

Sicherheit von Blutprodukten bezüglich viraler Infektionen

Christoph Niederhauser

Einleitung

Dieser Artikel rekapituliert die Entwicklung der Schutzmassnahmen von Blutprodukten bezüglich viraler Infektionsrisiken während der letzten Jahrzehnte. Er beleuchtet die Geschichte der transfusionsbedingten Infektionen anhand einiger wichtiger Beispiele und erläutert eine Vielzahl bislang eingeführter Sicherheitsvorkehrungen. Diesen Bemühungen zum Trotz bestehen auch heute noch Restrisiken, die jedoch für jeden einzelnen Erreger theoretisch berechnet werden können und im Verhältnis zu anderen transfusionsassoziierten unerwünschten Vorfällen als nur noch gering gelten dürfen (Abb. 1). Um diese theoretisch berechneten Restrisiken mit den sich tatsächlich ereignenden Infektionsübertragungen durch Blutprodukte vergleichen zu können, sind Hämö-

vilanzprogramme von zentraler Bedeutung.

Geschichtliches

Zu Beginn der 40er Jahre erkannte man, dass die transfusionsbedingte Hepatitis zu einem grossen Problem für das Transfusionswesen werden könnte. Bereits 1943 wurden die ersten durch Transfusionen übertragenen Fälle von Hepatitis registriert. Noch während des Koreakrieges (1950–1953) zogen sich knapp 22 Prozent der Soldaten, die Blutplasma erhielten, eine Hepatitis zu. 1971 war dann der erste kommerzielle HBsAg-Test auf dem Markt erhältlich. Dies erlaubte, bei Blutspendern auch ein Screening auf akute Hepatitis-B-Infektionen durchzuführen. Mit der Einführung dieses neuen Tests konnte die Zahl transfusionsbedingter Hepatitiden deutlich reduziert werden. Zu diesem Zeitpunkt galten Bluttransfusionen

allgemein als relativ unbedenklich. War das Produkt Blut aber wirklich schon sicher? Der Blutboom der 70er Jahre forderte einen hohen Tribut. Durch die massiv steigende Verbreitung intravenös applizierter Drogen nahm in dieser Periode die Zahl viraler Infektionen sprunghaft zu. Aus heutiger Sicht fahrlässige Spendeauswahlkriterien, zu wenig empfindliche Labortests zum Nachweis von spezifischen Infektionserregern sowie noch ungenügend wirksame Pathogen-Inaktivierungsverfahren von Plasmaprodukten trugen dazu bei, dass damals Zehntausende, die Blutprodukte erhalten hatten, an Hepatitis erkrankten und zum Teil später daran starben. In den 70er Jahren bezifferten die Zentren für Gesundheitsüberwachung in den USA die Zahl der Todesfälle infolge transfusionsbedingter Hepatitis mit 3500 pro Jahr. Andere Fachexperten gingen jedoch sogar vom Zehnfachen dieser Schätzung aus.

Die breite Öffentlichkeit wurde Anfang der 80er Jahre erneut aufgeschreckt. Eine bislang unbekannte globale Bedrohung tauchte auf, und zwar in Form des erworbenen Immundefizienzsyndroms, kurz Aids genannt. Nachdem das Krankheitsbild vorerst auf homosexuell promiskuitive Männer und Drogensüchtige in den Vereinigten Staaten beschränkt zu sein schien, wurden bereits 1982 die ersten durch Blutprodukte übertragenen Fälle von Aids dokumentiert. Obwohl kontaminiertes Blut weltweit gesehen nur für einen kleinen Teil der tödlich verlaufenden Aids-Erkrankungen verantwortlich war, starben Tausende von Blutempfängern an der Immunschwäche. Schätzungsweise 6000 bis 8000 Menschen infizierten sich allein in Frankreich durch Transfusionen, die zwischen 1982 und 1985 verabreicht wurden, mit HIV.

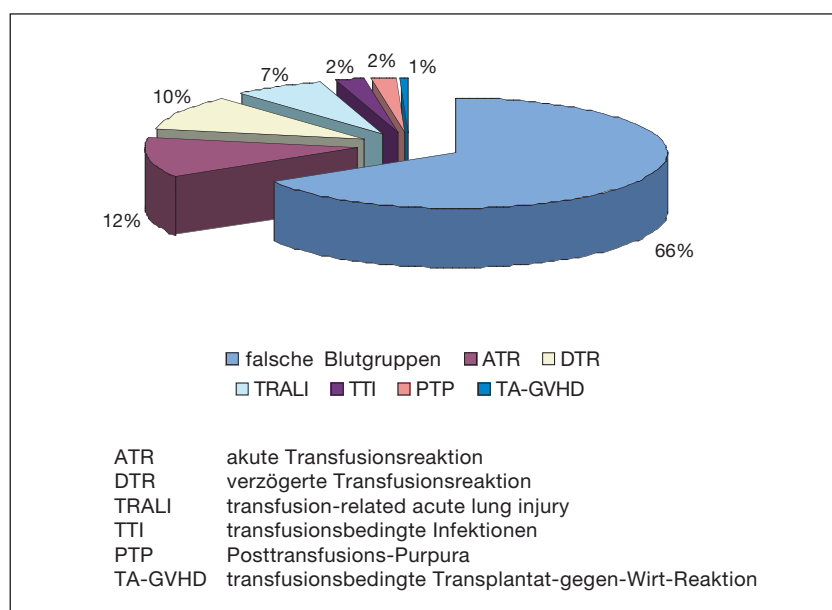


Abbildung 1.

