

Hepatitis-E-Virus: Anstehende Konsequenzen für die Transfusionsmedizin

Zusammenfassung

Das Hepatitis-E-Virus rückt wegen der aktuellen Diskussionen um die Einführung eines generellen Screenings für Blut und Blutprodukte in den Fokus der Fachgesellschaften. Grund dafür ist die Fähigkeit des Virus, im immungeschwächten Körper eine chronische Infektion zu etablieren. Neben dem Hauptübertragungsweg (fäkal-oral) ist auch eine parenterale Transmission, z. B. über Blut und Blutprodukte, möglich. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat

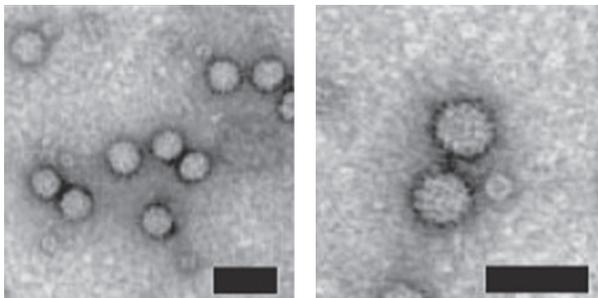
aus den Hämovigilanzdaten Fälle von transfusionsbedingten HEV-Infektionen ermitteln können. Zur Verringerung des Risikos einer HEV-Übertragung durch Blutprodukte eröffnete das PEI einen Stufenplan, der nach einem intensiven Informationsaustausch und Anhörung mit den pharmazeutischen Unternehmen in einer Anordnung zum verpflichtenden Screening der Blut- und Stammzellspenden auf HEV-RNA umgesetzt wird.

Hepatiden können durch eine Vielzahl an Viren, Bakterien, Parasiten und nichtinfektiösen Faktoren verursacht werden. Betrachtet man nur die viralen Hepatiden, liegt der Fokus auf den Hepatitis-A- bis E-Viren, aber auch zahlreiche sekundär hepatotrope Erreger müssen bei der Diagnostik in Betracht gezogen werden. Das Hepatitis-E-Virus (HEV) ist unter den primär hepatotropen Erregern

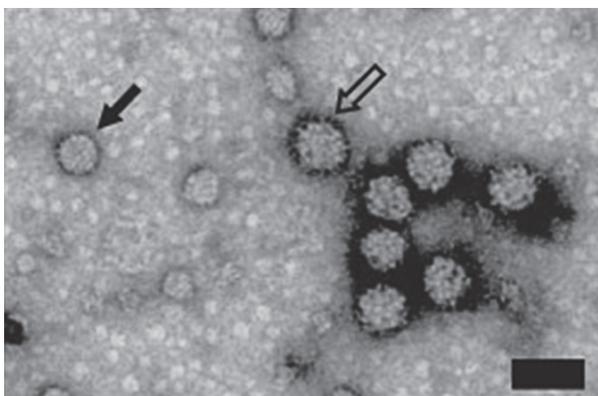
der zuletzt gefundene Vertreter. Es kann sowohl unbehüllt (vorwiegend im Gastrointestinaltrakt) als auch behüllt (überwiegend im Blut) vorliegen (**Abbildung 1**). In den Siebzigerjahren hat man festgestellt, dass das Hepatitis-A-Virus (HAV) nicht die einzige Ursache für fäkal-orale Transmission sein kann, insbesondere wenn infolge von Hochwasser und Flutkatastrophen Infektionen von z. T. mehreren 10.000 Menschen registriert wurden². Heute gehen Medizinhistoriker davon aus, dass große Ausbrüche im Mittelalter nicht wie ursprünglich angenommen durch HAV, sondern durch HEV verursacht wurden.

Inzwischen sind weltweit acht HEV-Genotypen identifiziert worden, von denen in Europa die Typen 3 und 4 am stärksten vertreten sind³ (siehe **Tabelle 1**).

