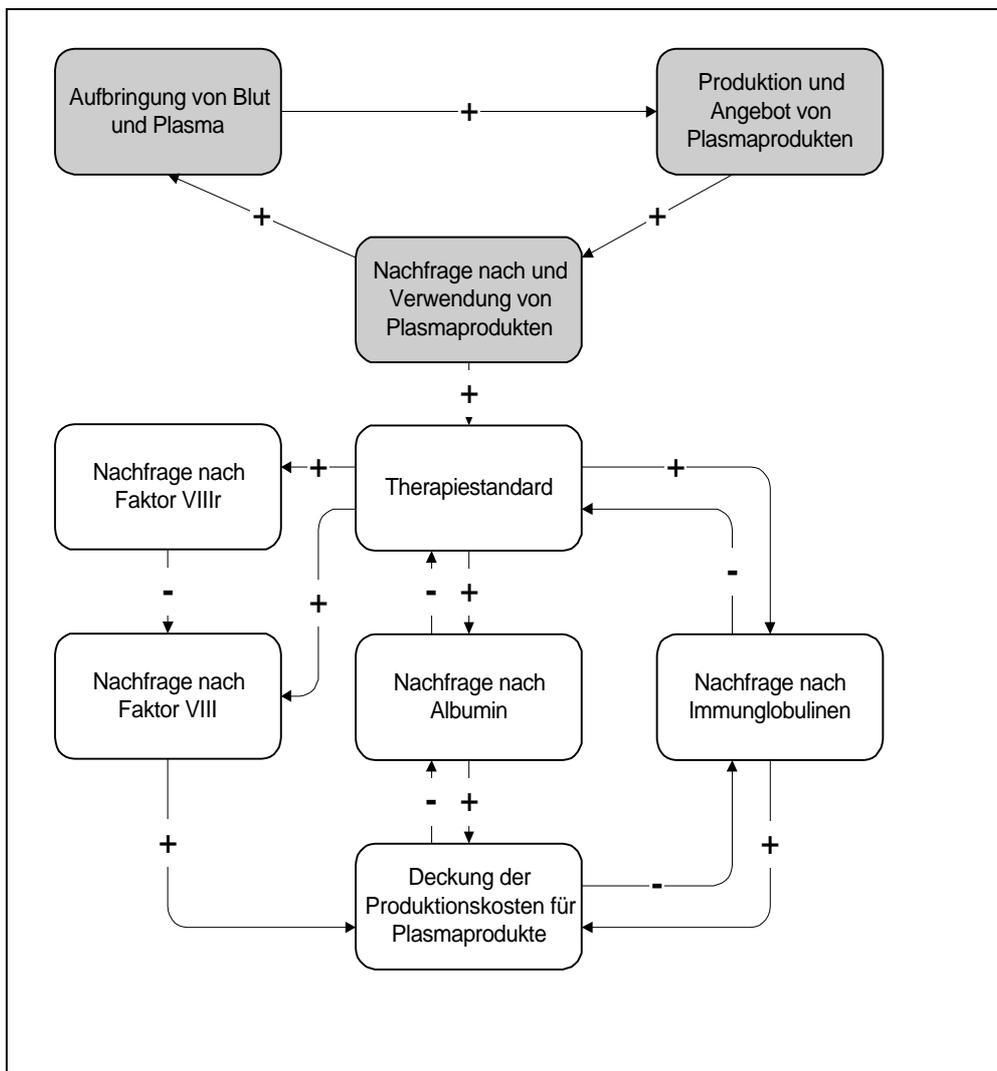
Schließlich wäre abzuwarten, ob und wie sich eine Verknappung der Angebotsseite auf Prozeß- und Produktinnovationen auswirken würde. Vor dem Hintergrund, daß „optimal use“ zunehmend in den Vordergrund therapeutischer Überlegungen tritt, ist es nicht unwahrscheinlich, daß zumindest Prozeßinnovationen (vgl. Abschnitt 3.4.2.1.2) häufiger als bisher eingeführt werden und den Nachfrageüberhang reduzieren helfen.

4.2.2 Marktausweitung von rekombinantem Faktor VIIIr

Die Einführung von Faktor VIIIr führt auf den ersten Blick zu einer proportionalen Verdrängung von aus Plasma hergestelltem Faktor VIII, das heißt bei einem Marktanteil von Faktor VIIIr in Höhe von beispielsweise 20 Prozent würde ceteris paribus der Marktanteil von traditionell hergestelltem Faktor VIII um diese 20 Prozent sinken. Genaue Marktbeobachtungen zeigen jedoch, daß das Gesamtangebot an Faktor VIII - Faktor VIII aus Plasma und Faktor VIIIr - in der Europäischen Union und in Deutschland in den vergangenen Jahren gestiegen ist (HANSEN, 1997; DELANEY, 1995).

Dies könnte als ein Indikator für einen besseren Therapiestandard angesehen werden. Zusätzlich zur Ausweitung des plasmatischen Faktor VIII-Verbrauchs ist Faktor VIIIr in den Markt eingeführt und verwendet worden. Das Angebot an aus Plasma hergestelltem Faktor VIII sinkt nicht proportional zum steigenden Angebot an Faktor VIIIr. Neben reinen substitutiven Effekten sind demnach auch additive Effekte im Sinne einer zumindest quantitativ besseren Versorgung der Patienten zu beobachten.

Netzwerk 9 gibt einen Überblick über die Auswirkungen der Einführung von Faktor VIIIr.



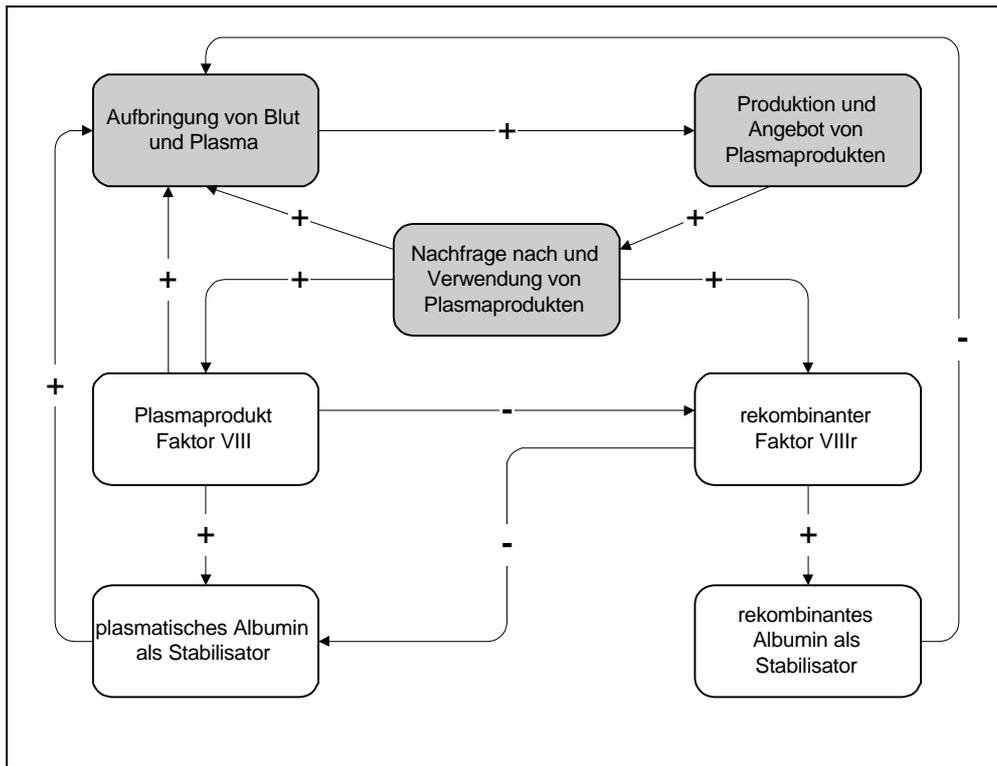
Netzwerk 9: Auswirkungen von rekombinantem Faktor VIIIr auf den Plasmamarkt

Langfristiges Steigen des Marktanteils von Faktor VIIIr, beispielsweise auf 50 Prozent bis zum Jahr 2000 (HANSEN, 1997), wird auf jeden Fall zu einem reduzierten Marktanteil von aus Plasma hergestelltem Faktor VIII führen. Da Faktor VIII bisher als Driving Force für die Plasmanachfrage anzu-

sehen war und somit den Engpaßfaktor determinierte, wurde ein Großteil der Produktionskosten durch Faktor VIII gedeckt. Verliert nun Faktor VIII seine Position als Driving Force, sind ein Großteil der Produktionskosten, auf die anderen im Rahmen der Kuppelproduktion hergestellten Plasma-produkte, insbesondere Albumin und andere zukünftige Driving Forces, umzulegen. Es ist zu erwarten, daß die Verschiebung der Preisverhältnisse innerhalb der Gruppe der drei wichtigsten Plasmaprodukte ebenfalls Auswirkungen auf die Nachfrage dieser Plasmaprodukte und damit auf den Therapiestandard hinsichtlich der entsprechenden Indikationen bewirken werden. Würde Albumin zur neuen Driving Force, wäre bei steigender Nachfrage nach Albumin und gleichzeitig sinkender Nachfrage nach Faktor VIII (HANSEN, 1997) zumindest nicht von einer sinkenden Nachfrage nach Plasma auszugehen. Faktor VIII wird unter dem Gesichtspunkt von Produktionskosten als Kostenträger in den Hintergrund treten und andere Produkte, wie etwa Albumin und Immunglobuline, werden sich, bei nahezu gleichem Verarbeitungsvolumen an Plasma, entsprechend verteuern (SZUCS/SCHRAMM, 1996).

4.2.3 Markteinführung von rekombinantem Albumin

Nach Expertenaussagen wird zur Zeit mit Hochdruck an der Entwicklung von rekombinantem Albumin gearbeitet, wobei die Entwicklungsarbeiten bereits an der Umsetzung der Produktion vom experimentellen Maßstab in den industriellen Maßstab angekommen sein sollen. Wenn rekombinantes Albumin am Markt eingeführt wird, so wäre nach Meinung von Experten damit zu rechnen, daß insbesondere bei der Herstellung von rekombinantem Faktor VIIIr, das Albumin als Stabilisator benötigt, rekombinantes Albumin eingesetzt würde (vgl. Netzwerk 10). Rekombinantes Albumin würde in diesem Fall substitutiv für plasmatisches Albumin eingesetzt werden.



Netzwerk 10: Auswirkungen rekombinanten Albumins auf den Plasmamarkt

Die Auswirkungen der Einführung von rekombinant hergestelltem Albumin wird zusammenfassend anhand Netzwerk 10 dargestellt. Die Nachfrage nach Faktor VIII wird einerseits durch das Plasmaprodukt Faktor VIII und andererseits durch das rekombinante Produkt Faktor VIIIr gedeckt. Das Plasmaprodukt Faktor VIII hat Plasma als Rohstoff zur Basis. Aus Plasma hergestelltes Albumin wird als Stabilisator zugefügt. Bei der Herstellung von Faktor VIIIr wird bisher ebenfalls Albumin als Stabilisator benötigt, das nunmehr entweder als plasmatisches oder rekombinantes Albumin verfügbar wäre. Plasma als Rohstoff für die Fraktionierung dient in diesem Falle nur noch für die Herstellung von plasmatischem Albumin und Faktor VIII.

Durch die Einführung rekombinanter Produkte, insbesondere rekombinantes Albumin und Faktor VIIIr, wird die Nachfrage nach Plasma als Rohstoff sinken. Hierfür sorgen die Substitutionen von Faktor VIII durch Faktor VIIIr sowie Albumin durch rekombinantes Albumin. Die Nachfrage nach Faktor VIIIr wird mittelbar und unmittelbar keine Nachfrage mehr nach Plasma generieren. Unter dem Gesichtspunkt, daß Albumin im industriellen Maßstab und in ausreichenden Mengen rekombinant hergestellt würde, würden aus heutiger Sicht Immunglobuline zur Driving Force auf

dem Plasmamarkt. (vgl. Tabelle 9 und Abschnitt 4.2.2). Die durch rekombinante Produkte substituierten Plasmaprodukte Albumin und Faktor VIII würden ihre dominante Rolle auf dem Plasmamarkt verlieren.

4.2.4 Versorgungsengpässe bei rekombinantem Faktor VIIIr

Die Therapie von Hämophilie A mit rekombinanten Faktor VIII Konzentraten basiert bisher ausschließlich auf Importen. (vgl. Abschnitt 3.3.3.2) Im Sinne der Selbstversorgung mit Plasma spielt dies keine Rolle.

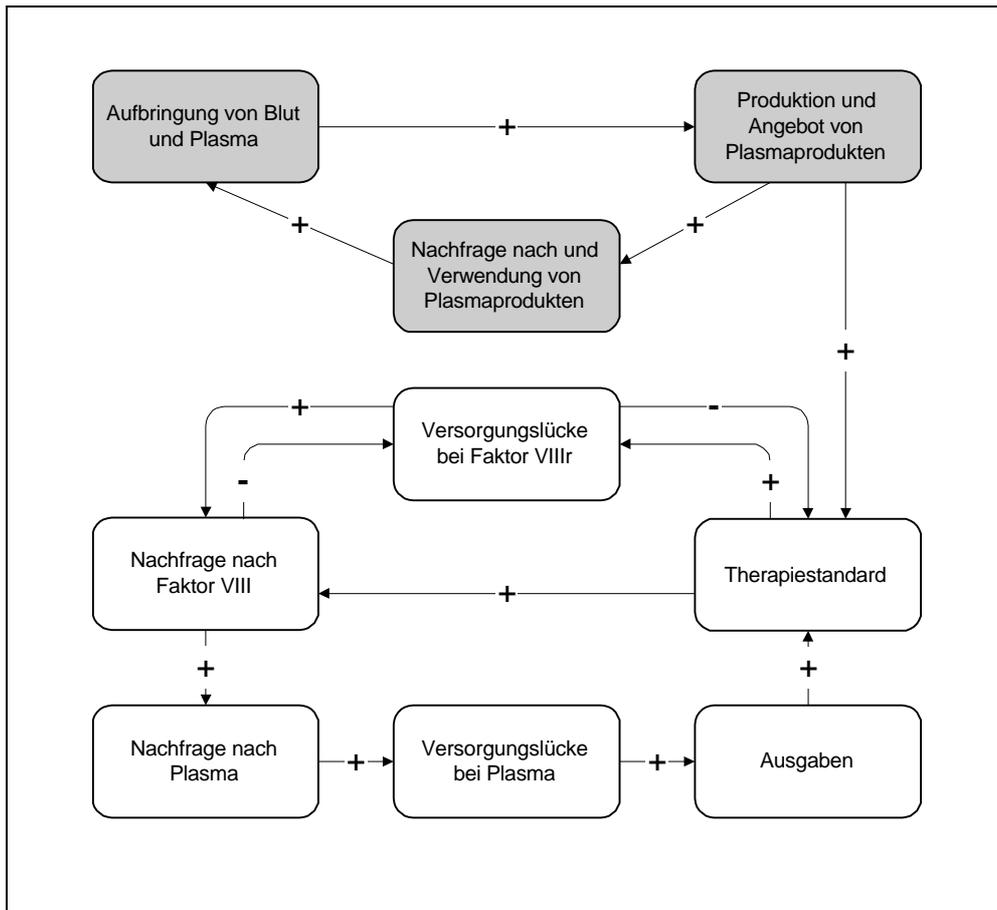
Rückt bei dieser Überlegung jedoch der Gesichtspunkt der Patientenorientierung in den Mittelpunkt der Betrachtung und wird die Blickrichtung entsprechend dahingehend gerichtet, den gegebenen Therapiestandard weitestgehend unabhängig von Importen zu sichern, ist auch im Hinblick auf Faktor VIIIr zu untersuchen, was passiert wenn es zu Versorgungsengpässen bei Faktor VIIIr kommen sollte. Vor dem Hintergrund, daß

1. Faktor VIIIr bisher nicht in Deutschland hergestellt wird und
2. der Marktanteil von Faktor VIIIr seit seiner Markteinführung steigt und weiterhin steigen wird (vgl. Abschnitte 3.4.2.2 und 4.2.2)

gilt es insbesondere die folgenden zwei Fragestellungen zu untersuchen.

