Dr. med. Christian Faber

Erfahrungen nach der Einführung der Hepatitis-E-Testung für Blutspenden am Beispiel des DRK-Blutspendedienstes West

Zusammenfassung

Zum 01.01.2020 wurde die HEV-NAT-Testung für Blutspenden in den PEI-Stufenplan aufgenommen. Seitdem stellt die Blutspende keinen relevanten Übertragungsweg für HEV dar. Rückverfolgungsverfahren sind aufgrund der hohen Virusprävalenz jedoch besonders zahlreich. Die Anpassung der Routineprozesse erstreckte sich über das Zentrallabor, die Zentrale Herstellung Präparation, die Logistik und die Information der Blutspender. Aufgrund des damit verbundenen hohen Aufwandes und der Auswirkungen auf die Freigabe der Blutprodukte könnte eine gezielte Testung für Risikopatienten als eigentliche Zielgruppe erwogen werden. Dadurch könnte eine Risikominimierung aufgrund der möglichen Reduktion der Poolgröße und Steigerung der Testsensitivität erreicht werden. Eine Verzögerung in der Versorgung der Kliniken mit EK- und Pool-TK konnte nicht vermieden werden.

Summary

On January 1st, 2020, HEV-NAT testing for blood donations was added to the graduated plan of the Paul-Ehrlich Institute, the highest German government authority for hemovigilance. Since then, blood donation has not been a relevant path of transmission for HEV-infection. However, due to the high prevalence of the virus, tracking procedures are particularly numerous. The adjustment of routine processes extended to the central laboratory, the central manufacturing and preparation unit, the logistics department, and the information responsibilities towards the blood donors. Due to high workload and effects to those associated with these efforts on the release of the blood products, targeted testing of the supply for risk patients as the actual target group should be considered. This would minimize the risk due to a possible reduction in pool size and increase in test sensitivity. Due to these measures a delay in supplying the clinics with packed red cells and pooled platelet concentrates is unavoidable.

EINFÜHRUNG

Mit Bescheid vom 5. Februar 2019 gab das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) die Aufnahme der Testung von Blutspenden auf Hepatitis-E-Virus (HEV)-Genome mittels NAT-Testung in den Stufenplan ab dem 01.01.2020 bekannt. Ab diesem Zeitpunkt durften zelluläre Blutprodukte nur nach erfolgter negativer Testung auch auf HEV in den Verkehr gebracht werden. Für Plasma zur Transfusion lag dieser Zeitpunkt aufgrund der erforderlichen Quarantänelagerung ein Jahr später[1]. Seit Oktober 2019 werden vom DRK-Blutspendedienst West nur zelluläre Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate, gepoolte und Apheresethrombozytenkonzentrate und Granulozytenkonzentrate), die negativ auf HEV getestet wurden, in den Verkehr gebracht[2]. Bereits im Jahr 2018 wurde vom PEI eine Anhörung zu der beabsichtigten Anordnung durchgeführt[3]. Durch die Bekanntmachung wurde ein erheblicher organisatorischer und zeitlicher Druck auf die Einführung der NAT-Testung aufgebaut. Beispielhaft soll im Folgenden anhand der Erfahrungen des DRK-Blutspendedienstes West aufgezeigt werden, welche vorbereitenden Maßnahmen ergriffen wurden und welche Auswirkungen die Einführung der HEV-NAT-Testung auf den Routinebetrieb hat. Weiterhin wird auf die ausgelösten Rückverfolgungsverfahren aus Sicht des Blutspendedienstes eingegangen.

HEPATITIS-E-VIRUS (HEV)

Grundlage der verpflichtenden HEV-Testung ist die Erkenntnis, dass eine Virusübertragung durch Blutkomponenten erfolgen kann[1]. Zu beachten ist, dass das Risiko einer Infektion durch die Nahrungsaufnahme weitaus höher ist. Vom DRK-Blutspendedienst West wurde bereits im Jahre 2015 im Rahmen einer Studie eine hohe Verbreitung des HEV bei Blutspendern nachgewiesen. Infektionen mit HEV sind in der Regel asymptomatisch oder selbstlimitierend und werden in Deutschland zumeist durch den Genotyp G3 ausgelöst[4]. Eine Virusübertragung im Rahmen von Transfusionen ist jedoch insbesondere für immunsupprimierte Patienten von Bedeutung. Dies können beispielsweise Patienten nach Organ- oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder mit hämatologischen Tumoren oder auch Patienten unter Chemotherapie sein. Bei diesen Patienten kann es zu einer chronischen Infektion kommen, die mit einer rasch progredienten Leberfibrose assoziiert sein kann, welche zu einer Leberzirrhose führen kann.

