

Christoph Niederhauser¹, Martin Stolz¹

Hepatitis-B-Virus: Sicherheit von labilen Blutprodukten

Die Sicherheit der labilen Blutprodukte in Bezug auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) konnte in den letzten Jahrzehnten mit Hilfe von verschiedenen Massnahmen deutlich erhöht werden.

Die Einführung der Testung auf das Hepatitis-B-Antigen (HBsAg) im Jahr 1969 war ein ganz wichtiger Meilenstein bezüglich der Sicherheit von Blutprodukten. Doch auch andere Gründe haben dazu geführt, dass das Risiko für eine Hepatitis-B-Infektion durch Blutprodukte stetig abgenommen hat:

- Es wurden immer empfindlichere HBsAg-Tests entwickelt und auf den Markt gebracht. In einigen Ländern wurde zusätzlich zur HBsAg-Testung auch ein Anti-HBc-Screening eingeführt.
- Die Selektionskriterien für Spendende wurden verschärft.
- Die Einführung von Impfprogrammen gegen HBV verminderte die HBV-Grundbelastung in der Spenderpopulation.
- Mit der Nukleinsäure-Amplifikations-Technik (NAT) wurde erst kürzlich eine neue Option für die Testung von HBV in kleinen Minipools oder sogar in der Einzelspende eingeführt.

Die aufgeführten Massnahmen könnten theoretisch in allen Ländern eingeführt werden und so zu einer maximalen Sicherheit bezüglich HBV-Übertragung durch Blutprodukte führen. Ob und, falls ja, welche dieser Massnahmen aber eingeführt werden, hängt in den einzelnen Ländern und Regionen von der HBV-Prävalenz, der Zugänglichkeit entsprechender Technologien, den wirtschaftlichen Möglichkeiten, den soziokulturellen Umständen und der Verfügbarkeit von Spendenden ab. In der Folge wird kurz auf die einzelnen Massnahmen eingegangen, mit

Schwergewicht auf den labortechnischen Optionen.

Infektiöse Dosis

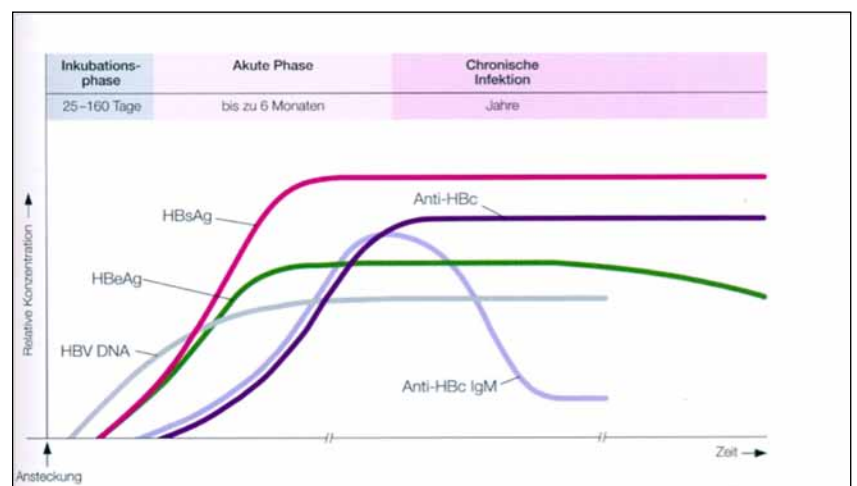
Die infektiöse Dosis ist ein ausserordentlich wichtiger Parameter, um die Wahrscheinlichkeit einer transfusionsbedingten Übertragung abschätzen zu können. In Experimenten mit Schimpansen wurde versucht, die minimale infektiöse Dosis von HBV zu eruieren. Wenn das Blut eines Schimpansen, welcher sich in der akuten Infektionsphase befand, einem HBV-naiven Schimpansen übertragen wurde, genügten 3 bis 10 Viren für eine Infektion. Befand sich der Affe, von dem das Blut stammte, in der chronischen Infektionsphase, waren ca. 100 bis 300 Hepatitis-B-Viren für eine Infektion eines transfundierten Tieres notwendig (Abbildung 1) [1].