Gemeldete Transfusionszwischenfälle in England. Kumulierte Daten der SHOT-Analyse (Serious Hazards of Transfusion) von 1996 bis 2003.

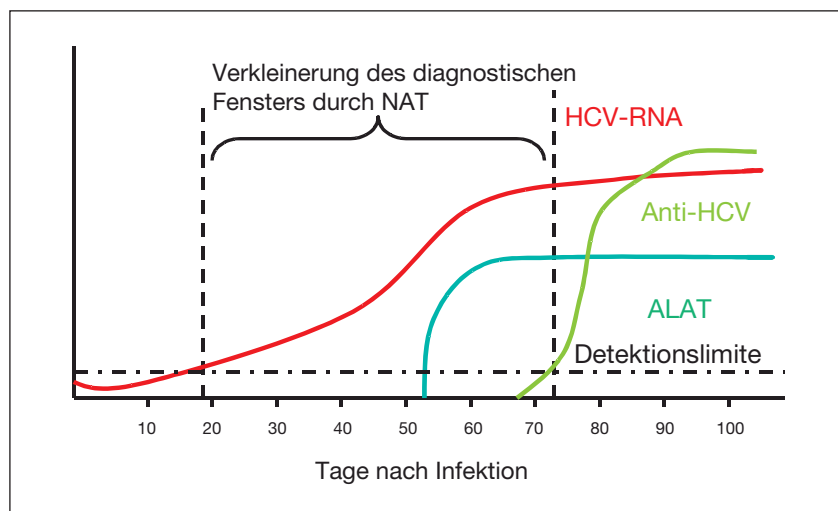


Abbildung 2.
Verkleinerung des diagnostischen Fensters durch NAT am Beispiel des HCV.

Dank der Isolierung des HI-Virus im Jahr 1983 konnten in den darauf folgenden Jahren entsprechende serologische Testverfahren zum Nachweis von HIV-Antikörpern entwickelt werden. In der Schweiz wurden ab 1985 alle Blutspenden auf HIV-Antikörper untersucht.

1988 wurde die Alaninaminotransferase als Surrogatmarker für die sogenannte Non-A-Non-B-Hepatitis (später als Hepatitis C bezeichnet) als obligatorischer Test eingeführt. Mit Hilfe einer kurzen HCV-spezifischen Sequenz gelang es 1988/89, ein erstes serologisches Verfahren für den Nachweis einer Hepatitis-C-Infektion auszuarbeiten. 1989 wurde dann der erste kommerziell erhältliche Anti-HCV-Test validiert und am 1. August 1990 durch den Blutspendedienst des SRK in der Schweiz eingeführt. Wie am

Beispiel der Testsysteme zur Erfassung einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) dargestellt (Tab. 1), wurde während der letzten 17 Jahre sehr viel unternommen, um Sensitivität und Spezifität der eingesetzten Methoden ständig zu verbessern und dadurch natürlich auch die Sicherheit der Blutprodukte zu erhöhen.

Das Blutspendewesen am Wendepunkt des neuen Jahrtausends

Die Prävention einer Übertragung von viralen Infektionen durch Blutprodukte umfasst eine ganze Kette von ineinander greifenden Massnahmen, die von der Auswahl der Spender, der Gewinnung des Blutes und dessen Verarbeitung, über die Durchführung und Auswertung von Testverfahren, die Freigabe bis zur adäquaten Anwendung beim Patienten reichen.

Am Anfang dieses ganzen Prozesses stehen gesunde Mitmenschen, welche motiviert sind, Blut zu spenden. Möglicherweise infizierte Spender müssen zuverlässig identifiziert werden, um zu verhindern, dass infektiöses Blut in den Gesamtprozess gelangen kann. Natürlich sollen die Spender sich gesund fühlen und frei von auffälligen Krankheitszeichen sein. Da Virus-erkrankungen aber oftmals auch asymptomatisch verlaufen, muss intensiv nach Anhaltspunkten für die Möglichkeit einer Infektion gesucht werden.

Die heute im Blutspendewesen gängigen Standardmethoden zur Erkennung einer akuten, chronischen oder durchgemachten Virusinfektion beruhen auf dem Nachweis von Antikörpern gegen das entsprechende Virus. Der Vorteil des Antikörpertests liegt darin, dass solche Antikörper nach einer mehr oder weniger kurzen Anlaufzeit (dem sogenannten diagnostischen Fenster) während der gesamten Dauer der Infektion und für mittels Blut übertragbare Mikroorganismen in der Regel zeitlebens im Blut nachweisbar sind. Die einzige Ausnahme bildet heute der Nachweis einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV). Da Spender, welche mit diesem Virus infiziert sind, gerade in der Anfangsphase der Infektion (zu 65% verläuft diese asymptomatisch) hochinfektios sind, aber noch keine Antikörper nachgewiesen werden können, greift man in diesem Fall zur Erkennung des Virus oder dessen Oberflächenantigens normalerweise auf einen HBsAg-Test zurück.

