

Epidemiologisches *Bulletin*



Aktuelle Daten und Informationen
zu Infektionskrankheiten und Public Health

2/99

TT-Virus – ein neuer Infektionserreger? Zum Stand des Wissens

Bis heute gibt es Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, bei denen weder Marker der bisher bekannten Hepatitisvirus-Infektionen noch Alkoholmißbrauch oder andere Noxen nachweisbar sind (>kryptogene Hepatitis<). Ende 1997 wurde in Japan mittels *representational difference analysis* (RDA) ein DNA-Virus aus einem Blutspender mit erhöhten Transaminasewerten, aber ohne serologische Marker bekannter Hepatitisviren entdeckt und zunächst eine ca. 500 Nukleotide (nt) lange Sequenz kloniert.¹ Dieses neue Virus wurde >TT Virus< (TTV) genannt, entsprechend den Initialen des Patienten, aus dessen Serum das neue Virus isoliert wurde (häufig auch als *transfusion transmitted virus* interpretiert).

Erregereigenschaften: Erste physiko-chemische Untersuchungen ergaben, daß es sich um ein nichtumhülltes Virus mit einem relativ kleinen einzelsträngigen, linearen DNA-Genom handelt, woraus auf eine mögliche Verwandtschaft zur Familie der Parvoviridae geschlossen wird.² Eine elektronenmikroskopische Darstellung liegt bisher nicht vor.

Die Schwimmdichte im Saccharosegradienten ist jedoch beträchtlich niedriger und die Genomlänge deutlich größer als die aller bisher bekannten Vertreter der Parvoviridae. Darüber hinaus zeigen die zwei offenen Leserahmen im Virusgenom (ORF1 und ORF2), die für ein 770 bzw. ein 202 Aminosäuren langes Protein unbekannter Funktion kodieren, keine Sequenzhomologie mit den bisher bekannten Parvoviren. Sequenzanalysen eines relativ kurzen Teilstücks zeigten eine erhebliche Variabilität des TTV-Genoms, so daß bisher eine Klassifizierung in wenigstens 4 Genotypen mit mehr als 30 % Sequenzunterschieden mit jeweils mehreren Subtypen erfolgen kann.^{3,4}

Infektion und Infektionsverlauf: TTV wird ähnlich wie HCV und GBV-C nach heutigem Kenntnisstand unter anderem parenteral übertragen. So wurde in Japan zunächst TTV-DNA in Seren von Patienten mit Posttransfusionshepatitis unklarer Ätiologie nachgewiesen.¹ Testungen von Blutgerinnungspräparaten (Faktor-VIII- und -IX-Konzentrate, hergestellt aus Seren freiwilliger Blutspender) in Großbritannien ergaben, daß 56 % der getesteten Chargen TTV-positiv waren. Darüber hinaus konnte TTV-DNA im Tumor- und Nicht-Tumorgewebe von TTV-positiven Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) nachgewiesen werden.⁵ Der Anteil an TTV-positiven Patienten bei HBV-/HCV-assoziierten und Non-B-, Non-C-HCC-Fällen war jedoch gleich. Bei einigen seropositiven HCC-Patienten (HBV- oder HCV-assoziiert) wurde TTV-DNA auch in Stuhlproben gefunden.⁶ Inwieweit TTV außer auf parenteralem Wege auch z. B. fäkal-oral übertragen werden kann, ist offen. Das Virus kann im Infizierten spontan eliminiert werden, aber auch über mehrere Jahre ohne klinische und histopathologische Merkmale einer akuten oder chronischen Hepatitis persistieren.

Diese Woche:

TT-Virus:
Stand des Wissens

Impfungen:
STIKO zur
Kombinationsimpfung
gegen Hepatitis A und B
im Kindesalter

ARE/Influenza:
Aktuelle Situation

Nationale
Referenzzentren:
Weiterführung
der Tätigkeit
nach Evaluierung

15. Januar 1999

ROBERT KOCH
RKI
INSTITUT

In einigen Fällen wurde eine Korrelation zwischen TTV-Nachweis und Transaminasewerten beobachtet. Bei bestehenden Doppelinfektionen (TTV mit HBV oder HCV) wurden bisher keine Zeichen einer Beeinflussung des Krankheitsverlaufes festgestellt. In der Mehrzahl der ausschließlich TTV-Positiven gibt es keine biochemischen und histologischen Beweise einer signifikanten Leberzellzerstörung. Welche Rolle das neue Virus bei Lebererkrankungen tatsächlich spielt, oder ob es sich möglicherweise um einen *innocent bystander* (unbeteiligte Begleiterscheinung) – ähnlich wie GBV-C – handelt, bleibt noch zu untersuchen. – Über eine sexuelle oder vertikale Transmission (Mutter – Kind) liegen bisher keine Daten vor.

