



Variante Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (vCJK) und Transfusionsmedizin

Konsequenzen für die Sicherheit von Blutprodukten

40

Dr. Ruth Offergeld

Prof. Dr. Georg Pauli

Prof. Dr. Reinhard Burger

Ausgabe 4
2005
hämotherapie

Robert Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin

Einleitung

Im Dezember 2003 wurde bekannt, dass in Großbritannien ein Patient an der Variante Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (vCJK) verstorben war, der 6 1/2 Jahre zuvor ein Erythrozytenkonzentrat von einem Spender erhalten hatte, der 3 1/2 Jahre nach der Spende an vCJK verstorben war (1). Im Sommer 2004 ergaben sich bei einem weiteren Patienten Hinweise auf eine transfusionsassoziierte Übertragung von vCJK. Obwohl das Risiko für Blutempfänger in Deutschland als äußerst gering erachtet wird, unterstützen diese Fälle die Annahme, dass vCJK auch beim Menschen durch Blut übertragbar ist und hat die Diskussion über Maßnahmen zum Schutz von Transfusionsempfängern verstärkt.

Humane TSE

vCJK gehört zu der Gruppe der übertragbaren spongiformen Enzephalopathien (transmissible spongiform encephalopathies, TSE). In diese Gruppe von Erkrankungen gehört die Traberkrankheit der Schafe (Scrapie), die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE, „Rinderwahnsinn“) und einige weitere seltene Erkrankungen des Menschen. Die bekannteste humane Form ist die „klassische“ Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (CJK). Sie tritt weltweit seit Jahrzehnten konstant mit einer Häufigkeit von 1-2 Erkrankungen pro Million Einwohner auf. Neben der CJK wurden beim Menschen weitere TSE beschrieben: Hierzu gehören das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS), die fatale familiäre Insomnie (FFI) sowie Kuru, eine Erkrankung, die bei den Eingeborenen Papua-Neuguineas auftrat. Das neu-

rologisch-klinische Bild der hier aufgelisteten Erkrankungen ist zwar nicht einheitlich, sie wurden jedoch aufgrund der vergleichbaren Verläufe und der Ähnlichkeit der histologischen Befunde in der Gruppe der TSE zusammengefasst. Sie verlaufen alle tödlich. Die Ätiologien der TSE sind unterschiedlich. Für einige konnte eine genetische Disposition identifiziert werden, einige weisen Eigenschaften von Infektionskrankheiten auf und für andere ist die Ursache nach wie vor unklar. Eine Auflistung der humanen TSE findet sich in **Tabelle 1**.

Die Prion-Hypothese

In den zurückliegenden Jahren wurden zunehmend experimentelle Daten erhoben, die nahe legen, dass die Ursache der TSE infektiöse Protein-Partikel sind (2). Der Nobelpreis-



Humane TSE

Ätiologie	Erkrankung
Idiopathisch	➤ Sporadische Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (CJK)
	➤ Sporadische fatale Insomnie (SFI)
Hereditär	➤ Familiäre CJK
	➤ Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)
	➤ Fatale familiäre Insomnie (FFI)
Erworben	➤ Iatrogene CJK
	➤ Kuru
	➤ Variante Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (vCJK)

Tabelle 1 ▲

träger Stanley Prusiner prägte den Begriff Prion (englisch *proteinaceous infectious particle*) und nannte die Krankheiten Prionerkrankungen (3). Prion-Proteine kommen auch in gesunden Zellen vor. Diese normalen Prion-Proteine (PrP^c, c für zellulär) sind Glykoproteine, die auf der Oberfläche insbesondere von Zellen des Nerven- und Immunsystems verankert sind. Sie werden vom *PRNP*-Gen auf Chromosom 20 codiert und erfüllen im Körper eine bislang noch

