



INHALT

- West-Nil-Virus in Österreich
- Virussicherheit von Blutprodukten – Update 2015
- Virusepidemiologie

Stechmückenzucht am Institut de Biologie Moleculaire et Cellulaire (IBMC), Strasbourg

West-Nil-Virus: Infektionen in Österreich 2015

Christof Jungbauer und Wolfgang R. Mayr

Mit bislang sieben Infektionen in der Saison 2015 gehört Ostösterreich zu den derzeit vom West-Nil-Virus am stärksten betroffenen Regionen Europas. Aber welche Auswirkungen hat das auf das Gesundheitssystem und die Transfusionsmedizin in Österreich?

Wegen der West-Nil-Virus(WNV)-Endemien in den Jahren 2012 und 2013 in den an Österreich angrenzenden Gebieten der Nachbarländer Ungarn und Tschechien hatte das Österreichische Rote Kreuz 2014 begonnen, die ostösterreichischen Blutspenden auf West-Nil-Virus-Nukleinsäure zu testen.

2014 wurde unter rund 70.000 untersuchten

Fortsetzung auf S. 2



KOMMENTAR WOLFGANG R. MAYR

INFEKTIONSSICHERHEIT IM FOKUS

Aus aktuellem Anlass, nämlich der raschen globalen Ausbreitung der West-Nil-Viren (WNV) im letzten Jahrzehnt sowie angesichts etlicher anderer relevanter Epidemien sind in jüngster Zeit die „Emerging Infectious Diseases“ wieder stärker in den Brennpunkt des öffentlichen Gesundheitswesens gerückt – insbesondere auch in Bezug auf die Sicherheit der Blutprodukte.

Gerade bei WNV hat sich aber auch gezeigt, wie effizient durch die rasche Einführung der

WNV-Nukleinsäuretestung aller Blutspenden aus den betroffenen Gebieten das Problem in den Griff bekommen wurde und mögliche Übertragungen durch Blutprodukte verhindert werden konnten.

Die Infektionssicherheit der Blutprodukte ist heute dank des Zusammenwirkens aller Tests und Maßnahmen so hoch wie noch nie.

Wir nehmen diese Entwicklungen zum Anlass, den Schwerpunkt dieser Ausgabe von blut.at dem Thema der Infektionssicherheit von Blutprodukten zu widmen.



ÖSTERREICHISCHES
ROTES KREUZ

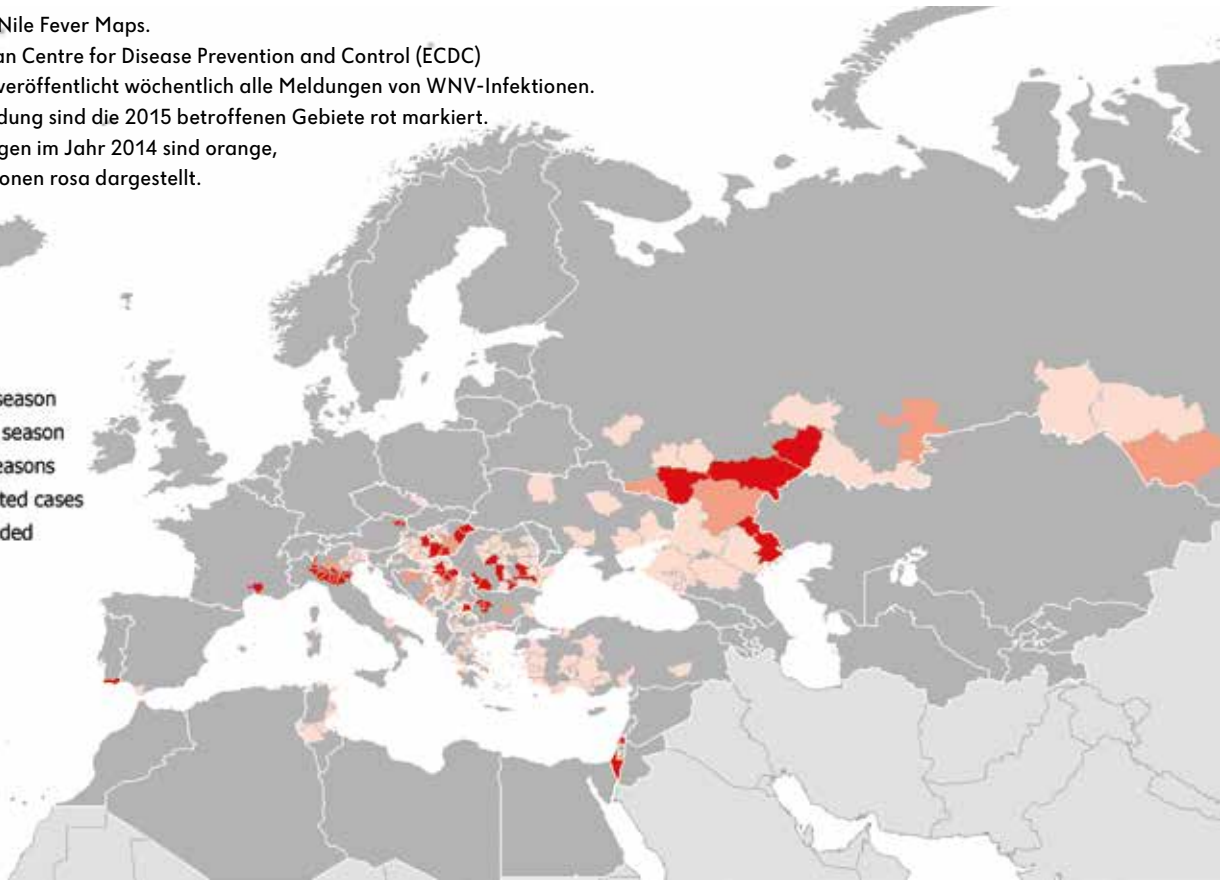
Aus Liebe zum Menschen.