Im Vergleich zu Infektionen mit den Genotypen 1 & 2 verlaufen HEV GT 3-Infektionen verhältnismäßig milde. Untersuchungen zur Seroprävalenz in Deutschland zeigten, dass knapp 17 % der Bevölkerung mit diesem Virus Kontakt hatten^{4,5}. Statistisch gesehen müssten pro Jahr etwa 100.000 Fälle registriert werden, tatsächlich waren es im Jahr 2018 laut Angaben des Robert Koch-Institutes nur 3.389 Fälle. Bei immunkompetenten Personen kommt es somit in weniger als 5 % der Fälle zur Erkrankung. Diese beginnen mit eher unspezifischen Krankheitszeichen wie Schwäche, Arthralgien, Myalgien oder Erbrechen, charakteristisch für den weiteren Verlauf sind Symptome einer Leberentzündung wie Ikterus, Pruritus und Oberbauchschmerzen. Eine Reihe extrahepatischer Manifestationen, z. B. akute Pancreatitis, Thrombocytopenie, aplastische Anämien, autoimmune Thyroiditis, Myositis, Kryoglobulinämie, Glomerulonephritis



Unbehülltes Zellkulturvirus (Balken = 50 nm)



Behülltes Zellkulturvirus (Balken = 50 nm)

Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von behülltem und unbehülltem Hepatitis-E-Virus¹

	HEV-GT 1	HEV-GT 2	HEV-GT 3	HEV-GT 4
Verbreitung	Asien, Afrika, Südamerika	Mexiko, Westafrika	weltweit	China, Ost-Asien, Europa
Ausbrüche	Epidemisch, endemisch		autochthon, sporadisch, regionale Ausbrüche	
Manifestation	50 % symptomatisch		< 5 % symptomatisch	
Chronifizierung	nicht berichtet		HEV 3: Organtransplantation, HIV, ...	
Reservoir	Mensch		Tiere (Schweine, Wildschweine, Rotwild)	
Transmission	Wasser, person-to-person, vertikal		Zoonotisch, berufliche Exposition	
Inzidenz/Jahr	64/1.000		Fr: 30/1.000, UK: 2/1.000, USA: 7/1.000	
Krankheitslast	3,4 Mio Fälle/J, 70.000 Todesfälle/J, 3.000 Totgeburten/J		Laufende Untersuchungen	

Tabelle 1: Charakteristika der Hepatitis-E-Genotypen 1 bis 4⁶

sowie einige neurologische Manifestationen wie Bellsche Parese, Enzephalitis, Brachialis- und periphere Neuropathie oder das Guillain-Barre-Syndrom können mit einer HEV-Infektion assoziiert sein⁷. In der Regel ist die akute Hepatitis E selbstlimitierend, in Ausnahmefällen kann eine schwere Hepatitis E bis zu einem akuten Leberversagen führen. Eine antivirale Therapie ist meist nicht erforderlich, wäre bei einem fulminanten Verlauf jedoch in Erwägung zu ziehen. Mittel der Wahl und zugleich auch einzige Option im Moment ist Ribavirin⁸.

Die Beobachtung, dass eine akute HEV-Infektion bei Patienten unter Immunsuppression in einen chronischen Zustand übergehen kann, hat dieses Virus schlagartig in den Fokus der Aufmerksamkeit geführt⁹. In retrospektiven Analysen wurde häufig festgestellt, dass Patienten schon lange Zeit bevor die Infektion diagnostiziert wurde, hochvirämisch gewesen sind. In solchen Fällen von anhaltender Virämie können innerhalb weniger Jahre Leberschädigungen (meist als Zirrhose) mit potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden sein. Man geht davon aus, dass Patienten mit mehr als drei Monaten Virämie keine spontane Clearance mehr erreichen werden und dann als chronisch infiziert angesehen werden. Die Tendenz zur Chronifizierung wird maßgeblich durch den Grad der Immunsuppression beeinflusst. Es kristallisiert sich heraus, dass bei nierentransplantierten Patienten die akute HEV-Infektion mit einer höheren Wahrscheinlichkeit chronifiziert als bei z.B. lebertransplantierten Patienten. Diese Beobachtung führt dazu, dass in einigen Transplantzentren die Therapie früher als erst nach drei Monaten begonnen wird. Bei nierentransplantierten Patienten muss zudem sehr genau die Dosierung abgestimmt werden, da die Nierenfunktion durch das Ribavirin gestört werden kann. Transiente, schwere Anämien sind beob-