unbekannte Funktion. Der Begriff des infektiösen Prions beschreibt nach der jetzigen Definition übertragbare Krankheitserreger, die keine Nukleinsäure enthalten und ausschließlich aus einem Prion-Protein (PrP^{sc}, sc für Scrapie) mit einer bestimmten pathologischen Faltung bestehen. Die Sekundär- und Tertiärstruktur von natürlich vorkommenden Prion-Proteinen (PrP^c) kann durch bestimmte Vorgänge in die PrP^{sc}-Form umgewandelt werden. Das so veränderte Prion-Protein (PrP^{sc}) weist andere Eigenschaften als das physiologische PrP^c auf, z. B. ist es deutlich weniger empfindlich gegenüber Eiweiß spaltenden Enzymen (Protease-resistent)

und kann sich in Zellen anhäufen. Welche Mechanismen dazu führen, dass sich normale Prion-Proteine zu krankmachenden Prionen umwandeln oder wie es zu einer Anhäufung von pathologischem Prion kommt ist bislang nicht im Einzelnen geklärt (4). Bekannt ist, dass bestimmte genetische Veränderungen im Chromosom 20 diese Umwandlung begünstigen. Auch die Zufuhr von PrP^{sc} von außen kann zu einer Anhäufung dieser Prionform führen. Erwiesen ist, dass das Fortschreiten der TSE-Erkrankungen und das Auftreten von Krankheitssymptomen mit der Anhäufung von PrP^{sc} in Nervengewebe, vor allem im Gehirn, verbunden ist (5) (siehe Abbildung 1).

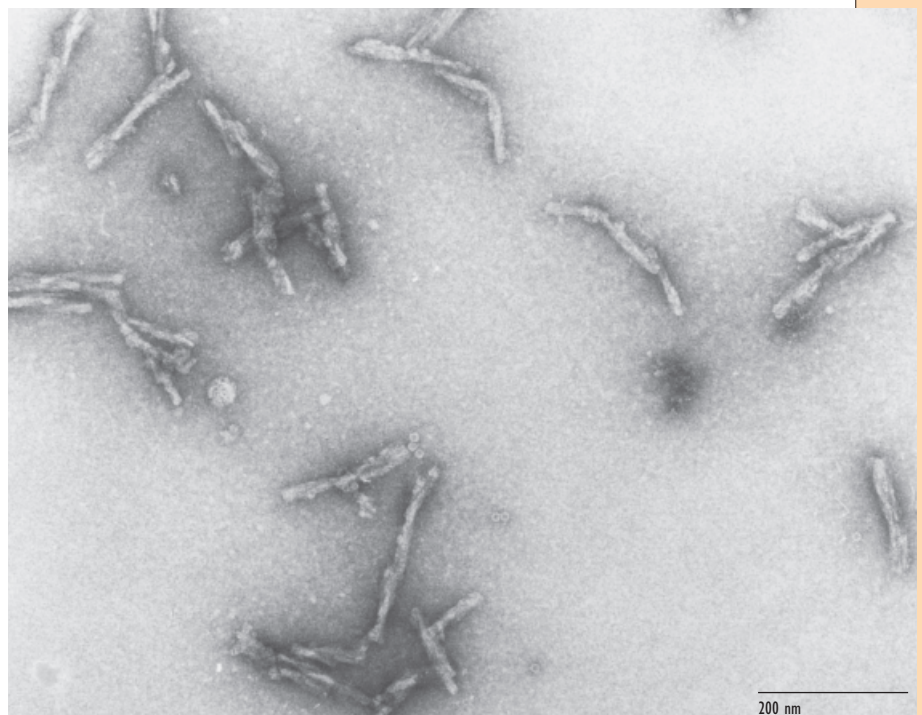


Abbildung 1 ▶

Scrapie Assoziierte Fibrillen (SAF) wurden aus Gehirnen experimentell mit Scrapie infizierter Hamster isoliert und mit biochemischen Methoden gereinigt (Prof. Dr. Diring-RKI). Die Darstellung erfolgte im Transmissions-Elektronen-Mikroskop (TEM) unter Anwendung der negativ Kontrastierungsmethode mit 1% Uranyl-Acetat. Mit SAF – bestehend aus dem Prion-Protein PrP^{sc} – ist die Infektiosität assoziiert. Die Aufnahme wurde von Herrn Dr. M. Özel, RKI zur Verfügung gestellt.