Jede einzelne Blutspende muss mit CE-konformen, dem neuesten wissenschaftlichen Stand entsprechenden und hochsensitiven Assays auf Marker der drei für das Blutspendewesen wichtigsten Virusinfektionen HIV, HCV und HBV untersucht werden. In der Schweiz wird Spenderblut momentan gemäss behördlicher (Swissmedic) Regelung bezüglich der folgenden infektiologischen Testmarker analysiert: Anti-HIV-1/2, Anti-HCV, HBsAg, Anti-*Treponema pallidum* sowie Alaninaminotransferase (ALAT) («Verordnung über die Bewilligung im Arzneimittelbereich», AMBV Nr. 812.212.1).

Tabelle 1. Einsatz von Testsystemen zum Nachweis einer HCV-Infektion während der letzten 17 Jahre im Blutspendenscreening des Blutspendedienstes Bern.

Januar 1988	ALAT
Juli 1990	Abbott HCV EIA, 1. Generation
Januar 1992	UBI HCV EIA (Organon Technica), 2. Generation
Januar 1993	Wellcozyme anti-HCV (Murex), 3. Generation
Februar 1994	Murex anti-HCV, 3. Generation (modifiziert)
Juli 1995	Murex anti-HCV, 3. Generation (modifiziert), Version III
Januar 1997	Ortho HCV 3.0 ELISA Test-System SAve, 3. Generation
Juni 1998	Ortho HCV 3.0 ELISA Test-System eSAve, 3. Generation
Januar 1999	Cobas Amplicor HCV-Test, Version 2.0 (Roche Diagnostics)*
Juli 2003	Cobas Ampliscreen HCV-Test, Version 2.0 (Roche Diagnostics)*

* Molekularbiologische Tests, welche zusätzlich zu den serologischen Tests eingesetzt werden.

Einführung neuer molekularbiologischer Testverfahren

Eine mehr oder weniger kleine diagnostische Lücke besteht allerdings dann, wenn in der Frühphase einer Infektion noch keine Antikörper gebildet worden sind, das Blut aber bereits hoch infektiös sein kann (Abb. 2). Während dieses diagnostischen Fensters, welches je nach Virus unterschiedlich gross sein kann (wenige Wochen bis einige Monate), breitet sich das Virus im ganzen Organismus aus. Da es noch auf ein unvorbereitetes Immunsystem trifft, werden im Gewebe und im Blut je nach Virus relativ hohe Viruskonzentrationen erreicht. In dieser Phase vermag auch ein noch so empfindlicher Antikörpertest die Infektion nicht nachzuweisen.

Dank immer sensitiveren Testgenerationen serologischer Assays gelang es, die diagnostischen Fenster der verschiedenen Viren kontinuierlich zu verkleinern. So betragen diese heute für die zurzeit routinemässig eingesetzten serologischen Assays im Blutspendenscreening durchschnittlich 22 Tage für HIV, 66 Tage für HCV und 59 Tage für HBV [1, 2]. Um die Blutprodukte noch sicherer zu machen, gilt es also, diese diagnostischen Fenster so weit als möglich zu schliessen. Mit Hilfe von molekularbiologischen Amplifikationsmethoden konnte dieses Ziel kürzlich erreicht werden. Man ist versucht zu sagen, dass nun die Nadel im Heuhaufen bzw. das Virus im Blut gefunden werden kann. Allerdings muss auch hier eine gewisse Anzahl an Erregern im Blut vorhanden sein, damit ein Nachweis möglich ist. Die Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT) für virale Marker wurde 1995 durch die europäische plasmaverarbeitende Industrie initiiert, um ihre Produktionspools mit dieser Technologie zusätzlich testen zu können. Die Blutspendeorganisationen stellten sich in der Folge natürlich die Frage, ob sich dieses Verfahren auch beim Screening von Blutspenden sinnvoll einsetzen liesse, um akute Infektionen im diagnostischen Fenster nachzuweisen, welche sich mit den gängigen serologischen Assays nicht erfassen liessen.

Die NAT für den Nachweis des Hepatitis-C-Virus in Blutspenden wurde zwi-

schon 1998 und 2001 in verschiedenen europäischen Ländern eingeführt. Dies geschah in einigen Staaten zunächst fakultativ, wurde dann aber zum Teil von den entsprechenden Behörden gesetzlich festgelegt. In der Schweiz gilt seit dem 1. September 1999 ein NAT-Obligatorium für das Hepatitis-C-Virus. Warum gerade für diesen Erreger? Folgende Gründe sprachen zu dieser Zeit für HCV:

1. Die damals erhältlichen serologischen Assays führten zu einem verhältnismässig grossen diagnostischen Fenster von ungefähr 70 Tagen. Mit der Polymerasekettenreaktion (PCR) konnte dieses um ungefähr 50 Tage verkürzt werden.

