

# Parvovirus B19

Rainer Seitz<sup>1</sup>  
Wolf-Dieter Ludwig<sup>2</sup>

Ist die Übertragung durch Blutprodukte ein klinisches und transfusionsmedizinisches Problem?

## Zusammenfassung

Das Parvovirus B19 kann durch Blutkomponenten und Plasmaprodukte (zum Beispiel Gerinnungsfaktoren) bei akuter unerkannter Infektion von Blutspendern übertragen werden. Infolge der hohen Durchseuchung sind viele Empfänger immun. Eine Infektion, die sich typischerweise in Ringelröteln bei Kindern und Jugendlichen oder einem Polyarthropathie-Syndrom bei Erwachsenen manifestiert, ist in der Regel harmlos. Bei Risikogruppen kann es jedoch zu akuten („transient aplastic crisis“, TAC) oder chronischen („pure red cell aplasia“, PRCA) Störungen der Blutbildung, insbesondere der Erythropoese, kommen. Für Transfusionen von Risikopatienten sollten ausgewählte, getestete Blutkomponenten angefordert werden. Beim Auftreten von TAC oder PRCA bei transfundierten Risikopatienten muss eine gezielte

Diagnostik durchgeführt werden. Um weitere Erkenntnisse über die klinische Wertigkeit zu erhalten, sollten Beobachtungen von Parvovirus-B19-Übertragungen durch Blutprodukte gemeldet und gegebenenfalls weiterführende Untersuchungen publiziert werden.

**Schlüsselwörter:** Parvovirus B19, Transfusion, Erythropoese, Blutbildungsstörung

## Summary

**Parovirus B19: A Problem in Transfusion Medicine?**

Parvovirus B19 can be transmitted by blood components and plasma products (e.g. coagulation factors) in case of acute unrecognized infection of blood donors. Due to the high prevalence, many recipients are immune. An infection (typical manifestations are erythema infectiosum in children and adolescents, polyarthropathy-syndromes in adults) is usually harmless, but may lead to acute (transient aplastic crisis, TAC) or chronic (pure red cell aplasia, PRCA) disturbances of hemopoiesis, particularly of erythropoiesis in risk groups. To risk patients, selected and tested blood components should be used for transfusion. Upon occurrence of TAC or PRCA in transfused risk patients, parvovirus B19 should be considered, and specific diagnostics should be carried out. In order to gain further knowledge about the clinical significance, observations of parvovirus B19-transmission by blood products should be reported, and any advanced studies should be published.

**Key words:** parvovirus B19, transfusion, erythro-

Sowohl bei den industriell hergestellten Plasmapräparaten (5) als auch bei den labilen Blutkomponenten zur Transfusion (2) ist das Risiko einer Übertragung der drei besonders relevanten Viren, dem Erreger von Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV) und dem Aidsrerger (HIV), sehr gering geworden. Diese Erfolge sind sowohl der sorgfältigen Auswahl der Spender und dem Screening mit hoch sensitiven Testmethoden als auch dem Einsatz von wirksamen Herstellungsschritten zur Viruselimination bei den Plasmaprodukten zu verdanken.

In letzter Zeit wird zunehmend die Bedeutung von Parvovirus B19 (3, 4) diskutiert. Dieses Virus weist einen hohen Durchseuchungsgrad (circa 50 Prozent bei Erwachsenen) auf, sodass ein großer Teil der Bevölkerung durch natürlich erworbene, neutralisierende Antikörper geschützt ist. Kürzlich wurde berichtet (3), dass trotz nachweisbarer IgG-Antikörper eine Virämie persistieren kann. Neuinfektionen sind nicht selten und können epidemieartig gehäuft auftreten, sodass zumindest zeitweise damit zu rechnen ist, dass Blutspenden mit dem Parvovirus B19 kontaminiert sind. Bei der akuten Infektion gesunder Personen können innerhalb einer Woche hohe Virustiter (bis zu  $10^{14}$  pro ml!) auftreten. Spezifische Symptome treten erst zwei bis drei Wochen nach der Infektion auf, häufig verläuft die Infektion asymptomatisch. Die bei HIV, HCV, HBV und anderen umhüllten Viren erfolgreichen Virusinaktivierungsmaßnahmen sind bei Parvovirus B19 nur begrenzt oder gar nicht wirksam. Methodische Fortschritte bei den Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT) haben es ermöglicht, das

Parvovirus B19 in Blutspenden und Blutprodukten nachzuweisen.

