

Hepatitis E und Transfusionsmedizin

Bundesoberbehörde ordnet Blutspenderscreening ab 2020 an

Prof. Dr. Michael Schmidt, Deutsches Rotes Kreuz, Blutspendedienst Institut Frankfurt



Transfusionsbedingte Infektionen mit dem Hepatitis-E-Virus (HEV) sind phylogenetisch belegt. Hohe HEV-Inzidenzraten bei Blutspendern und Beschreibungen klinisch gravierender Infektionen bekräftigen einen dringenden Handlungsbedarf für die Transfusionsmedizin. Ab dem 1. Januar 2020 ist für alle zellulären Blutprodukte und ein Jahr später auch für therapeutisches Plasma das Screening auf HEV bei Blutspendern gesetzlich vorgeschrieben.

Damit ein Virus transfusionsmedizinische Relevanz besitzt, müssen folgende Bedingungen vorliegen:

- Die Infektion muss mit einer asymptomatischen Periode beginnen, da klinisch symptomatische Spender nicht zur Spende zugelassen werden.
- In der asymptomatischen Periode muss eine Virämie vorliegen.
- Die Infektion muss mit einem schwerwiegenden Krankheitsbild verbunden sein.

Publizierte Beispiele

Im Jahr 2004 erschien ein erster Bericht über eine transfusionsbedingte Infektion mit HEV.¹ Ein 67 Jahre alter Patient erhielt bei einer Herzoperation 14 FFPs, 8 EKs und 1 TK*. Vor der Operation war der Patient negativ für HEV. 40 Tage postoperativ ließen sich sowohl das Virus selbst als auch Antikörper (IgM und IgG) gegen HEV nachweisen. Phylogenetische Untersuchungen belegten den transfusionsmedizinischen Zusammenhang.

Die eindrucksvolle Arbeit von Hewitt et al. aus dem Jahr 2014² belegte über Rückverfolgungsuntersuchungen bei 79 HEV-positiven Mehrfachspendern die große Bedeutung des HEV für die Transfusionsmedizin. Bei 18 von insgesamt 43 untersuchten transfundierten Patienten (42 %) konnte HEV nachgewiesen und der transfusionsmedizinische Zusammenhang hergestellt werden.

Huzly et al.³ beschrieben zwei HEV-positive Thrombozytapherese** von einem Spen-

der. In einem Fall trat bei einem 47-jährigen immunsupprimierten Mann nach sechs Monaten eine HEV-Infektion auf. Die HEV-Konzentration im Thrombozytaphereseprodukt betrug hier lediglich 120 IU/ml. Im anderen Fall, einem 71-jährigen, ebenfalls immunsupprimierten Mann, kam es dagegen trotz höherer HEV-Konzentration (490 IU/ml) nicht zur Infektion. Dieses Beispiel zeigt deutlich, dass es in der Risikobetrachtung für eine minimale Infektionsdosis sowohl auf die Viruskonzentration im Blutprodukt als auch auf den Immunstatus des Patienten ankommt.

In diesem Zusammenhang haben Kamps et al. von der Bundesoberbehörde eine risikobasierte Analyse durchgeführt.⁴ Danach lassen sich bei einem Spenderscreening mit einer analytischen Sensitivität von 2000 IU/ml 80 % aller HEV-Infektionen nachweisen. Die Simulationsstudie der Arbeitsgruppe zeigt, dass jede Teststrategie zu einer Risikominderung nicht jedoch zu einer vollständigen Risikoeeliminierung führt.

Aktuelle Screeningmaßnahmen

Der Blutspendedienst Baden-Wuerttemberg/Hessen hat bereits im Oktober 2018 eine selektive Spendertestung auf HEV eingeführt und untersucht darüber hinaus seit 2014 alle Spenden des Österreichischen Roten Kreuzes auf HEV. Die maximale Poolgröße beträgt 96 Spenden pro Minipool. Abb. 1 zeigt die vergleichbare Inzidenzrate vom Blutspendedienst Baden-Wuerttemberg/Hessen bzw. vom Österreichischen Roten Kreuz bei identischen Screeningbedingungen (96er-Poolverfahren und Verwendung des cobas HEV Assays von Roche Diagnostics). Dies lässt auch auf vergleichbare Infektionsrisiken in beiden Ländern schließen.

Die sehr hohe Inzidenzrate von ca. 1:1700 belegt zum einen die dringende Notwendigkeit eines HEV-Spenderscreenings. Verglichen damit liegen die Inzidenzraten etablierter Screeningparameter, wie z. B. HIV-1 (ca. 1:100 000 in Deutschland) oder HCV (1:15 000) signifikant niedriger. Zum anderen bedeutet die hohe Inzidenzrate, dass es neben Blutprodukten weitere Quellen für HEV-Infektionen geben muss. Das größte Infektionsrisiko liegt im Verzehr von unzureichend erhitztem Schweinefleisch.

