

Stellungnahme des Arbeitskreises Blut

Bei der 31. Sitzung des Arbeitskreises Blut am 2. Dezember 1998 wurde folgende Stellungnahme (S3) verabschiedet:

GB-Virus Typ C (GBV-C)

Andere Bezeichnung: Hepatitis-G-Virus (HGV)

1. Wissensstand über den Erreger

Nach der Entdeckung des Hepatitis-C-Virus bemühte man sich, weitere blutübertragbare Hepatitisviren zu entdecken. Ein Ausgangspunkt war die Untersuchung einer experimentell in Neuweltaffen erzeugten Virushepatitis, wobei man glaubte, daß das Virus von einem an Hepatitis erkrankten Patienten mit den Initialen G.B. stammte. Es wurde zunächst ein Flaviviridae-artiges RNA-Genom isoliert, das die Bezeichnung GB-Virus Typ A (GBV-A) erhielt, aber keinen offensichtlichen Krankheitswert hatte. Ein weiteres Virus in den untersuchten Affen, GBV-B, erzeugte dagegen eine Hepatitis, jedoch konnte es bei Menschen bisher nicht nachgewiesen werden. Eine Suche nach ähnlichen viralen RNA-Sequenzen bei menschlichen Hepatitispatienten führte schließlich zur Entdeckung des GBV-C. Eine andere Gruppe suchte in einem Patienten mit chronischer Hepatitis ungeklärter Ätiologie direkt nach neuen viralen Genomsequenzen und fand ebenfalls ein Flaviviridae-artiges Genom, dessen Virus als Hepatitis-G-Virus (HGV) bezeichnet wurde. Der untersuchte Patient war allerdings auch mit einem zunächst nicht erkannten Hepatitis-C-Virus infiziert. HGV erwies sich als weitgehend identisch mit GBV-C. Da nach neuestem Kenntnisstand ein kausaler Zusammenhang zwischen diesem Virus und Hepatitis nicht besteht, wird hier die Bezeichnung GBV-C verwendet.

1.1 Erregereigenschaften

GBV-C gehört zur Familie der Flaviviridae. Es besitzt als Genom eine einzelsträngige RNA positiver Polarität von ca. 9,5 Kb Länge. Eine nur geringe Sequenzhomologie (~30% auf Aminosäureebene) mit HCV und anderen Viren aus der Familie der Flaviviridae belegt, dass es sich bei GBV-C um ein neues Virus handelt [1, 2]. HCV und die drei GB-Viren bilden innerhalb der Familie eine eigene Gruppe. Eine elektronenmikroskopische Darstellung des Virus gelang bisher nicht.

Die Genomorganisation entspricht weitgehend der des HCV:

HCV: 5'-NCR -C-E1-E2-NS2-NS3-NS4-NS5A-NS5B-3'-NCR

GBV-C: 5'-NCR -(C?)-E1-E2-NS2-NS3-NS4-NS5A-NS5B-3'-NCR

Die kodierenden Sequenzen (*open reading frame*, ORF) des Genoms werden an beiden Enden von nicht-kodierenden Sequenzen flankiert (*non-coding region* 5'-NCR und 3'-NCR). Die 5'-NCR enthält wie bei HCV eine interne Ribosomen-Eintrittsstelle (IRES) für die Proteinsynthese. In allen bisher bekannten Isolaten ist die Core(C)-Sequenz nicht vorhanden, oder aber die Sequenz ist im Vergleich zu HCV verkürzt. Wie bei HCV findet man zwei Virus-Hüllproteine (*envelope*; E1 und E2). Die viralen Proteasen werden von den Genen für die Nicht-Strukturproteine NS2 und NS3 kodiert. NS3 enthält auch eine Helikase wie bei allen Flaviviren. Für den

Genombereich NS4 und NS5A ist die Funktion der Proteine bisher nicht spezifiziert. Das NS5B-Gen kodiert für die virale Replikase (RNA-abhängige RNA-Polymerase).

1.2 Infektion und Infektionsverlauf

GBV-C wird parenteral durch Blut und Blutprodukte übertragen [1, 3]. Neben diesem Übertragungsweg scheint auch eine vertikale Transmission (Mutter auf Kind) möglich zu sein [4, 5]. Neben parenteralen Risikofaktoren spielen vergleichbar zu dem Hepatitis C-Virus (HCV) auch bisher unbekannte Übertragungswege eine wesentliche Rolle. Eine sexuelle Übertragung kann nicht ausgeschlossen werden.