Seit den Anfängen der Behandlung mit Bluttransfusionen und Plasmaprodukten haben wahrscheinlich zahlreiche Übertragungen von Parvovirus B19 stattgefunden. Dies ist bisher jedoch nicht als relevantes klinisches oder transfusionsmedizinisches Problem wahrgenommen worden und es sind nur wenige Übertragungsfälle beschrieben (4, 6). Gründe hierfür sind vermutlich, dass ein großer Teil der Empfänger solcher kontaminierten Blutprodukte aufgrund vorher durchgemachter Parvovirus-B19-Infektionen bereits immun war, dass durch einen Teil der Blutprodukte auch neutralisierende Antikörper mit übertragen werden, und dass eine Infektion aufgrund des bei gesunden Individuen häufig symptomarmen oder asymptomatischen Verlaufs nicht erkannt wurde. Bei bestimmten Risikopatienten kann das Parvovirus B19 allerdings schwerwiegende akute oder chronische Erkrankungen auslösen.

## Klinische Manifestationen

### Gesunde Personen

Die akute Infektion mit dem Parvovirus B19 manifestiert sich typischerweise in Ringelröteln, auch als Erythema infectiosum oder „fifth disease“ bezeichnet, und geht mit Hauteffloreszenzen und grippeähnlichen Symptomen einher. Es kann auch, insbesondere bei Erwachsenen, ein Polyarthropathie-Syndrom auftreten, das ebenso wie Ringelröteln vorwiegend durch Immunkomplexe ausgelöst wird. Eine Besonderheit von Parvovirus B19 ist, dass dieses Virus einen ausgeprägten Tropismus für erythropoetische Vorläuferzellen besitzt (1, 8). Als viraler Rezeptor auf sich teilenden humanen erythropoetischen Progenitorzellen fungiert der Kohlenhydratanteil des Blutgruppe-P-Antigens, das auch auf

<sup>1</sup> Abteilung Hämatologie und Transfusionsmedizin (Leiter: Prof. Dr. med. Rainer Seitz) Paul-Ehrlich-Institut, Langen

<sup>2</sup> Abteilung Hämatologie/Onkologie/Tumorimmunologie der Charité (Leiter: Prof. Dr. med. Bernd Dörken) Campus Berlin-Buch, Robert-Rössle-Klinik, Berlin

Megakaryozyten, Endothelzellen, Plazenta und fetalen Leber- beziehungsweise Myokardzellen exprimiert wird. Aus der Infektion der erythropoetischen Progenitorzellen resultiert eine schwere Schädigung bis hin zur Aplasie der Erythropoese. Bei gesunden Personen führt die Infektion mit dem Parvovirus B19 jedoch nicht zu einer symptomatischen Anämie, da die Hemmung der Erythropoese nur kurz anhält und die Überlebenszeit der Erythrozyten normal ist.

### Risikogruppen

Bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen hämolytischen Anämien oder anderen Erkrankungen mit erhöhtem Zellumsatz in der Erythropoese (so genannter „erythropoetischer Stress“, zum Beispiel Eisenmangel, Blutungen, nach Nieren- oder Blutstammzelltransplantation) kann eine behandlungsbedürftige „transient aplastic crisis“ (TAC) auftreten (1, 8). Sie ist gekennzeichnet durch deutliche Verschlechterung einer chronischen Anämie oder im Verlauf einer kompensierten Hämolyse durch plötzliches Auftreten einer Anämie mit Retikulozytopenie, starker Verminderung beziehungsweise Fehlen erythroider Vorläuferzellen mit Nachweis von Riesenproerythroblasten im Knochenmark und gegebenenfalls auch Neutro- und Thrombozytopenie. Die TAC wird mit Erythrozytenkonzentraten behandelt und hinterlässt eine lebenslange Immunität gegen das Parvovirus B19.