HBsAg

Für den Nachweis von HBsAg sind empfindliche, technisch einfach handhabbare und auch finanziell erschwing-

liche Tests vorhanden. Daher war die HBsAg-Testung in den letzten 40 Jahren sehr wichtig – und ist es auch heute noch. Die Empfindlichkeit der HBsAg-Tests hat sich seit deren Einführung um mehr als das 100-Fache erhöht. Heute sind weltweit rund 40 verschiedene HBsAg-Tests verfügbar. Die besten haben eine Empfindlichkeit von ≤ 0.1 ng/ml; bei der Mehrheit der aktuell in der Routine eingesetzten Tests liegt die Empfindlichkeit allerdings bei > 1 ng/ml. Mit dem empfindlichsten HBsAg-Test können etwa 102–267 IU/ml HBV-DNA IU/ml (entspricht ca. 500–1300 Hepatitis-B-Viren pro ml) nachgewiesen werden [2, 3].

Vergleicht man die potentiell infektiösen Dosen mit der Empfindlichkeit der HBsAg-Tests, lässt sich unschwer erkennen, dass in allen Infektionsphasen trotz HBsAg-Testung eine HBV-Übertragung möglich ist. Auch bei modernsten HBsAg-Tests besteht ein diagnostisches Fenster von durchschnittlich 59 Tagen, bevor eine frische HBV-Infektion erfasst werden kann (Abbil-



¹ Dr. Christoph Niederhauser, Dr. Martin Stolz, Blutspendedienst SRK Bern

Abbildung 1: Infektionsverlauf Hepatitis B. Quelle: Klinischer Leitfaden Virushepatitis Prof. Dr. med. Wolfgang Jilg, Abbott.

dung 2). In der Konvaleszenzphase und der chronischen Phase können Individuen mit tiefen Viruslasten mit der HBsAg-Testung ebenfalls verpasst werden, da in der Regel nur sehr wenig oder kein nachweisbares HBsAg vorhanden ist. Ein weiterer Grund für die Möglichkeit des Versagens von HBsAg-Tests sind Mutationen, die zu Konformationsveränderungen inner- und ausserhalb der immunologischen Haupt-Regionen (MHR) des S-Oberflächenantigens führen [4, 5–10]. Dieses S-Anti-

Der Ansatz mit der zusätzlichen Anti-HBc-Testung kann nur in Ländern mit tiefen HBV-Prävalenzen angewendet werden. In Ländern mit mittleren oder höheren Prävalenzen wäre die Versorgung mit Blut nicht mehr zu gewährleisten. Auch in der Schweiz wurde basierend auf diversen Studien der Entschluss gefasst, Anti-HBc nicht einzuführen [20], da je nach Region 1,5–8 % der Spendewilligen hätten ausgeschlossen werden müssen. In den USA wurden seit den 1980er Jahren

willigen ausgeschlossen werden können. Der grosse Nachteil dieser Strategie ist aber der doch beträchtliche Verlust von ansonsten gesunden Spendenden.

NAT

Die NAT-Testung kann noch vorhandene Lücken in Bezug auf die Sicherheit weiter schliessen. Im Vergleich zur HBsAg-Testung kann das serologische Fenster weiter auf 15 bis 34 Tage verkürzt werden, und in der Regel werden auch HBV-Mutanten problemlos erkannt. Während der chronischen Phase, in der oftmals nur sehr geringe oder nicht nachweisbare HBsAg-Mengen vorhanden sind, kann mit einer hochempfindlichen NAT-Testung in vielen Fällen die HBV-DNA nachgewiesen werden. Das HBV-NAT-Screening wurde erstmals 1997 in Deutschland eingeführt. Bis ungefähr 2005 wurde dieses Verfahren in Minipoolgrössen von 96 oder 48 Spenden durchgeführt. Der Nachteil der Testung in diesen Minipoolgrössen war die relativ schlechte Empfindlichkeit.

