

## **Erhöhung der Sicherheit von zellulären Blutkomponenten und quarantänegelagertem Frischplasma durch Untersuchung der Blut- und Plasmaspenden auf Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core-Antigen (Anti-HBc)**

Bei der 58. Sitzung des Arbeitskreises Blut am 17.3.2005 wurde folgendes Votum (V 31) verabschiedet:

**N**icht alle infektiösen Hepatitis-B-Virus- (HBV-)positiven Spender reagieren im Hepatitis-B-surface-Antigen (HBsAg)-Test positiv, mit dem alle Blut- und Plasmaspenden getestet werden. Ein Teil dieser im HBsAg-Test unauffälligen Spender weist jedoch Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core-Antigen auf (Anti-HBc). Die Wahrscheinlichkeit, dass die Spende eines mit HBV infizierten Spenders nach ausschließlicher HBsAg-Testung unerkannt in den Verkehr gelangt, ist in Deutschland sehr niedrig und liegt in der Größenordnung von 1:230.000. Um dieses derzeitige Restrisiko einer HBV-Übertragung durch nicht-virusinaktivierte zelluläre Blutkomponenten oder Frischplasma noch weiter zu verringern, empfiehlt der Arbeitskreis Blut, alle Spenden zusätzlich auf Anti-HBc zu untersuchen. Wiederholt reaktive Spenden sind vorläufig in Quarantäne zu nehmen.

Ist bei einem Spender bei negativem HBsAg der Anti-HBc-Test positiv, so ist eine Verwendung der Spende und eine Zulassung des Spenders für zukünftige Spenden möglich, wenn das Serum bzw. Plasma mindestens 100 IU/L Antikörper gegen das Hepatitis-B-Surface-Antigen (Anti-HBs) aufweist und keine HBV-DNA nachweisbar ist (Nachweisgrenze 30 IU/ml bzw. 150 Genomäquivalente/ml). Eine erneute Überprüfung des Anti-HBc-, Anti-HBs- und HBV-DNA-Status ist bei späteren Spenden nicht erforderlich.

In allen anderen Fällen sind wiederholt Anti-HBc-reaktive Spenden auszuwählen und die Spender auf Dauer von weiteren Blutspenden auszuschließen.

Mehrfachspender, bei denen anlässlich der ersten Untersuchung nach Einführung der Anti-HBc-Testung erstmals Anti-HBc nachgewiesen wird, sollten in jedem Fall auf Anti-HBs und in einer Einzeltestung mittels Nukleinsäureamplifikationstechnik (NAT) auf HBV-DNA untersucht werden. Wenn HBV-DNA nachweisbar ist, ist eine Rückverfolgung früherer Spenden, aus denen zelluläre Blutkomponenten oder quarantänegelagertes Frischplasma hergestellt wurden, nötig. Dies gilt auch, wenn ein bisher Anti-HBc negativer Spender Anti-HBc positiv wird. Außerdem muss in diesen Fällen gemäß den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ die Sperrfrist von 5 Jahren abgewartet werden, bevor auf der Basis des Anti-HBs- und HBV-DNA-Status über eine Wiederezulassung des Spenders entschieden werden kann.

Alle Spender mit einem reproduzierbar reaktiven Anti-HBc-Befund sind von den Ergebnissen und der Bedeutung der HBV-Untersuchungen zu unterrichten, auch dann, wenn sie weiter spenden dürfen.

Anti-HBc negatives quarantänegelagertes Frischplasma darf nur freigegeben werden, wenn auch die für die Freigabe rele-

vante Folgeprobe Anti-HBc-negativ bzw. nicht reproduzierbar reaktiv ist.

Anti-HBc ist zwar in der mehrere Monate dauernden Frühphase der HBV-Infektion und in sehr seltenen Fällen auch bei persistierender HBV-Infektion nicht nachweisbar, die Anti-HBc-Testung ergänzt jedoch die bisher durchgeführten Tests im Rahmen der HBV-Diagnostik.