ECDC West Nile Fever Maps.

Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) erfasst und veröffentlicht wöchentlich alle Meldungen von WNV-Infektionen.

In der Abbildung sind die 2015 betroffenen Gebiete rot markiert.

Übertragungen im Jahr 2014 sind orange, frühere Saisonen rosa dargestellt.



Spendern eine einzige WNV-Virämie gefunden. Die betroffene Spenderin war asymptomatisch, eine autochthone Ansteckung im Großraum Wien sehr wahrscheinlich.

2015 wurden im Zuge des Spender-screensings fünf WNV-Virämien gefunden. Die Spender waren teils asymptomatisch, teils litten sie unter milden grippeartigen Symptomen oder Virus-exanthenen.

Bei einer Angehörigen eines betroffenen Spenders, die die typischen Symptome beschrieben hatte, wurde

ebenfalls eine WNV-Infektion festgestellt.

Ein einziger weiterer Fall wurde nicht durch den Blutspendedienst, sondern klinisch, aufgrund der neurologischen Symptomatik, entdeckt.

Im internationalen Fokus

Das WNV kam international in den Fokus der Gesundheitsbehörden, als es Ende der 1990er-Jahre, nach vielen Jahrzehnten sporadischer und eher begrenzter Endemien, auch an die nord-amerikanische Ostküste eingetragen wurde. Von dort breitete es sich rasch bis zur Westküste aus.

Es verursachte innerhalb eines Jahrzehnts Zigtausende Erkrankungen und Tausende Todesfälle.

Klinische Verläufe

WNV-Infektionen verlaufen in etwa 80 Prozent der Fälle inapparent.

Bei 20 Prozent der Patienten kommt es zu fieberhaften Verläufen (West-Nil-Fieber, WNF) mit Symptomen wie Fieber, Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Myalgien oder Virusexanthem in

unterschiedlicher Kombination und unterschiedlichen Schweregraden.

Bei weniger als einem Prozent der Betroffenen treten neurologische Symptome auf („West Nile Neuroinvasive Disease“, WNND).

West-Nil-Viren gehören zur Gruppe der Arbo („arthropod-borne“)-Viren. Sie werden über verschiedene Stechmückenarten, in Europa vornehmlich *Culex pipiens* und *Culex molestus*, übertragen.

Die primären Wirte für die Virusvermehrung sind Vögel, bei denen die Virämiedauer relativ lang ist. Pferde und Menschen sind eher als akzidentielle Wirte zu sehen.

Globale Verbreitung

Das WNV wurde 1937 erstmals bei einer febrilen Patientin im West-Nil-Gebiet Ugandas beschrieben. Die Virusisolierung gelang 1951 in Ägypten. In dieser Region kam es während der folgenden Jahrzehnte immer wieder zu WNV-Endemien.

Heute ist das Virus in weiten Teilen Afrikas, im Mittleren Osten, in Asien,

IMPRESSUM

Eigentümer, Herausgeber und Verleger: Kommission Blutspendewesen des ÖRK, Tel.: 01/589 00-205, Fax: DW 219. Für den Inhalt verantwortlich: em. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang R. Mayr. Redaktion: Thomas Aistleitner (Leitung), Dr. Christof Jungbauer, Dr. Eva Menichetti. Layout & Satz: Mag. Andrea Chadt. Fotos: Dung Vo Trung/Science Photo Library/picturedesk.com: S. 1; ECDC 2015: S. 2; Nadja Meister: S. 1, S. 3(2), S. 8(2); Jef Meul/Minden Pictures/picturedesk.com: S. 3; Media for Medical/ChromOrange/picturedesk.com: S. 3; Hourfar/DRK: S. 4; ÖRK/Magazinwerkstatt/Thomas Holly Kellner: S. 5; DRK: S. 7(5). Bildredaktion: Mona Saleh. Lektorat: Mag. Sabine Wawerda. Produktion: Wortbild GmbH, 1010 Wien. ZVR-Nr.: 432857691. Namentlich gezeichnete Beiträge geben die Meinung des Autors wieder. Auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Personenbegriffe wird verzichtet. Gemeint sind im Zweifel beide Geschlechter.



Stechmücke *Culex pipiens*, eine in Westeuropa häufige Überträgerin von WNV

Europa und Amerika verbreitet. In Europa wurde das WNV erstmals 1958 in Albanien, 1963 in Südfrankreich im Rhône-Delta und 1964 im russischen Wolga-Delta, in den 1970er- bis 1990er-Jahren weiters auch in Portugal, der Slowakei, Moldawien, der Ukraine, in Ungarn, Rumänien, Tschechien und Italien nachgewiesen.

1996/97 gab es einen Ausbruch in Rumänien mit mehr als 500 klinischen Fällen und einer ungewöhnlich hohen Mortalitätsrate von rund zehn Prozent.