Epidemiologie: Inzwischen liegen Berichte über TTV-Nachweise in humanen Plasmen und Seren weltweit vor. Angaben über die Prävalenz von TTV in gesunden Personen (wie z. B. Blutspendern) schwanken zwischen 1 % in den USA und 12 % in Japan und dem bisherigen Extremwert von 36 % in Thailand und lassen sich allein durch parenterale Übertragung erklären. Die TTV-Prävalenzen bei Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen sind im Vergleich zu Blutspendern leicht erhöht, schwanken aber ebenso beträchtlich. So wurde TTV bisher nachgewiesen bei 12–15 % der Patienten mit kryptogener Zirrhose, 25–46 % der Patienten mit chronischer Hepatitis unklarer Ätiologie und 12,5–21 % der chronisch an Hepatitis C Erkrankten. Bei Patienten mit fulminantem Leberversagen waren 19–47 % der Fälle von orthotoper Lebertransplantation (OLT) TTV-DNA-positiv. Nach OLT wurde bei bis zu 78 % der Patienten (USA) TTV nachgewiesen. Hämophile sowie Hämodialyse-Patienten haben mit 27–57 % ebenfalls eine deutlich erhöhte TTV-Prävalenz.

Nachweismethoden: Eine TTV-Infektion kann derzeit nur über den Nachweis von TTV-DNA mittels PCR erfolgen.

Dabei wird bisher fast ausschließlich eine relativ kurze Sequenz aus dem ORF1 für den DNA-Nachweis und die Sequenzanalyse verschiedener Isolate herangezogen. Diese Virussequenz hat sich inzwischen als relativ variabel erwiesen. Möglicherweise kann durch die Optimierung der PCR durch Verwendung konservierter Genabschnitte (wie z. B. die 5'- oder 3'-flankierenden Genbereiche des ORF1) eine Erhöhung der Nachweis-Effizienz erzielt werden. Endpunkttitrations mit Patientenseren zeigten, daß im Vergleich zur HCV- und GBV-C-Infektion bei TTV eine geringere Viruslast vorliegt.

Vorläufige Bewertung: Nach der bisherigen Datenlage ist TTV ein Virus, das weltweit verbreitet ist. Die hohe Prävalenz in der gesunden Bevölkerung weist auch auf andere Übertragungswege hin. Der Nachweis von TTV-DNA im Stuhl könnte auf einen fäkal-oralen Übertragungsmechanismus hinweisen. Weitere Untersuchungen zur klinischen Signifikanz dieses neuen Virus sind notwendig.

Die Bedeutung des TTV für das Blutspende- und Transfusionswesen (Spender, Empfänger, Blutprodukte) wird gegenwärtig diskutiert; alle bisher vorliegenden Daten sprechen dafür, daß TTV bei Transfundenen zu keiner Erkrankung führt. Erste Maßnahmen werden im Arbeitskreis Blut am RKI abgestimmt. Dazu wird später berichtet.

Auskünfte zu diesem Beitrag, speziell zur Methodik der Labordiagnostik, erteilen Frau Dr. M. Höhne und Herr Dr. habil. E. Schreier, Projektgruppe 21 »Molekulare Epidemiologie viraler Erreger« des Robert Koch-Institutes (erreichbar über Tel. 030/4547-2379 oder Fax 030/4547-2617).

1. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M: A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241: 92–97
2. Okamoto H, Nishizawa T, Kato N, et al.: Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatology* 1998; 10: 1–16
3. Höhne M, Berg T, Müller AR, Schreier E: Detection of sequences of TT virus, a novel DNA virus, in German patients. *J Gen Virol* 1998; 79: 2761–2764
4. Simmonds P, Davidson F, Lycett C, et al.: Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet* 1998; 352: 191–195
5. Yamamoto T, Kajino K, Ogawa M, et al. Hepatocellular carcinomas infected with the novel TT DNA virus lack viral integration. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 339–343
6. Okamoto H, Akahane Y, Ukita M et al.: Fecal excretion of a non-enveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A-G hepatitis. *J Med Virol* 1998; 56: 128–132

Zur Kombinationsimpfung gegen Hepatitis A und B im Kindesalter Stellungnahme der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut

Es wurden mehrere Anfragen an die STIKO gerichtet, ob die grundsätzliche Empfehlung, im Kindesalter vorzugsweise Kombinationsimpfstoffe zu verwenden, auch die seit einiger Zeit angebotene Antigenkombination Hepatitis A und B einschließt. Nach Auffassung der STIKO ist eine generelle Anwendung in diesem Falle gegenwärtig nicht sinnvoll, denn es sind einige Besonderheiten zu berücksichtigen. Dazu die folgende Stellungnahme:

Die Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI empfiehlt, im Kindesalter vorzugsweise Kombinationsimpfstoffe zu verwenden, um die Zahl der Einzelinjektionen so gering wie möglich zu halten.¹ Außerdem kann damit bereits zum frühestmöglichen Zeitpunkt, d. h. ab Beginn der 9. Lebenswoche, ein optimaler Impfschutz ohne unnötige Verzögerungen gewährt werden. Versäumte Impfungen sind nachweislich die wichtigste Ursache dafür, daß ein Säugling oder Kleinkind z. B. an einer Meningitis durch *Haemophilus influenzae* Typ b oder an Pertussis erkrankt.

Der gegenwärtig verfügbare Kombinationsimpfstoff gegen Hepatitis A und B ist erst ab dem 2. Lebensjahr zur Anwendung zugelassen. Eine Impfung mit diesem Impfstoff hat deshalb einen verspäteten Beginn der Impfung gegen Hepatitis B zur Folge. Das ist ein Verstoß gegen das

Prinzip, alle Regelimpfungen zum frühestmöglichen Zeitpunkt und so vollständig wie möglich durchzuführen. Eine Verschiebung des Impfbeginns reduziert potentiell auch die Impfrate, weil erfahrungsgemäß Impftermine im Kleinkind- und Schulkindalter nicht vollständig wahrgenommen werden. Eine Verzögerung des Impfbeginns kann z. B. auch zu einer vermeidbaren – und gerade bei Säuglingen mit einem besonders hohen Risiko einhergehenden – Hepatitis B führen, was dann allein vom Impfarzt bzw. den Sorgeberechtigten zu verantworten ist.

Nach Herstellerangaben liegen bisher keine Langzeitdaten über das Persistieren von Antikörpern nach der Impfung mit dem Kombinationsimpfstoff vor. Laut Fachinformation wird eine Auffrischimpfung bereits 5 Jahre nach Beginn der Grundimmunisierung empfohlen. Dies steht im Gegensatz zu den STIKO-Empfehlungen für die Hepatitis-B-Impfung sowohl für Kinder als auch für Erwachsene; auch für Personen, die nicht zu den definierten Risikogruppen gehören, wären somit Wiederimpfungen erforderlich.

In Deutschland ist bei der gegenwärtigen Situation eine generelle Impfung aller Kinder gegen Hepatitis A nicht indiziert. Die Impfung gegen Hepatitis A gehört deshalb nicht zu den empfohlenen Regelimpfungen für Kinder. Die Hepatitis-A-Impfung ist vielmehr eine Indikationsimpfung vor geplanten Auslandsreisen in Länder mit hoher Hepatitis-A-Prävalenz und bei lokalen Ausbrüchen. – Ein Kleinkind, das die Grundimmunisierung mit dem

Zur aktuellen Influenzasituation

In **England, Wales und Schottland** ist es in den letzten Wochen des Jahres zu einer deutlichen Zunahme von Erkrankungen an Virusgrippe (Influenza) gekommen, die sich bis in die ersten Januarwochen fortsetzte. Es sind besonders Kleinkinder und ältere Menschen betroffen. Das Influenza-Surveillance-Zentrum in London schätzt ein, daß sich die ARE-Konsultationsraten in den Arztpraxen des Sentinel-Systems bisher am oberen Ende der jahreszeitlich zu erwartenden Morbidität bewegten und es sich damit um eine vergleichsweise leichte Erkrankungswelle handelt, die das Niveau der Vorjahre bis jetzt nicht überstieg (Stand v. 12.01.99). Die beobachteten Krankenhauseinweisungen wegen komplizierter Verläufe und die registrierte Zunahme der Sterbefälle ordnen sich in diese Einschätzung der Epidemiologen ein. Die bisherigen Virusnachweise bestätigten die erwartete Variante Influenza-A/H3N2 (Sydney/5/97), daneben wurden auch Influenza-B-Viren nachgewiesen. Eine besondere Virulenz der Erreger oder Dramatik der klinischen Verläufe wird nicht beschrieben. – In der Mehrzahl der europäischen Länder wurde bis zum 7. Januar über eine überwiegend sporadische Influenza-Aktivität und teilweise über einen Anstieg der ARE-Morbidität berichtet, der in Frankreich, der Schweiz und in Spanien bisher am ausgeprägtesten war.