Akute Posttransfusions-Hepatitis vom Typ Non-A-E, die auf eine Infektion durch GBV-C hindeuten, sind in Einzelfällen beschrieben worden [6, 7]. Eine chronische Hepatitis nach GBV-C-Infektion wurde bisher nicht dokumentiert, jedoch wird häufig eine anhaltende Virämie beobachtet. Neuere Ergebnisse einer amerikanischen Studie geben keine Hinweise auf eine Beteiligung von GBV-C als Auslöser von Non-A-Non-E-Hepatitis [8]. Das Virus erreicht hohe Genomkonzentrationen im Blut, nicht aber in der Leber. Persistierende Infektionen mit GBV-C sind häufig, aber es werden keine chronischen Krankheitsverläufe beobachtet. Der klinische Verlauf bei Patienten mit Hepatitis A, B oder C wird nicht beeinflusst. Nach jahrelanger Virämie tritt oft eine spontane Viruselimination aus dem Plasma mit Erscheinen von Anti-E2-Antikörpern ein.

1.3 Epidemiologie

GBV-C-Infektionen sind weltweit verbreitet. Allgemein wird davon ausgegangen, daß bei etwa 1-2 % der Normalbevölkerung GBV-C-Genom nachweisbar ist. Nach Nukleinsäuresequenzvergleichsanalysen (in der 5'NCR) wurde eine Differenzierung in bisher drei Genotypen und vier Subtypen (GBV-C = Genotyp 1; HGV = Genotyp 2 [9]) vorgenommen. Vieles spricht aber dafür, daß alle bisherigen Sequenzdaten nur einen Genotyp repräsentieren mit unterschiedlichen Subtypen. Hohe Raten von GBV-C-Infektionen finden sich bei Personen mit Risikofaktoren für parenterale Infektionen [10]. So liegt die Prävalenz des GBV-C-Genomnachweises bei multitransfundierten Patienten und Hämophilen bei ca. 18 %, bei IVDUs zwischen 33 % und 50 % [11], bei Dialysepatienten zwischen 3,5 % und 55 %. 10-20 % der Patienten mit chronischer Hepatitis B und C sind wahrscheinlich aufgrund gemeinsamer Risikofaktoren mit GBV-C koinfiziert (Übersicht [15]). Unter Blutspendern wurde in einer ersten Studie eine Anti-E2-Seroprevalenz von 9 %, unter i.v. Drogenabhängigen eine von 41 % gefunden [13].

1.4 Nachweismethoden und Aussagekraft

Die Diagnostik einer aktiven GBV-C-Infektion kann bisher nur durch den Virus-RNS-Nachweis mittels RT/PCR geführt werden (Ermittlung von Virusträgern). Seit Ende 1996 steht ein erster enzymimmunologischer Test zur qualitativen Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen das GBV-C-E2-Antigen in Serum und Plasma zur Verfügung. Antikörper gegen das E2-Protein des GBV-C treten meist erst nach Verschwinden von GBV-C-RNA im Serum auf. Anti-E2-GBV-C kann über Jahre persistieren und ist so ein Marker für eine abgelaufene GBV-C-Infektion. In Einzelfällen können GBV-C-RNA- und GBV-C-E2-Antikörper, zeitlich begrenzt, gleichzeitig gefunden werden.

2. Blut und Plasmaspender

2.1 Prävalenz und Inzidenz bei Spenderkollektiven

Nach vorliegender Datenlage liegt die Prävalenz von GBV-C-Infektionen (GBV-C-Genomnachweis) bei deutschen Blutspendern bei ungefähr 2 %. Für amerikanische Blutspender wurde eine GBV-C-RNA-Prävalenz von bis zu 13 % angegeben. Neuere Untersuchungen bei deutschen Blutspendern weisen darauf hin, daß bei ca. 7 % der Spender GBV-C-Genom nachweisbar ist [22; Schreier und Mitarbeiter, pers. Mitteilung]. Inwieweit die unterschiedlichen Ergebnisse, die von verschiedenen Arbeitsgruppen veröffentlicht wurden, auf Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität der Nachweismethoden zurückzuführen sind oder ob einzelne Kollektive unterschiedliche Durchseuchungsraten aufweisen, bleibt abzuklären. Plasmapools sind aufgrund der relativ hohen Prävalenzen mehrheitlich positiv in der GBV-C-PCR [17, 21].