achtet worden, die zum sofortigen Abbruch der Therapie geführt haben. Therapiepausen wie auch eine niedrigere Dosierung haben in vielen Fällen zur Resistenzentwicklung geführt. Inzwischen wurden mehrere Resistenzmutationen *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen¹⁰. Von einer Verlängerung der Ribavirintherapie profitiert der Patient dann nicht mehr. Ein weiteres Problem mit der Therapie scheint zu sein, dass in manchen Fällen die Viruslast unter die Nachweisgrenze der Methode abgesenkt werden kann, aber nach Absetzen der Therapie ein viraler Rebound auftritt. Die **Abbildung 2** zeigt 17 Patienten mit einer chronischen HEV-Infektion nach Nierentransplantation, die alle mit Ribavirin therapiert wurden, von denen einige trotz Therapie das Virus nicht dauerhaft eliminiert haben¹¹.

Während die Exposition mit HEV für immunkompetente Patienten meist keine ernsthafte Bedrohung darstellt, sollte sie bei immungeschwächten Patienten unbedingt vermieden werden. Es bleibt unbenommen, dass das Hauptübertragungsrisiko im Verzehr von kontaminierten und unzureichend erhitzten oder gereinigten Nahrungsmitteln liegt. Dafür spricht auch die Tatsache, dass das Gros der Patienten in **Abbildung 2** die akute HEV-Infektion erst Jahre nach der Transplantation gehabt hat, zu einem Zeitpunkt an dem Blut oder Blutprodukte nicht verabreicht wurden.

Eine akute HEV-Infektion bei immunkompetenten Patienten ist relativ einfach nachzuweisen. Die Diagnose wird in der Regel mit dem Nachweis von HEV-spezifischen IgG- und IgM-Antikörpern serologisch geführt. Deutlich erhöhte ALAT-, ASAT- und γ GT-Werte erleichtern zudem die Diagnose. Eine PCR zum Nachweis von HEV-RNA ist in den meisten Fällen nicht erforderlich, ebenso auch keine Genotypisierung, sofern der Patient keine ent-

