

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

**An alle Inhaber einer Zulassung von
zellulären Blutzubereitungen und
therapeutischem Frischplasma (gefrorenes
Frischplasma GFP und lyophilisiertes Plasma
aus Einzelspenden)**

Prof. Dr. med. Markus Funk
Fachgebietsleiter Pharmakovigilanz II

Telefon / Phone 0+49 (0) 6103 77 3115
Fax +49 (0) 6103 77 1268
E-Mail pharmakovigilanz2@pei.de

23. Februar 2017

Abwehr von Arzneimittelrisiken
Stufenplan Stufe I: wissenschaftlicher Informationsaustausch

**Einführung Risiko- minimierender Maßnahmen zur Prävention einer Hepatitis E Virus-
Übertragung durch nicht pathogen-inaktivierte Blutkomponenten**

Anlage 1: Fragebogen zum Informationsaustausch

Sehr geehrte Damen und Herren,

in den vergangenen Jahren wurde in verschiedenen Publikationen das Auftreten einer Hepatitis E Virus (HEV)-Infektion bei Blutspendern sowie die Gefahr einer HEV-Transmission durch Blutkomponenten thematisiert [Baylis 2012, Hewitt 2014, Vollmer 2012 u. 2016, Satake 2017].

Die Zahl der an das Robert Koch-Institut (RKI) gemeldeten HEV-Fälle ist zudem in den vergangenen Jahren deutlich angestiegen [Epidemiologisches Bulletin 15/2015], auch wenn dies die Folge einer gestiegenen Aufmerksamkeit für die Ausbreitung der HEV-Infektion sein könnte. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat sich daher in Expertengremien sowie in der Arbeitsgruppe des Arbeitskreises Blut (AK Blut) wiederholt mit dem Risiko einer transfusionsbedingten HEV-Infektion befasst [Bundesgesundheitsbl. 2015; 58:198–218].

In den letzten drei Jahren konnten mehrere Fälle einer gemeldeten Transfusionsreaktion als HEV-Transmissionen durch Blutkomponenten bestätigt werden [Hämovigilanz-Bericht 2013/14]. Aufgrund der vorliegenden Daten möchte das Paul-Ehrlich-Institut daher mit Ihnen in einen Informationsaustausch treten, um die Notwendigkeit sowie die Durchführbarkeit Risikominimierender Maßnahmen besser einschätzen zu können.

Aktueller Kenntnisstand

In einer Publikation von Hewitt PE et al. wurden die Ergebnisse eines retrospektiven Screenings von 225.000 Blutspenden im Zeitraum vom 08.10.2012 bis zum 30.09.2013 in Südostengland



mittels RT-PCR auf HEV-RNA (Sensitivität 22 IU/ml) in 9.382 Minipools (Poolgröße bis zu 24 Proben) dargestellt. Es konnten insgesamt 79 HEV-RNA positive Spenden identifiziert werden, was einer Inzidenz von 1 in 2848 Spenden (0,04 %) entspricht. Von den 79 HEV-RNA positiven Spendern waren 56 (71 %) seronegativ hinsichtlich anti-HEV IgG und IgM. Aus den 79 HEV-RNA positiven Spenden (alle HEV Genotyp 3) wurden 129 Komponenten hergestellt, darunter 15 Pool-TK, von denen 12 (80%) transfundiert wurden, sowie 24 Apherese-TK, von denen 23 (96%) transfundiert wurden. 43 der insgesamt 60 Empfängern der kontaminierten Blutkomponenten konnten nachuntersucht werden. 6 dieser Empfänger entwickelten eine Serokonversion, bei weiteren 12 Empfängern ohne Serokonversion ließ sich im posttransfusionellen Verlauf eine Virämie mit derselben HEV-Sequenz wie im jeweiligen Spender feststellen. Somit kam es bei 18 Patienten zu einer gesicherten HEV-Übertragung, was einer Übertragungsrate von 42% entspricht. Infiziert wurden 4 von 10 Empfängern eines Pool-TK, 7 von 14 Empfängern eines Apherese-TK (50%). Einflussfaktoren für eine Übertragung waren sowohl der anti-HEV-Status wie auch der Virustiter in der Spende.

Einer der 18 infizierten Patienten, der als nicht immunsupprimiert eingestuft wurde, entwickelte eine klinische Hepatitis mit einem milden Ikterus und einem ALT-Peak von 375 U/l nach 7 Wochen. Vier weitere Empfänger hatten eine asymptomatische Transaminasenerhöhung, die mit der Serokonversion zusammenfiel. 10 Patienten ohne Symptomatik entwickelten eine protrahierte Virämie. Bei zwei dieser Patienten kam es mit zeitlicher Verzögerung zu einer Virus-Clearance. Vier der Patienten waren zum Zeitpunkt ihres Todes (hervorgerufen durch ihre Grundkrankheiten) weiterhin virämisch, die übrigen vier Patienten wiesen eine anhaltende Virämie auf. Die Untersuchung von Hewitt PE et al. zeigte, dass HEV-virämische Blutspenden häufiger sind, als noch vor wenigen Jahren vermutet wurde, dass es in den meisten Fällen zu keinen klinischen Hepatitiden kommt und dass bei immunsupprimierten Patienten protrahierte Virämien auftreten können. Persistierende posttransfusionelle HEV-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten wurden auch in mehreren anderen Publikationen beschrieben [Pfefferle 2012, Hewitt 2014, Satake M 2017].