2. In der Initialphase der HCV-Infektion steigen die Virustiter mit einer Verdoppelungszeit von ungefähr 17 Stunden auf bis zu 10^8 Viren/ml relativ steil an, so dass eine vergleichsweise geringe Sensitivität der NAT (5000 IU/ml) erforderlich ist.

3. Das geschätzte Restrisiko bei HCV (zurückzuführen auf die lange Fensterperiode) ist etwas höher als bei HIV und HBV, deshalb durfte bei HCV der höchste Sicherheitsgewinn erwartet werden.

4. Eine HCV-Infektion erfolgt oft fast unbemerkt, ohne klinische Symptome, und wandelt sich häufig in ein chronisches Trägertum um.

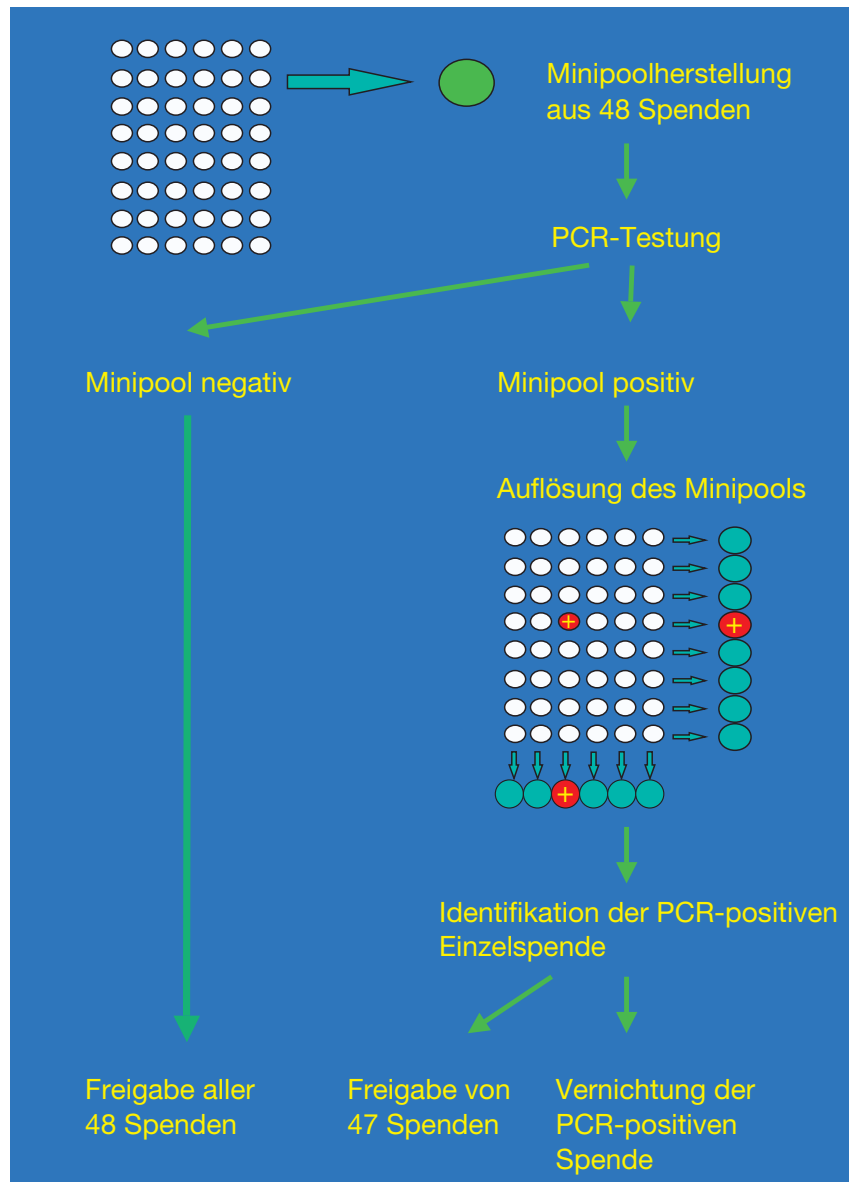


Abbildung 3. Minipoolherstellung und Poolauflösung bei initial positivem Minipool.

5. Die Entwicklung eines HCV-NAT-Tests war zu diesem Zeitpunkt am weitesten fortgeschritten für den Einsatz in der Routinetestung eines Blutspendedienstes.