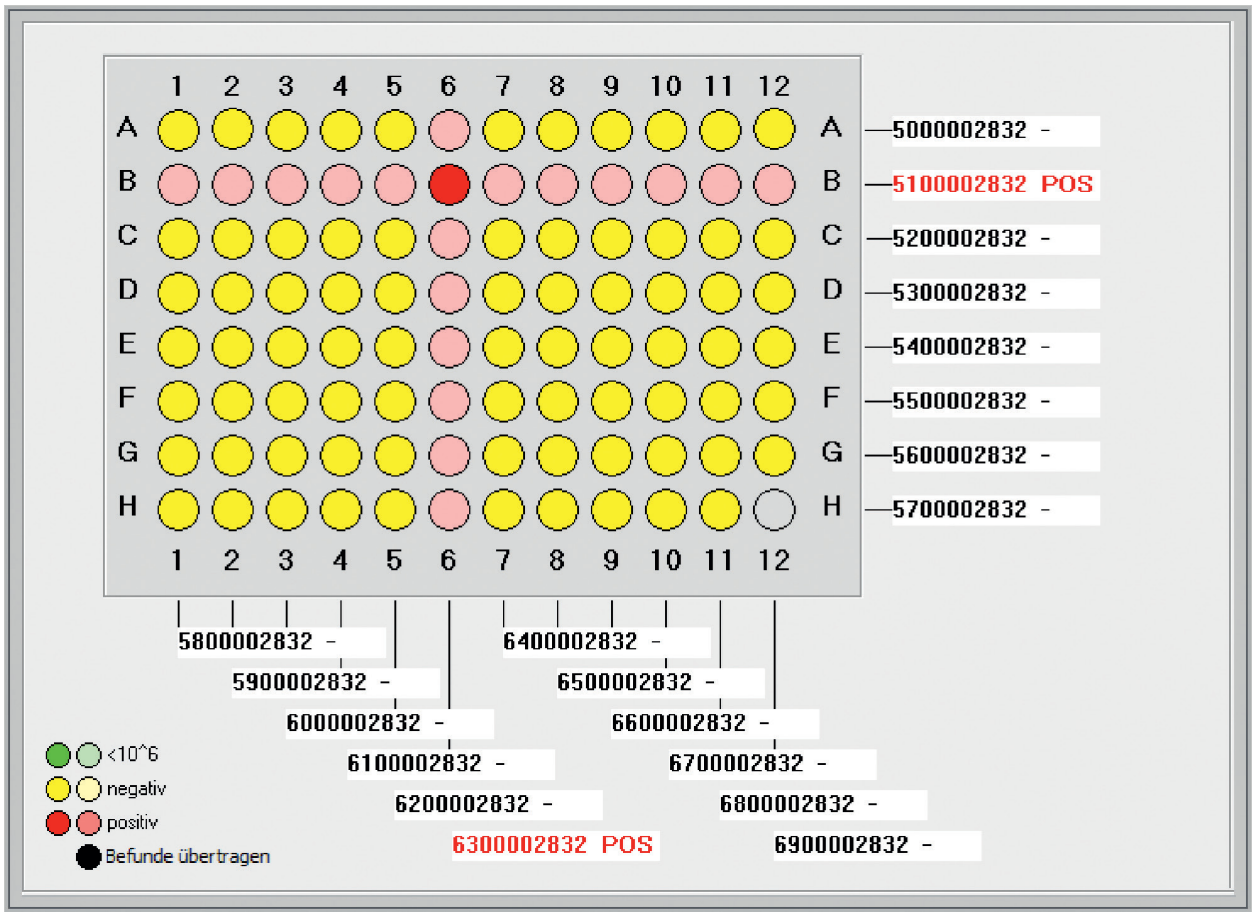

Abbildung 1: Schachbretttestung

HEV-NAT-TESTUNG

Die Gefahren von HEV-Infektionen für immunsupprimierte Patienten, die Zunahme der an das Robert Koch-Institut gemeldeten HEV-Infektionen in den letzten Jahren vor der Einführung der Testung bei Blutspendern und die vom Paul-Ehrlich-Institut bestätigten transfusionsbedingten HEV-Infektionen führten zur verpflichtenden Anordnung der HEV-Testung[3]. Allein im Jahr 2019 wurden zehn Fälle einer HEV-Übertragung durch Blutkomponenten vom PEI bestätigt[5]. Als Testmethode wurde die generelle HEV-NAT-Testung angeordnet, die bei jeder Blutspende durchgeführt werden muss. Alternative Überlegungen, die Testung nur selektiv bei Spenden durchzuführen, die für Patienten mit einem erhöhten Risiko einer HEV-Infektion bestimmt sind, wurden nicht umgesetzt[3]. Kamp et al. konnten zeigen, dass die Testung in einer Poolgröße von 96 Proben bei einer 95-prozentigen analytischen Testsensitivität (LoD) von 20 IU HEV-RNA/ml zu einer Reduktion von Infektionsübertragungen von 80 % führen würde[4]. Diese Sensitivität wurde vom PEI als ausreichend bewertet.

I. Organisatorische Vorbereitungen

Erst nach der Bekanntgabe des Bescheides vom 5. Februar 2019 konnte die Implementierung der generellen Testung aller Proben in 96er-Pools erfolgen. Für die Umsetzung der Implementationsschritte im Testsystem und auch im IT-System wurde von einem Zeitraum von etwa sechs Monaten ausgegangen. Aufgrund der erwarteten Prävalenz HEV-NAT-positiver Spender von ca. 1:1.200 und einer Poolgröße von 96 Proben ergibt sich daraus, dass jeder 13. Primärpool auf die infektiöse Spende hin untersucht und aufgelöst werden muss. Bei der Anzahl an Blutspenden, die vom DRK-Blutspendedienst West täglich untersucht werden, bedeutet dies eine durchschnittliche Auflösung von ca. zwei bis drei Pools pro Arbeitstag. Weiterhin musste die HEV-Testung sinnvollerweise in den Workflow der Herstellung und Präparation von Blutkomponenten eingebunden werden. Besonders zu berücksichtigen war die für die Zentrale Herstellung Präparation relevante auftretende Verzögerung der Freigabe der Präparate, die sich in positiven Pools wiederfanden. Ebenfalls mussten die notwendigen Anpassungen im IT-System geplant und realisiert werden.