2.2. Spendertestung und Aussagekraft

Eine Spendertestung ist, wie in 1.4 ausgeführt, prinzipiell möglich über die RT-PCR oder über den Antikörpernachweis. Da bisher jedoch keine Erkrankungen mit GBV-C-Infektionen in Verbindung gebracht werden können, ist die aufwendige und noch nicht routinetaugliche PCR-Testung auf GBV-C zur Identifizierung virämischer Personen derzeit nicht gerechtfertigt. Antikörpertests geben nach dem derzeitigen Wissensstand nur Auskunft über abgelaufene Infektionen, so daß ihr Einsatz hier nicht sinnvoll erscheint.

2.3 Spenderbefragung

Solange die Übertragungswege von GBV-C noch nicht geklärt sind, ist eine spezifische Befragung hinsichtlich eines GBV-C-Risikos nicht möglich und erscheint nach den vorliegenden Erkenntnissen nicht notwendig. Der Spenderausschluß aufgrund der Befragung nach Risiken bzw. Risikoverhalten für durch Blut übertragbare Viren erfasst zumindest einen Teil der GBV-C-virämischen Personen.

2.4 Spenderinformation und -beratung

Es gibt derzeit keinen Grund, Empfehlungen hinsichtlich der Spendertestung, Spenderberatung und Rückverfolgung auszusprechen.

3. Empfänger

3.1 Prävalenz und Inzidenz von blutassoziierten Infektionen und Infektionskrankheiten bei Empfängerkollektiven

Chargen von z.B. Faktor-VIII- und -IX-Konzentraten oder Anti-D-Immunglobulinchargen [11], die noch ohne Virusinaktivierung präpariert worden waren, zeigten eine hohe Frequenz an GBV-C-Kontaminationen (GBV-C-Genomnachweis). Empfänger dieser Produkte zeigten eine GBV-C-RNA-Prävalenz von 14 % bis 28 % [11, 12, 19].

Der erstmalige GBV-C-Genomnachweis z.B. nach orthotoper Lebertransplantation (OLT) wird in Abhängigkeit von der Grundkrankheit mit 9-50 % häufig beobachtet

[14]. Als eine der Ursachen wird eine Neuinfektion durch kontaminierte Spenden bei der relativ hohen Zahl an transfundiertem Blut und Blutprodukten im perioperativen Verlauf angenommen.

3.2 Abwehrlage (Resistenz, vorhandene Immunität, Immunreaktivität, Alter, exogene Faktoren)

Neuere Ergebnisse zeigen, daß GBV-C-RNA wieder aus dem Blut verschwinden kann und Antikörper gegen die Hüllproteine auftreten (s. Punkt 1.4). Der Nachweis von GBV-C-E2-Antikörpern als ein Marker für eine Virus-Elimination aus dem Plasma (negativer GBV-C-Genomnachweis) ist möglicherweise ein Hinweis auf die Entwicklung einer Immunität. Eine Aussage darüber, ob Personen, die Antikörper entwickeln und bei denen der GBV-C-Genomnachweis nicht mehr positiv ist, noch infektiös sind und ob solche Personen erneut mit GBV-C infiziert werden können, kann bisher nicht gemacht werden.

Es gibt bisher keine Hinweise, daß GBV-C allein oder in Verbindung mit anderen viralen Infektionen zu einer Schwächung des Immunsystems führt.

3.3 Schwere und Verlauf der Erkrankung

Eine Erkrankung als Folge einer GBV-C-Infektion wurde bisher nicht nachgewiesen. Berichte über einen etwaigen kausalen Zusammenhang von GBV-C-Infektion und fulminantem Leberversagen sind nicht ausreichend belegt, sondern können mit der akzidentellen Übertragung von GBV-C durch Bluttransfusionen erklärt werden.

3.4 Therapie- und Prophylaxemöglichkeiten

Da bisher keine Hinweise darauf vorliegen, dass GBV-C mit einer Erkrankung assoziiert ist, besteht zur Zeit keine Notwendigkeit für eine Prophylaxe oder Therapie. Bei GBV-C/HCV-Koinfizierten führte eine Interferonbehandlung in 50 % der Fälle zu einer vorübergehenden und in 17 % zu einer dauerhaften Reduktion der GBV-C-RNA unter die Nachweisgrenze [16].

Die Therapie der chronischen Hepatitis C wird offenbar durch eine bestehende Koinfektion mit GBV-C nicht ungünstig beeinflusst.

3.5 Übertragbarkeit

Siehe unter 1.2.

3.6 Häufigkeit und Menge der Applikation von Blutprodukten

Es steht außer Frage, dass die GBV-C-Prävalenz unter Polytransfunden und Empfängern von nicht inaktivierten Blutkomponenten erhöht ist (s. auch 3.1).