Ab dem Jahr 2006 wurden durch Novartis Diagnostics (Procleix Ultrio Tigris) und Roche Diagnostics (MPX s201) neue NAT-Systeme eingeführt, die HIV-, HCV- und HBV-Testung im Triplex-Ansatz beinhalten. Dadurch wurde ein hochempfindliches Screening im Einzelspenden- (Tigris) oder Minipoolformat von 6 Spenden (s201) möglich. Da HBV zusammen mit HIV und HCV im Triplex-Ansatz untersucht wird, bewegten sich die finanziellen Folgen in einem erträglichen Rahmen. Das serologische Fenster konnte mit diesen hochempfindlichen Testsystemen von durchschnittlich 59 auf 15 bis 34 Tage verkürzt werden [23, 24] (Abbildung 2). Die Nachweisgrenze dieser beiden kommerziellen Systeme liegt bei 7.5 IU/ml (Procleix Ultrio Tigris; Format Einzeltestung) resp. 15 IU/ml (MPX s201; Format: Minipools à 6 Spenden); daher ist es wahrscheinlich, Individuen zu detektieren, die Anti-HBc-positiv und gleichzeitig HBsAg-negativ sind und die in der Regel sehr tiefe HBV-DNA-Titer haben [24, 25–27].

Der Blutspendedienst Bern hat im Sommer 2007 mit der HBV-Routine-testung im Einzelspendenformat begon-

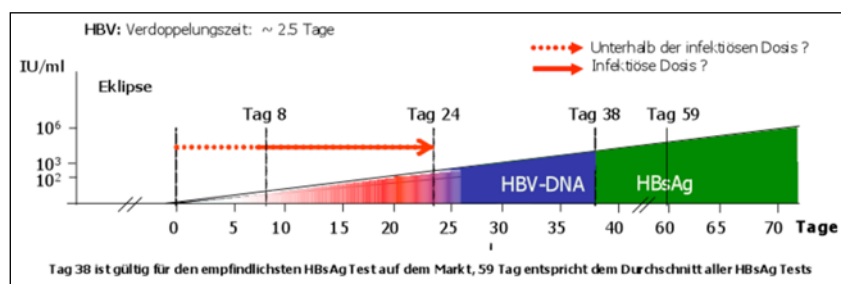


Abbildung 2: Diagnostisches Fenster HBV

gen stellt bei kommerziellen HBsAg-Tests das Hauptziel für die Antikörper dar. Verschiedentlich wurde von Mutationen berichtet, die zum Versagen der HBsAg-Testung führten und dadurch eine transfusionsbedingte Infektion ermöglichten [11, 12]. Es wird damit gerechnet, dass aufgrund von weitverbreiteten HBV-Impfungen solche Mutationen eher noch zunehmen werden und daher die HBsAg-Tests entsprechend häufiger angepasst werden müssen [13, 14].

Anti-HBc

Das Hepatitis-B-Virus wird in vielen Fällen nicht vollständig aus dem menschlichen Organismus eliminiert, sondern persistiert für Jahre oder sogar Jahrzehnte in der Leber oder anderen Geweben [15–17]. Anders als die HBsAg-Tests ist der Marker Anti-HBc ein Indiz für eine abgeheilte akute Hepatitis B oder das chronische Trägertum. In diesen Infektionsphasen ist das HBsAg in der Regel nicht mehr nachweisbar. Anti-HBc wurde in den 1980er Jahren in den USA, Japan und Frankreich als Surrogatmarker für die Non-A-/Non-B-Hepatitis erstmals eingesetzt und bis heute beibehalten [18, 19]. In den letzten Jahren wurde Anti-HBc in einigen Ländern, wie beispielsweise Deutschland, aus Sicherheitsgründen als zusätzlicher Test eingeführt.

rund 500 000 Spendewillige aufgrund von isolierten Anti-HBc-Befunden ausgeschlossen [21]. Eine weitere Tatsache erschwert die mögliche Einführung einer Anti-HBc-Testung zusätzlich: Die Tests, die für die Diagnostik und nicht für das Screening entwickelt worden sind, weisen verglichen mit anderen im Blutspendenscreening eingesetzten Markern eine relativ schlechte Spezifität auf.

Bei einem Anti-HBs-Titer von ≥ 100 mIE/ml wird generell akzeptiert, dass dieser eine schützende Wirkung hat, und zwar sowohl für die Empfänger von Blutprodukten als auch für den «infizierten» Spender selbst [22]. Daher könnte grundsätzlich die Ausschlussrate vermindert werden, indem zusätzlich noch auf Anti-HBs und HBV-DNA getestet würde. Individuen mit einem Anti-HBs-Titer von ≥ 100 mIE/ml und einer negativen NAT-Testung (Sensitivität ≤ 10 IU/ml resp. ca. 50 Viren/ml) können trotz positivem Anti-HBc zum Spenden zugelassen werden. In einem generellen Screening ist dieser Ansatz aber relativ aufwendig und wird daher kaum eingesetzt. Insgesamt gesehen führt eine Kombination von HBsAg- und Anti-HBc-Testung zu einer erhöhten Sicherheit von Blutprodukten, da ausser der akuten Phase auch ein chronisches Trägertum erfasst werden kann und diese Spende-