Das infektiöse Agens PrP^{Sc} zeichnet sich durch ungewöhnliche physiko-chemische Eigenschaften aus: Es ist unempfindlich gegenüber vielen sonst wirksamen Sterilisationsschritten wie UV- und Gammabestrahlung und es weist eine hohe Hitzestabilität auf. Dies macht es schwer, geeignete Wege zur Desinfektion im medizinischen Bereich zu finden (6, 7).

Variante CJK (vCJK)

Für die Transfusionsmedizin ist die vCJK von besonderer Bedeutung. Im Jahr 1996 wurden in Großbritannien erstmals Fälle von neurologischen Erkrankungen beschrieben, die denen der klassischen CJK ähnlich waren (8). Jedoch waren die betroffenen Patienten im Durchschnitt wesentlich jünger (16-53 Jahre) als bei den bis dahin bekannten CJK-Formen. Auch der Krankheitsverlauf, das histopathologische Muster (Ablagerungen des Prion-Proteins im Zentralnervensystem in so genannten Plaques, umgeben von schwammartigen Veränderungen, zusammen auch „floride Plaques“ genannt) und die Zellzerstörung im Gehirn waren unterschiedlich. Diese Form der CJK wurde daher als (neue) Variante CJK (vCJK)

bezeichnet. vCJK ist langsamer progressiv als CJK und dauert im Mittel 14 Monate. Klinische Kennzeichen sind unter anderem früh auftretende psychiatrische Symptome, anhaltende schmerzhafte Missempfindungen, motorische Störungen und Demenz. Die Entdeckung der Fälle erfolgte im Rahmen einer systematischen Erfassung (Surveillance), die in Großbritannien nach Auftreten der Rinderseuche BSE veranlasst worden war. Bislang (Stand 06.12.2004) sind 147 wahrscheinliche und bestätigte Fälle von vCJK in Großbritannien und Nordirland aufgetreten. Dort wurden somit ca. 90% der weltweiten Fälle diagnostiziert. Eine Darstellung der vCJK-Fälle im Vereinigten Königreich findet sich in **Abbildung 2**.

Erfreulicherweise wurden im Vereinigten Königreich im Jahr 2004 deutlich weniger vCJK-Fälle diagnostiziert als in den Vorjahren. Dies stützt vorläufig die Hoffnung, dass die Epidemie ihren Höhepunkt überschritten habe; diese Annahme ist jedoch noch mit Unsicherheiten behaftet. Da vCJK nach bisherigem Kenntnisstand eine Inkubationszeit von mehr als 5 Jahren aufweist, ist unbekannt, wie viele Personen noch unerkannt infiziert sind. Alle bisher an vCJK erkrankten Personen wiesen zudem im Codon 129 des Priongens einen bestimmten Polymorphismus (homozygot für Methionin) auf. Auch Patienten mit „klassischer“ CJK weisen diese Mutation anteilig deutlich häufiger auf, als gesunde Personen, wobei die Angaben zur