Die Einführung der NAT für den Nachweis von HIV, die einige Jahre später erfolgte, ist wahrscheinlich auch darauf zurückzuführen, dass die beiden Diagnostikhersteller, welche die NAT-Assays für das Blutspendenscreening lizenztlich vermarkten durften, mit entsprechenden HIV-NAT-Assays auf den Markt gelangten. Die Verkleinerung des diagnostischen Fensters beträgt bei der HIV-NAT lediglich 10 bis 15 Tage: von 20 bis 25 Tagen bei serologischen Tests auf 10 bis 15 Tage bei NAT in Minipools. Die Verdopplungszeit des HI-Virus im menschlichen Körper ist mit etwa 22 Stunden relativ kurz, die Immunantwort erfolgt ebenfalls schnell, und die serologischen Tests sind sehr empfindlich, so dass die Anti-HIV-Antikörper verhältnismässig früh nachgewiesen werden können. Die NAT für das HI-Virus wurde in der Schweiz per 1. März 2003 eingeführt, und zwar auf «freiwilliger» Basis, initiiert durch den Blutspendedienst des Schweizerischen Roten Kreuzes (BSD SRK). Erst etwas später zogen die Behörden (Swissmedic) nach; seit dem 1. September 2004 gilt nun aber auch für die HIV-NAT ein Obligatorium.

Organisation der NAT

In vielen westeuropäischen Ländern sowie in den USA, in Kanada und Japan ist die NAT in Minipools für HCV und HIV entweder auf freiwilliger Basis oder behördlich vorgeschrieben [3]. Heute sind zwei kommerzielle CE-konforme NAT-Tests auf dem Markt erhältlich, die für das Blutspendewesen lizenztlich zugelassen sind und weltweit zum Einsatz gelangen. Zum einen ist dies das System «COBAS AmpliScreen HIV-1/HBV/HCV» von Roche, zum anderen der von der Firma Chiron entwickelte «Procleix HIV-1/HCV Assay». Das NAT-System von Roche beruht auf der PCR-Technik, während das NAT-System von Chiron auf der Transcription-Mediated Amplification (TMA) aufbaut. In einigen wenigen Ländern werden auch

zudem noch In-House-PCR-Systeme verwendet. Einerseits müssen heute nach Vorgaben der Behörden alle Testsysteme CE-konform sein, andererseits erheben Chiron und Roche Lizenzgebühren. Aus diesen Gründen wird es sehr aufwendig sein, auch in Zukunft noch In-House-Systeme zu etablieren bzw. zu unterhalten.

Die Behörden der entsprechenden Länder geben die minimalen analytischen Anforderungen vor, welche die NAT-Systeme zu erfüllen haben. In der Regel müssen in der Einzelspende im Minipool 5000 IU/ml für HCV respektive 10 000 IU/ml für HIV erreicht werden. Ein sogenannter Minipool setzt sich aus 16 bis 96 Spendenproben zusammen. Die Minipools werden dann extrahiert, amplifiziert und detektiert. Ist ein solcher Minipool positiv, muss eine Poolauflösung desselben erfolgen, um so die positive Einzelspende identifizieren und die entsprechenden Blutprodukte vernichten zu können (Abb. 3). Die restlichen Spenden können anschliessend freigegeben werden.

Zusätzliche Massnahmen

Wie oben dargestellt, standen bis anhin HIV, HCV und HBV ganz klar im Zentrum des Interesses, da potentielle Übertragungen dieser drei Viren das grösste medizinische Risiko darstellen. Es gibt aber noch eine Vielzahl anderer Viren, die für bestimmte Empfängergruppen ebenfalls lebensbedrohlich sein können. Hierbei handelt es sich um zellständige Viren wie etwa das Zytomegalievirus (CMV), das Epstein-Barr-Virus (EBV), das humane Herpesvirus 8 (HHV 8) sowie das humane T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV I/II). Das CMV zum Beispiel, das in der Bevölkerung häufig vorkommt, aber üblicherweise keine beeinträchtigenden Beschwerden verursacht, kann bei stark immungeschwächten Patienten, etwa nach einer Knochenmarktransplantation oder bei Neugeborenen, zu schwerwiegenden Erkrankungen führen. Da die medizinische Relevanz für ein generelles Screening nicht gegeben ist, wurde solchen Patienten bislang ausschliesslich Blut von ausgesuchten und getesteten Spendern verabreicht. Heute ist man jedoch überwiegend

der Meinung, dass dank der Einführung der generellen Deleukozytierung von Blutprodukten das Übertragungsrisiko mit dem CMV praktisch genauso tief ist, wie wenn man CMV-seronegative Spenden verwendet. Ein anderes Beispiel ist das HTLV I/II, das hierzulande extrem selten auftritt [4], so dass eine systematische Testung bisher nicht gerechtfertigt erscheint. Die Leukozytendepletion ist ein Verfahren, welches heute während der Verarbeitung der Blutprodukte eingesetzt werden kann. Diese Technik erlaubt es, neben anderen unerwünschten transfusionsbedingten Wirkungen wie febrilen, nichthämolytischen Transfusionsreaktionen, Alloimmunisierungen gegen HLA-Antigene, Graft versus host reactions oder der Beeinflussung von immunologischen Funktionen beim Empfänger auch die Zahl der in Leukozyten vorkommenden Mikroorganismen wie Yersinien, HTLV I/II, CMV, EBV und HHV 8 zu verringern. Mit Hilfe der am 1. Juli 1999 in der Schweiz obligatorisch eingeführten Leukozytendepletion werden die Wirtszellen der oben genannten Erreger während der Verarbeitung des Vollblutes in einer Gröszenordnung von einem Logarithmus reduziert.