- Faktor VIIIr wird nicht mehr importiert.
- Es treten Sicherheitsprobleme bei der Herstellung von Faktor VIIIr auf.

Beide Szenarien - Importstopp und Sicherheitsprobleme - führen grundsätzlich zu einer Verknappung des Angebotes und damit zu einem Nachfrageüberhang. Dieser könnte wiederum durch ein Absenken des Therapiestandards oder durch eine erhöhte Nachfrage nach Plasmaprodukten kompensiert werden. Die hiermit verbundene Fragen sind jedoch, ob Therapeuten, Patienten und die Gesundheitspolitik zu einem eventuell zeitlich begrenzten Absenken des Therapiestandards bereit wären und ob eine kurzfristige Umstellung von einem rekombinanten Faktor VIIIr Präparat auf ein Plasmaprodukt für den Patienten verträglich wäre und ob die Produktion von dem Plasmaprodukt Faktor VIII kurzfristig auf ein solches Niveau hochgefahren werden könnte, daß es nicht zu Versorgungsengpässen kommen würde. In Netzwerk 11 werden die entsprechenden Wirkungsmechanismen und -richtungen dargestellt.



Netzwerk 11: Auswirkungen von Versorgungslücken bei Faktor VIIIr

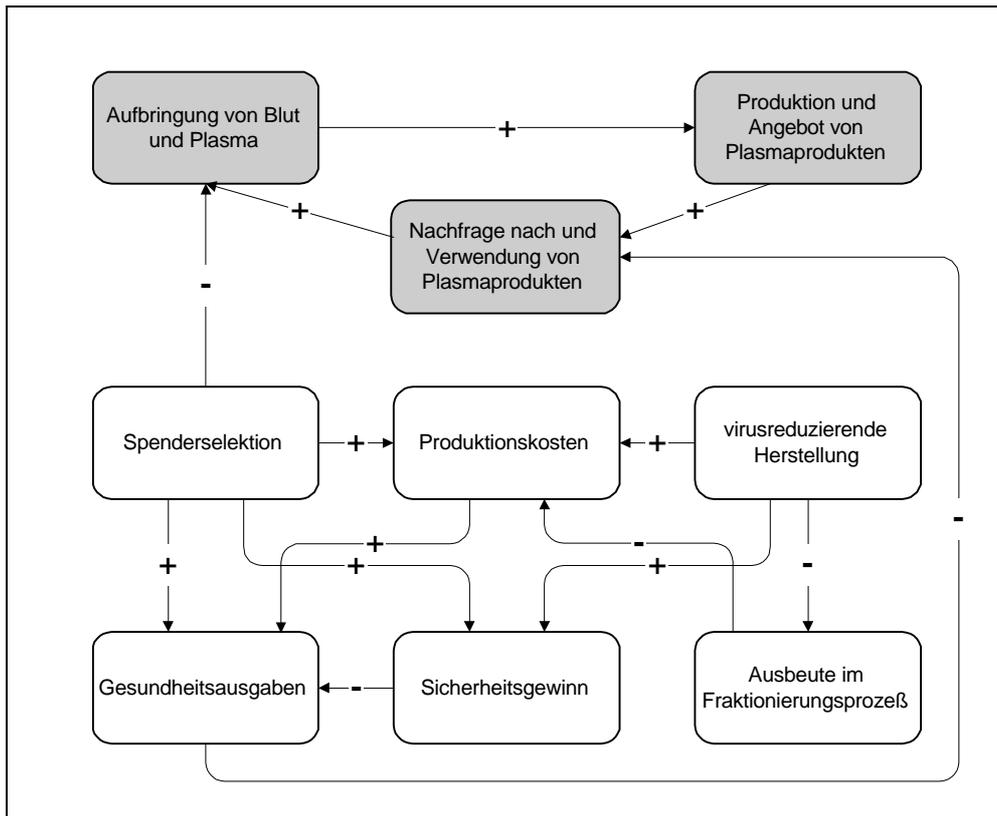
Auf Grund der internationalen Verflechtungen des Plasma- und Plasmaproduktmarktes (vgl. Abbildung 18) sowie der entsprechenden rekombinanten Produkte wäre zu erwarten, daß die durch Versorgungsengpässe bei Faktor VIIIr stimulierte Nachfrage nach dem Plasmaprodukt Faktor VIII grundsätzlich zu einer steigenden Nachfrage nach in- und ausländischem Plasma und in- und ausländischen Plasmaprodukten führen würde. Zur Befriedigung der gestiegenen Nachfrage nach Plasma wären unterschiedliche Handlungsalternativen zu ergreifen, die wiederum steigende Ausgaben generieren würden, beispielsweise für die Gewinnung neuer Plasmaspender. (vgl. Abschnitte 4.1.2 und 4.2.1) Von steigenden Ausgaben sind besonders in Zeiten knapper monetärer Ressourcen negative Auswirkungen auf den Therapiestandard zu erwarten, wodurch wiederum eine sinkende Nachfrage nach Faktor VIII und Faktor VIIIr zu erwarten wäre.

4.2.5 Auswirkung von zusätzlichen Sicherheitsanforderungen

Die Sicherheit des Patienten hat in der gesundheitlichen Versorgung in Deutschland genauso wie in anderen hochentwickelten Ländern eine herausragende Bedeutung. Vor dem Hintergrund vergangener Vorkommnisse gilt dies für die Therapie mit Plasma und Plasmaprodukten im besonderen. Die Sicherheitsmaßnahmen (vgl. z.B. Abschnitt 3.3.2.1) zur Gewährleistung virussicherer Plasmas und virussicherer Plasmaprodukte sind wesentlicher und integraler Bestandteil der Plasmaaufbringung und des Fraktionierungsprozesses. Produktionstechnisch und ökonomisch haben die Sicherheitsanforderungen weitreichende Auswirkungen auf folgende Bereiche:

1. Produktsicherheit
2. Rohstoffangebot
3. Ausbeute im Fraktionierungsprozeß
4. Produktionskosten

Die Analyse in den Abschnitten 3.2.2 und 3.3.2.1 hat gezeigt, daß erhebliche Sicherheitsanforderungen im Rahmen der Gewinnung von Plasma und der Herstellung von Plasmaprodukten unternommen wurden und werden. Zusammenfassend werden in Netzwerk 12 die wesentlichen Wirkungszusammenhänge zusätzlicher Sicherheitsanforderungen erläutert.



Netzwerk 12: Steigende Sicherheitsanforderungen

Steigenden Sicherheitsanforderungen kann durch Maßnahmen im Rahmen des Plasmaaufkommens und der Produktion von Plasmaprodukten Rechnung getragen werden. Spenderselektion und virusreduzierende Herstellung beziehungsweise Fraktionierung sind die grundsätzlichen Reaktionsmöglichkeiten auf sich ändernde Sicherheitsanforderungen an Plasma und Plasmaprodukte. Beide Ansätze erhöhen den Sicherheitsgewinn. Unter Spenderselektion ist im weiteren Sinne zu verstehen der Ausschluß von Risikogruppen, die Gewinnung von Mehrfachspendern und die Berücksichtigung von immunisierten Spendern. Ziel der Spenderselektion ist die Freiheit von Krankheitsüberträgern des Plasmas und damit einer Verbesserung der Plasmaqualität. Je besser die Spenderselektion, desto größer der Sicherheitsgewinn. Hierbei gilt es jedoch zu bedenken, daß die Spenderselektion sich negativ auf das Angebot von Plasma auswirkt, weil durch den Ausschluß von Spendern weniger Plasma gewonnen werden kann. Ein kleineres Rohstoffangebot an Plasma wird wiederum zu steigenden Preisen führen, weil ein Nachfrageüberhang entsteht. Die Spenderselektion verursacht auch mittelbar - durch den Verbrauch zusätzlicher Ressourcen - höhere Kosten und wirkt damit insgesamt richtungsgleich

auf die Gesundheitsausgaben. Auf der Produktionsseite entstehen ebenfalls mittelbare und unmittelbare Kostensteigerungen durch steigende Sicherheitsanforderungen, denn virusreduzierende Fraktionierungsverfahren erfordern einerseits zusätzliche virusreduzierende Fraktionierungsstufen und andererseits verringern sie die Ausbeute der pharmazeutischen Endprodukte, wie beispielsweise Faktor VIII. Gleichzeitig führt eine virusreduzierende Fraktionierung zu einem Sicherheitsgewinn. Es ist davon auszugehen, daß sich ein steigender Sicherheitsgewinn beispielsweise durch ein Sinken unerwünschter Nebenwirkungen, wie Übertragungen von Viren, ausdrückt und somit den steigenden Gesundheitsausgaben tendenziell entgegenwirkt.

4.3 Nachfrage

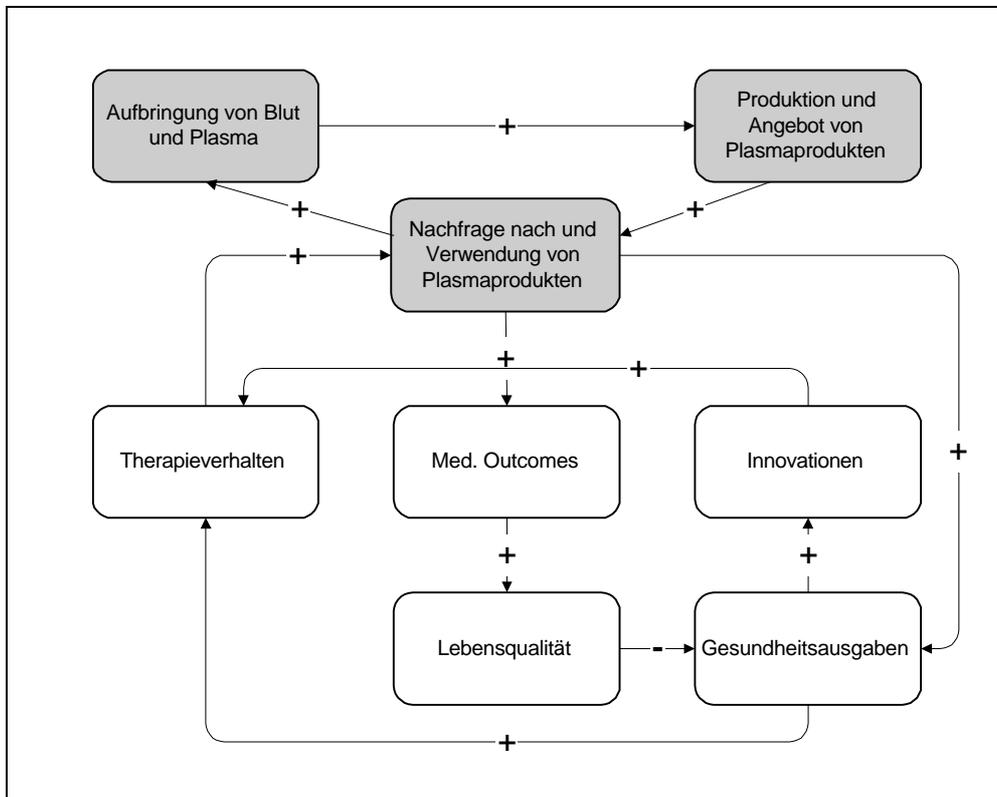
Die Nachfrage nach und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten wird unmittelbar determiniert von der Prävalenz, dem Therapieverhalten und von den Innovationen. Mittelbare Einflußfaktoren der Nachfrage sind die gesundheitspolitisch erwünschten Therapieziele (Lebensqualität) sowie die zur Verfügung stehenden finanziellen Ressourcen (vgl. Netzwerk 5). Handlungsalternativen mit steuernder Relevanz sind vor dem Hintergrund der allgemeinen Diskussion um die beschränkten Finanzen vor allem in eben diesem Bereich zu sehen.

4.3.1 Einführung von Ausgabenbudgets oder Zugangsbarrieren

In Zeiten knapper finanzieller Ressourcen werden Sparpotentiale in der gesundheitlichen Versorgung in allen Bereichen der Organisation und der Finanzierungsmodalitäten vermutet. Eine Möglichkeit Ausgaben zu sparen könnte darin bestehen, bestimmte Indikationen oder Leistungen aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung auszuschließen oder zu budgetieren.

Die entscheidende Frage ist: Was passiert, wenn die bereitgestellten finanziellen Mittel für die Therapie ausgewählter Indikationen, wie Hämophilie, über Ausgabenbudgets eingeschränkt oder wenn bestimmte Indikationen oder Leistungen aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung ausgegrenzt würden?

Die systemische Darstellung erfolgt in Netzwerk 13, wobei davon ausgegangen wird, daß die Gesundheitspolitik sich grundsätzlich für hohe medizinische Outcomes und Lebensqualität einsetzt.



Netzwerk 13: Einführung von Ausgabenbudgets

Das eindeutige Ziel von Ausgabenbudgets ist die Verlangsamung des Ausgabenwachstums beziehungsweise eine Reduktion der Gesundheitsausgaben. Ausgabenbudgets sollen sich grundsätzlich dahingehend auf das Therapieverhalten auswirken, daß die medizinische Versorgung kostengünstiger gestaltet wird und zwar entweder über ein entsprechendes Arzneimittelbudget oder über ein Therapiebudget.

Therapieverhalten und Nachfrage sind dahingehend gleichgerichtet, als eine Änderung des Therapieverhaltens in diesem Sinne gleichzusetzen ist mit weniger Therapie und damit auch mit weniger Nachfrage. Hierdurch bedingt werden sich auch die Gesundheitsausgaben in gleicher Richtung anpassen, also sinken. Weniger Nachfrage läßt zur gleichen Zeit aber auch vermuten, daß die medizinischen Outcomes und damit die Lebensqualität abnehmen werden. Schlechtere medizinische Outcomes und weniger Lebensqualität wiederum werden steigende Gesundheitsausgaben

generieren, weil beispielsweise im Falle von Hämophilie defekte Gelenke die Arbeitsfähigkeit stark einschränken und zusätzliche Therapie an sekundären Symptomen der Hämophilie sowie rehabilitative Behandlungen notwendig machen.

Die Einführung von Ausgabenbudgets würde in diesem Sinne unmittelbar über eine sinkende Arzneimittelnachfrage zu ebenfalls sinkenden Gesundheitsausgaben führen. Mittelbar führten sie gleichzeitig über schlechtere medizinische Outcomes zu steigenden Gesundheitsausgaben. Die mittelbaren Wirkungsmechanismen konterkarieren demnach die unmittelbaren Wirkungsmechanismen.

Ergänzend zu diesen Überlegungen ist zu betrachten, welche Auswirkungen von sinkenden Gesundheitsausgaben zu erwarten sind. Unter der Annahme, daß die Therapeuten untereinander und die pharmazeutischen Hersteller untereinander im Wettbewerb stehen und ihre Marktposition behaupten wollen beziehungsweise müssen, werden durch gesundheitspolitisch induzierte sinkende Gesundheitsausgaben Innovationsprozesse ausgehen. Diese Innovationsprozesse werden sich sowohl im Sinne von Prozeßinnovationen (z.B. „rational use“ oder somatische Gentherapie) als auch im Sinne von Produktinnovationen (z.B. Plasmaprodukte mit geringeren Nebenwirkungen) zeigen und unter den geänderten Rahmenbedingungen zur Verbesserung der medizinischen Outcomes führen, wodurch wiederum die Lebensqualität steigen wird. Nur so können Prozesse in Gang gesetzt werden, um bei restriktiven finanziellen Rahmenbedingungen jene medizinischen Outcomes zu erreichen, die für die Erreichung der gewünschten Lebensqualität der Patienten Voraussetzung sind.