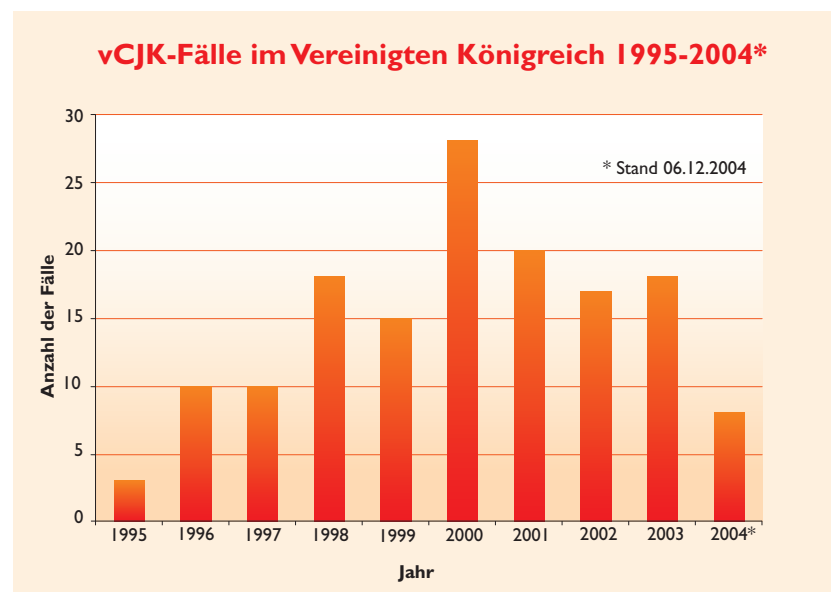


Abbildung 2 ^

Prävalenz je nach Untersuchungskollektiv etwas schwanken (9, 10, 11). Sie scheint demnach ein möglicher Risikofaktor für die Manifestation der Krankheit zu sein. Ob Personen, die heterozygot (Methionin/Valin) oder homozygot für Valin sind, längere Inkubationszeiten haben oder nie erkranken, ist derzeit völlig offen und kann potenziell auch die Erkrankungshäufigkeit beeinflussen. Eine Auflistung der Verteilung der Polymorphismen des Prion-Proteingens zeigt *Tabelle 2*.

Polymorphismus des Prion-Proteingens in der Allgemeinbevölkerung, bei CJK- und vCJK-Patienten

Untersuchte Personengruppe	Met*/Met*	Met*/Val**	Val**/Val**
Allgemeinbevölkerung	39% - 48%	42% - 50%	10% - 13%
Spontane CJK	69% - 78%	12% - 15%	10% - 16%
vCJK***	100%	0%	0%

* Methionin ** Valin in der Codon-Position 129 des PRNP-Gens *** bisher an vCJK erkrankte Personen

Tabelle 2 ^

Epidemiologie der TSE

In einer Vielzahl von Ländern bestehen systematische Erfassungssysteme für TSE-Erkrankungen sowohl im Humanbereich als auch für BSE-Fälle. In Deutschland besteht seit 1994 eine namentliche Meldepflicht für den Verdacht auf bzw. Erkrankung und Tod durch CJK. Diese wird im § 6 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) geregelt. Weiterhin werden im Rahmen eines Projektes seit dem 1. Juni 1993 alle CJK-Verdachtsfälle nach einem einheitlichen Untersuchungsprotokoll erfasst und bewertet (12, 13). Bisher ist kein Fall einer vCJK in Deutschland bekannt geworden (Stand Januar 2005). Eine Auflistung einiger nützlicher Internet-Links zur Epidemiologie der TSE und Hinweise auf die Meldepflicht findet sich in *Tabelle 3*.

BSE und vCJK

Für die vCJK geht man heute davon aus, dass sie durch den Verzehr von Fleisch BSE-infizierter Rinder verursacht wurde. Das heißt, dass vCJK die Manifestation einer Übertragung des BSE-Erregers auf den Menschen darstellt. Sowohl histologische als auch biochemische Untersuchungen wiesen auf vergleichbare Eigenschaften der Erreger von BSE und vCJK hin. Eine Reihe von unterschiedlichen Tierexperimenten, in denen BSE durch orale Zufuhr eine TSE auslöste, lassen diese Annahme weiter erhärten (14). Neben diesen Befunden sprechen auch epidemiologische Erkenntnisse für diese These. Die BSE-Epidemie begann etwa 1980 vor allem in Großbritannien und Nordirland nach einer Umstellung der Fütterungs-

Nützliche Webadressen zur Epidemiologie der TSE

www.cjd.ed.ac.uk

www.invs.sante.fr

oie.int/eng/info/en_esbru.htm

www.tse-forum.de

www.rki.de/infekt/ifsg/ifsg_faldef.htm

www.verbraucherministerium.de

Tabelle 3 ^



methoden für Rinder in den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts. Sie stand im Zusammenhang mit der Verfütterung von Säugetiermehl an Rinder. Eine Hypothese besagt, dass es dadurch zu einer oralen Übertragung des Erregers der Traberkrankheit, Scrapie, auf die Rinder gekommen sei. Mit der vCJK-Infektion von Menschen wurde eine weitere Speziesbarriere überschritten. Umfangreiche Maßnahmen wie zum Beispiel die Keulung betroffener Rinderherden, das Verbot der Tiermehlütterung, veränderte Schlachtmethode und Elimination von Risikomaterial sowie die Testung von Schlachtrindern auf PrP^{Sc} haben dazu geführt, dass die BSE-Epidemie fast zum Stillstand gekommen ist. Eine Infektion über die Nahrungskette ist heute unter Beachtung aller Sicherheitsmaßnahmen weitgehend ausgeschlossen.