Abb. 2 zeigt eine Untersuchung von 34 HEV-NAT-positiven Spenden auf HEV-IgM- und IgG-Antikörper im Blutspendedienst Baden-Wuerttemberg/Hessen. In 25 dieser 34 Spenden (73,5 %) wurden keine entsprechenden Antikörper nachgewiesen – ein Hinweis darauf, dass es sich in der Regel um akute HEV-Infektionen handelt.

Gesetzliche Regelungen

Mit dem Stufenplanbescheid der Bundesoberbehörde vom 05.02.2019 wird für alle zellulären Blutprodukte das Spenderscreening auf HEV ab dem 01.01.2020 und für das therapeutische Plasma ab dem 01.01.2021 verbindlich vorgeschrieben.

Zunächst wird eine analytische Sensitivität von maximal 2000 IU/ml (95 % level of detection (LOD)) festgesetzt. Da der Stufenplan jedoch die verlässliche Detektion von 2000 IU/ml vorsieht, fordert ein zusätzliches

Dokument der Bundesoberbehörde, dass bei einem Spenderscreening in Minipools von mehr als 48 Spenden pro Pool zusätzlich zu den Assaykontrollen eine externe Laufkontrolle mit einer Konzentration von

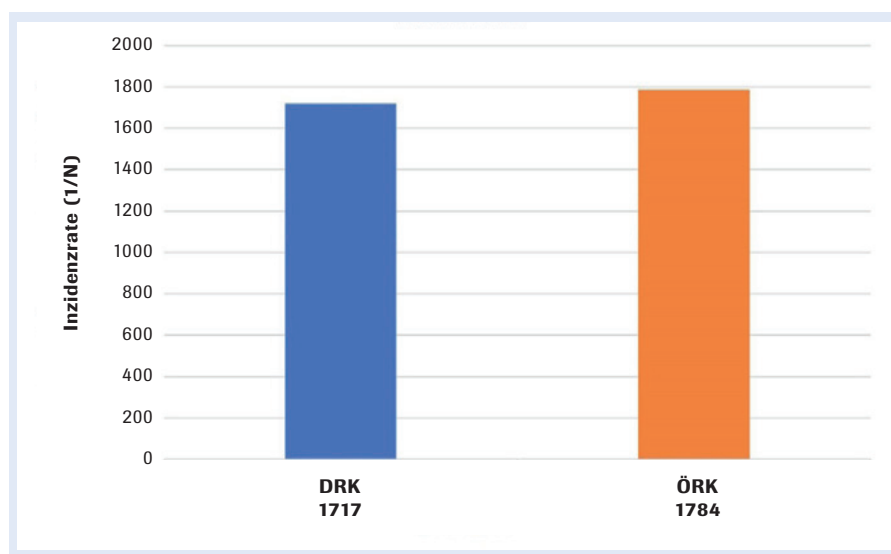


Abb. 1: **Inzidenzrate HEV in Deutschland und Österreich.** Untersucht wurden von 2014 bis 2016 im Österreichischen Roten Kreuz (ÖRK) 157 070 Spenden auf HEV im 96er-Minipool-Verfahren. 88 dieser Proben waren positiv. Bei entsprechenden Untersuchungen des Deutschen Roten Kreuzes (DRK) Baden-Württemberg/Hessen von Oktober bis Dezember 2018 wurden aus 5150 Spenden drei HEV-positive Proben identifiziert. (Quelle: M. Schmidt)

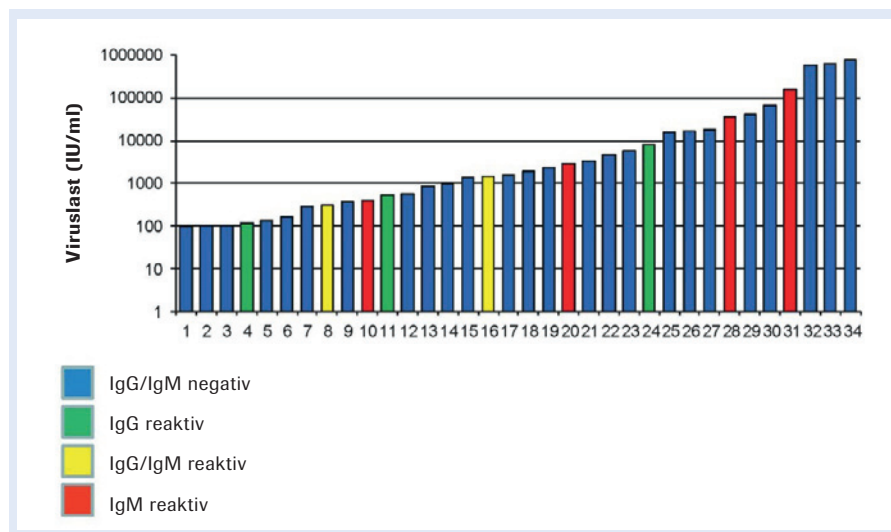
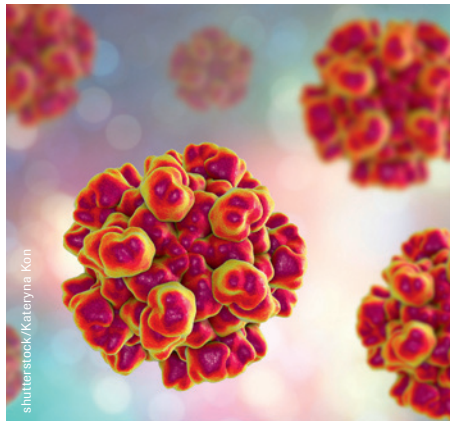