II. Durchführung und Ergebnisse

Für die Testdurchführung werden Minipools von bis zu 96 Einzelplasmaaliquots von je 100 µl hergestellt (Primärpool) und mittels HEV NAT auf einer vollautomatisierten Testplattform mit Anbindung an das Labor-Informationssystem getestet[2]. Reaktive Pools werden durch eine zweistufige Poolauflösung untersucht, wobei im ersten Schritt eine Schachbretttestung und im zweiten Schritt eine Bestätigungstestung der positiven Proben durchgeführt wird. Die Schachbretttestung besteht daraus, dass aus dem Primärpool 20 Subpools aus den zwölf Reihen und den acht Zeilen der Mikortiterplatte gebildet werden, die dann jeweils nachgetestet werden. Die Reaktivität der Kreuzpunkt-Probe wird anschließend verifiziert (**s. Abb. 1**). Die endgültige Freigabe der negativ getesteten Spenden erfolgt gegen 11.00 Uhr an Tag zwei und führt zu einer Verzögerung der Freigabe der aus einem positiven Primärpool negativ getesteter Spenden im Vergleich zu Spenden aus den negativen Primärpools um einem Tag.

Im Jahre 2019 führten 123 positive Testungen zu 79 Look-Back-Verfahren. Im Jahre 2020 waren es 613 positive Testungen mit anschließenden 388 Look-Back-Verfahren. Vom 01.01.2021 bis zum 31.07.2021 wurden 333 positive HEV-PCR-Ergebnisse dokumentiert, die 229 Look-Back-Verfahren zur Folge hatten. Insgesamt wurden seit Beginn der HEV-PCR-Testung 1.069 positive Testungen und 696 Look-Back-Verfahren durchgeführt, was einer Quote von 63,5 % entspricht. Bei insgesamt im Zeitraum von 01.10.2019 bis zum 31.07.2021 durchgeführten 1.327.840 Testungen liegt die tatsächliche Quote der positiven Testungen bei etwa 1:1.240. Die erwartete Prävalenz HEV-NAT-positiver Spender liegt bei ca. 1:1.200, so dass die tatsächliche Prävalenz im Blutspenderkollektiv der erwarteten Prävalenz entspricht.