Die oben erwähnten Massnahmen werden vor allem für die Sicherheit von labilen Blutprodukten wie Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten eingesetzt. Diese «kurzlebigen» Erzeugnisse, die normalerweise von einem oder einigen wenigen Spendern stammen, werden in der Regel einem einzigen Patienten verabreicht. Die stabilen Blutprodukte (fraktionierte Proteine wie Albumin, Immunglobuline usw.), welche die plasmaverarbeitende Industrie aus dem Blut gewinnt, werden in grossen Mengen aus Tausenden von Blutspenden gepoolt. Hier ist natürlich das Risiko, dass eine kontaminierte Spende sehr viele Empfänger infizieren kann, theoretisch wesentlich grösser.

Das Hepatitis-A-Virus (HAV) und das Parvovirus B19 sind Viren, welche bei stabilen Blutprodukten eine wichtige Rolle spielen, aber nicht zu den klassischen transfusionsrelevanten Erregern gehören. Diese beiden Viren sind vor allem für die plasmaverarbeitende

Industrie als Kontaminanten von Blutprodukten, die aus Plasmapools hergestellt werden, von grosser Bedeutung. Die Gefahr für diese Erzeugnisse beruht bei diesen beiden nichtbehüllten Viren auf der hohen Inaktivierungsresistenz. Dadurch kam es in der Vergangenheit immer wieder zu Übertragungen, etwa über einzelne Chargen von Faktorenkonzentraten oder andere stabile Blutprodukte, bei denen das Virus durch den Herstellungsprozess selbst nicht genügend vermindert oder eliminiert worden war.

Aus diesem Grund werden die Plasmapools, aus denen stabile Blutprodukte gewonnen werden, regelmässig von den Plasmafraktionierern (Arzneimittelherstellern) mit der NAT auf das HAV und das Parvovirus B19 getestet. Der Druck bezüglich einer NAT-Testung, dem die Plasmafraktionierer ausgesetzt sind, hat zugleich Konsequenzen für die Blutspendedienste, indem entweder explizit entsprechend vorgeschreutes Plasma verlangt wird oder, wenn eine Testung nicht durchführbar ist, die Preise für das Fraktionierplasma sinken. In einigen wenigen Ländern werden diesbezügliche NAT-Untersuchungen in Minipools auf HAV und Parvovirus B19 schon heute auf freiwilliger Basis durchgeführt.

Trotz dieser Fortschritte darf nicht vergessen werden, dass die Folgen der Globalisierung und der grossen Mobilität der Menschen sich auch auf die Sicherheit von Blutprodukten auswirken. Neue, bislang in Mitteleuropa unbekannte oder zumindest medizinisch nicht relevante Erreger werden durch den Tourismus, aber auch durch zunehmende Migrationsbewegungen zu grossen Herausforderungen für die Blutspendedienste. Das SARS-Coronavirus, das West-Nil-Virus (WNV), aber auch «alte Bekannte» wie die Vogelgrippe oder eine bald zu erwartende Influenzapandemie sind Beispiele der letzten Zeit, die zeigen, dass nur ständige Wachsamkeit (Rückstellung von Spendern bei Auslandsaufenthalten oder Krankheitszeichen, Weiterentwicklung neuer diagnostischer Methoden) das gegenwärtig erreichte hohe Mass an Sicherheit von Blutprodukten zu garantieren vermag.

Heute werden die Risiken, die von diesen Viren ausgehen, im Allgemeinen

bereits vorgängig mittels Fragebogen und Anamnese inklusive einer gezielten Befragung hinsichtlich unternommener Reisen abgefangen und die Spender gegebenenfalls für eine gewisse Zeit vom Spenden zurückgestellt.

Wenige Monate nach dem Auftreten von ersten klinischen WNV-Fällen testete man in den USA alle Spenden seit Juli 2003 mit einer spezifischen NAT in Minipools. Zu Beginn der Epidemie beobachtete man 21 transfusionsbedingte WNV-Infektionen. Nach der Einführung der NAT wurden knapp 1000 Spenden identifiziert, in denen WNV-RNA nachgewiesen werden konnte. Dank des Einsatzes der NAT konnten auf diese Weise weitere transfusionsassoziierte Übertragungen des WNV verhindert werden. In der Schweiz und anderen europäischen Ländern führte man als Vorsichtsmassnahme eine vier- bis sechswöchige Zurückstellung von Spendern ein, die aus den USA oder aus Kanada eingereist waren. Dies ist zurzeit sicher eine ausreichende Massnahme. In Europa scheint sich der stark pathogene Subtypus des WNV bis auf einige wenige Endemiegebiete nicht verbreitet zu haben. Sollte sich aber in Europa ebenfalls eine Epidemie abzeichnen, könnte analog zu den USA und Kanada innerhalb kurzer Frist das Spenden-screening mit einer WNV-NAT ergänzt werden.