Bei nichtimmunen Schwangeren kann aufgrund transplazentarer Übertragung von Parvovirus B19, insbesondere im zweiten Trimenon, eine fetale Anämie und im Extremfall ein Hydrops fetalis auftreten (1, 8). Neben Schwangeren stellen immunsupprimierte Patienten eine besondere Risikogruppe dar, da bei ihnen infolge gestörter humoraler Immunität und ungenügender Viruseli-

mination eine persistierende Infektion mit chronisch verlaufender „pure red cell aplasia“ (PRCA) auftreten kann (1, 8). Dies betrifft Patienten mit kongenitalen oder erworbenen (zum Beispiel Aids) Immundefekten, Patienten mit lymphatischen Systemerkrankungen unter/nach Chemotherapie und Patienten mit iatrogenen Immunsuppression (zum Beispiel nach Hochdosis-Chemotherapie und Blutstammzelltransplantation, infolge Autoimmunerkrankungen, nach Organtransplantation). Neben einer Unterbrechung der immunsuppressiven und/oder zytostatischen Behandlung gilt die Gabe von intravenösen Immunglobulinen, die in der Regel neutralisierende Antikörper enthalten, heute als Therapie der Wahl (1). Sehr selten kann eine PRCA auch bei Immunkompetenten auftreten.

### Transfusionsmedizinische Bedeutung

Mit der transfusionsmedizinischen Bedeutung von Parvovirus B19 hat sich kürzlich die „Untergruppe Bewertung Blut-assoziiertes Krankheitserreger“ des Arbeitskreises Blut befasst. Der Erkenntnisstand über die Eigenschaften des Erregers, die Verbreitung bei Blut- und Plasmaspendern, die klinischen Folgen einer Infektion mit dem Parvovirus B19 bei Empfängern von Blutprodukten sowie Möglichkeiten zur Vermeidung einer Kontamination von Blutprodukten mit dem Virus wurden in einer ausführlichen Stellungnahme zusammengefasst (7). In ihrer Bewertung kam die Arbeitsgruppe zu folgender Empfehlung: „Wenn es der behandelnde Arzt bei der Therapie mit Blutkomponenten in besonderen Fällen (zum Beispiel bei Schwangeren im ersten und zweiten Trimenon, bei HIV-Infizierten, bei Patienten nach Hochdosis-Therapie mit Stammzelltransplantation) für erforderlich hält, die mit einer möglichen Übertragung verbundenen Risiken zu vermeiden, ist eine derzeit praktikable Möglichkeit, Blutkomponenten von Spendern zu verwenden, die IgG-Antikörper gegen Parvovirus B19 aufweisen.“ Inzwischen ist der Nachweis von Parovirus B19 durch NAT wesentlich weiterentwickelt worden, sodass idealerweise ein Stamm

von Spendern aufgebaut werden kann, die IgG-Antikörper gegen das Parvovirus B19 aufweisen und zum Ausschluss einer persistierenden Virämie mit negativem Ergebnis mittels NAT getestet sind.

Bisher werden von klinisch tätigen Kollegen, die oben genannte Patientengruppen betreuen, ausgewählte Blutkomponenten nicht angefordert. Dies könnte bedeuten, dass im Vergleich zu beispielsweise einer Zytomegalievirus-Übertragung eine mögliche Übertragung von Parvovirus B19 als nicht klinisch bedeutsam angesehen wird. Möglicherweise besteht aber auch hinsichtlich einer Übertragung von Parvovirus B19 ein unzureichendes Problembewusstsein und der Zusammenhang mit den oben beschriebenen Komplikationen wird nicht ausreichend gesehen beziehungsweise beachtet.

In der Literatur gibt es nur wenige Berichte, und es erfolgen keine Meldungen über Verdachtsfälle einer Parvovirus-B19-Übertragung bei der Anwendung von Blutprodukten an das Paul-Ehrlich-Institut. Zur Einschätzung der klinischen Wertigkeit potenzieller Übertragungen von Parvovirus B19 und eventuell dadurch ausgelöster Störungen der Erythropoese, vor allem bei Risikogruppen, ist es unerlässlich, weitere Informationen (Kasuistiken oder Ergebnisse klinischer Studien) zu erhalten. Klinisch tätige Kollegen sind daher aufgefordert, ihr Augenmerk auf diese Problematik zu richten und entsprechende Mitteilungen zu machen.