Die Quote der positiven Testergebnisse bei Erst- und Mehrfachspendern zeigt keinen Unterschied. Daher kann bei diesen verschiedenen Spendergruppen keine Risikoidentifizierung vorgenommen werden. Anderenfalls bestünde die Möglichkeit, durch entsprechende Primärpoolzusammenstellungen die Anzahl der notwendigen Poolauflösungen zu reduzieren.

III. Logistische Auswirkungen

Die Auswirkungen der HEV-Testung machen sich auf verschiedenen Ebenen bemerkbar. Zunächst sind positive Primärpools durch die sich anschließende Poolauflösung zeitintensiv. In der Regel müssen pro Tag drei Poolauflösungen durchgeführt werden, das Maximum lag bisher bei sieben Auflösungen an einem Tag. Daneben kommt es zu zeitlichen Häufungen, die teilweise bei einzelnen Blutspendeterminen auftreten, z. B. dann, wenn Familienmitglieder gemeinsam zur Blutspende gehen. Insbesondere Arbeitstage mit einer hohen Anzahl an notwendigen Poolauflösungen führen zu einer hohen Belastung des Personals und zu einer entsprechend hohen Anzahl an verzögert freigegebenen Produkten. **Abb. 2**

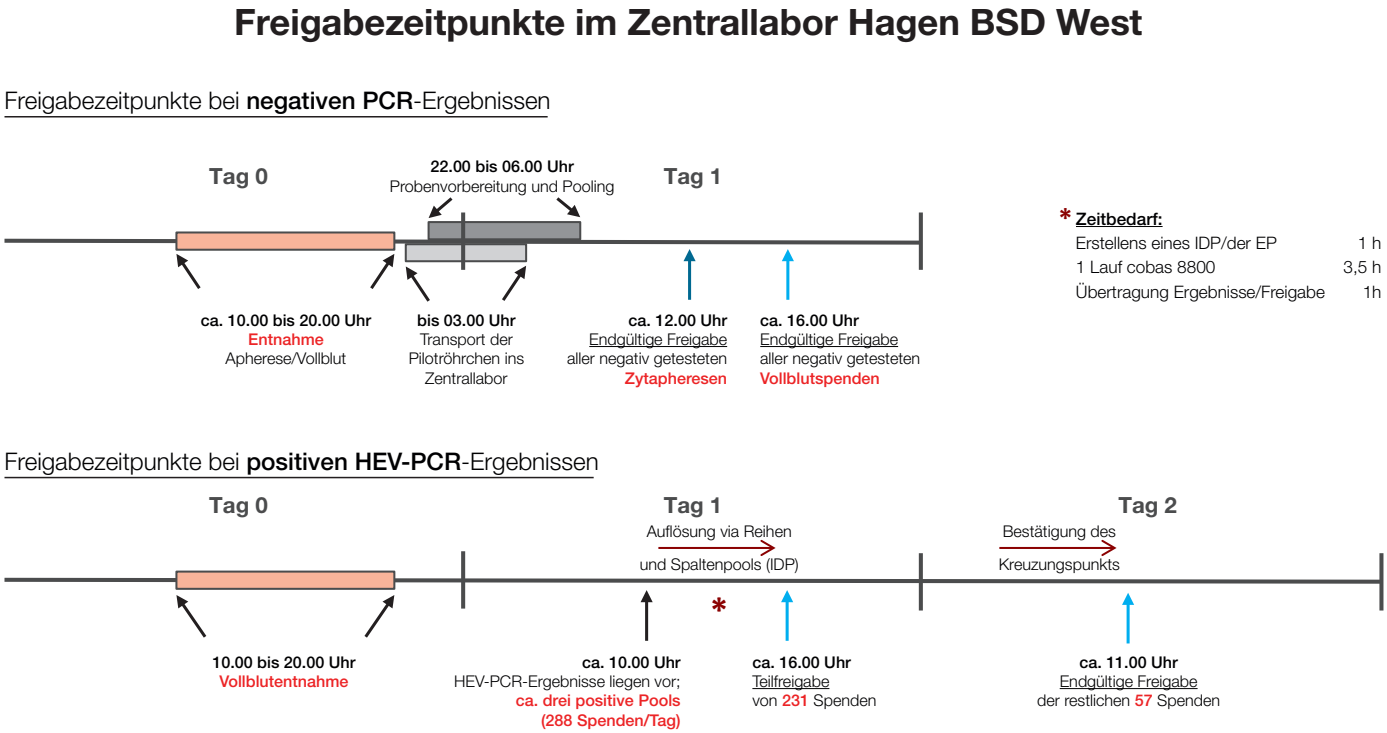

Abbildung 2: Freigabezeitpunkte im Zentrallabor Hagen BSD West

zeigt, dass die Freigabe bei negativen PCR-Ergebnissen gegen 16.00 Uhr des Folgetages erfolgen kann. Bei reaktiven Primärpools kann nach Schachbretttestung ebenfalls gegen 16.00 Uhr eine Teilfreigabe der nachgetesteten Proben/Produkte erfolgen. Die Proben/Produkte, die in die Bestätigung des Kreuzungspunktes involviert sind, können erst am zweiten Tag nach der Spende gegen 11.00 Uhr freigegeben werden.

Die Verzögerung bei der Freigabe hat Implikationen auf die Prozesse in der Zentralen Herstellung Präparation eines großen Blutspendedienstes wie dem DRK-Blutspendedienst West. Zur Vermeidung von nur mit hohem logistischen und personellen Aufwand durchführbaren Umetikettierungen werden alle EK einer Tagesproduktion bis zur endgültigen Freigabe durch die Sachkundige Person in Quarantäne gestellt. Dies hat eine Verzögerung der Auslieferung aller EK um einen Tag zur Folge und bedeutet de facto eine Reduktion der Laufzeit der EK um einen Tag.