### **Begründung**

Zur Erkennung einer HBV-Infektion bei Blut- und Plasmaspendern ist es derzeit vorgeschrieben, dass jede Spende auf das Vorliegen von HBsAg untersucht wird. Die Mehrzahl der Spenden wird außerdem freiwillig mittels NAT-Testung in Minipools auch auf HBV-DNA untersucht. Neben HBsAg ist der umfassendste Marker einer HBV-Infektion das Anti-HBc. Anti-HBc wird meist auch dann gebildet, wenn die HBsAg-Freisetzung von der Leberzelle nicht ausreichend ist, um ein positives HBsAg-Ergebnis zu bewirken oder wenn HBsAg Escape-Mutanten vorliegen. Je nach Testhersteller erkennen die monoklonalen Antikörper, die in den HBsAg-Testsätzen verwendet werden, Escape-Mutanten manchmal nicht. Selbst wenn HBsAg auf so niedrigem Niveau produziert wird, dass der HBsAg-Test negativ ist, kann HBV durch zelluläre Blutprodukte oder nicht-virusinaktiviertes Plasma übertragen werden. Solche Spenden

können zum Teil durch einen isoliert Anti-HBc-positiven Befund erkannt werden. Liegt neben dem Anti-HBc auch Anti-HBs in hohen Titern vor, wird eventuell noch vorhandenes HBV neutralisiert.

Das Risiko der Übertragung von Hepatitis-C-Virus (HCV) durch zelluläre Blutprodukte und nicht-virusinaktiviertes Plasma nach Einführung der HCV-NAT lässt sich in Deutschland anhand der Meldungen von Serokonversionen an das Robert Koch-Institut auf ungefähr 1,5 Millionen abschätzen. Das Risiko der Übertragung des humanen Immunschwächevirus (HIV) liegt aufgrund der Testung auf anti-HIV-1/2 mittels ELISA und auf HIV-1-RNA mittels NAT im gleichen Bereich.

Die Wahrscheinlichkeit einer HBV-Übertragung durch nicht-virusinaktivierte Blutkomponenten liegt dagegen bis heute trotz sensitiver HBsAg-Tests ohne Durchführung der HBV-NAT in der Größenordnung von 1:230.000, d.h. zumindest 20-fach höher als bei HCV und HIV. Ein Teil dieser HBV-Übertragungen geht von asymptomatischen HBV-Trägern aus, die eine persistierende HBV-Infektion, aber kein messbares HBsAg im Blut haben. Über die HBV-NAT in Minipools kann nur ein Teil dieser chronischen HBV-Träger als virämisch identifiziert werden. Durch eine Anti-HBc-Testung können dagegen solche HBV-Träger weitgehend erkannt und von der Blut- und Plasmaspende dauerhaft ausgeschlossen werden. Nach Analysen in den USA enthalten 0,24% der Spenden, die Anti-HBc-positiv und HBsAg-negativ sind, HBV in niedrigen Konzentrationen (10–100 Genomäquivalente/ml), welche ausreichen können, um HBV zu übertragen. In einer deutschen Studie waren 216 (1,52%) von 14.251 Blutspendern Anti-HBc-positiv. Unter diesen waren 3 (0,02%) HBsAg-negativ, aber schwach HBV-DNA positiv. Allerdings hatten diese 3 Spender auch > 100 IU/L Anti-HBs. Insgesamt waren 84% aller Anti-HBc-positiven Spender auch Anti-HBs-positiv. Wenn der Titer des Anti-HBs über 100 IU/L beträgt, und wenn zusätzlich eine empfindliche HBV-NAT (s. o.) in der Einzelspende nicht positiv ist, können Anti-HBc-positive, HBsAg-negative Spenden verwendet und der Spender zugelassen werden. In Schimpansenversuchen wurde durch die Übertragung kleiner Volumina HBV-DNA-positiven, HBsAg-negativen und Anti-HBs-positiven

Plasmas keine HBV-Infektion übertragen. Bei einem kürzlich berichteten Fall kam es durch Spenden einer Spenderin mit Anti-HBs, Anti-HBc und intermittierend nachweisbarer HBV DNA (maximal 260 IU/mL) nicht zu HBV-Übertragungen.

Ein weiterer Anteil von HBV-Übertragungen wird durch Spender in der Frühphase der Infektion verursacht. Die Zahl solcher Übertragungen kann mittels der in Deutschland nicht vorgeschriebenen HBV-NAT zwar reduziert werden, sie sind derzeit aber nicht in allen Fällen verhinderbar: Die HBV-NAT in Minipools kann aufgrund der initial sehr niedrigen Viruskonzentrationen im Blut nicht alle Frühphasenspenden erkennen. Ein wirksamerer Schutz vor einer HBV-Übertragung ausgehend von schwer erkennbaren frisch HBV-infizierten Spendern würde durch eine Impfung aller Spender ermöglicht, die jedoch zurzeit nur an wenigen Orten praktiziert wird. Alternativ könnte eine extrem empfindliche NAT (Nachweisgrenze unter 1 Genomäquivalent/ml) eingesetzt werden, die derzeit jedoch für die serielle Testung von Blutspendern nicht realisierbar ist. Die derzeitige HBV-NAT in Minipools kann die Testung auf HBsAg oder Anti-HBc keinesfalls ersetzen.