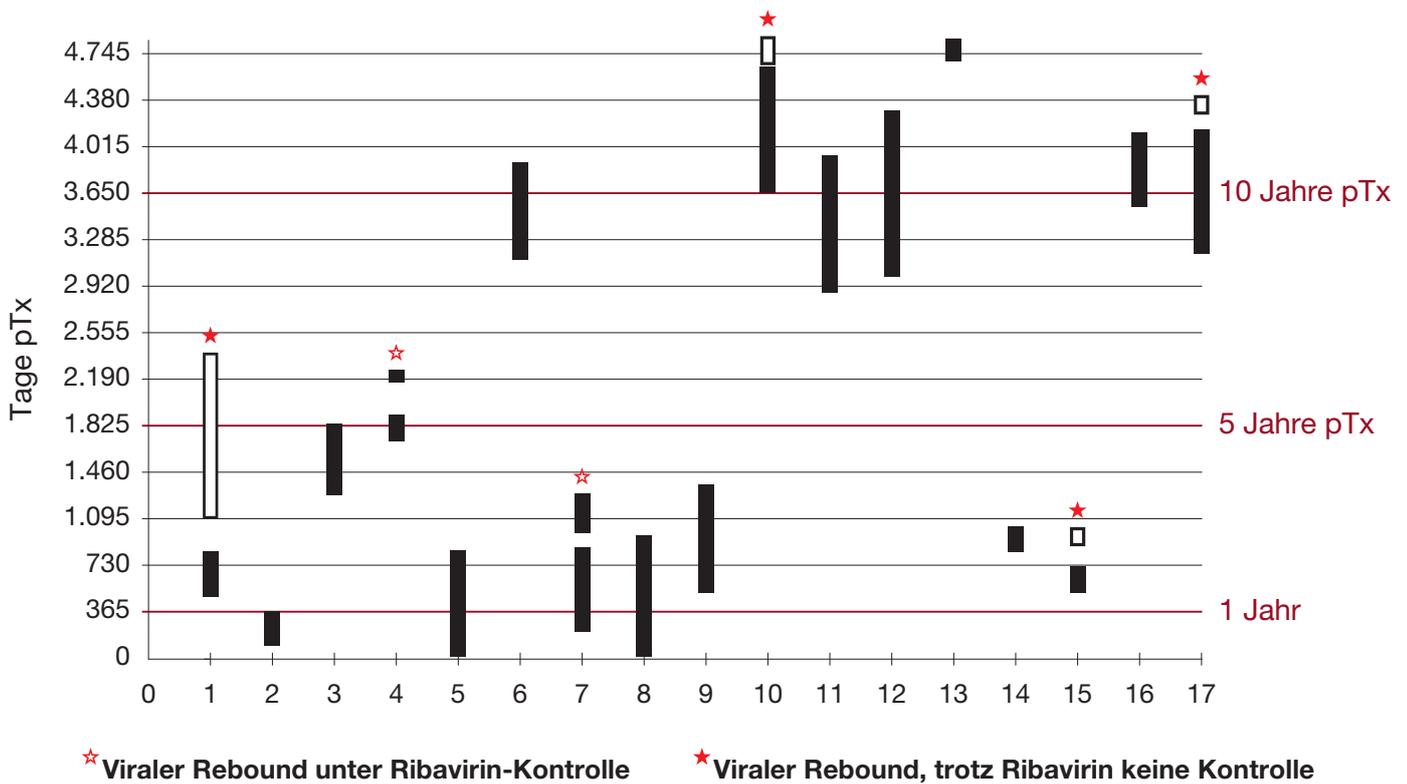


Abbildung 2: Beginn und Dauer der Virämie von 17 nierentransplantierten Patienten mit chronischer Hepatitis-E-Infektion

Gefüllte Balken entsprechen der Dauer der Virämie, offene Balken zeigen einen viralen Rebound nach Ribavirin Therapie (Patienten 1, 10, 15 und 17). Die y-Achse ist in Jahren skaliert, Beginn ist der Zeitpunkt der letzten Tx (90 Tage Virämie ist hier als Definition für chronische HEV verwendet worden).

sprechende Reiseanamnese (Aufenthalt in Endemiegebieten für Genotypen 1 und 2) aufweist. Die Diagnostik unter Immunsuppression ist im Gegensatz dazu aufwändiger. Immunsupprimierte Patienten haben zum Teil eine sehr lange verzögerte Serokonversion. Wenn Antikörper im Blut nachweisbar werden, persistieren IgM-Antikörper sehr lange. 16 der 17 Patienten aus **Abbildung 2** sind bis heute noch IgG- und IgM-positiv, unabhängig davon ob sie virämisch oder avirämisch sind. Der Nachweis und das Monitoring der HEV-Infektion bei solchen Patienten erfordert zwingend molekularbiologische Untersuchungen¹¹.

In den letzten Jahren wurde in verschiedenen westeuropäischen Ländern das Auftreten einer HEV-Infektion bei Blutspendern untersucht. Die festgestellte Virusprävalenz liegt signifikant höher als bei den klassischen über das Blut übertragenen Viren, wie das Hepatitis-B- und -C-Virus und das humane Immundefizienzvirus (**Tabelle 2**). Daraus resultierend wurde die Gefahr einer Virusübertragung durch Blutkomponenten thematisiert^{12,13,14,15,16}.