Für die mit der Blutsicherheit sich befassenden Gremien, wie den Arbeitskreis Blut und die regulatorischen Behörden auf nationaler und internationaler Ebene, ist es wichtig, die klinische Bedeutung von Parvovirus-B19-Übertragungen besser einschätzen zu können, um gezielte und sachgerechte Maßnahmen zu veranlassen und zu einer sicheren Versorgung der Patienten mit Blutprodukten beizutragen.

■ Zitierweise dieses Beitrags:  
Dt Ärtztebl 2000; 97: A 3271–3273 [Heft 48]

### Literatur

1. Brown KE, Young NS: Parvoviruses and bone marrow failure. *Stem Cells* 1996; 14: 151–163.
2. Glück D: Risiko der HIV-, HCV- und HBV-Übertragung durch Blutpräparate. *Infusionsther Transfusionsmed* 1999; 26: 335–338.

Der Text wurde unter Beteiligung der „Untergruppe Bewertung Blut-assoziiertes Krankheitserreger des Arbeitskreises Blut“ erarbeitet: Prof. Dr. Reinhard Burger, Prof. Dr. Wolfram Gerlich, Prof. Dr. Lutz Gürtler, Dr. Margarethe Heiden, Dr. Walter Hitzler, Prof. Dr. Bernd Jansen, Dr. Hans Lefèvre, Prof. Dr. Johannes Löwer, Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Dr. Thomas Montag-Lessing, Dr. Arnold Paessens, Prof. Dr. Georg Pauli, Dipl.-Med. Uwe Schlenkrich, Prof. Dr. Rainer Seitz, Dr. Edgar Werner, Dr. Hannelore Willkommen.

3. Jordan J, Tiangco B, Kiss J, Koch W: Human parvovirus B19: Prevalence of viral DNA in volunteer blood donors and clinical outcomes of transfusion recipients. *Vox Sang* 1998; 75: 97–102.
4. Luban NLC: Human parvoviruses: implications for transfusion medicine. *Transfusion* 1994; 34: 821–827.
5. Nübling CM, Chudy M, Löwe J: Virus testing of plasma pools and blood products by nucleic acid amplification. *Hämostaseologie* 1996; 16 (Suppl.): 274–276.
6. Prowse C, Ludlam CA, Yap PL: Human parvovirus B19 and blood products. *Vox Sang* 1997; 72: 1–10.
7. Untergruppe Bewertung Blut-assoziiierter Krankheitserreger des Arbeitskreises Blut: Parvovirus B19. *Bundesgesundheitsbl.* 2/98: 83–87.
8. Young NS: B19 parvovirus. *Baillière's Clin Haematol* 1995; 8: 25–56.

Anschrift für die Verfasser:

**Prof. Dr. med. Rainer Seitz**

Abteilung für Hämatologie und Transfusionsmedizin

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen

E-Mail: seira@pei.de

behindertenstatistik des Statistischen Bundesamtes (StaBa) gab es 1997 jedoch „nur“ rund 82 000 Blinde in Deutschland in allen Altersgruppen und für alle Blindheitsursachen (2). Andere Autoren kommen aufgrund anderer Quellen zu etwas höheren Angaben. So bezifferten Krumpaszy et al. (3) für 1995 die Zahl der Blindengeldempfänger auf 112 000 Personen. Allerdings haben in sechs (Berlin, Hessen, Mecklenburg-Vorpommern, Nordrhein-Westfalen, Sachsen und Sachsen-Anhalt) von sechzehn Bundesländern außer Blinden auch so genannte „hochgradig Sehbehinderte“ Anspruch auf Zahlung von Blindengeld (4).

Die von Kirchhof angegebenen Prävalenzen von Blindheit infolge AMD stimmen dann mit der Literatur überein, wenn sie sich auf die Häufigkeit der späten Formen der AMD ohne Berücksichtigung einer wie auch immer gearteten Sehbehinderung beziehen, so in der Beaver-Dam-Studie aus den USA (5) oder der Blue-Mountain-Studie aus Australien (6).