In verschiedenen Studien wurde die Häufigkeit von virämischen Spendern in Deutschland untersucht und bei 0.15% (1:679) bis 0.022% (1:4500) der getesteten Blutspenden konnte HEV-RNA nachgewiesen werden [Baylis et al, 2012, Vollmer et al., 2012, Müller et al., 2015].

Von den zwischen 2013 und 2016 an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldeten Transfusionsreaktionen wurde bei insgesamt 9 Fällen eine transfusionsbedingte HEV-Infektion bestätigt. Die Übertragungen ließen sich auf acht Blutspender zurückführen, 3 Apherese-Spender und fünf Vollblutspender und sie erfolgten durch drei Apherese-TK, drei EK, zwei Pool-TK und ein GFP-Präparat. Bei zwei der acht Spender fanden sich zu einem späteren Zeitpunkt Hinweise auf eine Hepatitis (Ikterus, Fieber Appetitlosigkeit). Drei der neun infizierten Empfänger entwickelten nach der Transfusion relevante Krankheitssymptome. Bei einem MDS-Patienten kam es zu einem zeitlich begrenzten Haut- und Skleren-Ikterus, bei einem Leber-Transplantierten entwickelte sich

eine akute Hepatitis mit einer Viruselimination nach einer dreimonatigen antiviralen Behandlung und bei einem dritten SZT-Patienten kam es im Rahmen der begleitenden Hepatitis zu einer Verschlechterung einer Graft-versus-Host Erkrankung mit tödlichem Verlauf.

2014 wurde auf einem vom Paul-Ehrlich-Institut einberufenem Experten-Treffen über die Bedeutung transfusionsbedingter HEV-Übertragungen, den Nutzen einer Spendertestung und einer möglichen praktischen Umsetzung gesprochen. Nach Einschätzung aller Beteiligten ist derzeit der Nachweis einer frühen Infektionsphase nur mit einer HEV-NAT-Testung möglich. Im Blutspendebereich liegen hierzu bereits Erfahrungen mit einer HEV-NAT-Testung bei einer Poolgröße von 96 Spenden vor (DRK Hessen und Institut für Transfusionsmedizin Bad Oeynhausen). Bezogen auf die Einzelspende findet sich eine 95%ige Nachweisempfindlichkeit von ca. 1800 IU/ml in der ersten Einrichtung und von ca. 500 IU/ml in der zweiten Einrichtung. Bei einer Nachweisempfindlichkeit von ca. 500 IU/ml kann in einem 96er Poolgröße eine Infektion mit einem HEV-Genotyp 3 bei ca. 51% (95%LOD) bzw. 72% (50%LOD) der virämischen Spenden erkannt werden [Vollmer T et al. 2016]. Vom Arbeitskreis Blut wurde hingegen eine Sensitivität von ca. 100 IU/ml als notwendig erachtet, um möglichst alle infektiösen Spenden zu erfassen. [Pauli et al 2015].

Bei einer Anordnung zum Testen der Blutspenden auf HEV-RNA mit einer definierten Nachweisgrenze bezogen auf die Einzelspende ist diese mit jeder Testung sicher nachzuweisen. Dieser Aspekt ist auch bei einer möglichen Pooltestung zu berücksichtigen.

Die Untersuchung von kleinen Spenden-Pools würde in jedem Fall zu einem höheren organisatorischen und finanziellen Aufwand führen [Müller et al 2015]. In Abhängigkeit von der Erfahrung bei der Durchführung der Spendertestung gehen die Autoren einer Kosten-Nutzen-Analyse in den Niederlanden von 30 – 100 € pro Testergebnis aus [de Vos 2017], während im Rahmen des Experten-Treffens am PEI, die Kosten auf 10 bis 15 € pro Testanwendung geschätzt wurden.

Alternativ zu einer Routinetestung wurde im Paul-Ehrlich-Institut eine Beschränkung der risikominimierenden Maßnahme auf definierte Risikopatienten diskutiert. In diesem Fall wäre eine HEV-NAT-Testung nur bei Blutspenden vorzusehen, die für Patienten bestimmt sind, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schwerwiegenden akuten oder chronischen Verlauf einer transfusionsbedingten HEV-Infektion besteht. HEV-NAT-Testungen würden dann nur bei der Spende bzw. den Spenden erfolgen, die für die Herstellung der jeweiligen Blutkomponente(n) benötigt werden. Diese HEV-NAT-Einzeltestung(en) würde(n) somit auf die Anforderung durch die behandelnden Einrichtungen beschränkt bleiben. Ähnlich wie bei der Herstellung von CMV freien Blutkomponenten müsste in diesem Fall eine HEV-NAT-Testung in den Laboreinrichtungen der jeweiligen Blutspendedienste bereitgestellt oder eine Kooperation mit den Laboreinrichtungen anderer Blutspendedienste vereinbart werden.