Amerika beziehungsweise die USA war die längste Zeit nicht von WNV betroffen. Allerdings kam es ab 1999 zu einer massiven WNV-Epidemie mit mehr als 41.000 Infektionen in den USA und rund 1700 WNV-assoziierten Todesfällen.

Saisonale Übertragungen

WNV wird durch Stechmücken als Vektoren übertragen. Während in den wärmeren Klimazonen (Israel, Südstaaten der USA etc.) die Stechmücken ganzjährig aktiv sind, folgt die Übertragung in gemäßigten Klimazonen einem saisonalen Muster: Erste Transmissionen treten meist im Juli auf, sie lassen ab September deutlich nach. Ab Ende Oktober wird das Klima zu kalt für die Aktivität der Mücken und damit auch für weitere Übertragungen.

WNV und Blutspendewesen

Den Blutspendediensten stehen zwei Möglichkeiten offen, mit Spendern zu

verfahren, die aus betroffenen Gebieten stammen oder sich dort aufgehalten haben: Erstens können Spender, die sich innerhalb der letzten 28 Tage in WNV-Endemiegebieten aufgehalten haben, für die Dauer von 28 Tagen von der Blutspende rückgestellt werden.

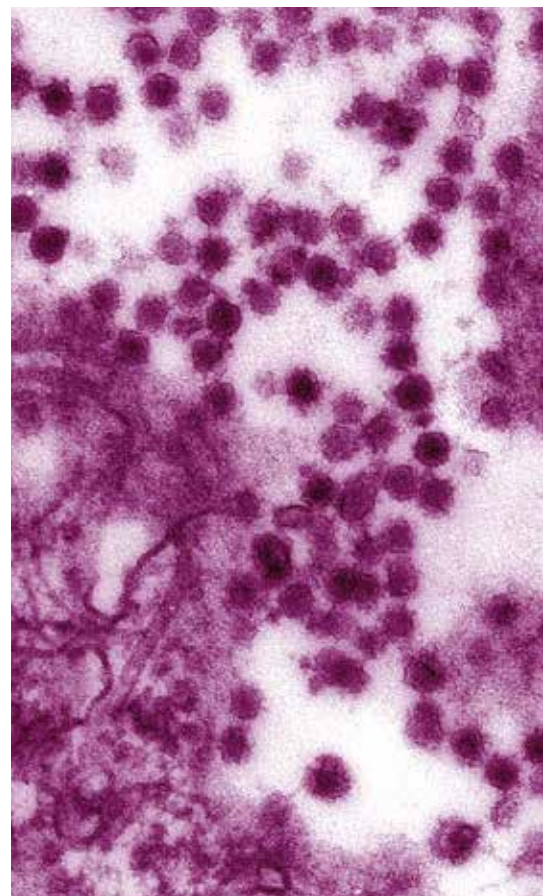
Zweitens können die betroffenen Spender alternativ auf WNV-Virusnukleinsäure untersucht werden. Dies wird zurzeit bei allen Blutspenden in den betroffenen Regionen Ostösterreichs durchgeführt.

Die Antikörperdiagnostik ist aufgrund der kurzen Virämiedauer beim WNV für das Spenderscreening nicht geeignet.

WNV und Gesundheitswesen

Angesichts der – durch das Blutspenderscreening entdeckten – WNV-Virämierate von 1 in 10.000 wurde ersichtlich, dass Österreich in der Saison 2015 zu den europäischen Ländern mit höherer WNV-Prävalenz zählt. Allerdings steht dieser doch hohen Prävalenz nur ein einziger Fall mit neuroinvasiver Erkrankung gegenüber.

Wenn man dies mit der autochthonen FSME-Prävalenz (das FSME-Virus ist ebenso ein Arbo- bzw. Flavivirus und verursacht jährlich rund 50 bis 100 neuroinvasive Erkrankungen, bei etwa einem FSME-assoziierten Todesfall pro Jahr) oder den jährlich etwa 1000 Influenza-assoziierten Todesfällen in Verhältnis setzt, ergibt sich, dass die WNV-Infektion – im Vergleich zur langjährigen Prävalenz anderer



West-Nil-Virus: Umhülltes RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae. Primäre Wirte der Virusvermehrung sind Vögel

Infektionskrankheiten – keinen Grund zu besonderer Besorgnis gibt. ■

ZUR PERSON

DR. CHRISTOF JUNGBAUER

ist stv. medizinischer Leiter der Blutspendezentrale für Wien, NÖ und Burgenland.



UNIV.-PROF. DR. DR. H. C. WOLFGANG R. MAYR

ist emeritierter Vorstand der Wiener Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin. Er ist Berater der Blutspendezentrale des Österreichischen Roten Kreuzes und war bis 2011 Editor-in-Chief von „Vox Sanguinis“.



Virusnukleinsäuretestung (NAT) von Blutspenden:
Extraktionsautomat Zelos x100 PCR des DRK-
Blutspendedienstes Baden-Württemberg-Hessen



Virussicherheit

von Blutprodukten – ein Update 2015

Markus M. Müller, Kai Hourfar, Walid Sireis, Erhard Seifried und Michael Schmidt

Abstract

Die Vermeidung transfusionsbedingter Virusinfektionen ist ein wesentliches Ziel der Transfusionsmedizin.