Das Beispiel von SARS hat gezeigt, dass auf unterschiedliche Weise auf solche Gefahren reagiert werden kann. In der Schweiz wurden die Fragebögen erweitert und Reisende aus Gebieten, aus denen SARS-Fälle gemeldet wurden, für vier Wochen vom Blutspenden ausgeschlossen. Ein grosser DRK-Blutspendedienst hat innerhalb weniger Wochen nach dem ersten Auftreten der Erkrankung eine NAT-Nachweismethode für den SARS-Erreger etabliert.

Heute noch vorhandene infektiologische Risiken

Unter den bekannten transfusionsassoziierten Risiken sah man in der Vergangenheit die Übertragung von pathogenen Viren als eines der grössten Risiken einer Transfusion an. In den letzten 20 Jahren wurden aus

diesem Grund grosse Anstrengungen unternommen, dieses Risiko zu minimieren und aus infektiologischer Sicht möglichst sichere Blutprodukte herzustellen.

Die Fachwelt ist sich heute einig, dass die in den Industrienationen hergestellten Blutprodukte im Hinblick auf virale Infektionsmarker sehr sicher sind [5]. Die Zahl der Übertragungen und damit der mögliche Nutzen der NAT kann anhand statistischer Schätzungen auf der Basis epidemiologischer Daten, der Berücksichtigung der mittleren Dauer des noch vorhandenen diagnostischen Fensters sowie der Anzahl Inzidenzfälle bei Mehrfachspenden errechnet werden.

Abbildung 4 stellt den Verlauf der theoretisch berechneten Restrisiken für HIV, HCV und HBV während der letzten 10 Jahre in der Schweiz dar. Diese Restrisiken für HIV und HCV lagen im Jahr 2003 bei 1:1,9 Millionen respektive 1:2,2 Millionen [6]. Andere indus-



Wir müssen den Viren weiterhin sehr grosse Aufmerksamkeit schenken, damit wir in Zukunft nicht noch einmal von einer globalen Katastrophe heimgesucht werden, wie sie sich zu Beginn der 80er Jahre mit HIV ereignete.



trialisierte Länder, welche ähnliche Testalgorithmen haben, gelangen zu vergleichbaren Ergebnissen. Theoretisch gesehen könnte sich noch etwa eine Übertragung mit einem nichtentdeckten Hepatitis-C-Virus auf rund zwei Millionen Spenden ereignen. Da in der Schweiz jährlich ungefähr 0,35 Millionen labile Blutprodukte verabreicht werden, würde theoretisch gesehen etwa noch alle sechs Jahre eine transfusionsbedingte HCV-Infektion stattfinden.

Das theoretisch berechnete Restrisiko, eine Blutspende zu verpassen, welche HBV enthält, liegt heute bei 1:115 000. Der Grund für das wesentlich höhere

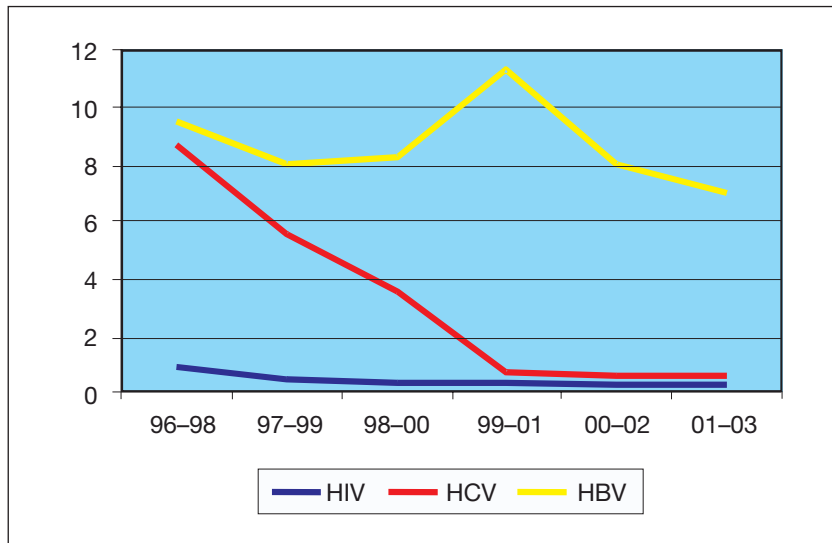


Abbildung 4.
Reduktion des theoretischen Restrisikos während der letzten 10 Jahre für HIV, HCV und HBV. Anzahl potentieller Übertragungen pro Million Spenden.

Restrisiko von HBV gegenüber HIV und HCV liegt darin, dass man sich in der Schweiz für HBV einzig und allein auf den HBsAg-Test abstützt. In einigen Ländern werden Blutpräparate heute in Ergänzung zum HBsAg auch auf Anti-HBc oder mittels einer HBV-NAT untersucht. Die Einführung eines zusätzlichen Tests für HBV wird momentan in der Schweiz diskutiert.