Zwischen 1995 und 2003 sind dem Paul Ehrlich-Institut (PEI) insgesamt 36 wahrscheinliche oder gesicherte Fälle von HBV-Übertragungen durch zelluläre Blutprodukte und quarantänegelagertes Frischplasma gemeldet worden. In 18 Fällen konnte der Kausalzusammenhang zum Blutprodukt durch Genomvergleich nachgewiesen werden. In mindestens 7 dieser Fälle wäre eine HBV-Übertragung durch die Anti-HBc-Testung verhindert worden. Eine routinemäßige Anti-HBc-Testung bei allen Spenden kann das Risiko der HBV-Übertragung durch Spender in der späten oder persistierenden Infektionsphase weitgehend beseitigen und ist relativ einfach umzusetzen.

Für den Arbeitskreis Blut:

Prof. Dr. R. Burger, Vorsitzender

Dr. R. Offergeld, Geschäftsführerin

Eine englische Fassung dieses Votums

ist verfügbar unter

<http://www.rki.de> > English > Prevention of infection > National advisory committee "Blood".

## Literatur

1. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ, Laycock ME, Fiebig EW, Peddada L, Smith R, Schreiber GB, Epstein JS, Nemo GJ, Busch MP (2003) Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion*; 43: 788-798
2. Busch MP (2004) Should HBV DNA NAT replace HBsAg and/or Anti-HBc screening of blood donors? *Transfusion Clin Biol*; 11: 26-32
3. Dreier J, Kröger M, Diekmann J, Götting C, Kleesiek K (2004) Low-level viraemia of hepatitis B virus in anti-HBc- and anti-HBs-positive blood donor. *Transfus Med*; 14:97-103
4. Gerlich WH (2004) Diagnostic problems caused by HBsAg mutants – a consensus report of an expert meeting. *Intervirology*; 47:310-313
5. Gerlich WH (2004) Hepatitis-Impfung von Blutspendern: notwendig, machbar, bezahlbar? *Transfusion Med Hemother*; 31: 412-413
6. Hennig H, Puchta I, Luhm J, Schlenke P, Goerg S, Kirchner H (2002) Frequency and load of hepatitis B virus DNA in first-time blood donors with antibodies to hepatitis B core antigen. *Blood*; 100:2637-2641
7. Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS, Glynn SA, McNamara A, DiMarco A, Busch MP, Retrovirus Epidemiology Group (2003) Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion*; 43:696-704
8. Koppelman M, Assal A, Chudy M, Torres P, de Vialaescusa G, Reesink H, Lelie N, Cuijers T. Multicenter performance evaluation of a multiplex transcription mediated amplification assay for screening of HBV DNA, HCV RNA and HIV-1 RNA in blood donations. *Transfusion submitted*
8. Kuhns MC, Kleinman SH, McNamara AL, Rawal B, Glynn S, Busch MP (2004) Lack of correlation between HBsAg and HBV DNA and Anti-HBc: implications for future HBV screening policy. *Transfusion*; 44: 1332-1339
9. Meisel H, Endres A, Walther H-U, Wend UC, Gerlich WH (2003) Transmission of hepatitis B virus two months prior to HBsAg positivity of donor blood. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*; 30: 228-231
10. Prince AM, Lee DH, Brotman B (2001) Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg-negative, anti-HBs positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion*; 41:329-332
11. Offergeld R, Faensen D, Ritter S, Hamouda O (2005) Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000-2002, the risk of virus transmission and the impact of NAT testing. *Eurosurveillance*, 10(2):13-14
12. Roth WK, Weber M, Petersen D, Drosten C, Buhr S, Sireis W, Weichert W, Hedges D, Seifried E (2002) NAT for HBV and Anti-HBc testing increases blood safety. *Transfusion*; 42: 869-875
13. Stellungnahme des Arbeitskreises Blut (2000) Hepatitis-B-Virus (HBV) Bundesgesundheitsbl 43(3): 240-248