Rotkreuzstiftung Regionales Blutspendezentrum SRK St.Gallen

Das Regionale Blutspendezentrum St.Gallen (RBSZ SG) ist eine von 14 Stiftungen des Blutspendedienstes des Schweizerischen Roten Kreuzes (BSD SRK) und für die Versorgung der Ostschweiz mit labilen Blutprodukten verantwortlich. Der Betrieb verfügt über eine Betriebsbewilligung durch das Schweizerische Heilmittelinstitut und ist seit 2005 nach der Norm ISO/IEC 17025 durch die Schweizerische Akkreditierungsstelle (SAS) akkreditiert.

Neben seiner Kernaufgabe der Beschaffung, Verarbeitung und Testung von labilen Blutprodukten bietet das RBSZ SG weitere Dienstleistungen im Bereich der Transfusions- und Transplantationsmedizin an. Hierzu gehören die Blutgruppen- und Antikörper-differenzierungen für Patienten, die therapeutische Hämapherese, die HLA-Typisierung der hämato-/onkologischen und der nephrologischen Patienten, die Beratung in transfusionsmedizinischen Fragen, die Herstellung von Blutstammzellen nach internationalen Vorgaben (Akkreditierung nach JACIE) sowie die Mithilfe bei der Schweiz weiten Rekrutierung von Blutstammzellspendern.

Zur Ergänzung unseres ärztlichen Teams suchen wir per sofort oder nach Vereinbarung eine/n

Spezialärztin/-arzt für Hämatologie FMH/ FAMH mit transfusionsmedizinischer Erfahrung

oder eine/n

Fachärztin/-arzt für Transfusionsmedizin

Ihr Verantwortungsbereich und Ihre Hauptaufgaben

Sie nehmen Teil an den Funktionen Tagesarzt, Spendearzt und vertreten die Fachtechnisch Verantwortliche Person sowie die Laborleitung während deren Abwesenheit. Sie unterstützen und fördern die Qualität der Dienstleistungen unserer Institution in Zusammenarbeit mit den Teilbereichsleiterinnen. Projekte leiten Sie eigenverantwortlich und beteiligen sich aktiv an der kontinuierlichen Aus- und Weiterbildung der Mitarbeitenden.

Ihre Qualifikationen

Sie sind Facharzt für Transfusionsmedizin oder verfügen über entsprechende Kompetenznachweise. Dank Ihrer beruflichen Erfahrung betreuen Sie den transfusionsmedizinischen Konsiliardienst eigenverantwortlich und sind in der Lage, die Leiterinnen der Teilbereiche fachtechnisch und in Aspekten der Qualitätssicherung zu unterstützen.

Unser Angebot

Wir bieten Ihnen die Möglichkeit der Mitarbeit in einer Einrichtung, die allen Anforderungen eines modernen Transfusionszentrums entspricht. Eine Entlohnung in Anlehnung an die Richtlinien des Kantons St.Gallen, gute Sozialleistungen, geregelte Arbeitszeiten sowie eine attraktive Arbeitsumgebung. Sie treffen auf ein motiviertes gut aufeinander eingespieltes Team und werden sorgfältig in ihren Aufgabenbereich eingearbeitet. Wir sind an einer dauerhaften Zusammenarbeit interessiert und bei Eignung ist die Übernahme als Oberärztin/-arzt möglich.

Für eine erste Kontaktaufnahme steht Ihnen die Geschäftsführerin, Dr. med. Jutta Thierbach (jutta.thierbach@kssg.ch, Telefon +41+71 494 2856), gerne zur Verfügung.

Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte an Herrn Frank Stähli, Leiter Personaldienst, Regionales Blutspendezentrum SRK, Rorschacherstr. 95, CH 9007 St.Gallen.

nen. Basierend auf den erarbeiteten Daten wurde die HBV-NAT-Testung in der Schweiz ab September 2009 vom Blutspendedienst SRK Schweiz als obligatorisch erklärt. Die Schweiz ist aktuell das einzige Land, das analog zu HIV und HCV auch für HBV eine minimale Nachweisgrenze festgesetzt hat. Diese liegt momentan bei 25 IU/ml [26]. Seit der Einführung dieser hochempfindlichen NAT-Systeme wurden mehrfach Blutprodukte von Spendenden entdeckt, die HBsAg-negativ, aber HBV-DNA-positiv waren; so konnten mögliche transfusionsbedingte Übertragungen vermieden werden [26, 28–34]. Auch schweizweit wurden seit der Einführung der HBV-NAT insgesamt schon 12 Fälle entdeckt, die potentiell infektiös waren, mit der HBsAg-Testung aber verpasst wurden. In zwei Fällen befanden sich die Spendenden in der akuten Infektionsphase, bei den restlichen zehn Fällen befanden sich diese in der postakuten oder chronischen Phase und waren daher auch Anti-HBc positiv.

Mit Hilfe der vorliegenden Daten kann die Häufigkeit sogenannter NAT-yields (HBV-DNA-positiv, aber HBsAg-negativ) berechnet werden. Für Länder mit tiefen HBV-Prävalenzen liegen die NAT-yields bei 1:4000 bis 1:730000 [26, 27, 35–44], für diejenigen mit mittleren HBV-Prävalenzen bei 1:4000 bis 1:51987 [45–50] und bei solchen mit hohen Prävalenzen zwischen 1:186 und 1:5200 [30, 51–59]. Für die Schweiz liegt dieser Wert bei 1:70000 [26].

Restrisiko

Das theoretisch berechnete Restrisiko gibt uns ein «Gefühl» bezüglich einer möglichen Übertragungsfrequenz eines bestimmten Virus durch Blutprodukte. Die Berechnung ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Massgebend ist die Inzidenz des Virus, das noch vorhandene durchschnittliche diagnostische Fenster, das seinerseits in einem starken Bezug zum eingesetzten Testsystem steht, und das durchschnittliche Intervall zwischen zwei Spenden. Bezüglich HBV lag dieses Restrisiko in der Schweiz in den Jahren 2007 bis 2009, als nur auf HBsAg gescreent wurde, bei ca. 1:150000. Mit der flächendeckenden Einführung der

hochempfindlichen HBV-NAT (Einzelspenden oder im Minipool à 6 Spenden) sank dieses Restrisiko auf ca. 1:600000.

Fazit

Vor dem Jahr 1970 wurden ca. 6% der mehrfach transfundierten Patienten durch Blutprodukte mit Hepatitis B infiziert. Während der letzten 40 Jahre konnte dieses Risiko mit Hilfe von verschiedenen Massnahmen massiv vermindert werden, so dass heute in der Schweiz nur noch ein theoretisch vorhandenes Restrisiko von 1:600000 besteht. Auch in Zukunft wird es nie ein Nullrisiko geben. Daher ist in wenigen Ausnahmefällen mit transfusionsbedingten HBV-Infektionen zu rechnen. Falls zukünftig zusätzliche Massnahmen für die Erhöhung der Sicherheit ergriffen werden sollten, müssten diese zwingend auch aus gesundheitsökonomischer Sicht bewertet werden.

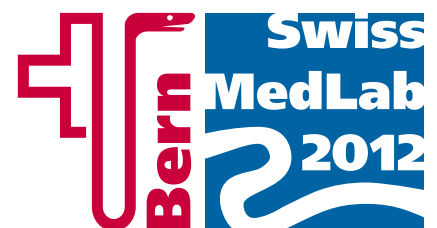
Korrespondenz:

Christoph Niederhauser
Blutspendedienst SRK Bern
Murtenstrasse 133
3008 Bern
Tel. 031 384 23 04
Fax 031 384 23 01
E-Mail christoph.niederhauser@bsd-be.ch

Weitere Informationen

Die **Referenzliste** zu diesem Artikel finden Sie auf www.sulm.ch/d/pipette/archiv → Nr. 06/2011.

Weiterführende Informationen und Literaturverweise finden Sie unter: <http://www.dovepress.com/reducing-the-risk-of-hepatitis-b-virus-transfusion-transmitted-infecti-peer-review-article-JBM>



Kongress und Fachmesse der Labormedizin
Congrès et foire de médecine de laboratoire
12.–14. Juni 2012 | Bern | www.swissmedlab.ch