In **Deutschland** bewegt sich die Influenza-Aktivität weiterhin auf »sporadischem« Niveau, bisher lediglich mit moderat erhöhter Erkrankungshäufigkeit. Deutliche regionale Unterschiede in der Morbidität und Influenza-Aktivität sind gegenwärtig nicht zu erkennen. Bis zur 2. Januarwoche

Zur Weiterführung der Tätigkeit der Nationalen Referenzzentren

Nach Ablauf des 3jährigen Berufszeitraumes und nach der Evaluation der NRZ durch die Kommission Infektions-epidemiologie und den Gutachterkreis Infektionsepidemiologie am RKI wird die Tätigkeit der folgenden Nationalen Referenzzentren mit Bundesmitteln weiter gefördert:

- **NRZ für Meningokokken** (am Hygiene-Institut der Universität Heidelberg),
- **NRZ für Mykobakterien** (am Forschungszentrum Borstel),
- **NRZ für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger** (am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode und am Hygiene-Institut der Universität Hamburg),
- **NRZ für Staphylokokken** (am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode),
- **NRZ für Streptokokken** (am Institut für Medizinische Mikrobiologie der RWTH Aachen),
- **NRZ für Hepatitis-C-Viren** (am Institut für Virologie des Universitätsklinikums Essen),

derzeit verfügbaren HA-HB-Kombinationsimpfstoff erhalten hat, müßte im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter eine Auffrischimpfung erhalten, wenn z. B. eine Reise in ein Gebiet mit hoher Hepatitis-A-Prävalenz bevorsteht; sinnvoller wäre jedoch, dann erst mit der Hepatitis-A-Impfung zu beginnen.

1. *Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut, Stand März 1998. Epid Bull 15/98*

wurden am Nationalen Referenzzentrum für Influenza 57 Influenza-A-Viren subtypisiert (alle Subtyp H3N2), die Zahl der isolierten Influenza-B-Viren hat sich auf 15 erhöht (12.01.99). Die Anteile der positiven Virusnachweise am Gesamtmaterial der Einsendungen des NRZ für Influenza, ein Parameter, der Hinweise auf das erreichte Ausmaß der Viruszirkulation und Vergleiche zu Vorjahren ermöglicht, lag in der 1. Januarwoche bei 4,3 % und damit noch unter den Werten der leichten Influenzawelle im vergangenen Jahr. Alle bisher feintypisierten Influenzaviren entsprechen den im Impfstoff enthaltenen Varianten. Der mittlere Anteil der ARE an den Konsultationen in den Meldepraxen der Arbeitsgemeinschaft Influenza lag in der 1. Januarwoche bei 12,0 % (10,2 % in allgemeinmedizinischen, 20,2 % in pädiatrischen Praxen) und entspricht damit insgesamt den für diese Jahreszeit zu erwartenden Werten (Sentinelerhebung der AGI).

Aufgrund vieler Anfragen weisen wir darauf hin, daß **Influenza-Impfungen** bei den bekannten Risikogruppen in einem von akuten Influenza-verdächtigen Erkrankungen freien Umfeld gegenwärtig u. U. noch sinnvoll sein können (obwohl sie eigentlich im Herbst erfolgen sollten). Impfungen von Kindern oder Erwachsenen ohne besondere Influenza-assoziierte Risiken sind gegenwärtig nicht indiziert.

Quellen: Berichte des NRZ für Influenza am Niedersächsischen LGA, Hannover (Dr. R. Heckler) und am Robert Koch-Institut, Berlin (Frau Dr. B. Schweiger) sowie der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI), Marburg (Dr. H. Uphoff). – Bericht des PHLS »Surveillance of Influenza«, 12.01.99

- **NRZ für Influenza** (am Niedersächsischen Landesgesundheitsamt, Hannover, und am Robert Koch-Institut, Berlin),
- **NRZ für Masern, Mumps, Röteln** (am Robert Koch-Institut, Berlin),
- **NRZ für Poliomyelitis- und andere Enteroviren** (am Robert Koch-Institut, Berlin),
- **NRZ für Retroviren** (am Institut für Klinische und Molekulare Virologie der Universität Erlangen-Nürnberg),
- **NRZ für Krankenhaushygiene** (am Institut für Hygiene der Freien Universität Berlin und am Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg).

Diese Referenzzentren stehen mit ihrem Leistungsangebot weiterhin allen Ratsuchenden zur Verfügung.