Neben einer sorgfältigen Spenderbefragung nach möglichen Infektionsrisiken haben die Entwicklung von kombinierten diagnostischen Antigen-/Antikörper-Assays (Assays der vierten Generation) sowie die Aufnahme der Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Untersuchungen ins Spenderscreening dazu beigetragen, das diagnostische Fenster auf ein Minimum zu reduzieren.

HIV-1 (HUMANES IMMUNDEFIZIENZVIRUS 1)

Aufgrund von genetischen Veränderungen im HI-Virus kam es von 2004 bis heute in Deutschland zu insgesamt zwei HIV-1-Übertragungen durch Blutprodukte. Daher wurde von der Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), ab 2015 ein Screening in zwei verschiedenen Genomabschnitten verbindlich vorgeschrieben. Im Blutspendedienst Baden-Württemberg/Hessen wurde diese Maßnahme bereits 2011 umgesetzt. Im Zeitraum zwischen 2011 und 2014 konnten drei Spenden mit Mutationen im 5'LTR-Bereich beobachtet werden. Das Mutationsrisiko ist gegenwärtig dreimal so hoch wie das Risiko, dass sich ein HIV-1-infizierter Spender im diagnostischen Fenster befindet. Somit ist die im Stufen-

plan des PEI eingeforderte Maßnahme des „dual targeting“ für HIV-1 geeignet, die Sicherheit der Blutprodukte in Bezug auf HIV-1-Übertragungen deutlich zu erhöhen.

HEPATITIS-VIREN

In den letzten Jahren wurden mehrfach Übertragungen von Hepatitis-E-Viren (HEV) durch Blutprodukte beschrieben. Eine orientierende Studie an Blutspendern aus Hessen ergab eine Inzidenz von ca. 1 in 2000. Damit übersteigt die Rate an HEV-RNA-positiven Spendern aktuell die Inzidenzrate für andere transfusionsmedizinisch relevante Viren wie Hepatitis C (HCV) oder HIV-1 um das 500- bis 1000-Fache.

Eine Einführung eines Hepatitis-E-Spenderscreenings wird derzeit jedoch in Deutschland kontrovers diskutiert, da weiterhin vor allem durch Verzehr von Schweinefleisch ein hohes nutritives Risiko besteht.

WEST-NIL-VIRUS (WNV)

Nachdem es in den USA von 1999 bis 2003 zu einer epidemischen Ausbreitung des WNV sowohl im Tierreich (Vögel, Pferde) als auch beim Menschen gekommen war, wurde im Jahr 2003 von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) ein generelles Spenderscreening mithilfe von Nukleinsäure-Amplifikations-Technologien (NAT) verbindlich

vorgeschrieben. Nun mehren sich auch in Europa Fälle von WNV-Infektionen.

Im vergangenen Jahr wurde während der Sommermonate ein Spenderscreening im Österreichischen Roten Kreuz (Blutspendezentrale Wien) eingeführt. Dabei konnte eine Spenderin aus Wien als mit WNV infiziert detektiert werden.

Bei Fortsetzung des WNV-Screenings in diesem Jahr konnten in den Monaten Juli und August insgesamt sieben bestätigt positive WNV-Infektionen nachgewiesen werden. Eine Ausbreitung der WNV-Infektion wird somit wahrscheinlicher. Dies führt auch in Deutschland zur Diskussion über die Einführung eines WNV-Screenings im kommenden Jahr.

Einleitung

Die Sicherheit von Blutprodukten rückte in den 1980er-Jahren insbesondere durch den HIV-Skandal in den Fokus der Transfusionsmedizin.^{1,2} Neben einer Reihe von Maßnahmen wie der sorgfältigen Spenderselektion und der Einführung eines freiwilligen Spenderselbstausschlusses konnten gerade die Screeningmethoden dazu beitragen, dass das Restinfektionsrisiko für HIV gegenwärtig nur noch 1 in 4,3 Millionen Produkten beträgt.³

Dass das Restinfektionsrisiko so niedrig ist, wird dadurch ermöglicht, dass alle Spenderproben sowohl durch serologische Parameter (Anti-HIV-Antikörper und p24-Antigen) als auch mittels genomischen Nachweises mithilfe der Realtime-PCR auf die Anwesenheit von HIV-1 untersucht werden.⁴

Das Institut Frankfurt des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg/Hessen war eines der ersten Institute für Transfusionsmedizin weltweit, die ein solches Spenderscreening für alle Blutprodukte mit einer eigens entwickelten HIV-1- und HCV-PCR in die Routine einführten.⁵

In den Jahren 1999 (HCV) und 2004 (HIV-1) wurde dieses Verfahren dann von der deutschen Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), für alle Blutspenden verpflichtend vorgeschrieben. Nach Einführung der Realtime-Minipool-PCR in das Spenderscreening 1999 konnte bei HCV bis heute nur eine transfusionsbedingte Übertragung im Jahr 2004 beobachtet werden.⁶

SICHERHEIT DER BLUTPRODUKTE IN BEZUG AUF HIV-1-INFEKTIONEN

Demgegenüber kam es bei HIV-1 im Jahr 2007 und auch im Jahr 2010 zu je einer Übertragung durch eine Transfusion von mit HIV-1 kontaminierten Erythrozytenkonzentraten.^{7,8} Die Aufarbeitung der Übertragungsfälle ergab, dass Mutationen im Bereich der Primer-Sondenbindungsstellen für die falsch negativen Testresultate verantwortlich waren.