Sollte der gesundheitspolitische Wille jedoch nicht auf die Integration der Patienten und nicht auf hohe medizinische Outcomes gerichtet sein, was hier nicht angenommen wird, wäre die Wirkungsrichtung sinkender Nachfrage auch über medizinische Outcomes und Lebensqualität möglicherweise gleichgerichtet im Hinblick auf sinkende Gesundheitsausgaben.

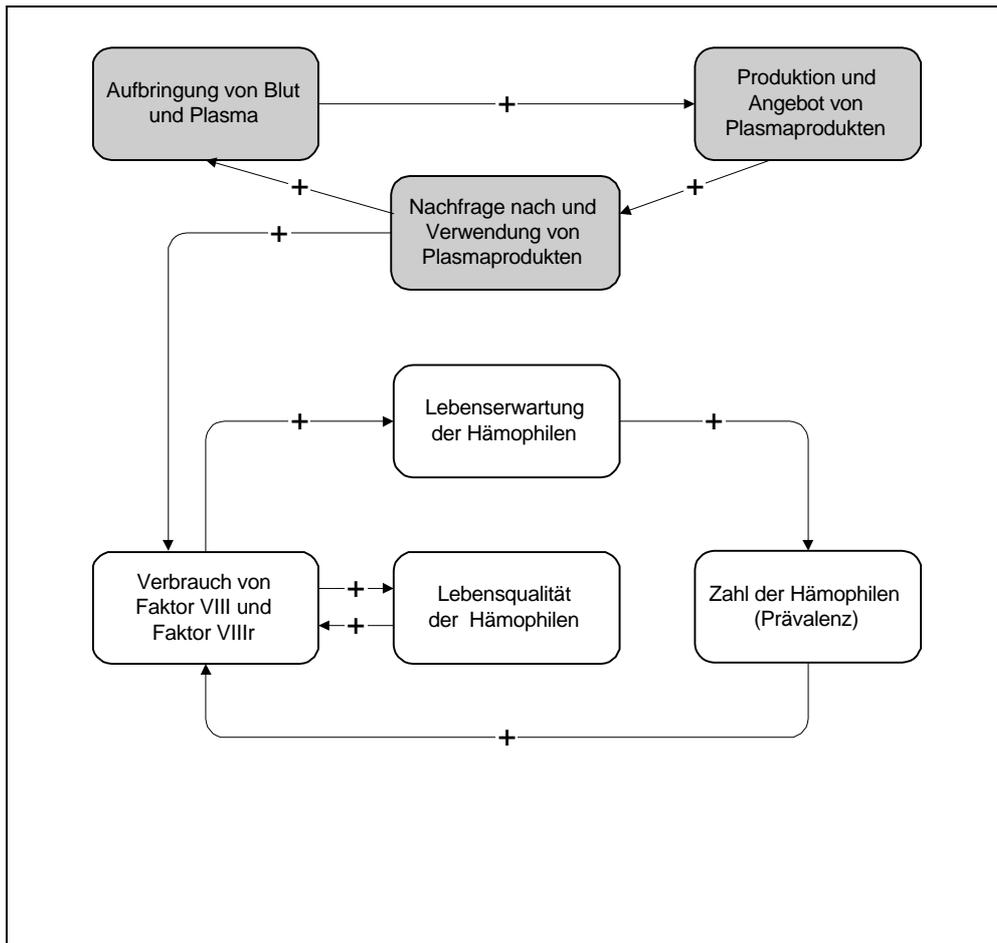
4.3.2 Auswirkungen von steigender Lebenserwartung und höherer Lebensqualität

Steigende Lebenserwartung und zunehmende Lebensqualität sind die Hauptziele der Therapie von chronisch Kranken im allgemeinen und gleichsam das Ergebnis der zielgerichteten Therapie von Hämophilen im besonderen. Es handelt sich bei der Analyse von steigender Lebenserwartung und höherer Lebensqualität also nicht um ein Szenario im Sinne einer Handlungsalternative (vgl. Abschnitt 3.4.2.1.1). Vielmehr sollen hier im Sinne der systemischen Untersuchung die Auswirkungen sich ändernder Rahmenbedingungen dargestellt werden.

Die Lebenserwartung von Hämophilen in Schweden und anderen medizinisch hoch entwickelten Ländern hat sich insbesondere seit den 70er Jahren der durchschnittlichen Lebenserwartung der Bevölkerung weitestgehend angenähert (SCHRAMM, 1993). Lediglich die rasante Ausbreitung von AIDS in den 80er und 90er Jahren hat der Annäherung der Lebenserwartung zeitweilig entgegengewirkt (JONES/RATNOFF, 1991).

Die Prognose über die Zahl der Hämophilen bis zum Jahr 2 000 unter besonderer Berücksichtigung der HIV-bedingten Sterberate und der geschätzten Neuerkrankungen wurde von Experten Anfang der 90er Jahre als unverändert bis leicht positiv eingeschätzt (KYBURG/SCHÄDLICH, 1993). Besonderes Augenmerk ist hierbei auf die Entwicklung der Hämophilen mit schwerer Hämophilie A zu legen, weil gerade diese Gruppe der Hämophilen in der Vergangenheit in den älteren Altersgruppen die höchste Mortalität aufwies und weil Hämophile mit schwerer Hämophilie A die größte Nachfrage nach Plasmaprodukten generieren. Steigen nun das durchschnittliche Alter und das durchschnittliche Todesalter der behandelten Hämophilen (mit schwerer Hämophilie A), bedeutet dies einen Erfolg des Therapiestandards einerseits und eine Zunahme der hämophilen Patienten andererseits.

In Anlehnung an Netzwerk 1 stellt sich diese Entwicklung in Netzwerk 1 wie folgt dar.



Netzwerk 14: Steigende Lebenserwartung und Lebensqualität

Die Prognose der Zahl der Hämophilen hängt wesentlich vom Therapiestandard ab, wobei der Verbrauch und die Qualität der Faktorpräparate entscheidende Indikatoren darstellen: Je höher der Therapiestandard im Rahmen der Hämophiliebehandlung, das heißt je höher der Verbrauch und je reiner die Präparate, desto stärker wird die Lebenserwartung der Hämophilen sich der Lebenserwartung der übrigen Bevölkerung anpassen und die Zahl der Hämophilen wird ebenfalls zunehmen. Dies wird wiederum zu einem steigenden Verbrauch von Faktorpräparaten führen.

Wenn die Lebenserwartung der Hämophilen nicht mehr zunehmen sollte, würde auch die Zahl der Hämophilen nicht mehr steigen, so daß aus diesem Wirkungsgefüge auch keine steigende Nachfrage nach Faktorpräparaten zu erwarten wäre.

Für den Fall, daß etwa die optimalen Qualitätsmerkmale hinsichtlich Virusfreiheit nicht eingehalten werden, gilt dieser gleichgerichtete Wirkungszusammenhang nicht notwendigerweise. Die Erfahrungen im Zusammen-

hang mit HIV haben in der Vergangenheit gezeigt, daß der langfristige Trend der steigenden Lebenserwartung von Hämophilen kurz- bis mittelfristig unterbrochen wurde.

Die ausschließliche Betrachtung der Lebenserwartung erscheint nicht ausreichend. Vielmehr gewinnen heute Aspekte der Lebensqualität zunehmend an Bedeutung. Es genügt weder klinischen noch sozioökonomischen Gesichtspunkten, „nur“ Leben zu retten, sondern die Lebensqualität der Hämophilen, insbesondere ihre soziale und wirtschaftliche Integration, rücken zunehmend in den Vordergrund der Betrachtung (SCHRAMM, 1996). Hohe Lebensqualität spiegelt sich auch im hohen Verbrauch von Faktorpräparaten wieder. Das Wirkungsgefüge zwischen Faktorenverbrauch und Lebensqualität ist entsprechend zu interpretieren: Eine gesundheitspolitisch gewollte hohe Lebensqualität der Hämophilen erfordert einen hohen Verbrauch an Faktorpräparaten, der wiederum zu einer steigenden beziehungsweise hohen Lebensqualität beiträgt.

Die beiden gewünschten Therapieziele „hohe Lebenserwartung“ und „hohe Lebensqualität“ sind nur im Rahmen eines relativ hohen Therapiestandards erreichbar und sind in sehr engem Zusammenhang mit hohen Faktorenverbräuchen zu sehen. Die Therapieziele setzen demnach eine Akzeptanz hoher Gesundheitsausgaben voraus.

4.4 Exkurs: Gentechnologie

4.4.1 Somatische Gentherapie

In den vergangenen Jahren ist bemerkenswerter Fortschritt hinsichtlich der somatischen Gentherapie bei Hämophilie erzielt worden. Es wurden Gentherapieverfahren entwickelt, mit denen eine ursächliche Behandlung der Hämophilie durch Einschleusen des fehlenden Gens in menschliche Körperzellen ermöglicht werden soll. Hierdurch soll die kontinuierliche körpereigene Produktion des jeweils fehlenden Gerinnungsfaktors - Faktor VIII bei Hämophilie A beziehungsweise Faktor IX bei Hämophilie B - in Gang gesetzt werden (FALLAUX/HOEBEN/BRIËT, 1995). Die Substitutionstherapie mit Faktorpräparaten würde dann entfallen, wenn somatische Gentherapie bei Hämophilie erfolgreich Anwendung finden würde (vgl. Netzwerk 15).

Als Vehikel zum Einschleusen des therapeutischen Gens werden heute in der Regel gentechnisch veränderte Viren oder andere biologische Vehikel, wie Fettkügelchen, benutzt. Durch die Ausnutzung der natürlichen Eigenschaft von Viren, in Zellen einzudringen und ihr Erbmateriale einzuschleusen, gelangt auch das therapeutische Gen in die Zellen des Patienten, um dort für die Produktion des Proteins, wie Faktor VIII oder Faktor IX zu sorgen. Problematisch ist bis dato die auf das zu behandelnde Organ zielgerichtete Einschleusung des Vehikels. Unbeabsichtigterweise könnten auch Keimzellen betroffen werden. Zukünftig werden Transportmedien benötigt, die zielgerichtet das therapeutische Gen in das defekte Organ einschleusen, um die Produktion des fehlenden Proteins sicherzustellen (WINNACKER/RENDTORFF/HEPP/HOF-SCHNEIDER/KORFF, 1997).

Dieser Therapieansatz wird als somatische Gentherapie bezeichnet, weil im Gegensatz zur Keimbahntherapie¹⁵, die Veränderungen des Erbgutes auf alle nachfolgenden Generationen zur Folge hat, kein Eingriff in die Keimbahn des Menschen vorgenommen wird (BAYER, 1993; WINNACKER/RENDTORFF/HEPP/HOF-SCHNEIDER/KORFF, 1997). Die somatische Gentherapie setzt allein an Körperzellen (somatische Zellen), nicht jedoch an Keimzellen, an. Die Behandlung bleibt deshalb auf das behandelte Individuum beschränkt. Dieses auch als Transfektion bezeichnete Verfahren steht an der Schwelle zur medizinischen Anwendung. Die Forschung befindet sich in den meisten Fällen noch im präklinischen Stadium (RUNGE/RUNGE, 1995). Neueste Quellen weisen darauf hin, daß zur Behandlung von Hämophilie B bereits der Einsatz der somatischen Gentherapie am Menschen erprobt wird (BROWNLEE, 1995).

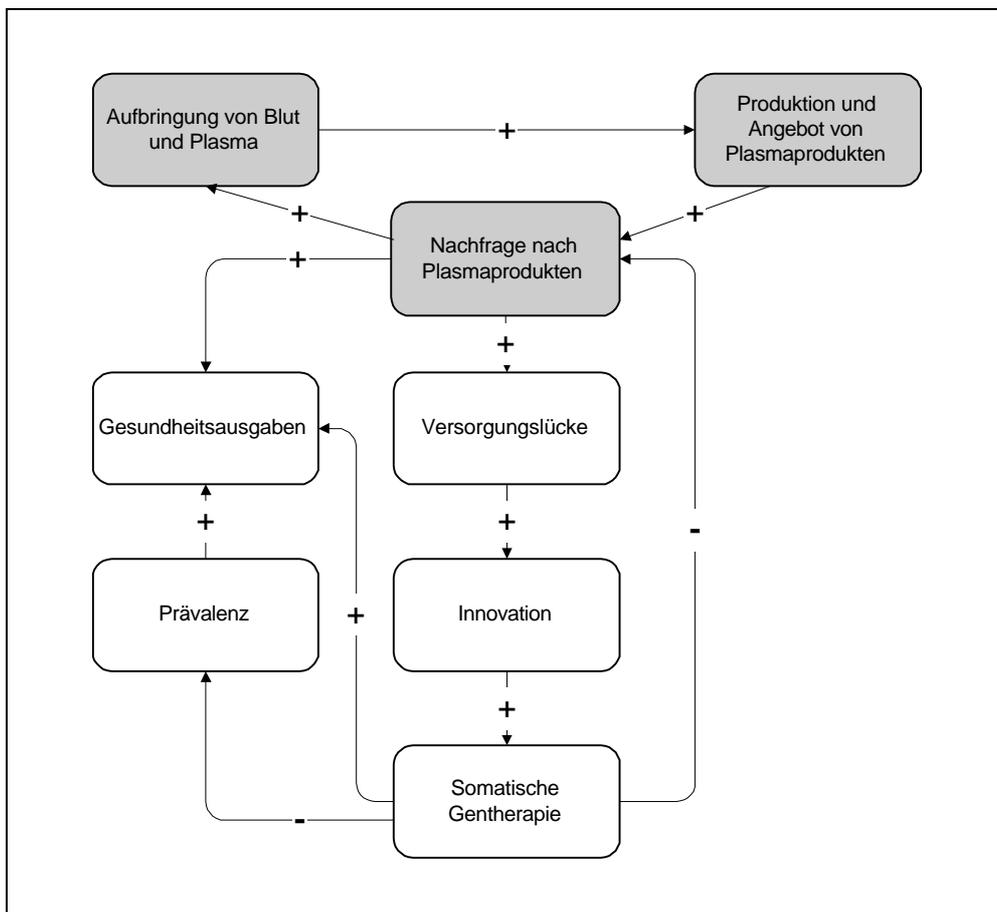
Da es sich um eine somatische Gentherapie handelt, läßt sich die Erkrankung zwar ursächlich behandeln, ihre Vererbung aber nicht verhindern. Somatische Gentherapie hätte keinen Einfluß auf Neuerkrankungen (Inzidenz) wohl aber auf die Zahl der mit Plasmaprodukten und rekombinanten Produkten zu therapierenden Patienten (Prävalenz). Die Zahl der kontinuierlich zu versorgenden Patienten würde durch Gentherapie gesenkt werden und damit würden die Behandlungskosten sinken. Dies wiederum

¹⁵ Der Eingriff in die menschliche Keimbahn ist vom deutschen Gesetzgeber verboten (vgl. WINNACKER/RENDTORFF/HEPP/HOF-SCHNEIDER/KORFF, 1997).

würde tendenziell zu sinkenden Gesundheitsausgaben führen. (vgl. Netzwerk 15)

Der durch den Einsatz der somatischen Gentherapie veränderte Krankheitsverlauf würde sich auch auf die Nachfrage nach Faktorkonzentraten für die Behandlung der Hämophilie auswirken (vgl. Netzwerk 15).

Aus heutiger Sicht kann nach Expertenmeinung noch nicht abgesehen werden, wann es zur Integration der somatischen Gentherapie ins Behandlungsmanagement der Hämophilie kommen wird beziehungsweise kommen kann.



Netzwerk 15: Auswirkungen der somatischen Gentherapie

Weiterhin ist zu bedenken, daß die somatische Gentherapie selbst Behandlungskosten verursachen würde. Diese wären, soweit sie bekannt sind, zu den traditionellen Behandlungs- und Arzneimittelkosten in Relation zu setzen, um zu einer gesundheitsökonomischen Bewertung gelangen zu können. Heute ist dies nach Expertenaussagen nicht möglich, weil bisher keine Behandlungskosten für somatische Gentherapie bekannt oder abzuschätzen sind.