Bei den schwerwiegenden Transfusionsreaktionen, die dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zwischen 2013 und 2015 gemeldet wurden, konnte in mindestens sieben Fällen

eine transfusionsbedingte HEV-Infektion bestätigt werden (Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2015). Die Übertragungen ließen sich auf drei Thrombozytapherese- sowie vier Vollblutspender (drei Erythrozytenkonzentrate und ein Pool-Thrombozytenkonzentrat) zurückführen. Bei zwei der sieben Spender wurden nach der Spende Hinweise auf eine Hepatitis (Ikterus, Fieber) bekannt. Zwei Empfänger entwickelten nach der Transfusion erkennbare Krankheitssymptome und bei einem weiteren Patienten, der eine Stammzelltherapie erhalten hatte, kam es im Rahmen der HEV-bedingten Hepatitis zu einer Verschlechterung einer Graft-versus-Host-Erkrankung mit tödlichem Verlauf. Für die Jahre 2016 und 2017 wurden vier weitere HEV-Übertragungen durch Blutprodukte bestätigt.

Aufgrund des Risikos einer transfusionsbedingten Übertragung wurde bereits in mehreren europäischen Ländern eine HEV-NAT-Spendertesting etabliert bzw. ist eine Testung in Bälde geplant¹⁷. Die gegenwärtig verfügbaren Pathogenreduktionsverfahren für therapeutische Plasma- und Thrombozytenkonzentrate sind nicht effizient genug, um Viren wie HEV ausreichend zu inaktivieren.

Das PEI trat im Februar 2017 mit den pharmazeutischen Unternehmen in einen Informationsaustausch, um ein mögliches verpflichtendes Spenderscreening auf HEV-RNA mittels Verfahren basierend auf der Nukleinsäureamplifikationstechnik (NAT) zu eruieren. Nach Auswertung der Datenlage sah die überwiegende Mehrheit der Blutspendeeinrichtungen die Notwendigkeit der Bereitstellung von HEV-NAT-getesteten Blutkomponenten, wobei aber Klärungsbedarf hinsichtlich der Testbedingungen (Festlegung der NAT-Nachweisgrenze bezogen auf die Einzelspende) bestand. Zudem muss die Testung auf HEV-RNA in die bestehende Logistik des NAT-Screenings implementiert werden. Die Verfügbarkeit ausreichender NAT-Testreagenzien für den Nachweis von HEV-RNA ist gegeben. Auf dem europäischen In-vitro-Diagnostikmarkt sind sowohl CE-zertifizierte NAT-Screening-assays als auch CE-zertifizierte NAT-Tests für die Patientendiagnostik erhältlich. Diese können zum Teil auf die bereits bestehenden NAT-Testplattformen der Spenderlabore integriert werden, was die Umsetzung einer verpflichtenden Spender-Testung auf HEV-RNA erleichtert.

Bislang lagen keine ausreichenden Daten vor, die eine Mindestsensitivität für die HEV-NAT bezogen auf die Einzelspende vorgeben, um das Restrisiko einer durch Blutprodukte übertragenen HEV-Infektion ausreichend zu vermindern. Vom Arbeitskreis Blut wurde 2015 eine Sensitivität von ca. 100 IU/ml erwogen, um die Mehrzahl aller infektiösen Spenden zu erfassen¹⁸. Die Abklärung der HEV-Übertragungen durch Blutkomponenten in Südostengland im Zeitraum Oktober 2012 bis September 2013 ergab, dass deutlich höhere Viruskonzentrationen als 100 IU/ml mit einer Übertragung assoziiert waren¹. Um die Frage der erforderlichen Testsensitivität nachzugehen, führte das PEI 2017 eine Risikosimula-