Im Jahr 2010 wurde eine Häufung von HIV-1-Isolaten in Deutschland bei Blutspendern beobachtet, die Mutationen und Deletionen in hochkonservierten Genombereichen auf-

wiesen.^{7,9,10} Als Konsequenz des gehäuferten Auftretens von Modifikationen in den für NAT-Nachweisverfahren essenziellen Genombereichen hat die Bundesoberbehörde PEI einen Stufenplan initiiert, der seit Anfang des Jahres 2015 eine Amplifikation in zwei Regionen der HI-Viren vorschreibt.¹¹

Der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg/Hessen hat bereits unmittelbar nach Bekanntwerden der neuen HIV-1-Isolate im Rahmen einer Pilotstudie die „Dual target“-Strategie umgesetzt und ab dem Jahr 2010 alle Blutspenden auf HI-Virus-RNA sowohl im 5'LTR-Bereich als auch in der Gag-Region untersucht. Diese schnelle Umsetzung des PEI-Stufenplans hat sich ausgezahlt, da im Jahr 2012 drei Spender identifiziert wurden, bei denen ein positives Testergebnis nur in der neu eingeführten HIV-1-gag-PCR erzielt werden konnte.

Die Sequenzierung, die zusammen mit Prof. Eberle und Prof. Gürtler am Pettenkofer-Institut der LMU München durchgeführt wurde, ergab in einem der beschriebenen Fälle eine Deletion von 24 Basenpaaren im Sondenbindungsbereich der 5'LTR-PCR.

Eine Auswertung von mehr als 5,4 Millionen Spenderuntersuchungen zwischen 2011 und 2014 ergab ein dreimal höheres Risiko für das Auftreten von Mutationen

im Primer-Sondenbereich gegenüber dem Risiko einer Spende in der Präserokonversionsphase („Fensterphase“).

Alle HIV-1-Übertragungen durch Blutprodukte in Deutschland seit 1998 gehen ursächlich auf Mutationen im Primer-Sondenbereich zurück und hätten somit mit einer „Dual target“-Screeningstrategie vermieden werden können. Die Maßnahme der Bundesoberbehörde in Deutschland ist somit zumindest für ein Land mit einer geringen Inzidenz wissenschaftlich nachvollziehbar und gut begründbar. Eine zusätzliche Diskussion zur Reduktion der Minipoolgröße besteht derzeit in Deutschland nicht.

SICHERHEIT DER BLUTPRODUKTE IN BEZUG AUF WEST-NIL-VIRUS(WNV)- INFEKTIONEN

Neben den bekannten transfusionsmedizinisch relevanten viralen Pathogenen (HAV, HBV, HCV, HIV-1, HIV-2, Parvovirus B19^{12,13}) haben in den letzten Jahren vor allem das West-Nil-Virus (WNV) sowie das Hepatitis-E-Virus eine neue Bedeutung in der Transfusionsmedizin erlangt.

Beim West-Nil-Virus (WNV) handelt es sich um ein seit 1937 bekanntes Einzelstrang-RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae, das sowohl in tropischen als auch in gemäßigten Regionen vorkommt.¹⁴⁻¹⁷ In den Jahren 1999 bis 2003 kam es zu einer epidemischen Ausbreitung in den USA von der Ost- zur Westküste, weshalb die Food and Drug Administration (FDA) seit dem Jahr 2003 eine Testung aller Blutspenden mit einer WNV-PCR vorschreibt.¹⁸⁻²¹

Die besondere Herausforderung im Zusammenhang mit dem WNV besteht darin, dass die Viruskonzentration in der



virämischen asymptomatischen Phase sehr gering ist, sodass ein Screening in Minipools von 96 Proben nicht zu empfehlen ist. Ein Screening im 96er-Minipool würde dazu führen, dass infektiöse Spender nur in der Fensterphase von 3,5 bis ca. 7,5 Tagen nach einer Infektion detektiert werden können (diagnostische Phase nur ca. 4 Tage). Bei einer Einzelprobentestung verlängert sich die diagnostische Phase auf einen Zeitraum von 2 bis zu 11 Tagen nach einer Infektion. Zu diesem späten Zeitpunkt sind in der Regel bereits neutralisierende Antikörper vorhanden.

Vom WNV sind zurzeit fünf Stämme (lineages) bekannt.^{22,23} Während in den USA überwiegend Stamm 1 (lineage 1) vorkommt, hat in Europa Stamm 2 die größte klinische Bedeutung.^{24,25} WNV-Erkrankungen kommen in Europa vor allem in Ländern der Russischen Föderation, Ungarn und Italien vor.

Im Jahr 2014 sind insgesamt 193 WNV-Infektionen an das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), das Europäische Zentrum für Erkrankungsprävention und Kontrolle, gemeldet worden. In Deutschland werden Blutspender, welche im Spenderfragebogen angeben, sich in einem WNV-Risikogebiet aufgehalten zu haben, nach ihrer Rückkehr für 28 Tage vom Blutspenden ausgeschlossen.