Abb. 2: **Nachweis von HEV-Antikörpern bei HEV-NAT-positiven Spenden.** In einer ersten Evaluationsstudie (2012 bis 2014) wurden 34 HEV-NAT-positive Spenden auf HEV-IgM- und IgG-Antikörper untersucht. Bei Spenden mit einem blauen Balken (25/34; 73,5%) konnten keine Antikörper nachgewiesen werden. (Quelle: M. Schmidt)



Hohe Inzidenzraten des HEV belegen die Dringlichkeit eines Spenderscreenings.

6000 IU/ml mitgeführt werden muss (Anforderungen an die Validierung bzw. den Routinebetrieb von Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NATs) zum Nachweis von Virusnukleinsäuren in Spenderblut).

Parallel zur gesetzlichen Einführung von HEV in das Spenderscreening wird es zum 01.01.2020 auch eine Neuregelung der Voten des Arbeitskreises Blut zum Rückverfolgungsverfahren geben. Gegenwärtig ist geplant, HEV-positive Spender für mindestens vier Wochen zu sperren und bei einer erneuten Spende danach mit einer analytischen Sensitivität von 50 IU/ml (95% LOD) zu untersuchen.

Bei HEV-positiven Mehrfachspendern ist zu prüfen, ob in den vier Wochen vor der auffälligen Probe weitere Spenden geleistet wurden. Diese Vorspenden sind ebenfalls mit einer erhöhten Sensitivität von 50 IU/ml zu untersuchen. Da das Infektionsrisiko für HEV durch die Nahrungskette unabhängig vom Blutspenderscreening bestehen bleibt, rechnet der Blutspendedienst Baden-Wuerttemberg/Hessen nach dem 01.01.2020 mit jährlich ca. 300 bis 400 Rückverfolgungsverfahren.

Im Hinblick auf die oben postulierte Trias für transfusionsmedizinisch relevante Viren, ist eindeutig nachgewiesen, dass bei HEV-

Infektionen eine asymptomatische Periode von ca. 40 Tagen besteht und Infizierte nach ca. zehn Tagen virämisch sind. Ferner gibt es zahlreiche Fallberichte von klinisch schwerwiegenden HEV-Infektionen.⁵ Deutschland folgt mit der gesetzlichen Anordnung des HEV-Spenderscreenings Ländern wie Großbritannien oder Japan und auch in vielen anderen Ländern steht diese Regelung unmittelbar bevor. Somit ist mit einer globalen Einführung von HEV in das Spenderscreening zu rechnen. Die Ergänzung des Blutspenderscreenings durch einen weiteren NAT-Parameter stellt auch die Bedeutung dieser Nachweismethode für die Sicherheit von Blutprodukten in den Vordergrund.

Weitere Kandidaten

Im Sommer 2018 wurde das West-Nil-Virus (WNV) in Deutschland bei einem Bartkauz nachgewiesen,⁶ in Europa, vor allem der Türkei, Griechenland und Norditalien war eine starke Ausbreitung zu verzeichnen. Somit könnte in naher Zukunft auch WNV zu einer Infektionsgefahr durch Blutspenden und Blutprodukte in Deutschland werden. Weitere Gefahren drohen durch Infektionen mit Chikungunya, Dengue oder Zika Viren. All diese Risiken lassen sich durch ein erweitertes Spenderscreening mit zusätzlichen NAT-Methoden reduzieren. Höchste Priorität ist die Sicherheit von Blutprodukten heute und in der Zukunft.

- * **FFP:** Fresh Frozen Plasma;
- EK:** Erythrozytenkonzentrat;
- TK:** Thrombozytenkonzentrat

** **Thrombozytapherese:** Entfernung der Thrombozyten aus einer Blutspende, die restlichen Blutbestandteile werden transfundiert.

Literatur

- 1 Matsubayashi K et al: Transfusion (2004); 44(6):934-940
- 2 Hewitt PE et al: Lancet (2014); 384(9956):1766-1773
- 3 Huzly D et al: Euro Surveill (2014); 19(21)
- 4 Kamp C et al: Vox Sang (2018); 113(8):811-813
- 5 Ahmad BS et al: J Pak Med Assoc (2018); 68(9): 1397-1399
- 6 Ziegler U et al: Antiviral Res (2019); 162:39-43

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Schmidt
 Bereichsleiter Spenderscreening
 Bereichsleiter Qualitätsmanagement
 Deutsches Rotes Kreuz
 Blutspendedienst Institut Frankfurt
 Sandhofstraße 1
 60528 Frankfurt
 m.schmidt@blutspende.de