4. Blutprodukte

4.1 Belastung des Ausgangsmaterials und Testmethoden

Plasmapools sind aufgrund der Prävalenzen unter Blutspendern (s.o.) zum großen Teil positiv in der GBV-C-PCR. Da unter Blutspendern anti-GBV-C-positive Personen

deutlich häufiger zu finden sind als PCR-positive, sind in der Regel auch anti-GBV-C-Antikörper im Plasmapool bzw. in Immunglobulinpräparaten nachweisbar [20, 21]. Ob diese Antikörper neutralisierend sind, ist nicht bekannt.

4.2 Möglichkeiten zur Abtrennung und Inaktivierung von Infektionserregern

GBV-C und HCV als Mitglieder der Familie der Flaviviridae sind ähnlich aufgebaut. Inaktivierungs- oder Eliminierungsverfahren, die gegenüber HCV wirksam sind, sollten prinzipiell auch gegenüber GBV-C effektiv sein, jedoch ist zu bedenken, daß die Proteinsequenzhomologie der Hüllproteine sehr gering ist und das Core-Protein fehlt oder gänzlich anders ist. In verschiedenen, auch inaktivierten Blutprodukten wurden mit Hilfe der PCR GBV-C-Genome nachgewiesen [17, 19, 20]. Es gibt jedoch z. Zt. keinen Anhaltspunkt, dass GBV-C über virusinaktivierte Blutprodukte übertragen wird.

4.3 Praktikabilität und Validierbarkeit der Verfahren zur Elimination/Inaktivierung von Infektionserregern

Nach dem heutigen Stand der Erkenntnis kann angenommen werden, dass die Modellviren, die für die Evaluierung von Eliminations-/Inaktivierungs-Verfahren für HCV eingesetzt werden, auch für GBV-C eingesetzt werden können (s. 1.1). Eine Validierung speziell für GBV-C erscheint zur Zeit nicht vordringlich.

5. Bewertung

Nach den bisher vorliegenden Erkenntnissen handelt es sich bei GBV-C um ein Virus, das schon lange in der Bevölkerung verbreitet ist. Die erstmalige Beschreibung des Virusgenoms in den Jahren 1995/96 ermöglichte die Entwicklung diagnostischer Methoden zum Nachweis von GBV-C-Virämien (Genomnachweis) und spezifischen Antikörpern. Eine Verbindung von akuten oder chronischen GBV-C-Infektionen durch Nachweis von GBV-C-Genom im Blut mit Erkrankungen konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Koinfektionen von GBV-C und anderen Viren führen nicht zu einer messbaren Veränderung des Krankheitsverlaufes oder der Therapierbarkeit. Die klinische Signifikanz einer GBV-C-Infektion bleibt unklar. Vieles spricht dafür, dass GBV-C kein hepatotropes Virus ist und auch keine Hepatitis verursacht. Da die bisherige Datenlage nicht ausreicht, die Möglichkeit einer Erkrankung durch GBV-C auszuschließen, sind weitere Untersuchungen im Hinblick auf das Pathopotential des GBV-C notwendig.

Dieses Papier wurde fertiggestellt am 16.09.1997 und vom Arbeitskreis Blut am 18.11.1997 verabschiedet. Es wurde erarbeitet von den Mitgliedern der Untergruppe "Bewertung Blut-assoziiertes Krankheitserreger" des Arbeitskreis Blut:

Prof. Dr. Reinhard Burger, Prof. Dr. Wolfram Gerlich, Prof. Dr. Lutz Gürtler, Dr. Margarethe Heiden, Prof. Dr. Volker Kretschmer, Dr. Hans Lefèvre, PD Dr. Johannes Löwer, Dr. Thomas Montag-Lessing, PD Dr. Rainer Neumann, Prof. Dr. Georg Pauli, Prof. Dr. Rainer Seitz, Dipl.-Med. Uwe Schlenkrich, Dr. Edgar Werner, Dr. Hannelore Willkommen, unter Mitarbeit von: Dr. Eckart Schreier, Robert Koch-Institut, Dr. Micha Nübling, Paul-Ehrlich-Institut.