Besonders kritisch muss dies für die Freigabe von Thrombozytenkonzentraten gesehen werden, wodurch Auswirkungen auf die effektiv nutzbare Laufzeit dieser Produkte auftreten. Dadurch, dass ein nicht unerheblicher Teil der Thrombozytenkonzentrate betroffen sein kann, war mit einer Versorgung mit älteren Produkten und auch mit Versorgungsproblemen zu rechnen. Um bei Thrombozytenkonzentraten aufgrund der kurzen Haltbarkeit von vier Tagen Versorgungsengpässe zu vermeiden, wurde im ersten Jahr für jeden Tag eine entsprechende kompensatorische Überproduktion für jeden positiven Primärpool eingeplant[2]. Dazu gab es täglich morgens eine aktuelle Mitteilung vom Zentrallabor an die Zentrale Herstellung Präparation, woraufhin die Produktion von Pool-TK entsprechend angepasst wurde. Diese komplizierte Vorgehensweise, die mit dem Risiko des Produktverfalls einherging, wurde inzwischen durch eine engmaschige Planung auf Basis der bisherigen Erfahrungen in den Vertrieben ersetzt. Für die Versorgung mit Quarantäne-Plasmen zur therapeutischen Verwendung ist aufgrund der Langzeitlagerung eine Routineplanung problemlos möglich.

STUFENPLANVERFAHREN FÜR HEV

I. Ablauf

Das Verfahren zur Rückverfolgung gem. § 19 TFG für HEV wird im Votum 48 des Arbeitskreises Blut vom 10.11.2020 beschrieben. Insbesondere werden dort die einzuhaltenden Meldewege und Meldeverpflichtungen geregelt. Im Falle einer bestätigten Infektion werden die vorausgehenden Spenden ermittelt. Hierfür wird zunächst ein Stichtag bestimmt. Dieser Stichtag liegt für HEV in einem Betrachtungszeitraum von bis zu sechs Monaten vor dem Entnahmedatum der Blutprobe anlässlich der Spende, die zu einem positiven PCR-Ergebnis geführt hat. Der genaue Stichtag wird innerhalb des Betrachtungszeitraums dadurch bestimmt, dass der letzte Nachweis mit negativem Ergebnis bestimmt wird (Stichtagsprobe oder Indexspende). Von diesem Stichtag ausgehend wird in den zwölf Wochen davor jede Spende identifiziert. Das Rückverfolgungsverfahren ist beendet, wenn in der Rückstellprobe der Indexspende oder einer Spende aus dem Zeitraum von zwölf Wochen davor ein negatives HEV-PCR-Ergebnis vorliegt. Die gemäß Infektionsschutzgesetz verpflichtende Meldung an den Spender und das Gesundheitsamt wird vom Labor übernommen. Der Spender wird vom Blutspendedienst für vier Monate von weiteren Spenden ausgeschlossen und die Spende wird endgültig gesperrt.