Schließlich würde somatische Gentherapie im Sinne eines veränderten Behandlungsmanagements zu einer massiven Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führen sollen. Durch den gentherapeutischen und damit irreversiblen Eingriff würde den Patienten die häufige, unangenehme und nicht ungefährliche Substitutionstherapie mittels Injektionen erspart werden. Weiterhin ist unter optimalen Bedingungen, das heißt die Gentherapie wurde im jungen Alter erfolgreich durchgeführt, davon auszugehen, daß diese Patienten keine durch ihre Krankheit verursachte soziale Desintegration erfahren. Vielmehr ist zu erwarten, daß sie insbesondere auch auf dem Arbeitsmarkt voll integriert werden.

Grundsätzlich kann somatische Gentherapie auch als Substitutionstherapie interpretiert werden, weil „nur“ eine ausgefallene oder stark verminderte Proteinproduktion ersetzt wird. Gentherapie ist also eine Arzneimitteltherapie mit anderen Mitteln. (CICHUTEK, 1998) Allerdings ist die „Eingriffstiefe“ der somatischen Gentherapie nicht mit der herkömmlichen Substitutionstherapie vergleichbar. Durch die Übertragung neuen Erbgutes ist somatische Gentherapie ein irreversibler Eingriff, der eher einem chirurgischen Eingriff vergleichbar wäre (WINNACKER/RENDTORFF/HEPP/HOF-SCHNEIDER/KORFF, 1997).

4.4.2 Genetisch modifizierte Nutztiere

Im Bereich der Gentechnologie zeichnen sich nach neuesten Informationen auch auf Seiten der Aufbringung von Plasma beziehungsweise der Produktion von Plasmaprodukten erhebliche Entwicklungspotentiale ab. „The production of human plasma proteins in the milk of genetically modified livestock is not a dream which may become reality at some time beyond the year 2000“ (JAMES, 1998). Vielmehr wird davon ausgegangen, daß auf diese Weise in den nächsten 10 Jahren ein erheblicher Input auf die Fraktionierung von Plasma ausgehen wird.

In Schottland und in anderen Ländern ist es bereits gelungen, sogenannte transgene Tiere mittels einer Kombination aus moderner Gentechnologie und Embryologie „herzustellen“. Hierbei werden hybride Gene in einen Ein-Zell-Embryo eingeführt und dieser Embryo wird im Anschluß in ent-

sprechende Muttertiere transferiert. Ziel dieser Gentechnologie ist die Gewinnung von Plasma-Proteinen aus der Milch von Nutztieren.

Es existieren bereits genetisch modifizierte Schafe, aus deren Milch beispielsweise die folgenden Plasma-Proteine gewonnen werden können: Alpha₁-AntiTrypsin (AAT), Protein C, Fibrinogen, Faktor IX und Faktor VII. (JAMES, 1998)

Der Vorteil dieser Produktionsmethode wird vornehmlich hinsichtlich der Aspekte Kostenvorteile, Quantitäten und Sicherheit gesehen. Es bleibt abzuwarten, wann diese Produktionsmethoden im industriellen Maßstab zur Verfügung stehen, ob die Erwartungen an die Sicherheit, Verträglichkeit und kontinuierliche Verfügbarkeit erfüllt werden und ob diese Produkte unter Kostengesichtspunkten und Aspekten der Ethik im Wettbewerb mit anderen Produkten bestehen können.

5 Schlußbetrachtung

Die Entwicklungen der gesundheitlichen Versorgung im allgemeinen, der Bereich der Substitutionstherapie mit Plasmaprodukten im besonderen, machten vor der gesundheitspolitischen Diskussion um die Selbstversorgung mit Plasma und Plasmaprodukten eine Analyse notwendig, die methodisch und inhaltlich über die bekannten Veröffentlichungen hinausgeht, denn diese Untersuchungen basierten auf vergangenheitsbezogenen Daten von teilweise fragwürdiger Qualität hinsichtlich Vollständigkeit und Validität.

Der Ansatz einer systemischen Analyse in Kombination mit der Entwicklung von Szenarien im Sinne von Handlungsalternativen ermöglicht der hier vorliegenden Arbeit, den Themenbereich Plasmamanagement vor dem Hintergrund der Selbstversorgungsdebatte qualitativ anders zu betrachten, als dies bisher geschehen ist. Durch die Analyse von Wirkungszusammenhängen im System wurde die Basis dafür geschaffen, die Wirkungsweise potentieller Handlungsalternativen zu untersuchen, wobei die Wirkungsrichtung im Vordergrund der Analyse steht.

Das Gesamtsystem besteht aus den drei Teilsystemen Plasmaaufbringung und Plasmaangebot, Produktion und Angebot von Plasmaprodukten sowie Nachfrage und Verwendung von Plasmaprodukten. Diese Teilsysteme sind durch bestimmte Wirkungsmechanismen so miteinander verbunden, daß sie durch Regelkreise beziehungsweise Netzwerke dargestellt werden können (vgl. Abschnitt 3.1).

Die vorliegende Analyse zeigt in Verbindung mit den Szenarien, welche bedeutenden Handlungsalternativen für Entscheidungsträger bestehen und an welcher Stelle Eingriffsmöglichkeiten in das System möglich sind. Grundsätzlich kann in jedes der Teilsysteme eingegriffen werden, wobei die Ergebnisse der Interventionen jeweils unterschiedlich akzentuiert sind, je nach dem welche der folgenden Ziele im Vordergrund stehen:

- Erfüllung der Selbstversorgung oder
- Erreichung der Therapieziele.

Bei der ausschließlichen Betrachtung dieser beiden Überlegungen wird ein Konflikt offenbar, der nicht trivial zu lösen ist. Die Erfüllung der Forderung

nach Selbstversorgung ist für Deutschland bei unverändertem Therapiestandard c.p. nicht erreichbar, weil für die gesundheitliche Versorgung Plasma und Plasmaprodukte in erheblichem Umfang importiert werden. Diese Importe sind durch das inländische Angebot nur dann zu kompensieren, wenn gesellschaftlich und politisch höhere Ausgaben als bisher für Plasma und Plasmaprodukte akzeptiert werden. Ein Teil von Importverboten könnte durch sinkende Exporte ausgeglichen werden. Das politische Eingreifen bei Importen und Exporten von Plasma und Plasmaprodukten ist vor dem Hintergrund der deutschen und europäischen Wirtschaftsordnung ordnungspolitisch nicht unbedenklich. Solange die gehandelten Produkte von den Zulassungsbehörden zugelassen sind, muß dem pharmazeutischen Unternehmer oder Händler der freie Austausch dieser Waren möglich sein.

In diesem Kontext wird von den Befürwortern der Selbstversorgung mit Plasma und Plasmaprodukten immer wieder auch diskutiert, in wieweit es opportun sei, Spender im Ausland zum Wohle der inländischen Bevölkerung einzusetzen oder gar auszunutzen. Insbesondere in den späten 70er und frühen 80er Jahren wurden diesbezüglich Recherchen angestellt, weil befürchtet wurde, daß in Ländern Mittel- und Südamerikas finanziell schwache Bevölkerungsteile durch relativ starke finanzielle Anreize für Plasmaspenden dazu animiert wurden, über die Maßen Plasma zu spenden und somit ihren Körper und ihre Gesundheit für die reichen Länder Europas und Nordamerikas zu opfern. Neben dieser potentiellen Gefährdung der Spender stand zu jener Zeit auch zu befürchten, daß der Sicherheitsaspekt hinsichtlich einer möglichen viralen Kontaminierung des Plasmas im Gegensatz zur unternehmerischen Gewinnmaximierung noch nicht die heutige Bedeutung hatte und somit die Empfänger von Blut und Blutkomponenten sowie Plasma und Plasmaprodukten (potentiell) gefährdet wurden. (FÄKTENHEUER/KOCH/KÖHLER/PATER, 1984)

Heute kann davon ausgegangen werden, daß der Rohstoff Plasma, der in Deutschland und der EG auf dem Markt ist oder aus dem für Deutschland und die anderen EG-Länder Plasmaprodukte hergestellt werden, aus Ländern beziehungsweise Regionen kommen, in denen die Blut- beziehungsweise Plasmaspender (wie in Deutschland und den anderen Ländern Westeuropas) freiwillig zur Spende kommen und nicht mittels finanzieller Anreize zur Spende „gezwungen“ werden. Die Zahlungen an die Spender

werden, insbesondere in Westeuropa, als Leistungsaustausch für die Reisekosten und die eingesetzte Zeit verstanden. In den USA wird die Spendermotivation nach Expertenmeinung nicht über das Entgelt, das der Spender erhält, gesteuert, sondern vielmehr über Informations- und Schulungsmaßnahmen für Spender und über das Erscheinungsbild des Plasmazentrums. Hierdurch wird die Kompetenz der Plasmaspender erhöht und es wird eine Basis geschaffen, eine autonome Entscheidung der Spender zu ermöglichen. Die Plasmapheresezentren unterhalten in aller Regel gute Kontakte zu örtlichen karitativen Einrichtungen. Dies kann dazu führen, daß bis zu 20 Prozent der Spender den erhaltenen monetären Leistungsaustausch an diese Einrichtungen weitergeben, so daß in diesen Fällen altruistische Beweggründe für die Spende vorherrschen. (vgl. KYBURG/SCHÄDLICH, 1993) Die Entwicklungen der vergangenen Jahre haben zu Erkenntnissen und daraus resultierenden Entwicklungen geführt, die insbesondere auch zum Schutze von Plasmaspendern beitragen. So wurden beispielsweise in den USA und in Europa verbindliche Regeln über das maximale Spendevolumen pro Spende und pro Jahr und über die maximale Spendefrequenz etabliert. Darüber hinaus haben die amerikanischen Plasmaaufbringer zu Beginn der 90er Jahre eine massive Qualitätsoffensive gestartet, die gleichsam mit einer Imagekampagne gekoppelt ist. Die europäischen und amerikanischen Lehren aus der Vergangenheit, die schließlich zu zahlreichen Verbesserungen insbesondere auch hinsichtlich des Spenderschutzes führten, hatten und haben zur Grundlage die Information der (potentiellen) Blut- und Plasmaspender über das Blutspendewesen im Allgemeinen. Durch die Generierung langfristiger Spenderstämme werden den Aspekten Kompetenz, Verständnis, Freiwilligkeit und Zustimmung besondere Bedeutung beigemessen (vgl. EDGE/GROVES, 1994). Somit kann von einem „informed consent“ - als Teilaspekt von „Autonomie“ - ausgegangen werden. Der Blut- beziehungsweise Plasmaspender hat demnach die Kompetenz und das Verständnis, um persönlich darüber zu entscheiden, Blut beziehungsweise Plasma zu Spenden. Die freiwillige Entscheidung zur Blut- oder Plasmaspende beinhaltet gleichzeitig auch die Erlaubnis, den Körperbestandteil Blut oder Plasma zu entnehmen und (für medizinische Zwecke) zu verwenden.

Im Sinne ethischer Grundfragen der gesundheitlichen Versorgung sind Plasmaspenden im allgemeinen und Plasmainporte im Besonderen dann nicht verwerflich, wenn und solange die Autonomie der Blut- und Plasmaspender nicht beeinträchtigt wird; d.h. die Entscheidung zur Blut- beziehungsweise Plasmaspende basiert allein auf der persönlichen Entscheidung des Spenders (vgl. EDGE/GROVES, 1994).

Unter der Prämisse, daß Plasma im Ausland, beispielsweise in den USA, für den Export verfügbar ist, kann dies auf unterschiedlichen Faktoren beruhen. Grundsätzlich bedeutet der Export von Plasma, daß in dem exportierenden Land, wie den USA, das Verhältnis von verfügbarem Plasma beziehungsweise verfügbaren Plasmaprodukten zum Therapiestandard ein anderes ist als beispielsweise in Deutschland. Die Frage, ob diese andere Relation in den USA festgestellt wird, weil dort der Therapiestandard geringer ist als in Deutschland oder weil in den USA mehr Plasma gespendet wird ist für den Patienten im Importland von zweitrangiger Wichtigkeit, wenn und solange er davon ausgehen kann, daß die ausländischen Plasmaspender ihre Entscheidung zur Spende autonom gefällt haben. Für den Patienten ist von vorrangiger Bedeutung, „... Zugang zu einem Produkt zu haben, das sicher ist, das gut ist, das verfügbar ist und das preisgünstig ist“. (MURPHY, 1994) Grundsätzlich erscheint es auf jeden Fall legitim, immer dann Plasma oder Plasmaprodukte zu exportieren, wenn die Rahmenbedingungen zu einem Ungleichgewicht dahingehend führen, daß das Angebot größer als die Nachfrage ist.

In der gesundheitspolitischen Diskussion nehmen Fragen der Ausgaben für die gesundheitliche Versorgung breiten Raum ein. Im Rahmen des Plasmamanagements für Deutschland sind diesbezüglich die Aspekte Aufbringung von Plasma sowie Nachfrage und Verwendung von Plasma und Plasmaprodukten deshalb von besonderer Bedeutung, weil das inländische Plasmaaufkommen bis dato nicht ausreicht, die inländische Nachfrage nach Plasma und Plasmaprodukten zu befriedigen. Hieraus resultieren für die Zukunft zwei Handlungsalternativen für den Fall, daß von Plasmainporten abgesehen werden sollte: (1) Das inländische Plasmaaufkommen wird erhöht und an die Nachfrage adaptiert (vgl. Abschnitt 4.1.2) oder (2) die Nachfrage wird in Form eines geringeren Therapiestands an das inländische Plasmaaufkommen angepaßt (vgl. Abschnitt 4.3.1). Die Lösung dieses Dilemmas bedarf einer breiten gesellschafts-

beziehungsweise gesundheitspolitischen Lösung hinsichtlich der Leistungsverteilung und Finanzierung des Gesundheitswesens sowie im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen sozialökonomischer Ungleichheit und Gesundheitsstatus. Die gesetzliche Krankenversicherung basiert als größter Kostenträger des deutschen Gesundheitswesens auf dem Prinzip der sozialen Krankenversicherung. Das bedeutet, daß jeder Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung seinen Beitrag hierzu gemäß seiner (finanziellen) Leistungsfähigkeit und nicht nach seinem Risiko leistet. Hierdurch sind folgende Umverteilungsmechanismen durch das Gesundheitssystem festgeschrieben: Reiche zahlen für Arme, Gesunde zahlen für Kranke, Ein-Personen-Haushalte zahlen für kinderreiche Familien, Junge Arbeitnehmer zahlen für Rentner usw.. Nach diesem Solidarprinzip gilt beispielsweise auch, daß Hämophile, bedingt durch die hohen Ausgaben für die Therapie der Hämophilie, die wiederum gesellschafts- und gesundheitspolitisch durch den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung legitimiert sind, Empfänger von Verteilungsleistungen sind. In diesem Zusammenhang ist gleichsam darauf hinzuweisen, daß hier die traditionelle Medizinethik dahingehend erweitert werden muß, daß die Betrachtung der Ebene Patient-Arzt nicht ausreichend ist. „Über Medizinethik hinaus wäre eine Gesundheitsethik im weiteren Sinne angesagt, die auch den Bereich der Gesundheitsreform, Gesundheitspolitik, der Prävention und Gesundheitsförderung bedenkt.“ (WEHKAMP, 1998) Über die Arzt-Patienten-Beziehung hinaus gehen in Deutschland insbesondere auch die Überlegungen zur Anwendung von gentechnologischen Verfahren in der Medizin, weil in diesen Verfahren mannigfaltige Mißbrauchspotentiale gesehen werden. Übersehen werden bei der Diskussion um die Gentechnologie besonders die therapeutischen Vorteile von heute. Vielmehr wird in der Diskussion gerne auf potentielle Gefahren von morgen verwiesen. Eine Einschränkung rekombinanter Therapeutika oder anderer gentechnologischer Verfahren bedeutete eine Einschränkung der freien Therapieentscheidung von Arzt und Patient, wenn der Einsatz dieser Methoden gewünscht würde. Die autonome Therapieentscheidung wäre nicht mehr gewährleistet.