Literaturverzeichnis

- [1] Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Med* 1995; 1: 564-569.
- [2] Leary TP, Muerhoff AS, Simons JN, et al. Sequence and genomic organization of GBV-C: a novel of the Flaviviridae associated with human non-A-E hepatitis. *J Med Virol* 1996; 48: 60-67.
- [3] Linnen J, Wages Jr J, Zhang-Keck Z-Y, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-508.
- [4] Feucht HH, Zöllner B, Polywka S, Laufs R. Vertical transmission of hepatitis G. *Lancet* 1996; 347: 615.
- [5] Moaven LD, Tennakoon PS, Bowden DS, Locarnini SA. Mother-to-baby transmission of hepatitis G virus. *Med J Australia* 1996; 165: 84-85.
- [6] Wang J-T, Tsai F-C, Lee S-Z, Chen P-J, Sheu J-C, Wang T-H, Chen D-S. A prospective study of transfusion-transmitted GB virus C infection: similar frequency but different clinical presentation compared with hepatitis C virus. IX. International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, 1996, Abstr. 139: 39.
- [7] Alter HJ, Nakatsuji Y, Shih JW-K, Melpolder J, Kiyosawa K, Wages J, Kim J. Transfusion-associated hepatitis G virus infection. IX. International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, 1996; Abstr. 120: 35.
- [8] Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R, Shih JWK, Kim JP. The incidence of transfusion-associated Hepatitis G Virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 747-754.
- [9] Muerhoff AS, Simons JN, Leary TP, et al. Sequence heterogeneity within the 5'-terminal region of the hepatitis GB virus C genome and evidence for genotypes. *J Hepatol* 1996; 25: 379-384.
- [10] Dawson GJ, Schlauder GG, Pilot-Matias TJ, et al. Prevalence studies of GB virus-IC infection using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1996; 50: 97-103.
- [11] Schreier E, Höhne M, Künkel U, Berg T, Hopf U. Hepatitis GBV-C sequences in patients infected with HCV contaminated anti-D immunoglobulin and among i.v. drug users in Germany. *J Hepatol* 1996; 25: 385-389.
- [12] Schreier E, Höhne M, Berg T, Naumann U, Künkel U, Neuhaus P, Hopf U. HGV prevalence in patients infected with HCV/HGV-contaminated immunoglobulins, in patients before and after liver transplantation and in i.v. drug users. 4th International Meeting on Hepatitis C and related viruses, Kyoto, Japan, 1997, p. 209.
- [13] Tacke M, Kiyosawa K, Stark K, Schlueter V, Ofenloch-Haehnle B, Hess, G, Engel AM. Detection of antibodies to a putative hepatitis G virus envelope protein. *Lancet* 1997; 349: 318-320.

- [14] Berg T, Naumann U, Fukumoto T, Beckstein WO, Neuhaus P, Lobeck H, Höhne M, Schreier E, Hopf U. GB virus C infection in patients with chronic hepatitis B and C before and after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 711-714.
- [15] Berg T, Schreier E, Heuft HG, Naumann U, Neuhaus P, Huhn D, Hopf U. Hepatitis-G-Virus-Infektion: epidemiologische Aspekte und klinische Relevanz. *Dtsch. med. Wschr.* 1997; 122:268-274.
- [16] Berg T, Dirla U, Naumann U, Heuft HG, Küther S, Lobeck H, Schreier E, Hopf U. Responsiveness of interferon alpha treatment in patients with chronic hepatitis C coinfecting with hepatitis G virus. *J Hepatol* 1996; 25,763-768.
- [17] Nübling CM and Löwer J. GB-C genomes in a high-risk group, in plasma pools, and in intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1996; 347: 68.
- [18] Garciatrevijano ER, Lopezalcorocho JM, Quintana M, Hernandez F, and Carreno V. HGV in coagulation-factor concentrates. *Lancet* 1996; 348: 1032.
- [19] Jarvis LM, Davidson F, Hanley JP, Yap PL, Ludlam CA, and Simmonds P. Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products. *Lancet* 1996; 348: 1352-1355.
- [20] Nübling CM, Bialleck H, Fürsch AJ, Inge Scharrer I, Schramm W, Seifried E, Schmidt U, Staszewski S, Löwer J. Frequencies of GB-C/Hepatitis G virus genomes and of specific antibodies in risk and non-risk populations. 1997 (eingereicht).
- [21] Nübling CM and Löwer J. Hepatitis G Virus and Blood Products. 1997 (eingereicht).
- [22] Seifried E, Bialleck H, Weber H, Kirchmaier CM, Waschke E, Marx S, Tschauder S, Roth WK. 1997. Prävalenz von Hepatitis-G-Virusgenom bei Blutspendern. In: W. Sibrowski, W. Stangel, N. Müller (Eds.): *Transfusionsmedizin 1996/97. Beitr Infusionsther Transfusionsmed vol 34*. Basel: Karger, pp. 11-15.