II. Ergebnisse

Bei den vom Spender ausgehenden Rückverfolgungsverfahren ist danach zu unterscheiden, ob lediglich die aktuelle Spende positiv und die Indexspende somit negativ auf HEV getestet wurde, oder ob zusätzlich auch die Indexspende positiv getestet wurde. Die Anzahl der ersteren Fälle sind im Vergleich zu den anderen anlässlich der Blutspende getesteten Parametern sehr hoch und werden, da das Rückverfolgungsverfahren unmittelbar abgeschlossen ist, monatlich als Sammelmeldung an das PEI gemeldet. Seit Beginn der Testung wurden bis zum 31.07.2021 lediglich insgesamt sieben Fälle (davon 2019 ein Fall, 2020 fünf Fälle, 2021 ein Fall) detektiert, in denen zusätzlich die Indexspende positiv getestet wurde. Insofern ist die Anzahl der aufwändigen Rückverfolgungsverfahren im Verhältnis zu den positiv getesteten Spendern sehr gering und liegt mit sieben Fällen von 1.069 positiv getesteten Spendern bei 0,65 %.

Ein einziges von einem Empfänger ausgehendes Rückverfolgungsverfahren lieferte zwei positive Spenden, die allerdings aus der Zeit vor der verpflichtenden HEV-Testung stammten.

III. Regionale Verteilung der positiv getesteten Spender

Die regionale Verteilung der positiv getesteten Spender ist in **Abb. 3** dargestellt. Besonders deutlich wird die hohe Prävalenz von HEV. Dabei fällt auf, dass vornehmlich Spender aus ländlichen Regionen (nördliches und östliches NRW, Saarland) auffällige Testergebnisse zeigen, in

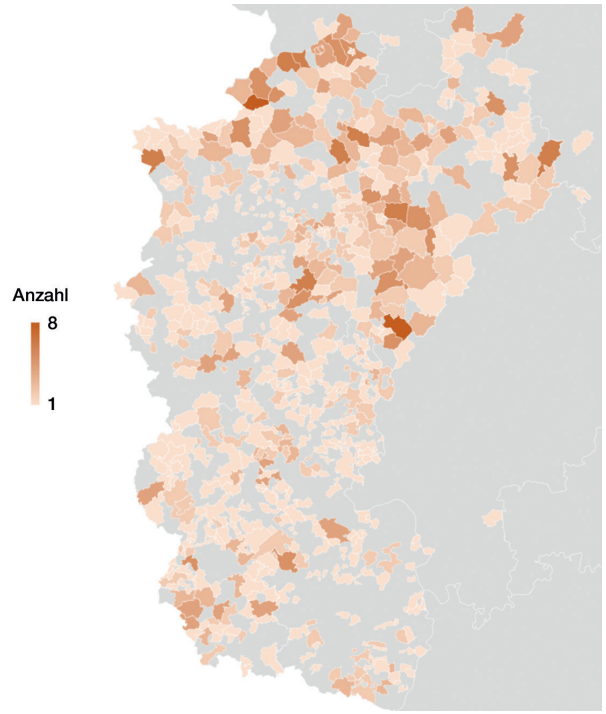

Abbildung 3: HEV-Regionenverteilung

Gebieten mit hoher Bevölkerungsdichte (z. B. Ruhrgebiet) in eher geringerem Maße HEV-Infektionen nachgewiesen werden. Dies könnte damit zusammenhängen, dass in ländlichen Gebieten ein höherer Verzehr von nicht oder unzureichend erhitztem Fleisch, z. B. in Form von Schweinemett, erfolgen könnte. Die traditionell nach der Blutspende gereichten Mettbrötchen werden vom DRK-Blutspendedienst West mittlerweile nicht mehr angeboten.

Der Autor

Dr. med. Christian Faber
Ärztlicher Direktor des Zentrums für Transfusionsmedizin Münster, DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, c.faber@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de