Sollen nun beide oben genannten Ziele - Selbstversorgung und Erreichung der Therapieziele - gleichzeitig angestrebt und erreicht werden, könnte der durch Importverbote entstehende Nachfrageüberhang durch

rekombinante Produkte kompensiert werden. Unter rein formalen Gesichtspunkten würde der verstärkte Einsatz von rekombinanten Produkten zur Selbstversorgung mit Faktor VIII führen können und gleichzeitig einen hohen Therapiestandard ermöglichen. Bei dieser Überlegung gilt es jedoch zu bedenken, daß die Unabhängigkeit von Importen auf diese Art nicht vermindert wird, solange beispielsweise Faktor VIIIr ausschließlich im Ausland produziert wird und importiert werden muß. Importe von Plasmaprodukten würden lediglich durch Importe von Faktor VIIIr ersetzt werden.

In Kenntnis der Produktionstechnologie von Plasmaprodukten - Kuppelproduktion - wäre eine weitere Herausforderung an das Plasmamanagement, wie auf relative Knappheiten der zukünftigen und neuen Driving Force reagiert werden kann. An dieser Stelle sei erneut darauf hingewiesen, daß es Selbstversorgung per se nicht gibt oder geben kann. Selbstversorgung ist immer auf ein bestimmtes Produkt zu beziehen, beispielsweise Selbstversorgung mit Faktor VIII, Selbstversorgung mit Albumin oder Selbstversorgung mit Immunglobulinen. Ist erst einmal Selbstversorgung für Faktor VIII erreicht, wird ein anderes Plasmaprodukt aus dem Stream of Products zur Driving Force werden. Es ist gezeigt worden, daß Immunglobuline zur neuen Driving Force werden können und daß die Nachfrage nach Plasma in diesem Fall nicht oder nur in sehr geringem Umfang geringer würde (vgl. Tabelle 9 und REMIT, 1994).

In dem Spannungsfeld zwischen Therapiestandard und Selbstversorgung wird eine einzige Handlungsalternative nicht zu einer paretooptimalen Lösung führen, weil entweder das Ziel der Selbstversorgung verletzt oder die Therapieziele nicht erreicht würden.

Die Methode der Wahl zur optimalen gesundheitlichen Versorgung mit Plasma und Plasmaprodukten unter besonderer Berücksichtigung der Selbstversorgungsdebatte ist also darin zu sehen, zielorientiert an verschiedenen Stellen in das System des Plasmamarktes einzugreifen. Hierzu wurden in der vorliegenden Arbeit entsprechende Ansatzpunkte aufgezeigt. Ein gemeinsamer und wesentlicher Berührungspunkt der vorliegenden Handlungsalternativen sind die Gesundheitsausgaben. Ohne die Akzeptanz hoher und möglicherweise steigender direkter Gesundheitsausgaben für Plasma und Plasmaprodukte durch Interventionen in den Bereichen Aufkommen von Plasma sowie Produktion und Angebot von Plas-

maprodukten ist eine gleichbleibend gute Versorgung mit Plasma und Plasmaprodukten nicht möglich.

6 Glossar

Bedarfsmenge: Art und/oder Menge der aus objektiver Sicht benötigten Präparate.

Blutkomponenten: Bestandteile des Humanblutes.

Dauerspender: Regelmäßige Spender; bei Plasmaspendern etwa 15 Spenden pro Jahr.

Driving Force: Das Plasmaprodukt, nach dem sich, vor dem Hintergrund der Fraktionierung als Kuppelproduktion, die Nachfrage nach Plasma richtet, also das Plasmaprodukt mit der relativ größten Nachfrage.

Einmalspender: Eine einzige Spende, ohne Berücksichtigung einer etwaigen Voruntersuchung.

Erstspender: Blut- oder Plasmaspender, der erstmalig in einer bestimmten Einrichtung zu einer Blut- oder Plasmaspende erscheint.

FDA: Food and Drug Administration (US-Gesundheitsbehörde)

FFP (Fresh Frozen Plasma): Plasma von einzelnen Vollblutentnahmen oder durch Plasmapherese gewonnen. Abtrennung des Plasmas vom Vollblut innerhalb von 6 bis 18 Stunden durch Zentrifugation. Schockgefrierung des Plasmas nach Zentrifugation: Gefriervorgang innerhalb von einer Stunde auf minus 30°C oder darunter. Faktor VIII ist ein guter Indikator für die Qualität von FFP, weil er sehr empfindlich auf äußere Einflüsse reagiert. FFP sollte mindestens 70 Prozent des ursprünglichen Gehalts an Faktor VIII haben. (VORSTAND UND WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER, 1995; BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ, 1993) Zweitbeste Qualität.

In den USA: Plasma von einzelnen Vollblutentnahmen (Komponentenplasma), innerhalb von 6 Stunden abgetrennt und auf mindestens minus 18°C schocktiefgefroren. (FDA 1992)

Fraktionierung: Zerlegung des Plasmas in seine einzelnen Eiweißstoffe, die anschließend zu Arzneimitteln weiterverarbeitet werden.

Freiwillige Spende: Eine Spende ist dann freiwillig, wenn eine Person aus eigenem Willen Blut beziehungsweise Blutkomponenten oder Plasma spendet.

Gefrorenes Frischplasma (GFP): siehe FFP.

Hemmkörper: siehe Inhibitor.

Hemmkörperhämophilie: siehe Inhibitor.

Inhibitor: Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren, die deren Funktion hemmen und zur „Hemmkörperhämophilie“ führen, das heißt die „normale“ Substitutionstherapie ist wirkungslos und es wird, in Abhängigkeit vom Hemmkörpertiter, sowohl eine Behandlung der akuten Blutung als auch eine Hemmkörperelimination durchgeführt. (vgl. Arbeitsgruppe „Hämophiliebehandlung“ der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH) und Ärztlicher Beirat der Deutschen Hämophilie Gesellschaft (DHG), 1993; CLASSEN u.a., 1996)

Inländerkonzept: Betrachtet die Gesamtheit aller Inländer, zum Beispiel aller Deutschen, also auch jene, die im Ausland leben.

Inlandskonzept: Umfaßt alle innerhalb der Grenzen eines Landes ansässigen Personen und reflektiert damit die gesamte ethische, ethnische und kulturelle Vielfalt eines Landes.

Leistungsaustausch: Die Blut- oder Plasmaspende einerseits und zum Beispiel die direkte Bezahlung des Spenders, eine Reisekostenerstattung oder Erfrischungen andererseits charakterisieren den Leistungsaustausch zwischen Spender und Blutspendedienst beziehungsweise Plasmaphereseeinrichtung.

Look-Back-Verfahren: Das Verfahren schreibt vor, daß ein fraktionierendes Unternehmen frühere Spenden eines Spenders, der HIV-Positiv geworden ist, in einem look-back aus dem Vorrat herausnimmt und vernichtet. Eine Sperrfrist von mindestens zwei Monaten zwischen Spende und Fraktionierung erhöht die Effektivität des Verfahrens.

Mehrfachspender: Mindestens zwei Spenden, ohne Berücksichtigung einer etwaigen Voruntersuchung.

Nachfrage: Tatsächlich nachgefragte Menge unter Berücksichtigung von Einflußfaktoren wie dem Preis.

Optimale Therapie: Intervention unter idealen (maximal optimierten) Bedingungen. (SCHWARTZ, 1993)

Plasma Frozen: 8-24 Stunden nach der Vollblutentnahme abgetrenntes und eingefrorenes Plasma. (FDA, 1992)

Pareto-Optimale Verteilung: Zustand, der durch Einkommensumverteilung keine Besserstellung eines Wirtschaftssubjektes erlaubt, ohne ein anderes Wirtschaftssubjekt schlechter zu stellen.

Hier: Pareto-Optimum bezogen auf die gesundheitliche Versorgung, nicht bezüglich der Einkommensverteilung.

Plasma: Die klare, gelbliche, eiweißhaltige Flüssigkeit, die nach Abtrennen der roten und weißen Blutzellen vom menschlichen Blut übrig bleibt. Sie besteht zu 91 Prozent aus Wasser. Darin sind 7 Prozent biologisch aktive Eiweißkörper und 2 Prozent Transportstoffe gelöst. Im Plasma sind über 120 verschiedene Proteine (Eiweißkörper) enthalten, die sehr verschiedene, lebenswichtige Funktionen, wie normale Blutgerinnung, ausüben. Plasma dient als Ausgangsmaterial für die durch Fraktionierung gewonnenen Plasmaprodukte.

Plasmaderivate: Siehe Plasmaprodukte.

Plasmapherese: Verfahren der Plasmaspende (vgl. Source Plasma), bei dem das Plasma durch Zentrifugation von den zellulären Bestandteilen abgetrennt und die zellulären Blutbestandteile dem Spender wieder zurückinfundiert werden. Es wird unterschieden zwischen manueller und automatischer Plasmapherese. Bei der manuellen Plasmapherese wird dem Spender Blut abgenommen, das in einem zweiten Schritt zentrifugiert und schließlich dem Spender wieder zurückinfundiert wird. Bei der automatischen Plasmapherese handelt es sich um ein geschlossenes System, bei dem während des Blutabnehmens das Blut zentrifugiert und die zellulären Blutbestandteile reinfundiert werden. Hierbei sind Verwechslungen der zu reinfundierenden Blutbestandteile ausgeschlossen.

Plasmaphereseeinrichtung: Einrichtung zur Durchführung von Plasmapherese und zum Herstellen von FFP.

Plasmapool: Ausgangsmaterial zur Fraktionierung von Plasmaprodukten, besteht aus ca. 1 000 bis 10 000 Einzelspenden.

Plasmaprodukte: Arzneimittel aus Plasma.

PPSB: Prothrombinkomplex aus Prothrombin (Faktor II), Proconvertin (Factor VII), Stuart-Factor (Faktor X) und antihämophilem Faktor B (Faktor IX)

Primärprodukte: Produkte, die ohne weitere proteinchemische Aufreinigung aus Blut hergestellt werden (zelluläre Bestandteile, FFP, Source Plasma).

Produktinnovation: Entwicklung und Verfügbarkeit hochgereinigter und virussicherer Plasmaprodukte.

Prozeßinnovation: Entwicklung und Anwendung effektiver Therapieregime, wie beispielsweise Heimselbstbehandlung oder Dauerprophylaxe.

Quarantäne-Restplasma: Source Plasma oder FFP, zu Quarantänезwecken ein halbes Jahr gelagert, wobei das Nichterscheinen des Spenders zur Nachkontrolle die direkte therapeutische Anwendung ausschließt. (BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1994)

Quarantänelagerung: Plasmaspende darf erst dann therapeutisch verwendet werden, wenn der Spender nach 6 Monaten erneut erscheint und erneut serologisch auf Anzeichen einer Infektion überprüft ist. Die Zweittestung am Ende der Quarantäne ist zwingend vorgeschrieben.

Quarantäneplasma: 6 Monate gelagertes FFP, das nach Erscheinen des Spenders zur Nachkontrolle für die direkte therapeutische Anwendung freigegeben ist. (BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1994)

Recovered Plasma: Von der Vollblutentnahme abgetrenntes Plasma.

Rekombinante Produkte: Gentechnisch hergestellte (Plasma-)Produkte - hier: Faktor VIIIr. Faktor VIIIr wird unmittelbar unabhängig von Plasma hergestellt und nicht in Deutschland produziert.

Restrisiko: Nicht vermeidbares Risiko, durch Zufall oder/und Systemfehler bedingt, einer Kontamination von Blut, Blutprodukten, Plasma oder Plasmaprodukten.

Sekundärprodukte: Präparate, die mittels verschiedener Verfahren aus einem Plasmapool hergestellt werden.

Selbstversorgung: Die Balance zwischen Angebot und Nachfrage unter besonderer Berücksichtigung von Im- und Exporten sowie dem Therapiestandard. Verschieden strenge Konzepte sind möglich.

Selbstversorgungsgrad: Beschreibung der Importunabhängigkeit einer Region beziehungsweise eines Landes bezüglich Blut, Plasma, Blutkomponenten und Plasmaprodukten.

Source Plasma: Durch Plasmapherese gewonnenes zellarmes, insbesondere thrombozytenarmes Plasma; dadurch und durch Schockgefrierung (schnelles Einfrieren innerhalb einer Stunde) sehr gute Erhaltung der biologischen Aktivität. (FDA, 1992) Plasma von höchster Qualität.

Spendenscreening: Spezifische Maßnahme zur möglichst sensitiven Identifizierung infizierter Spenden mit dem Ziel, infizierte Spenden zu verwerfen.

Spenderauswahl: Selektion von spendewilligen Personen nach definierten Einschluß- und Ausschlußkriterien.

Spenderpopulation: Gesamtheit aller Spender, i.d.R. bezogen auf ein Zentrum oder eine definierte Region.

Sperrfrist: Zwischenlagerung von Plasmaspenden im Rahmen des look-back Verfahrens.

Stammblut- oder Stammplasmaspender: Siehe Dauerspender.

Standardtherapie: Normative Vorgaben, zum Beispiel im Rahmen einer Konsensus-Empfehlung, zur Therapie einer bestimmten Indikation.

Stream of Products: Gesamtheit aller Plasmaprodukte, die im Rahmen der Kuppelproduktion durch Fraktionierung auf einmal hergestellt werden.

Therapiestandard: Durch ausgewählte Kriterien, wie Therapieziele sowie Angebot und Verwendung von Präparaten, charakterisierte Therapiesituation einer Indikation.

Virusabreicherungsverfahren: Siehe Virusinaktivierungsverfahren.

Virusinaktivierungsverfahren: Im Rahmen der Fraktionierung angewandte, prinzipiell unspezifisch angelegte, In-Prozeß-Methoden zur Virusinaktivierung/Virusdekontamination von Plasmaprodukten.

Virussicherheit: Gemeinsames Ziel und Summe der Ziele aller Einzelmaßnahmen zur Spenderauswahl, zum Spendenscreening und zur Virusinaktivierung. (LÖWER, 1994)

7 Literatur

7.1 Zitierte Literatur

Aken, W.G. van: The Collection and Use of Human Blood and Plasma in Europe. Council of Europe and The Commission of the European Communities, 1992.

Aken, W.G. van: The Collection and Use of Human Blood and Plasma in Europe in 1991. The Commission of the European Communities, 1994.

Arbeitsgruppe „Hämophiliebehandlung“ der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH) und Ärztlicher Beirat der Deutschen Hämophilie Gesellschaft (DHG) (Hrsg.): Consensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. In: Kyburg, L.C., P.K. Schädlich: Investigation into the self-sufficiency of the Federal Republic of Germany with regard to blood and blood products as compared to selected European countries (Great Britain, Sweden, The Netherlands) with particular regard to the therapeutic standard in the Federal Republic of Germany. Triltsch, Würzburg 1993.

Arbeitskreis Blut des Bundesgesundheitsamtes (Hrsg.): Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesgesundheitsamtes zur Sitzung vom 14.03.1994. Bundesgesundheitsblatt 4 (1994) 176.

Auerswald, G.: Die kontinuierliche perioperative Infusion von Faktorenkonzentraten bei Kindern mit Hämophilie oder von Willebrand-Jürgens-Syndrom. Vortrag beim 3. Lübecker Hämophilie Symposium am 26. April 1997.

Baxter GmbH (Hrsg.): Recombinate® - Ein gentechnologisch hergestelltes Faktor-VIII-Präparat. Unterschleißheim, 1993.