Übertragbarkeit der TSE-Erreger

Alle bisher bekannten TSE-Erkrankungen der Tiere und des Menschen (auch die hereditären Formen) lassen sich im Tiermodell übertragen (15, 16, 17, 18). Für die Effektivität der Übertragung sind dabei das Ausgangsmaterial, die Dosis und der Applikationsweg entscheidend. Der effektivste Weg ist die intrazerebrale (i. c.) Injektion. Verabreicht man erregershaltiges Material (z. B. Gehirnsuspensionen von erkrankten Tieren) intravenös oder oral, so werden in der Regel höhere Dosen benötigt und die Inkubationszeit verlängert sich gegenüber der durch i. c. Exposition übertragenen Infektion. Kuru wurde offensichtlich durch die orale Aufnahme von Gehirnen (infizierter) Verstorbener übertragen, eventuell auch durch Kontakt über Haut-

läsionen im Verlauf kannibalistischer Praktiken. Als diese Riten nicht mehr durchgeführt wurden, sank die Inzidenz der Erkrankung stetig ab, so dass hier gute epidemiologische Evidenz für den oralen Übertragungsweg vorliegt. Bei der CJK sind iatrogene Übertragungen bekannt geworden: Diese erfolgten durch Anwendung von Dura mater-Präparationen, Hornhauttransplantate, Injektion von Hormonen aus Hirnanhangdrüsen von Verstorbenen und durch neurochirurgische Eingriffe (19). **Tabelle 4** gibt einen Überblick über die bekannt gewordenen Fälle von iatrogenen CJK-Erkrankungen.

In den vergangenen Jahren wurde die iatrogene Übertragung durch Modifikation der entsprechenden hygienischen Maßnahmen weitgehend verhindert. Dura mater-Präparate und neurochirurgische Instrumente müssen vor Verwendung einer adäquaten Aufarbeitung unterzogen werden und Hypophysenhormone werden seit Mitte der 80er Jahre gentechnisch hergestellt. TSE werden nach heutigem Kenntnisstand nicht von der Mutter auf das Kind oder durch soziale Kontakte übertragen.

Iatrogen übertragene CJK-Fälle (weltweit)

Übertragungsweg	Anzahl der bekannt gewordenen Fälle	Mittlere Inkubationszeit
Wachstumshormon (hGH)	>75	12 Jahre
Gonadotropin	4	13 Jahre
Dura mater	>112	6 Jahre
Cornea	3	16-20 Monate
Neurochirurgische Instrumente	2	16 bzw. 40 Monate



Übertragbarkeit der TSE-Erreger durch Blut und Blutprodukte

CJK

Frühzeitig bestand die Sorge, dass die „klassische“ CJK auch durch Blut und Blutprodukte übertragbar sein könnte. Dafür fand sich weltweit bislang kein einziger ernsthafter Anhaltspunkt. Sowohl von CJK-erkrankten Spendern ausgehende Rückverfolgungsverfahren als auch Fall-Kontroll-Studien von CJK-Patienten ergaben keinen Hinweis auf transfusionsassoziierte Übertragungen (20). Ebenso erkrankten Patienten, die häufig mit Blutprodukten behandelt werden, z. B. Hämophile, nicht gehäuft an TSE. Weiterhin hat man auch einige Gehirne verstorbener Hämophiler auf histologische Hinweise für Infektionen untersucht und keine typischen Veränderungen gefunden.