tion durch, basierend auf Daten der Prävalenz von Blutspendern in Deutschland, assoziiertes Plasmavolumen der Blutprodukte sowie der Anzahl der Blutkomponenten, die immunkomprimierten Empfängern transfundiert werden. Die Simulation wurde für eine HEV-NAT-Testung in unterschiedlichen Poolgrößen durchgeführt. Basierend auf einer angenommenen 95%igen analytischen Testsensitivität von 20 IU HEV-RNA/ml wurde für das Screening in einem 96er Spenderpool eine Risikoreduktion von rund 80% für die Übertragung einer HEV-Infektion berechnet. In der gleichen Größenordnung konnte auch eine chronische HEV-Infektion beim Empfänger verhindert werden. Für die Testung in einem 24er Spenderpool ergab das Simulationsmodell eine Risikoreduktion von rund 90% sowohl für eine HEV-Transmission wie auch für die Verhinderung einer chronisch verlaufenden HEV-Infektion¹⁹. Aufgrund der durchgeführten Berechnungen hält das PEI eine Nachweisgrenze für HEV-RNA von 2.000 IU/ml bezogen auf die Einzelspende für ausreichend, um den überwiegenden Teil der HEV-Übertragungen und der chronisch verlaufenden transfusionsbedingten HEV-Infektionen zu verhindern. Selbst bei Ausschöpfung der maximalen Poolgröße von 96 Einzelspenden für die NAT-Testung mit einer angenommenen analytischen Testsensitivität von 20 IU HEV-RNA/ml würden aufgrund der nicht normalverteilten Viren in der Endpunktverdünnung ca. 50% der HEV-positiven Blutspenden mit einer Viruskonzentration von etwa 500 IU/ml nachgewiesen werden sowie etwa jede vierte positive Spende mit einer HEV-RNA-Konzentration von ca. 200 IU/ml.

In der Stufe 2 des PEI-Stufenplans vom 04. Juni 2018 wurden die pharmazeutischen Unternehmer zur Einführung der HEV-NAT gehört. In Auswertung dieser Anhörung kam es im November 2018 zu einer öffentlichen

Land	HEV-RNA-positive Blutspenden	Jahr	Referenz
Dänemark	1:2.331	2016	Harrithøj et al., 2016 ²⁰
Frankreich	1:2.218	2012–2013	Gallian et al., 2014 ²¹
Deutschland	1:1.241	2012	Vollmer et al., 2012 ²²
Irland	1:2.778	2016	Domanović et al., 2017 ¹⁷
Niederlande	1:726	2016	Hogema et al., 2016 ²³
Spanien	1:3.333	2014	Sauleda et al., 2015 ²⁴
Großbritannien	1:1.340–5.000	2016	Domanović et al., 2017 ¹⁷

Tabelle 2: Prävalenz von Hepatitis-E-Virus-RNA-positiven Blutspendern in europäischen Ländern

Anhörung zum HEV-Stufenplan im PEI. Hierbei wurden vor allem Aspekte der Testung aller Blutspenden versus einer selektiven Testung (Risikopatienten) diskutiert. Das Fazit der Diskussion war, dass die Mehrheit für die Einführung einer generellen HEV-NAT-Testung (Mindestsensitivität 2.000 IU/ml bezogen auf die Einzelspende) ist, insbesondere im Hinblick auf den zu erwartenden regulatorischen und organisatorischen Aufwand bei einer selektiven Testung. Des Weiteren sollten bei der Umsetzung des Stufenplans die Zeiten der Einführung der HEV-NAT für quarantänegelagertes Frischplasma und kryokonservierte Stammzellprodukte entsprechend angepasst werden. Am 05. Februar 2019 ist der Bescheid des PEI zur Anordnung der Testung von Blutspendern zur Verhinderung einer Übertragung von HEV

durch Blutkomponenten zur Transfusion und Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution den Zulassungs- bzw. Genehmigungsinhabern dieser Arzneimittel zugestellt worden.

Die für die HEV-NAT-Testung notwendigen technischen Informationen sind in den „Anforderungen an die Validierung bzw. den Routinebetrieb von Nukleinsäureamplifikationstechniken zum Nachweis von Nukleinsäuren im Spenderblut“ aufgenommen worden (www.pei.de/spendertestung). Das PEI beschäftigt sich derzeit in Kooperation mit der Untergruppe Look Back des Arbeitskreises Blut mit den Festlegungen der Wiederzulassung von Blutspendern sowie mit der Regelung des Rückverfolgungsverfahrens.

Die Autoren



Prof. Dr. Jörg Hofmann
Institut für Virologie
Charité Universitätsmedizin Berlin und
Labor Berlin Charité-Vivantes GmbH
Joerg.Hofmann@laborberlin.com



Dr. rer. nat. Michael Chudy
Fachgebietsleiter Molekulare Virologie
Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische
Arzneimittel
Michael.Chudy@pei.de

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