Bayer AG: Bayer schließt Forschungsabkommen zur Entwicklung eines Gen-Therapie-Verfahrens. Presse-Information Nr. 1/93.

Bernet, B.: Szenariotechnik in der strategischen Planung. In: Büro + Verkauf 5 (1985) 20-22. Zitiert nach MEYER-SCHÖNHERR (1992).

- Boulding, K.E.: General Systems Theory - The Skeleton of Science. Management Science 2 (1956) 197-208. In: Buckley, W.: Modern Systems Research for the Behavioral Scientist. Aldine Publishing Company, Chicago 68, 3-10.
- Brackmann, H.H.: How Will Immune Tolerance Protocols Affect Self-Sufficiency Goals? Blood Coagulation and Fibrinolysis 5, Suppl 4 (1994) 77-79.
- Brownlee, G.G.: Prospects for gene therapy of haemophilia A and B. British Medical Bulletin 51 (1995) 91-105.
- Büchner, K.: Blutspendesysteme in der EG - Ergebnisse einer Studie in acht Ländern. Pharm Ind 55 (1993) 550-555.
- Bundesgesundheitsamt (Hrsg.): Bekanntmachungen des Bundesgesundheitsamtes vom 29.11.1993, Bundesanzeiger Nr. 235, 15.12.1994, Seite 10770-10771.
- Bundesministerium der Justiz (Hrsg.): Bekanntmachung der Empfehlungen des Europarates und der Weltgesundheitsorganisation zu Blut und Blutzubereitungen. Bundesanzeiger vom 7. Januar 1993.
- Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.): Bilanz der Maßnahmen zur Humanitären Hilfe für durch Blutprodukte HIV-infizierte Personen, Sicherheit der Blutprodukte, Selbstversorgung mit Blut und Plasma, Haftungsregelung im Arzneimittelgesetz. Bonn 1997.
- Bundsrat (Hrsg.): Gesetzbeschuß des Deutschen Bundestages: Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG). Bundesratsdrucksache 408/98 vom 08.05.1998.
- Bundesregierung der Bundesrepublik Deutschland (Hrsg.): Entwurf eines Gesetzes zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG). Bundestagsdrucksache 13/9594 vom 13.01.1998.
- Cichutek, K.: Gentherapie - Entwicklung und Zulassung neuartiger Arzneimittel am Paul-Ehrlich-Institut. [Http://www.pei.de/peitexte/textlink/htm](http://www.pei.de/peitexte/textlink/htm). Ausdruck vom 04.05.1998.

- Classen, M., R. Dierkesmann, H. Heimpel, J.R. Kalden, K.-M. Koch, J. Meyer, F.A. Spengel, R. Ziegler (Hrsg.): Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. Urban & Schwarzenberg, München 1996.
- Delaney, F.: The Collection and Use of Human Blood and Plasma in Europe in 1993. The Commission of the European Communities, 1995.
- Deutsche Gesellschaft für Bluttransfusion und Immunhämatologie (Hrsg.): Transfusionsmedizin - Richtlinien zur Organisation des Blutspendewesens und Sammlung der wichtigsten einschlägigen Gesetze. Gulde, Tübingen 1985.
- dtv-Brockhaus-Lexikon (Hrsg.): dtv-Lexikon. Bd. 18. Brockhaus GmbH und Deutscher Taschenbuch Verlag, Mannheim und München 1990.
- Edge, R.S., J.R. Groves: The Ethics of Health Care - A Guide for Clinical Practice. Delmar Publishing Inc., Albany (NY) 1994.
- Europäische Gemeinschaft (Hrsg.): Richtlinie des Rates zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten und zur Festlegung besonderer Vorschriften für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Blutplasma (89/381/EWG). Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft, Brüssel, Nr. L 181/44 vom 28.06.89.
- Fäktenheuer, G., H.-C. Koch, E. Kohler, S. Pater (Hrsg.): Bluternte. Rowohlt, Hamburg 1984.
- Fallaux, F.J., R.C. Hoeben, E. Briët: State of Prospects of Gene Therapy for the Hemophilias. *Thrombosis and Haemostasis* 74 (1995) 263-273.
- FDA (Hrsg.): Code of Federal Regulations (cfr), 21 parts 600 to 799, revised as of April 1, 1992. Washington 1992.
- Gausemeier, J., A. Fink, O. Schlake: Szenario-Management - Planen und Führen mit Szenarien. Carl Hanser Verlag, München, Wien 1995.
- Gomez, P., Probst, G.: Vernetztes Denken im Management. Schweizerische Volksbank, Bern 1987.
- Haase, H.: Lebenslexier Blut. Kosmos, Stuttgart 1964.

-
- Hanpft, R., A. Jenke, J.G. Brecht: Ökonomische Analyse der Arzneimittelt-herapie chronisch-obstruktiver Atemwegskrankheiten - Grundlagen und methodische Ansätze. Schmidt & Klaunig, Kiel 1989.
- Hansen, K.: Implications of a Changing Health Care Enviroment: The EAPPI view. EPFA - EAPPI (Hrsg.): 3rd Annual European Regula-tory Affairs Symposium: Quality and Safety of Plasma Products. Proceedings. Medical Forum International, Zeist 1997. 110-115.
- Hansmann, K.-W.: Kurzlehrbuch Prognoseverfahren. Gabler, Wiesbaden 1983.
- Hilfenhaus, J.; Virussicherheit der Herstellverfahren von Präparaten aus Plasma. In: Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel (Hrsg.): Bericht über das Symposium Arzneimittel aus Blut und Plasma: Selbstversorgung und Sicherheit - Bestandsaufnahme und Per-spektiven. Triltsch, Würzburg 1994. 113-114.
- Immuno AG (Hrsg.): Immuno Qualitätssicherungssystem - Das Theapie-Sicherheitsprogramm für Immuno-Plasmapräparate. Wien 1996.
- Immuno AG (Hrsg.): IQ-PCR - DNA Technologie im Dienste der Virussi-cherheit biologischer Arzneimittel. Wien 1996a.
- James, R.: Beyond the year 2000: Genetic engineering. EAPPI - EPFA (Hrsg.): Mutual Recognition and Harmonization. EAPPI - EPFA 4th Annual European Regulatory Affairs Symposium. 28th and 29th October 1997. Proceedings. Zeist, 1998. 111-117.
- Johannsen, R.: Beitrag der plasmaverarbeitenden Industrie zur Versor-gung der Patienten mit Arzneimitteln aus Blutplasma. In: Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel (Hrsg.): Bericht über das Symposium Arzneimittel aus Blut und Plasma: Selbstversorgung und Sicherheit - Bestandsaufnahme und Perspektiven. Triltsch, Würzburg 1994. 72-82.
- Jones, P.K., O.D. Ratnoff: The Changing Prognosis of Classic Hemophilia (Factor VIII „Deficiency“). American College of Physicians. Annals of Internal Medicine 114 (1991) 641-648.

- Junker, R., D. Zickwolff: Szenariotechnik in der Stadtplanung -Theorie und Anwendung. Institut für Landes- und Stadtentwicklungsforschung des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.), Dortmund 1985.
- Kersten, W.: Über die geschichtliche Entwicklung der Bluttransfusion von der Entdeckung bis heute. Köln 1958.
- Kyburg, L.C., P. K. Schädlich: Investigation into the Self-Sufficiency of the Federal Republic of Germany with Regard to Blood and Blood Products as Compared to Selected European Countries (Great Britain, Sweden, The Netherlands) with Particular Regard to The Therapeutic Standard in the Federal Republic of Germany. Triltsch, Würzburg 1993.
- Löwer, J.: Sicherheitsauflagen und Sicherheitsüberwachung aus staatlicher Sicht. In: Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel (Hrsg.): Bericht über das Symposium Arzneimittel aus Blut und Plasma: Selbstversorgung und Sicherheit - Bestandsaufnahme und Perspektiven. Triltsch, Würzburg 1994. 100-109.
- Lukas, M.: Sozio-Ökonomische Aspekte der modernen Hämotherapie; Eine Untersuchung der europäischen Versorgung mit Blutplasma. Innsbruck 1991.
- Mandel, T.F.: Scenarios and Corporate Strategy: Planning in Uncertain Times. Research Report 669, Business Intelligence Program, SRI International, 1982. Zitiert nach MEYER-SCHÖNHERR (1992).
- Meyer-Schönherr, M.: Szenario Technik als Instrument der strategischen Planung. Verlag Wissenschaft & Praxis, Ludwigsburg, Berlin 1992.
- Murphy, D.: Diskussionsbeitrag. In: Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel (Hrsg.): Bericht über das Symposium Arzneimittel aus Blut und Plasma: Selbstversorgung und Sicherheit - Bestandsaufnahme und Perspektiven. Triltsch, Würzburg 1994. 123.
- Moore, R.J.: Promoting Blood Donation: A Study of The Social Profile, Attitudes, Motivation and Experience of Donors. Transfusion Medicine 1 (1991) 201-207.

- Nilsson, I.M., E. Berntorp, C. Freiburghaus: Treatment of Patients with Factor VIII and XI Inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis* 70 (1993) 56-59.
- Nilsson, I.M.; Is hemophilia prophylaxis achievable in the context of self-sufficiency? *Coagulation and Fibrinolysis* 5, Suppl 4 (1994) 71-75.
- Pisani, E.: Regulatory Framework for Plasmapheresis in The European Union. European Plasma Fractionation Association (EPFA) and European Association of the Plasma Products Industry (EAPPI) (Hrsg.): *Quality and Safety of Plasma Products. EAPPI - EPFA 2nd Regulatory Affairs Symposium. o.O., 19 October 1995.* 37-43.
- Reibnitz, U. von: *Scenario Techniques.* McGraw-Hill Book Company GmbH, Hamburg 1988.
- Remit Consultants Limited (Hrsg.): *Implications of the European Community's Proposed Policy for Self-Sufficiency in Plasma and Plasma-Products.* Market Letter, London 1993.
- Remit Consultants Limited (Hrsg.): *Prospects for Self-Sufficiency in Intravenous Immunglobulins in the European Union.* Market Letter, London 1994.
- Runge, D.M., D. Runge: Somatische Genterapie - Erste klinische Anwendungen und heutige Forschungsansätze. *Fortschr. Med.* 113 (1995) 337/21-24/340.
- Schädlich, P.K.: Self-Sufficiency - 20 years on. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5, Suppl 4 (1994) 9-14.
- Schimpf, K.: Should clinical freedom be constrained in the name of self-sufficiency? *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5, Suppl 4 (1994) 47-49.
- Schramm, W.: Die Bedeutung von Arzneimitteln aus Blut und Plasma für den Patienten. In: Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel (Hrsg.): *Bericht über das Symposium Arzneimittel aus Blut und Plasma: Selbstversorgung und Sicherheit - Bestandsaufnahme und Perspektiven.* Triltsch, Würzburg 1994. 60-66.
- Schramm, W.: Experience with Prophylaxis in Germany. *Seminars in Hematology* 30 (1993) 12-15.

-
- Schramm, W.: Towards the Best Use of Safe Clotting Factor Concentrates. *Hämostaseologie* 16 (1996) 269-273.
- Schwartz, F.W.: Evaluation und Qualitätssicherung im Gesundheitswesen. In: Hurrlemann, K., U. Laaser (Hrsg.): *Gesundheitswissenschaften*. Weinheim, Basel, 1993.
- Seifried, E., G. Soedel: Kosten der Sicherheit von Blut und Blutprodukten. *Zentralbl Chir* 120 (1995) 584-592.
- Seitz, R.: Arzneimittelsicherheit von Blutgerinnungspräparaten aus der Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts. Vortrag beim 3. Lübecker Hämophilie Symposium am 26. April 1997.
- Studer, H.-P., *Gesundheit in der Krise: Fakten und Visionen*. Academia Alpina Medicinae Integralis, Breganzona 1996 (2. Auflage).
- Stührenberg, L., M. Töpken: *Prognostik im Spannungsfeld von Kreativität und Systematik - Integration der Szenario-Technik in ein quantitatives Prognosemodell am Beispiel der Bevölkerungsentwicklung in der Bundesrepublik Deutschland*. Peter Lang GmbH, Frankfurt/M. 1996.
- Swedish National Working Group on Blood Self-sufficiency (Hrsg.): *Towards European Self-sufficiency in Plasma and Plasmaproducts - A Proposal*. Stockholm, 1997.
- Szucs, T.D., W. Schramm: The Economics of Replacement Therapy. *Hämostaseologie* 16 (1996) 291-295.
- Szucs, T.D.: Economic Issues in European Self-Sufficiency. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5, Suppl 4 (1994) 51-55.
- Ulrich, H., Probst, G. J. B., *Anleitung zum ganzheitlichen Denken und Handeln*. Haupt, Bern und Stuttgart 1988.
- Ulrich, H.: *Die Unternehmung als produktives soziales System*. Haupt, Bern und Stuttgart 1968.
- Vester, F., *Ausfahrt Zukunft. Strategien für ein Verkehrssystem von morgen*. 4. Auflage. Heyne, München 1990.
- Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (Hrsg.): *Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. Köln, 1995.
-

Wahlberg, T.B.: European self-sufficiency in plasma for fractionation. Summary of a Satellite Symposium. Stockholm, 1997.

Wehkamp, K.-H.: Public Health und Ethik. Public Health. Public Health Forum 22 (1998) 2-3.

Winnacker, E.-L., T. Rendtorff, H. Hepp, P.H. Hofschneider, W. Korff: Gentechnik - Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung. 2., verbesserte Auflage, Herbert Utz Verlag Wissenschaft, München 1997.

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer und Paul-Ehrlich-Institut (Hrsg.): Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie). Überarbeitete Fassung 1996. Köln 1996.

Zentralabteilung Öffentlichkeitsarbeit der Hoechst AG (Hrsg.): Arzneimittel aus Blut. O.O., 1991.

7.2 Weiterführende Literatur

Ackhoff, R. L., Creating the corporate future. Wiley, New York 1981.

Aken, W.G.van: Implications of a changing health care environment: the EPFA view. EPFA - EAPPI (Hrsg.): 3rd Annual European Regulatory Affairs Symposium: Quality and Safety of Plasma Products. Proceedings. Medical Forum International, Zeist 1997. 116-118.

Aledort, L.M.: Safety Aspects of Factor Concentrates for Treatment of Hemophilia. Hämostaseologie 16 (1996) 296-297.

Aledort, L.M.: Some Aspects on the Management of Hemophilia. Thrombosis and Haemostasis 74 (1995) 440-443.

American Association of Blood Banks (Hrsg.): Blood Services. Arlington 1986.

American Association of Blood Banks (Hrsg.): Donor Incentives - a report of the board of Directors. AABB Association Bulletin 94-6. Bethesda 1994.

American Blood Resources Association (Hrsg.): Quality Plasma Program. Annapolis, 1994.

- Andersen, T.: Implications of a Changing Health Care Environment: Patients' Interests. EPFA - EAPPI (Hrsg.): 3rd Annual European Regulatory Affairs Symposium: Quality and Safety of Plasma Products. Proceedings. Medical Forum International, Zeist 1997. 96-99.
- Arbeitskreis Blut des Bundesgesundheitsamtes (Hrsg.): Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesgesundheitsamtes zur Sitzung vom 14.05.1996. Bundesgesundheitsblatt 7 (1996) 276.
- Ashby, W. R., Einführung in die Kybernetik. Suhrkamp. Frankfurt 1974.
- Barrett, N., D. Dorner: Inactivation of Hepatitis A Virus in Coagulation Factor Concentrates by Vapor Heating. Hämostaseologie 16 (1996) 286-288.
- Barrowcliffe, T.W.: Recommendations for the Assay of High-Purity Factor VIII Concentrates. Thrombosis and Haemostasis 70 (1993) 876-877.
- Bayer AG (Hrsg.): Gentechnik in der Pharmaforschung - Fortschritt und Verantwortung. Leverkusen 1995.
- Beer, S.: Cybernetics and Management. The English University Press LTD, London 1956.
- Beeser, H.: Characterization of Highly Purified Factor VIII Products. Ann Hematol 63 (1991) 126-130.
- Bertalanfy, L. v.: General Systems Theory - A Critical Review. In: Buckley, W. (Hrsg.): Modern Systems Research for the Behavioral Scientist. Aldine Publishing Company, Chicago 1968, 11-30.
- Bertalanfy, L. v.: General Systems Theory: A New Approach to Unity of Science. Human Biology, 23 (1951), S. 302 ff.
- Betts, J.: European Regulatory Issues. Blood Coagulation and Fibrinolysis 5, Suppl 4 (1994) 57-61.
- Betts, J.: Industry Perspectives. European Plasma Fractionation Association (EPFA) and European Association of the Plasma Products Industry (EAPPI) (Hrsg.): Quality and Safety of Plasma Products. EAPPI - EPFA 2nd Regulatory Affairs Symposium. o.O., 19 October 1995, 78-82.