Aufgrund der großen räumlichen Nähe zu Ungarn, Norditalien und Kroatien hat die ÖRK-Blutspendezentrale für Wien, Niederösterreich und Burgenland beschlossen, im Jahr 2014 von Juli bis November ein WNV-PCR-Screening in einem 24er-Minipool durchzuführen. Die analytische Sensitivität des Verfahrens entspricht dabei den Vorgaben des Paul-Ehrlich-Instituts von 250 Kopien/ml bezogen auf die Einzelspende. Im August 2014 wurde eine asymptomatische, mit WNV infizierte Blutspenderin mit der Minipool-PCR identifiziert, somit konnten maximal drei potenzielle WNV-Infektionen (bei drei hergestellten Blutprodukten pro Vollblutspende) verhindert werden.

Im Jahr 2015 wurde ab Mai erneut ein WNV-PCR-Screening im ÖRK Wien durchgeführt, mit dem Ergebnis, dass im Juli/August insgesamt fünf WNV-PCR-positive Spender identifiziert werden konnten. Zum Teil waren die Spender vollkommen asymptomatisch oder hatten lediglich sehr geringe klinische Symptome. Bei einer Angehörigen eines betroffenen Spenders, die zeitgleich über eine entsprechende klinische Symptomatik geklagt hatte, konnte ebenfalls eine WNV-Infektion nachgewiesen werden.

Die Zunahme der WNV-Infektionen in Österreich zeigt, dass es zu einer Ausbreitung des Virus kommt. Eine weitere Ausbreitung auch in angrenzende Länder in den kommenden Jahren kann somit nicht ausgeschlossen werden, sodass die derzeit wirkungsvolle Rückstellung von Spendern, bei denen ein WNV-Infektions-Risiko besteht, möglicherweise schnell an ihre Grenzen stößt und dann als mögliche Alternative die Einführung einer WNV-PCR-Testung verbleibt.

SICHERHEIT DER BLUTPRODUKTE IN BEZUG AUF HEPATITIS-E-VIRUS-INFEKTIONEN

In den letzten Jahren haben sich Meldungen über transfusionsbedingte Übertragungen von Hepatitis-E-Viren (HEV) durch Blutprodukte gehäuft.²⁶⁻²⁹ Das Hepatitis-E-Virus gehört zur Familie der Caliciviridae und ist ein nicht umhülltes Ein-

zelstrang-RNA-Virus mit einem Durchmesser von 32–34 nm. Die Inkubationszeit bei einer Hepatitis-E-Erkrankung beträgt 30 bis 40 Tage. Ähnlich einer Hepatitis-A-Virusinfektion verlaufen die meisten Infektionen asymptomatisch. Die Sterblichkeit liegt jedoch zwischen 0,5% und 4%. Fatale Infektionen werden vor allem in der Schwangerschaft beobachtet.^{30,31}

Dabei ist erkennbar, dass sich das Virus global verbreitet hat und somit eine große transfusionsmedizinische Relevanz haben könnte. Die Inzidenz wird in verschiedenen Publikationen mit einem Wert zwischen 1 in 4525 und 0 in 51.075 angegeben.³² Untersuchungen zur HEV-Inzidenz im DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg/Hessen in den Jahren 2012 bis 2014 zeigen eine Inzidenzrate zwischen 1 in 1760 und 1 in 3050.

Damit liegt die Inzidenzrate um den Faktor 1000 höher als bei HIV-1 oder HCV. In einer 2014 publizierten Studie von P. E. Hewitt wurden in der Zeit vom 8.10.2012 bis 30.9.2013 insgesamt 225.000 Blutspender auf HEV-RNA und Anti-HEV-Antikörper untersucht. Bei 79 Spendern konnte eine HEV-Virämie mit dem Genotyp 3 nachgewiesen werden.³³ Rückverfolgungsuntersuchungen („Look back“-Untersuchungen) bei 43 Empfängern ergaben in 18 Fällen den Nachweis einer transfusionsbedingten HEV-Übertragung.²⁷ Davon entwickelten 10 Patienten eine prolongiert persistierende Hepatitis-E-Infektion.

Der Hauptinfektionsweg besteht durch die Aufnahme von infizierten Nahrungsmitteln (z. B. Schweineleber). Dennoch ist interessant, dass die räumliche Verteilung der in Hessen mit HEV infizierten Spender vor allem mit den bevölkerungsstarken Regionen korreliert und gerade nicht mit den ländlichen Gebieten.

Da es sich beim Hepatitis-E-Virus um ein nicht umhülltes Virus handelt, ist eine Pathogeninaktivierung (PI), z. B. mit S59-Psoraleen oder Riboflavin, schwierig. Erste Ergebnisse mit dem Theraflex-Verfahren (UVC) zeigen bei einem ebenfalls nicht umhüllten Modellvirus (Hepatitis-A-Virus) eine Inaktivierungskapazität von ca. vier Log-Stufen. Dies würde in 24 von 34 in unserem Blutspendedienst detektierten HEV-positiven Proben zu einer kompletten Inaktivierung führen.

Jedoch wurden auch Spender mit Viruskonzentrationen von bis zu $7,6 \times 10^6$ IU/ml identifiziert. HEV-spezifische Antikörper ließen sich nur in neun von 34 Fällen nachweisen. Basierend auf dem größeren Risiko einer nutritiven Infektion gibt es derzeit vom Arbeitskreis Blut keine Empfehlung, ein generelles Spenderscreening auf HEV einzuführen.

Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Inaktivierung existieren jedoch konkrete Anfragen seitens der Plasmaindustrie, ein Screening auf HEV mit einer moderaten analytischen Sensitivität von 300.000 IU/ml (95% LOD) durchzuführen. Dies würde dem Blutspendedienst ein Screening im 96er-Pool ermöglichen.