Um die Plausibilität dieser theoretischen Restrisikoberechnungen überprüfen zu können, müssen diese mit den tatsächlich erfolgten Übertragungen oder NAT-positiven, aber serologisch negativen Fällen verglichen werden. Hierzu einige europäische Zahlen (Stand Ende 2003): Ungefähr 58 Millionen Spenden wurden mit der HCV-NAT getestet, wobei 54 HCV-NAT-positiv, serologisch negative Befunde resultierten. Bei 35 Millionen mit einer HIV-NAT getesteten Spenden entdeckte man 13 HIV-NAT-positiv, aber serologisch negative Spenden [5]. In der Schweiz wurden seit der Einführung der HCV-PCR von Juli 1999 bis und mit Juni 2005 etwa 3,1 Millionen Spenden untersucht und dabei zwei HCV-PCR-positiv, aber serologisch negative Spenden gefunden. Beim HI-Virus konnte seit der Einführung der HIV-1-PCR im März 2003 bei knapp einer Million analysierten Spenden keine einzige HIV-1-PCR-positiv, serologisch negative Spende festge-

stellt werden. Zahlen aus Deutschland belegen, dass sich die Sicherheit bezüglich HCV und HIV seit der Einführung der NAT auf einem ausserordentlich hohen Niveau bewegt, hat doch seither weder für HIV noch für HCV eine Übertragung stattgefunden, und das bei einer Gesamtmenge von ungefähr 23 Millionen getesteten Spenden. Es kann davon ausgegangen werden, dass das theoretische Restrisiko bei zukünftigen Analysen noch niedriger liegen wird. Dennoch werden wir aber auch mit dieser Technik aus verschiedenen Gründen wohl nie eine hundertprozentige Sicherheit erreichen, da zum Beispiel menschliche Fehler wie Verwechslungen, unbemerkte Ausfälle bei der Testung usw. oder andere Faktoren wie seltene Virusvarianten, atypische Antikörperbildungen heute wahrscheinlich ein grösseres Risiko bergen als das noch bestehende diagnostische Fenster.

Schlussfolgerungen

Aufgrund enormer technischer, organisatorischer und finanzieller Anstrengungen ist heute das Restrisiko für transfusionsbedingte Übertragungen von bekannten Viren in den Industriestaaten derart gering, dass zukünftig vor allem nichtvirale Transfusionsgefahren den Fokus der Transfusionsmedizin bilden werden.

Trotzdem muss sowohl den «alten» Viren, die ständig Mutationen unter-

worfen sind, als auch neuen oder wieder aufkommenden Mikroorganismen weiterhin sehr grosse Aufmerksamkeit geschenkt werden, damit wir in Zukunft nicht noch einmal von einer globalen Katastrophe heimgesucht werden, wie sie sich zu Beginn der 80er Jahre mit HIV ereignete. An dieser Stelle möchte ich noch einmal betonen, dass trotz aller eingeführten technischen und organisatorischen Sicherheitsmassnahmen eine sorgfältige Spenderselektion, bei welcher Personen mit Risikoverhalten oder bekannter Exposition zu relevanten Infektionserregern a priori von der Spende ausgeschlossen werden, absolut unabdingbar ist.

Schliesslich sollte man bei der Entscheidung für oder gegen eine Transfusion einen wichtigen Grundsatz beherzigen, den ein australischer Chirurg folgendermassen formuliert hat: «Eine Bluttransfusion ist wie eine Heirat: Sie sollte nicht leichtfertig, unüberlegt oder mutwillig und nicht öfter als unbedingt erforderlich durchgeführt werden.»

Dr. phil. nat. Christoph Niederhauser
Leiter Labordiagnostik
Blutspendedienst SRK Bern
Gutenbergstrasse 14
Postfach 5510
3001 Bern
E-Mail: christoph.niederhauser@bsd-be.ch

Literatur

- 1 Barrera JM, Francis B, Ercilla G, Nelles M, Achord D, et al. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. *Vox Sang* 1995;68:15-8.
- 2 Busch MP. Closing the windows on viral transmission by blood transfusion. In: Stramer SL, ed. Blood safety in the new millennium. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2001. p. 33-54.
- 3 Coste J, Reesink HW, Engelfriet CP, Laperche S, Brown S, Busch MP, et al. Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology. *Vox Sang* 2005;88:289-98.
- 4 Böni J, Bisset LR, Burckhardt JJ, Joller-Jemelka HI, Bürgisser P, Perrin L, et al. Prevalence of human t-cell leukemia virus types I and II in Switzerland. *J Med Virol* 2004;72:328-37.
- 5 Glynn SA, Kleinman SH, Wright DJ, Busch MP. International application of the incidence rate/window period model. *Transfusion* 2002;42:966-72.
- 6 Niederhauser C, Schneider P, Fopp M, Ruefer A, Lévy G. Incidence of viral markers and evaluation of the estimated risk in the Swiss blood donor population from 1996 to 2003. *Eurosurveillance monthly* 2005; 10:7-8.