- Bohn, R.L., J. Avorn: Cost -Effectiveness - Can it be Measured? Seminars in Hematology 30 (1993) 20-23.
- Bootman, J.L., J. Townsend, W.F. McGhan (Hrsg.): Principles of Pharmacoeconomics. 2nd Ed. Harvey Whitney Books Company, Cincinnati 1996.
- Bormann, B.v., W. Schleinzer, H. Mehrkens, St. Aulich, H. Trobisch: Kommentar zu W. Sibrowski, M. Penner, C. Schneider: Eigenblut ist sicherer als Fremdblut - Faktum oder Fiktion? Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. 30 (1995) 320-322.
- Brecht, J.G., A. Jenke, M.E. Köhler, S. Harder, P. Thürmann, N. Rietbrock: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie zur Durchführung und Bewertung pharmakökonomischer Studien. Medizinische Klinik 90 (1995) 541-546.
- Brecht, J.G., M. Pfaff, E. Schach, T. Schäfer, F.W. Schwartz, D. Schwefel [Redaktionskomitee der Forschungsgruppe Gesundheitsberichterstattung] (Hrsg.): Aufbau einer Gesundheitsberichterstattung - Bestandsaufnahme und Konzeptvorschlag -. Bde. I-III. Asgard, St. Augustin 1990.
- Brunet, P.: The European Union and Pharmaceuticals: a New Legal Environment. EPFA - EAPPI (Hrsg.): 3rd Annual European Regulatory Affairs Symposium: Quality and Safety of Plasma Products. Proceedings. Medical Forum International, Zeist 1997. 107-109.
- Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.): Fakten zur Blut- und Plasma spende. Bonn, 1997.
- Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.): Pressemitteilung Nr. 39. Bonn, 1997.
- Bünthe, S., W.-D. Ludwig: Rationale Substitution mit Blut- und Blutbestandteilkonserven. DMW 119 (1994) 1555-1561.
- Bünthe, S., W.-D. Ludwig: Rationale Substitution mit Blut- und Blutbestandteilkonserven. DMW 120 (1995) 628.
- Burnouf, T., M. Radosevich: Manufacturing and Testing Strategies. EPFA - EAPPI (Hrsg.): 3rd Annual European Regulatory Affairs Symposi-

- um: Quality and Safety of Plasma Products. Proceedings. Medical Forum International, Zeist 1997. 62-64.
- Caspari, G., Gerlich, W., Kommission für Virussicherheit der Gesellschaft für Virologie: HIV-p24-Antigentest im Blutspendewesen: ja oder nein? Medizinische Klinik 89 (1994) 25-31.
- Castelli, D., B. Genetet, B. Habibi, U. Nydegger (Hrsg.): Transfusion in Europe. Arnette, Paris, 1990.
- Commission of the European Communities (Hrsg.): Communication from the Commission on Blood Safety and Self-Sufficiency in the European Community. Luxemburg 1994.
- Commission of the European Communities (Hrsg.): The Collection and Use of Human Blood and Plasma Europe. Luxemburg 1992.
- Commission of the European Communities (Hrsg.): The Collection and Use of Human Blood and Plasma in the European Community in 1991. Luxemburg 1994.
- Commission of the European Communities (Hrsg.): The Collection and Use of Human Blood and Plasma in the European Community in 1993. Luxemburg 1995.
- Contreras, M.: Is the Unpaid/Paid Donation Debate for Better or for Worse? - Advantages of Unpaid Donations. Blood Coagulation and Fibrinolysis 5, Suppl 4 (1994) 27-28.
- Council of Europe (Hrsg.): Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No. R (95) 15, 5-6, 35.
- Delaney, F.: Government and Industry: The Need for Consultation and Dialogue. European Plasma Fractionation Association (EPFA) and European Association of the Plasma Products Industry (EAPPI) (Hrsg.): Quality and Safety of Plasma Products. EAPPI - EPFA 2nd Regulatory Affairs Symposium. o.O., 19 October 1995. 11-15.
- Deutscher Bundestag (Hrsg.). Zweite Beschlußfassung und Schlußbericht des 3. Untersuchungsausschusses nach Artikel 44 des Grundgesetzes. Drucksache 12/8591. Bonn 1994.

- Deutscher Bundestag (Hrsg.): Erste Beschlußempfehlung und Zwischenbericht des 3. Untersuchungsausschusses nach Artikel 44 des Grundgesetzes. Drucksache 12/6700. Bonn 1994.
- Diekamp, U.: Industry Views. European Plasma Fractionation Association (EPFA) and European Association of the Plasma Products Industry (EAPPI) (Hrsg.): Quality and Safety of Plasma Products. EAPPI - EPFA 2nd Regulatory Affairs Symposium. o.O., 19 October 1995. 22-24.
- Dorner, F., J. Eibl, G. Zerlauth: A Quality-Assured Gene Amplification Assay System (PCR) for Use on an Industrial Scale - A Proposal for Validation. Presentation at the GTH Interlaken, 14.-17.02.1996.
- Dorner, F., N. Barrett: Viral Inactivation and Partitioning in the Manufacture of Coagulation Factor Concentrates. *Hämostaseologie* 16 (1996) 282-285.
- Dörner, R.: Universal-Spenderblut. *DMW* 119 (1994) 402.
- EAPPI - EPFA (Hrsg.): Mutual Recognition and Harmonization. 4th Annual European Regulatory Affairs Symposium. 28th and 29th October 1997. Proceedings. Zeist 1998.
- EAPPI - EPFA (Hrsg.): Quality and Safety of Plasma Products - Regulatory Affairs Symposium. Proceedings. Brussels, 27 September 1994.
- Eggers, H.J.: Der Stellenwert des HIV-p24-Antigentests im Blutspendewesen. *Medizinische Klinik* 89 (1994) 41.
- Entholzner, E., L. Mielke, M. King, u.a.: Strategien zur Minimierung der Fremdblutgabe bei elektiven Eingriffen. *Fortschr. Med.* 112 (1994) 401/33-38/404.
- EPFA - EAPPI (Hrsg.): 3rd Annual European Regulatory Affairs Symposium: Quality and Safety of Plasma Products. Proceedings. Medical Forum International, Zeist 1997.
- European Commission (Hrsg.): Group of Advisers to the European Commission on the Ethical Implications of Biotechnology. Luxembourg 1996.

- European Plasma Fractionation Association (EPFA) and European Association of the Plasma Products Industry (EAPPI) (Hrsg.): Quality and Safety of Plasma Products. EAPPI - EPFA 2nd Regulatory Affairs Symposium. o.O., 19 October 1995.
- Evatt, B.L.: AIDS and Hemophilia - Current Issues. *Thrombosis and Haemostasis* 74 (1995) 36-39.
- Faltermaier, T.: Why public health research needs qualitative approaches - Subjects and methods in change. *European Journal of Public Health* 7 (1997) 357-363.
- Feldmeier, H.: Sichere Blutkonserven haben ihren Preis. *Die Welt*, 14.04.1997, Seite 9.
- Finlayson, J.S.: Blood Testing: A Regulatory Perspective on Strategies for Donor, Plasma and Product Screening. EPFA - EAPPI (Hrsg.): 3rd Annual European Regulatory Affairs Symposium: Quality and Safety of Plasma Products. Proceedings. Medical Forum International, Zeist 1997. 68-69.
- Fischer, J.: Is the Unpaid/Paid Donation Debate for Better or for Worse? - a Commercial Viewpoint. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5, Suppl 4 (1994) 29-31.
- Fischer, J.: Role and responsibility of European Blood Transfusion Services and the Pharmaceutical Industry in supplying Blood and Blood Products. In: Castelli, D., B. Genetet, B. Habibi, U. Nydegger (Hrsg.): *Transfusion in Europe*. Arnette, Paris, 1990, 151-156.
- Fischer, J.: The Role of Private Industry in the Processing of Plasma and the Production of Albumin in Europe. Presentation at 30th Italian Congress of Transfusion Medicine SIITS-AICT Symposium on „Therapy with plasma and albumin: production and clinical use“. Rome, Italy, June 6, 1992.
- Forrester, J.: *Industrial Dynamics*. MIT Press and Wiley&Sons, Cambridge (Massachusetts), New York, London 1961.
- Forrester, J.: *Urban Dynamics*. MIT Press, Cambridge (Massachusetts), London 1969.
- Forrester, J.: *World Dynamics*. Wright-Allen Press, Cambridge 1971.

- Forrester, J.W.: Der teuflische Regelkreis - Das Globalmodell der Menschheitskrise. Deutsche Verlags-Anstalt, Stuttgart 1972.
- Förster, H.: Künstlicher Blutersatz. Chirurg 65 (1994) 1085-1094.
- Foster, P.A.: A Perspective on the Use of FVIII Concentrates and Cryoprecipitate Prophylactically in Surgery or Therapeutically in Severe Bleeds in Patients with von Willebrand Disease Unresponsive to DDVAP: Results of an International Survey. Thrombosis and Haemostasis 74 (1994) 1370-1378.
- Fraser, I.D.: The Volunteer Bone Marrow Donor. In: Castelli, D., B. Genetet, B. Habibi, U. Nydegger (Hrsg.): Transfusion in Europe. Arnette, Paris, 1990, 147-149.
- Fratantoni, J.: Future Prospects for Management of Threats of Unknown Agents in Plasma Products. European Plasma Fractionation Association (EPFA) and European Association of the Plasma Products Industry (EAPPI) (Hrsg.): Quality and Safety of Plasma Products. EAPPI - EPFA 2nd Regulatory Affairs Symposium. o.O., 19 October 1995. 65-66.
- Glück, D., B. Kubanek: „Look-back“-Studie der DRK-Blutspendedienste. DMW 119 (1994) 1643.
- Gombotz, H., A. Kulier: Reduktion des Fremdblutverbrauchs in der operativen Medizin. Anaesthesist 44 (1995) 191-218.
- Gomez, P., Probst, G.: Die Praxis des ganzheitlichen Problemlösens. 2. überarbeitete Auflage. Haupt, Bern und Stuttgart 1997.
- Gordijn, B.: Genetisierung: Die wachsende Rolle der Genetik in der Gesellschaft. Public Health Forum 22 (1998) 11.
- Grandgeorge, M.: Lessons from Recent Hepatitis C Virus Infections: Towards the „Active“ Safety of Plasma Derivatives. EPFA - EAPPI (Hrsg.): 3rd Annual European Regulatory Affairs Symposium: Quality and Safety of Plasma Products. Proceedings. Medical Forum International, Zeist 1997. 81-83.
- Graw, J., V. Erfrle: Virussicherheit von Faktor-VIII-Präparaten. DMW 120 (1995) 221-224.

- Griffith, M.: Ultrapure Plasma Factor VIII Produced by Anti-FVIII c Immunoaffinity Chromatography and Solvent/Detergent Viral Inactivation. Characterization of the Method M process and Hemophil M anti-hemophilic factor (human). *Annals of Hematology* 63 (1991) 131-137.
- Group of Advisers on the Ethical Implications of Biotechnology (Hrsg.): Opinions of the Group of Advisers on the Ethical Implications of Biotechnology. European Commission. Luxemburg 1997.
- Hak, T.: Coding effects in comparative research on definitions of health - A qualitative validation study. *European Journal of Public Health* 7 (1997) 364-372.
- Hammer, M., J. Champy: *Business Reengineering - Die Radikalkur für das Unternehmen*. Frankfurt 1994.
- Hansen, K.: Plasma - der seltsame Rohstoff. *Die Eclipse*, 16 (1988) 206-207.
- Hanssmann, F.: *Einführung in die Systemforschung*. 4. Auflage. Oldenbourg, München 1993.
- Hauser, I., B. Schneider, K. Lechner: Post-Partum Factor VIII Inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis* 73 (1995) 1-5.
- Hayek, F. A. v., *Die Theorie komplexer Phänomene*. Mohr, Tübingen 1972.
- Henkens, C.M.A., V.J.J. Bom, W. van der Schaaf, u.a.: Plasma Levels of Protein S, Protein C, and Factor X: Effects of Sex, Hormonal State and Age. *Thrombosis and Haemostasis* 74 (1995) 1271-1275.
- Herder-Dorneich, Ph.: *Vernetzte Strukturen: Das Denken in Ordnungen*. Nomos-Verlagsgesellschaft, Baden-Baden 1992.
- Hilfenhaus, J.: *Manufacturers' Perspectives*. European Plasma Fractionation Association (EPFA) and European Association of the Plasma Products Industry (EAPPI) (Hrsg.): *Quality and Safety of Plasma Products*. EAPPI - EPFA 2nd Regulatory Affairs Symposium. o.O., 19 October 1995. 61-64.
- Hofmann, W.: *Verteilungsgerechtigkeit im Gesundheitswesen - eine Polemik*. *Public Health Forum* 22 (1998) 8.

-
- Houweling, H.: HIV transmission in the Provision of Health Care. Clin Investig 72 (1993) 1-3.
- Hurrlemann, K., U. Laaser (Hrsg.): Gesundheitswissenschaften. Weinheim, Basel 1993.
- Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel (Hrsg.): Bericht über das Symposium Arzneimittel aus Blut und Plasma: Selbstversorgung und Sicherheit - Bestandsaufnahme und Perspektiven. Triltsch, Würzburg 1994.
- Jones, P.: The Clinical Needs and Benefits of Plasma Products: Coagulants. EPFA - EAPPI (Hrsg.): 3rd Annual European Regulatory Affairs Symposium: Quality and Safety of Plasma Products. Proceedings. Medical Forum International, Zeist 1997. 30-31.
- Kasper, C.K., D.L. Aronson, G. Davignon, u.a.: Comparison of Six Commercial Plasma References for Factor VIII, Factor IX and von Willebrand Factor. Thrombosis and Haemostasis 74 (1994) 987-989.
- Kassirer, J.P.: Incorporating Patients' Preferences into Medical Decisions. The New England Journal of Medicine 330 (1994) 1895-1896.
- Kessel, P., H.-P. Kienzler, K. Künzle, W. Röhling, T. Selz, U. Blum, H. Hautzinger, u.a.: Szenario zur Verkehrsentwicklung mit der DDR und mit Osteuropa. Freiburg und Karlsruhe 1990.
- Kessler, C.M., G.A. Gellert, G. Mariani, C.F. Patrick, P.H. Levine: Catalyzing Global Access to Hemophilia Care. Thrombosis and Haemostasis 73 (1995) 896-897.
- Kommission der Europäischen Gemeinschaften (Hrsg.): Mitteilung der Kommission über die Sicherheit von Blut und die Selbstversorgung mit Blut in der Europäischen Gemeinschaft. Brüssel 1994.
- Kommission der Europäischen Gemeinschaften und Ministerium für Gesundheit, Irland (Hrsg.): Sicherheit von Blut und Selbstversorgung mit Blut: Aufgaben für die Europäische Gemeinschaft. Schlußfolgerungen und Empfehlungen des Kolloquiums in Adare, Irland, 4.-6. September 1996.