Die Sicherheit der Blutprodukte steht somit in einem ständigen Wettstreit, in welchem bestehende diagnostische Nachweisverfahren stets an sich ändernde Pathogene und Umweltbedingungen angepasst werden müssen, um die Sicherheit auf einem konstant hohen Niveau zu garantieren bzw. weiter auszubauen. Auf der anderen Seite bekommen neue bzw. wieder neu auftretende Pathogene wie HEV plötzlich eine transfusionsmedizinische Bedeutung, auch weil sie

in den Fokus der Forschung gelangen oder neue diagnostische Methoden zur Verfügung stehen. Der wachsenden Zahl an Screeninguntersuchungen auf der einen Seite steht auf der anderen Seite der Wunsch nach einer universellen Pathogeninaktivierung entgegen.

Mit einer Pathogeninaktivierung ließen sich bekannte, aber auch bislang unbekannte Pathogene bekämpfen und an einer Vermehrung hindern. Ein Problem der Pathogeninaktivierung liegt jedoch darin begründet, dass bisher lediglich Substanzen und Reagenzien für einzelne Blutkomponenten zugelassen wurden. Dies würde dazu führen, dass zur Pathogeninaktivierung einer Vollblutkonserve zwei bis drei verschiedene Methoden angewandt werden müssten.

Eine weitere Schwierigkeit ist, dass einzelne Viren bei Spendern in Konzentrationen vorkommen können, die über die Inaktivierungskapazität des jeweiligen Verfahrens hinausgehen. Somit könnte in Zukunft eine Kombination aus Mini-pool-Spenderscreening-Methoden zusammen mit einer universellen Pathogeninaktivierung die zum jetzigen Zeitpunkt

schon sehr sicheren Blutprodukte gerade auch in Bezug auf unbekannte Pathogene noch sicherer machen.

Zusammenfassung

Durch die Kombination von NAT und infektionsserologischen Screeningmethoden beim Spenderscreening kann das diagnostische Fenster minimiert und die Sicherheit der Blutprodukte auf einen Höchststand gebracht werden.

Dabei zeichnen sich die aktuellen diagnostischen Verfahren auch dadurch aus, dass neue Pathogene kurzfristig in das Spenderscreening integriert werden können.

Die Beobachtung von genetischen Veränderungen bei transfusionsmedizinisch relevanten Viren, etwa durch Mutationen, sowie die Ausbreitung von neuen bzw. neu auftretenden Pathogenen führen dazu, dass aktuelle Spenderscreeningverfahren stets überprüft und an den aktuellen Stand von Wissenschaft und Forschung angepasst werden müssen. Der hohe Sicherheitsstand in der Transfusionsmedizin muss somit jeden Tag neu erkämpft werden. ■

LITERATUR

- 1 Gedye R. *BMJ*. 1993; 307: 1229.
- 2 Kretschmer V. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 1994; 32: 2–6.
- 3 Hourfar MK, et al. *Transfusion*. 2008; 48: 1558–66.
- 4 Barbara JA. *Biologicals: journal of the International Association of Biological Standardization*. 1999; 27: 333–6.
- 5 Roth WK, et al. *Lancet*. 1999; 353: 359–63.
- 6 Kretzschmar E, et al. *Vox Sanguinis*. 2007; 92: 297–301.
- 7 Chudy M, et al. *Transfusion*. 2012; 52: 431–9.
- 8 Schmidt M, et al. *Transfusion*. 2009; 49: 1836–44.
- 9 Chudy M, et al. *Transfusion medicine and hemotherapy: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie*. 2014; 41: 45–51.
- 10 Nubling CM, et al. *Transfusion*. 2009; 49: 1850–8.
- 11 Anordnung von Maßnahmen zur Risikominimierung beim Einsatz von HIV-1 NAT Testsystemen. *BAnzAT 2012 B6*
- 12 Hourfar MK, et al. *Transfusion*. 2011; 51: 129–36.
- 13 Schmidt M, Themann A, Drexler C, et al. *Blood donor screening for parvovirus B19 in Germany and Austria*. *Transfusion*. 2007; 47: 1775–82.
- 14 Guharoy R, et al. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001; 951: 25–37.
- 16 Kramer LD, et al. *The Lancet Neurology*. 2007; 6: 171–81.
- 17 Roehrig JT. *West Nile virus in the United States – a historical perspective*. *Viruses*. 2013; 5: 3088–108.
- 18 Busch MP, et al. *The journal of infectious diseases*. 2008; 198: 984–93.
- 19 Custer B, et al. *Transfusion*. 2009; 49: 278–88.
- 20 Kleinman S, et al. *Transfusion*. 2005; 45: 469–79.
- 21 Petersen LR, Busch MP. *Vox sanguinis*. 2010; 98: 495–503.
- 22 Barzon L, et al. *Viruses*. 2013; 5: 2311–9.
- 23 Kolodziejek J, et al. *PloS one*. 2014; 9: e109905.
- 24 Chaintoutis SC, et al. *Emerging infectious diseases*. 2013; 19: 827–9.
- 25 Hernandez-Triana LM, et al. *Frontiers in public health*. 2014; 2: 271.
- 26 Boxall E, et al. *Transfusion medicine*. 2006; 16: 79–83.
- 27 Hewitt PE, et al. *Lancet*. 2014; 384: 1766–73.
- 28 Huzly D, et al. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2014; 19.
- 29 Matsubayashi K, et al. *Transfusion*. 2008; 48: 1368–75.
- 30 Bonney JH, et al. *BMC research notes*. 2012; 5: 478.
- 31 Pfeifferle S, et al. *Infection*. 2012; 40: 451–4.
- 32 Juhl D, et al. *Transfusion*. 2014; 54: 49–56.
- 33 Protzer U, et al. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2014.