Nur eine Minderheit der Patienten mit später AMD erleidet eine Visusverlust bis zu legaler Blindheit (7). Der Mehrzahl der Patienten mit später AMD verbleibt ein Restsehvermögen im Sinne der deutschen Definition von „hochgradiger Sehbehinderung“ (Visus < 1/35 im besseren Auge) und „Sehbehinderung“ (Visus < 1/15 im besseren Auge) oder besser. Es ist zu beachten, dass die deutsche Definition von Blindheit, wie sie das Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung in den Anhaltspunkten für die ärztliche Gutachter Tätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertengesetz in Anlehnung an die Bestimmungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) vorgeschlagen hat, im internationalen Vergleich sehr streng ist.

Exsudative AMD als eine Spätform der AMD (neben atrophischer AMD) ist für 60 bis 80 Prozent aller Blindheitsfälle durch AMD verantwortlich (8). Nach eigenen Berechnungen auf Grundlage der Häufigkeitsverteilung der Spätformen der AMD aus der Beaver-Dam-Studie (5) sowie der An-

nahme eines Blindheitsrisikos von 1:20 bei exsudativer AMD (8) wird die Zahl Blinder infolge exsudativer AMD für das Jahr 2000 in Deutschland auf rund 20 000 Personen geschätzt. Unsere Berechnungen stimmen gut mit den für Oberbayern und Köln/Düsseldorf ermittelten Ursachenverteilungen von Blindheit überein. In beiden Untersuchungen war AMD hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz häufigste Blindheitsursache. Sie hatte in Oberbayern einen Prävalenzanteil von 15,4 Prozent (9) und in den Regierungsbezirken Köln/Düsseldorf von 32,5 Prozent (10). Dies deutet auf die Plausibilität der unserer Modellrechnung zugrunde liegenden Annahmen hin.

Auf Grundlage der Prävalenzangaben der Beaver-Dam-Studie (5) wird die Zahl der Personen im Alter von 43 bis 86 Jahren in Deutschland mit Veränderungen hinweisend auf exsudative AMD in mindestens einem Auge auf rund 430 000 für das Jahr 2000 geschätzt.

**Literatur beim Verfasser**

**Dr. med. Stephan Kupsch**  
 Institut für Gesundheits-System-Forschung  
 Weimarer Straße 8, 24106 Kiel

**Patienten mit einbeziehen**

Es ist begrüßenswert, wenn die Maculadegeneration wieder in den Mittelpunkt fachärztlicher Diskussion gerückt ist. Den Autoren ist zu verdanken, dass sie die Vielfalt therapeutischer Möglichkeiten erörtern, insbesondere, wenn das Vakuum der konservativen Therapie („man kann nichts machen“) von Heilpraktikern oder auch von Allgemeinmedizinern und anderen ausgefüllt wird. Um so schlimmer erscheint uns die Tendenz, wenn inzwischen manche pharmazeutische Unternehmen eigene pathophysiologische Modelle und langfristige therapeutische Pläne an Nicht-Augenärzte verschicken.

Für unsere Patienten ist es unverstänlich, wenn Augenärzte behaupten, die trockene MD sei nicht behandelbar, nur bei der fortgeschrittenen irreversiblen Form der feuchten MD

**DISKUSSION**

zu dem Beitrag

**Die altersabhängige Makuladegeneration**

von

Prof. Dr. med. Bernd Kirchhof

in Heft 21/2000

**Geringere Prävalenz**

In der Übersicht wird die Prävalenz von Blindheit nach deutscher Definition (Visus < 1/50) aufgrund AMD für 65- bis 74-Jährige mit ein Prozent und für 75- bis 84-Jährige mit fünf Prozent angegeben. 1997 lebten in Deutschland über vier Millionen Personen im Alter von 75 bis 84 Jahren und fast 7,4 Millionen im Alter von 65 bis 74 Jahren (1).

Den prozentualen Angaben von Professor Kirchhof zufolge wären in Deutschland 1998 allein in der Altersgruppe der 75- bis 84-Jährigen circa 200 000 Menschen infolge AMD blind gewesen. Nach Angaben der Schwer-