- Koopmann, L.: Supplying the Netherlands with Blood and Blood Products. Recommendation to the Minister of Public Health, Welfare and Sport. o.O. 1995.
- Kreienbühl, G.: Therapie mit Blut und Blutprodukten. *Anaesthesist* 44 (1995) 725-741.
- Kretschmer, V.: Risk of Infection from Blood Products in the Context of the AIDS Scandal in Germany. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 32 (1994) 2-6.
- Kroy, W.: Szenario 2000 und intelligente Technologien. Wirtschafts- und sozialwissenschaftliche Gesellschaft Trier e.V. (Hrsg.). Vortrag am 13. Februar 1990.
- Krüger, K.-J., L.G. Gürtler: Rationale Substitution mit Blut- und Blutbestandteilkonserven. *DMW* 120 (1995) 627-628.
- Kuhlmann, E.: Klinische Versorgung im Spannungsfeld zwischen Ökonomie und Ethik. *Public Health Forum* 22 (1998) 10.
- Kuritsky, J.N., S.C. Rastogi, G.A. Faich, u.a.: Results of Nationwide Screening of Blood and Plasma for Antibodies to Human T-cell Lymphotropic III virus, Type III. *Transfusion* 26 (1986) 205-207.
- Kyburg, L.C.: Can the Supply and Demand for Plasma-Derived Products ever be reconciled? *Blood Coagulation & Fibrinolysis* Vol 5, Suppl. 4 (1994) 19-21.
- Lange, V.: Ökonomische Aspekte zu Blutstillungs- und Wundversorgungstechniken. *Ellipse* 12 (1996) 3-9.
- Lanzer, G., W.R. Mayr: Therapiekonzepte in der Transfusionsmedizin. *Anaesthesist* 44 (1995) 143-146.
- Lee, M.L.: A Note on the Calculation of Recovery for Factor VIII Infusions. *Thrombosis and Haemostasis* 69 (1993) 87.
- Legasto, A.A., J.W. Forrester, J.M. Lyneis (Hrsg.): *System Dynamics*. Amsterdam, New York, Oxford 1980.
- Leikola, J.: Can the Supply and Demand for Plasma-Derived Products ever be Reconciled? - Self-sufficiency from the viewpoint of a blood transfusion service. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5, Suppl 4 (1994) 15-17.

- Lethagen, S., E. Berntorp, I.M. Nilsson: Pharmacokinetics and Hemostatic Effect of Different Factor VIII/von Willebrand Factor Concentrates in von Willebrand's Disease type III. *Ann Hematol* 65 (1992) 253-259.
- Lilienfeld, R.: *The Rise of Systems Theory - an Ideological Analysis*. Ann Arbor 1975.
- Limentani, S.A.: Will Recent Innovations in Therapy Save Perceived Deficiencies in Self-Sufficiency Policies? *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5, Suppl 4 (1994) 81-84.
- Lozier, J.N., K.M. Brinkhous: Gene Therapie and the Hemophilias. *JAMA* 271 (1994) 47-51.
- Lusher, J.M.: Viral Safety and Inhibitor Development Associated with Monoclonal Antibody-Purified F VIII C. *Ann of Hematol* 63 (1991) 138-141.
- Malik, F.: *Strategie des Managements komplexer Systeme*. Bern, Stuttgart 1984.
- Malik, F.: *Systemisches Management, Evolution, Selbstorganisation*. Bern, tuttgart, Wien 1993.
- Mannucci, P.M.: Effects of Factor VIII Concentrates on the Immune System of Patients with Hemophilia. *Thrombosis and Haemostasis* 74 (1995) 437-439.
- Mannucci, P.M.: Modern Treatment of Hemophilia: From the Shadow Towards the Light. *Thrombosis and Haemostasis* 70 (1993) 17-23.
- Mannucci, P.M.: Viral Safety of Coagulation Factor Concentrates. *Biomedical Progress* 7 (1994) 11-14.
- Mauser-Buntschoten, E.P., H.L. Zaajer, A.A.J. van Drimmelen, H.M. van den Berg, G. Roosendahl, P.N. Lelie: Risk of Hepatitis A in Dutch Hemophilia Patients. *Thrombosis and Haemostasis* 74 (1995) 616-618.
- McClelland, B.: Source Material Issues. *European Plasma Fractionation Association (EPFA) and European Association of the Plasma Products Industry (EAPPI) (Hrsg.): Quality and Safety of Plasma Pro-*

- ducts. EAPPI - EPFA 2nd Regulatory Affairs Symposium. o.O., 19 October 1995. 25-30.
- McFarland, J.G., R.H. Aster: Paid Time Off for Blood Donation - An Incentive to be less than Truthful? *Transfusion* 37 (1997) 447.
- McIntosh, D., F.M. Delaney: Blood Safety and Self-Sufficiency: An Agenda for the European Community. Discussion Document on Public Awareness. Adare, 1996.
- Morfini, M., G. Longo, A. Messori, M. Lee, G. White, P. Mannucci: Pharmacokinetic Properties of Recombinant Factor VIII Compared with a Monoclonally Purified Concentrate (Hemophil[®] M). *Thrombosis and Haemostasis* 68 (1992) 433-435.
- Morfini, M.: In Vitro Characteristics of Highly Purified Factor VIII Concentrates. *Ann Hematol* 63 (1991) 123-125.
- Neitzke, G., B. Lohff: Ethische Probleme von Forschung und Public Health. *Public Health Forum* (1998) 5-6.
- Neitzke, G.: Ethik im Public-Health-Studium. *Public Health Forum* 22 (1998) 22.
- Nübling, C.M., M. Chudy, J. Löwer: Virus Testing of Plasma Pools and Blood Products by Nucleid Acid Amplification. *Hämostaseologie* 16 (1996) 274-276.
- o.V.: Qualitätssicherungssystem Plasmaderivate. *Management & Krankenhaus* 7/96, S.11.
- Perry, R.J.: Virus Safety of Blood Products - An Overview. EPFA - EAPPI (Hrsg.): 3rd Annual European Regulatory Affairs Symposium: Quality and Safety of Plasma Products. Proceedings. Medical Forum International, Zeist 1997. 60-61.
- Pharmacopeia European Monograph (Revision of Ph. Eur. monograph No. 853): Human Plasma for Fractionation. *Pharmeuropa* 7 (1995) 204-207.
- Riggert, J., D.W.M. Schwartz, A. Uy, u.a.: Risk of Hepatitis C Virus (HCV) Transmission by Anti-HCV-Negative Blood Components in Austria and Germany. *Ann Hematol* 72 (1996) 35-39.

- Robert-Koch-Institut - Bundesinstitut für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten (Hrsg.): Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit zur Sitzung vom 01.07.1996. Bundesgesundheitsblatt 9 (1996) 358-359.
- Rodell, M.B.: Collection of Source Material from Remunerated Donors. Presentation at International Association for Biological Standardization Meeting on Virological Safety Aspects of Plasma Derivatives. Cannes, France, November 4, 1992.
- Sass, H.-M.: Wer trägt eigentlich die Verantwortung für die Gesundheit? In: Mohr, J., Ch. Schubert (Hrsg.): Ethik der Gesundheitsökonomie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1992.
- Savage, M.W., B.L. Masecar: Strategies for Virus Inactivation and Removal: Knowledge Gained from Virus Validation Studies. EPFA - EAPPI (Hrsg.): 3rd Annual European Regulatory Affairs Symposium: Quality and Safety of Plasma Products. Proceedings. Medical Forum International, Zeist 1997. 65-67.
- Savidge, G.F.: Do Safety Issues of Plasma Products Constrain Self-Sufficiency? Blood Coagulation and Fibrinolysis 5, Suppl 4 (1994) 67-70.
- Scharrer, I.: Komplikationen der Hämophilie-Therapie. Vortrag beim 3. Lübecker Hämophilie Symposium am 26. April 1997.
- Scheff, T.J., B. Starrin: Qualitative methods in the health sciences. Guest Editorial. European Journal of Public Health 7 (1997) 355-356.
- Schleiermacher, S.: Rationierung und Sozialethik in der Weimarer Republik. Public Health Forum (1998) 7.
- Schlund, G.H.: Bluttransfusion und Blutprodukte - Risiken und Alternativen (aus zivilrechtlicher Sicht des Richters). Geburtshilfe und Frauenheilkunde 54 (1994) M133-M136.
- Schlund, G.H.: Eigenblut und Konzentrate oder Fremdblut und Frischplasma? - Auf dem ärztlichen Entscheidungsweg lauern juristische Fallgruben (Teil I). DMW 111 (1993) 45-48.

- Schlund, G.H.: Eigenblut und Konzentrate oder Fremdblut und Frischplasma? - Auf dem ärztlichen Entscheidungsweg lauern juristische Fallgruben (Teil II). *DMW* 111 (1993) 49-50.
- Schmidt, P., E. Nagel: Ethische Aspekte der Transplantationsmedizin. *Public Health Forum* 22 (1998) 13.
- Schmidt, R.E.: Clinical Needs and Benefits of Immunoglobulins. EPFA - EAPPI (Hrsg.): 3rd Annual European Regulatory Affairs Symposium: Quality and Safety of Plasma Products. Proceedings. Medical Forum International, Zeist 1997. 32-35.
- Schoppmann, A.: Factor VIII Concentrate: What is „High Purity“? *Thrombosis and Haemostasis* 72 (1994) 481-490.
- Schramm, W., A. Öffner, T. Szucs: Sozioökonomische Untersuchungen zur hämostaseologischen Therapie und Antikoagulation. *Zentralbl Chir* 120 (1995) 593-597.
- Schramm, W., T. Szucs: Implications of a Changing Health Care Environment: Clinical and Economic Issues in Haemophilia Care: EPFA - EAPPI (Hrsg.): 3rd Annual European Regulatory Affairs Symposium: Quality and Safety of Plasma Products. Proceedings. Medical Forum International, Zeist 1997. 100-106.
- Schramm, W.; T.D. Szucs: Clinical Economic Perspectives of Hemophilia Care. *Hämostaseologie* 16/4a (1996) 4-7.
- Schüppel, R.: Die Relativität von Zielvorgaben als Chance zur Bewältigung komplexer Entscheidungsprozesse in der Medizin. *Gesundheitswesen* 58 (1996) 423-431.
- Schuster, J., A. Kaeser, M. Schmidt: Self-Sufficiency in Medical Products Derived from Human Plasma in the European Economic Community. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 1 (1991) 52-56.
- Schwabe, U., D. Paffrath (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report '94*. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart, Jena 1994.
- Schwartz, H.P.: Zero Incidence of Inhibitors in Previously Untreated Patients who Received Intermediate Purity Factor VIII Concentrate or Factor IX Complex. *Thrombosis and Haemostasis* 73 (1995) 546-556.

- Schwarz, O.: Blood and Plasma Derivatives: Current Industry Perspectives. *The Journal of the American Blood Resources Association* 5 (1997) 102-106.
- Seale, C., D. Silverman: Ensuring rigour in qualitative research. *European Journal of Public Health* 7 (1997) 379-384.
- Seedhouse, D. (Hrsg.): *Ethics - The Heart of Health Care*. 2nd ed.. John Wiley & Sons, Chichester (UK) 1998.
- Seibt, I.A.: Das neue Transfusionsgesetz. Das Mehrheimer Modell - die Lösung der Kliniken der Stadt Köln. *Das Krankenhaus* 9/98 530-536
- Seitz, R.: Sicherheit von Gerinnungspräparaten. [Http://www.pei.de/peitexte/textlink.htm](http://www.pei.de/peitexte/textlink.htm). Ausdruck vom 04.05.1998.
- Sibrowski, W., M. Penner, C. Schneider: Stellungnahme zu B. v. Bormann, W. Schleinzer, H. Mehrkens, St. Aulich, H. Trobisch. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 30 (1995) 322-324.
- Smit, C.: Methods and Means to Involve Patient's Organisations in the Biomedical Debate: The „European Platform for Patient's Organisations, Science and Industry“. Wilczek, I. (Hrsg.): *Biomedical Research and Patenting: Ethical, Social and Legal Aspects*. Baarn 1996. 57-61.
- Smitt-Sibinga, C.T.: Role of the European Blood Centres and Private Companies in the Recruitment of Apheresis Donors. In: Castelli, D., B. Genetet, B. Habibi, U. Nydegger (Hrsg.): *Transfusion in Europe*. Arnette, Paris, 1990, 141-145.
- Stigendal, L., E. Berntorp: Viral Genome Detection in Clinical Trials. *Hämostaseologie* 16 (1996) 289-290.
- Strack, H.J.: *Der Blutaberglaube in der Menschheit, Blutmorde und Blutritus*. München 1892.
- Strengers, P.: Pharmacovigilance and Plasma Products. European Plasma Fractionation Association (EPFA) and European Association of the Plasma Products Industry (EAPPI) (Hrsg.): *Quality and Safety of Plasma Products*. EAPPI - EPFA 2nd Regulatory Affairs Symposium. o.O., 19 October 1995. 72-77.

- Szucs, T.: Integrated Health Economics - Gesundheitsökonomie als Ganzheitliche Geschäftsstrategie unter dem Einfluß von Kostendämpfungsmaßnahmen. *Pharm Ind* 55 (1993) 423-428.
- Thompson, A.R.: Progress Towards Gene Therapy for Hemophilias. *Thrombosis and Haemostasis* 74 (1995) 45-51.
- Thompson, A.R.: Status of Gene Transfer for Hemophilia A and B. *Thrombosis and Haemostasis* 66 (1991) 119-122.
- Vdovin, V., V. Sadocnikov: Hemophilia - The Fatal Consequences When Not Treated Adequately. *Biomedical Progress* 7 (1994) 1-4.
- Vester, F., A. Hessler: Sensitivitätsmodell. Regionale Planungsgemeinschaft Untermain, Frankfurt 1980.
- Vicari, G.: Key Points in the Regulation and Control of Plasma-Derived Products. EPFA - EAPPI (Hrsg.): 3rd Annual European Regulatory Affairs Symposium: Quality and Safety of Plasma Products. Proceedings. Medical Forum International, Zeist 1997. 12-14.
- Volz, F.R.: Ethik als kritische Theorie des Ethos. *Public Health Forum* 22 (1998) 4.
- Wähling, S.: Krankenversicherung und Arzneimittelmarkt - Ein Simulationsmodell zur Analyse der Regulierungswirkungen. Verlag Versicherungswissenschaft e.V., Karlsruhe 1996.
- Walker, R.C.D.: Blood and Plasma Derivatives: Current Industry Perspectives from the Not-For-Profit Sector. EPFA - EAPPI (Hrsg.): 3rd Annual European Regulatory Affairs Symposium: Quality and Safety of Plasma Products. Proceedings. Medical Forum International, Zeist 1997. 17-21.
- Waytes, T.A., H. Igel, R. Worofka, G. Zerlauth: The Immuno Plasma Safety Program and Viral Loads. *Hämostaseologie* 16 (1996) 277-278.
- Wieneth, M.: Aderlaß und Blutspende. *DMW* 119 (1994) 486.
- Wilczek, I. (Hrsg.): Biomedical Research and Patenting: Ethical, Social and Legal Aspects. Baarn 1996.

Zeiler, T., V. Kretschmer: Blutspenderbefragung zum Thema „Aufwandsentschädigung für Blutspender“. Infusionsther Transfusionsmed 22 (1995) 19-24.

Zerlauth, G.: IQ-PCR: A Quality-Assured and Validated Viral Genome Assay System. Hämostaseologie 16 (1996) 279-281.

8 Anhang: Liste der Expertenbefragung

Auer, F. von, Bundesministerium für Gesundheit, Bonn

Bonsen, C. zur, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim

Hansen, K., Immuno GmbH, München

Johannsen, Dr. R., Centeon Pharma GmbH, Marburg

Schmidt, M., Oberschleißheim

Schramm, Prof. Dr. W., Ludwig-Maximilian-Universität, München

Seitz, Prof. Dr. R., Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Siemens, Dr. H.-J., Medizinische Universität, Lübeck