Informationsaustausch (siehe auch Anlage 1)

Wie bereits erwähnt soll sowohl die Notwendigkeit wie auch die Durchführbarkeit einer Maßnahme zur Reduktion der transfusionsbedingten HEV-Infektion diskutiert werden. Das Paul-Ehrlich-Institut bittet Sie daher um Beantwortung der folgenden Fragen:

1. Hat Ihre Blutspendeeinrichtung in den vergangenen 24 Monaten Anforderungen/ Nachfragen zu HEV-getesteten Blutkomponenten erhalten?

Nein: Ja, jedoch selten: Ja, häufig:

2. Sieht Ihre Blutspendeeinrichtung die Notwendigkeit der Bereitstellung von HEV-getesteten Blutkomponenten?

Ja: Nein:

3. Würde Ihre Einrichtung im Fall der Einführung einer risikominimierenden Maßnahme die routinemäßige HEV-NAT-Pooltestung favorisieren?

Ja: Nein:

4. Würde Ihre Einrichtung im Fall der Einführung einer risikominimierenden Maßnahme die auf Risikopatienten beschränkte HEV-NAT-Einzelspender-Testung favorisieren?

Ja: Nein:

5. Würde Ihre Einrichtung im Fall einer HEV-NAT-Einzelspender-Testung ein Testverfahren in der Laboreinrichtung des eigenen Blutspendedienstes etablieren oder stattdessen eine Kooperation mit der Laboreinrichtung eines anderen Blutspendedienstes anstreben?

Eigenes Testverfahren: Nutzen anderer Laboreinrichtungen:

6. Haben Sie bereits Erfahrungen mit der HEV-NAT-Testung gemacht (Kosten, organisatorischer Aufwand)?

Nein: Ja: Kosten pro untersuchten Spende: €

Zusätzliche Angaben: -----

Das Paul-Ehrlich-Institut möchte Ihre Antworten bis zum 31.03.2017 sammeln und anschließend eine Auswertung der Daten veröffentlichen.

Mit freundlichen Grüßen



Im Auftrag

Pharmakovigilanz II, Paul-Ehrlich-Institut

Literatur

Baylis SA, Gärtner T, Nick S, J. Overmyr J, Blümel J. Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States. *Vox Sanguinis* 2012 Jul; 103(1):89-90.

Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, Kennedy IT, Kitchen A, Patel P, Poh J, Russell K, Tettmar KI, Tossell J, Ushiro-Lumb I, Tedder RS. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet*. 2014 Nov 15;384 (9956):1766-73.

Vollmer T, Diekmann J, Johne R, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012; 50 (8): 2708-13.

Vollmer T, Knabbe C, Dreier J. Knowledge Is Safety: The Time Is Ripe for Hepatitis E Virus Blood Donor Screening. *Transfus Med Hemother* 2016; 43: 425–427.

Satake M, Matsubayashi K, Hoshi Y, Taira R, Furui Y, Kokudo N, Akamatsu N, Yoshizumi T, Ohkohchi N, Okamoto H, Miyoshi M, Tamura A, Fuse K, Tadokoro K. Unique clinical courses of transfusion-transmitted hepatitis E in patients with immunosuppression. *Transfusion*. 2017 Jan 31. doi: 10.1111/trf.13994.

RKI - Epidemiologisches Bulletin 15/2015: Hepatitis-E-Virus-Infektion aus virologischer Sicht.
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/15_15.pdf?__blob=publicationFile

Hepatitis-E-Virus - Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit.
Bundesgesundheitsbl. 2015 · 58:198–218.

Müller B, Koch H, Pichl L. PCR-Screening of blood donations for hepatitis E with the cobas HEV test performed on the new Roche cobas 8800 platform in minipools of 6. *Transfus Med Hemother*. 2015;42(suppl 1):1-64.

Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2013/14: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen nach § 63i AMG www.pei.de/haemovigilanzbericht

Pfefferle S, Frickmann H, Gabriel M, Schmitz N, Günther S, Schmidt-Chanasit J. Fatal course of an autochthonous hepatitis E virus infection in a patient with leukemia in Germany. *Infection*. 2012 Aug; 40(4):451-4.

Pauli G, Aepfelbacher M, Bauerfeind U, Blümel J, Burger R, Gartner B, et al. Hepatitis E Virus. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2015; 42(4):247-65
de Vos AS, Janssen MP, Zaaijer HL, Hogema BM. Cost-effectiveness of the screening of blood donations for hepatitis E virus in the Netherlands. *Transfusion* 2017. doi: 10.1111/trf.13978.