ZUR PERSON

DR. MARKUS M. MÜLLER ist Facharzt für Transfusionsmedizin mit der Zusatzbezeichnung Hämostaseologie und Oberarzt am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Frankfurt tätig.



DR. MICHAEL KAI HOURFAR ist Pharmazeut und seit 2002 am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie des DRK-Blutspendedienstes.



MUDR. WALID SIREIS ist Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Kassel und Bereichsleiter Qualitätsentwicklung im DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg/Hessen.



PROF. DR. ERHARD SEIFRIED ist Professor für innere Medizin, Hämatologie und Transfusionsmedizin, Lehrstuhlinhaber für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie am Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main, und ärztlicher Direktor des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg/Hessen.



PD DR. MICHAEL SCHMIDT ist Facharzt für Transfusionsmedizin und Arbeitsmedizin sowie Abteilungsleiter für das Spenderscreening im Blutspendedienst Frankfurt des DRK-Blutspendedienstes.





West-Nil-Viren, Arboviren und New Emerging Viral Infections

Ein Interview mit dem Virologen Prof. Stephan Aberle.

Das Department für Virologie an der Universität Wien erhebt auch Daten zur Epidemiologie spezifischer Virusinfektionen in Österreich, die zweiwöchentlich in den „Virusepidemiologischen Informationen“ publiziert werden (www.virologie.meduniwien.ac.at).

Univ.-Prof. Dr. Stephan Aberle ist Facharzt für Virologie und Leiter des molekularbiologischen Labors am Department für Virologie.

BLUT.AT: Herr Professor, dieses Jahr wurden sieben WNV-Infektionen in Österreich nachgewiesen. Warum findet das WNV seitens der Gesundheitsbehörden so große Beachtung, was ist das Besondere am WNV?

STEPHAN ABERLE: Seit einigen Jahren werden in Europa zunehmend WNV-Erkrankungsfälle vor allem in südlichen Ländern wie Italien, Griechenland und dem Balkan sowie in östlichen Regionen wie Ungarn, Rumänien und Russland beobachtet. Auch in Österreich, in Wien und Umgebung,



konnten in den letzten Jahren einzelne autochthone WNV-Meningitis- und Enzephalitis-Fälle diagnostiziert werden. Hinter jedem neurologischen Fall steht aber eine Vielzahl an asymptomatischen Fällen. Eine WNV-Übertragung durch asymptomatisch infizierte Blutspender zu verhindern ist ein weiterer Grund, warum die WNV-Infektion große Beachtung bei den Gesundheitsbehörden sowie auch bei den Blutspendeeinrichtungen findet.

? Gibt es neben WNV in Österreich noch andere Viren, deren Ausbreitung oder Übertragung hier neu ist?

Beim Menschen spielen derzeit keine weiteren neuen Arboviren eine Rolle. Allerdings können wir weltweit eine Verbreitung anderer Arboviren, wie z. B. des Chikungunya- und des Zika-Virus in der Karibik und in Mittel- und Südamerika, beobachten. Reisende in diese Gebiete können sich nun auch mit diesen Arboviren infizieren.

? Was sind Arboviren und welche Bedeutung haben Arbovirusinfektionen in Österreich?

Viren, die durch Arthropoden, wie zum Beispiel Moskitos und Zecken, übertragen werden, zählt man zu den Arbo („arthropod-borne“) -Viren. Das wichtigste Arbovirus in Österreich ist selbstverständlich das FSME-Virus.

? Inwieweit kann man WNV- und FSME-Infektionen miteinander vergleichen? Sind die beiden Infektionen von der Zahl der klinischen Fälle oder in ihrer sozialmedizinischen Bedeutung in Österreich von der Dimension her ähnlich wichtig?

Beide Infektionen können zu schweren neurologischen Erkrankungen wie Meningitis, Enzephalitis und auch Lähmungen führen. Die FSME-Infektion ist aber wesentlich bedeutender für Österreich. In ganz Österreich gibt es Endemiegebiete, wo die FSME durch Zecken übertragen werden kann. Nur aufgrund der hohen Durchimpfungsrate der österreichischen Bevölkerung konnten die FSME-Fallzahlen auf nun 50 bis 100 Erkrankungen pro Jahr gesenkt werden. Neuerlich konnte in einer Studie unseres Departments die hohe Effizienz der FSME-Impfung gezeigt werden.

Seit Einführung der Impfung konnten in Österreich mehrere Tausend FSME-Erkrankungsfälle verhindert werden.

? Gibt es gegen das WNV schon Impfungen?

Derzeit ist für den Menschen noch kein Impfstoff zugelassen, aber er ist in Entwicklung. Aufgrund der geringen Zahl an Fällen, die bisher in Österreich aufgetreten sind, ist aber der Einsatz einer solchen WNV-Impfung noch kein brennendes Thema. ■