vCJK

Anders sieht die Situation bei vCJK aus. Im Tierversuch konnte frühzeitig gezeigt werden, dass z. B. die Transfusion von Schafblut, das von Tieren gewonnen wurde, die sich auf oralem Weg mit BSE infiziert hatten, zu Infektionen in den Empfängertieren führ-

te (21). Dabei kam es sogar dann zur Infektion im Empfängertier, wenn das Blut von Tieren stammte, die noch in der Inkubationszeit waren und keine klinischen Zeichen einer TSE aufwiesen. Diese Versuche zeigten bereits deutlich die grundsätzliche Möglichkeit einer Übertragung der infektiösen Agenzien durch Blut. Im Vereinigten Königreich wurde daher geprüft, ob die bekannten vCJK-Patienten zuvor Blutspender gewesen waren und wer Blutprodukte, die aus diesen Spenden gewonnen worden waren, erhalten hatte. Insgesamt waren 15 der bis Ende 2003 bekannt gewordenen vCJK-Patienten Blutspender gewesen. Diese hatten insgesamt 55 labile Blutprodukte gespendet, von denen 48 transfundiert worden waren. Es konnten noch 17 Empfänger identifiziert werden. Im Dezember 2003 wurde bekannt, dass einer dieser Empfänger solcher Blutprodukte über 6 Jahre nach der Transfusion eines nicht leukozyten-depletierten Erythrozytenkonzentrates (EK) ebenfalls an vCJK verstorben war. Der Spender dieses EK war zum Zeitpunkt der Spende gesund, verstarb jedoch 3 1/2 Jahre nach der Spende an vCJK (1). Da auch der Empfänger in Großbritannien lebte und somit ein Risiko für den Erwerb einer vCJK über die Nahrungskette hatte, kann der Übertragungsweg

über die Transfusion zwar nicht gesichert werden, ist aber auch unter Berücksichtigung der tierexperimentellen Befunde wahrscheinlich. 2004 verstarb ein weiterer der identifizierten Empfänger von Spenden verstorbener vCJK-Patienten 5 Jahre nach Transfusion. Die Todesursache war ein rupturiertes Aortenaneurysma. Die Obduktion ergab den Nachweis von vCJK-spezifischem Prion-Protein in einem Halslymphknoten und in der Milz, nicht jedoch im Gehirn. Dieser Patient wies keine Zeichen einer neurologischen Erkrankung auf. Bei der genetischen Untersuchung zeigte sich, dass er im Gegensatz zu den bisher an vCJK Erkrankten heterozygot im Codon 129 war (Met/Val). Ob und wann dieser Patient an vCJK erkrankt wäre, und ob die Heterozygotie im Codon 129 dafür von Bedeutung ist, bleibt unklar (22).

Vorsorgemaßnahmen

Gemäß Transfusionsgesetz muss eine Versorgung der Bevölkerung mit sicheren Blutprodukten gewährleistet sein, soweit dies nach Stand von Wissenschaft und Technik möglich ist. Demzufolge werden alle Anstrengungen unternommen, um das Risiko von vCJK-Infektionen durch

Maßnahmen zur Verhinderung von CJK / vCJK-Übertragungen durch Blut und Blutprodukte (Auswahl)

Maßnahme	Datum der Einführung
Spenderausschluss > Empfänger von menschlichen Wachstumshormonen	1992
Spenderausschluss > Erkrankung an CJK	1996
Spenderausschluss > Empfänger von Hornhauttransplantaten, Dura mater und Personen, in deren Familien CJK aufgetreten ist	1996
Spenderausschluss > Erkrankung an vCJK	2000
Spenderausschluss > Personen, in deren Familien vCJK aufgetreten ist und Empfänger von Xenotransplantaten	2000
Keine Herstellung von Arzneimitteln unter Verwendung von Blut, Gewebe, Körpersekret oder Körperflüssigkeit von Spenden, welche aus einem Land stammen (Ursprungsland), in dem mehrere Fälle von vCJK aufgetreten sind.	2001
Leukozytendepletion	2000
Spenderausschluss > Personen, die sich zwischen 1980 und 1996 kumulativ mehr als 6 Monate im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland aufgehalten haben	2001

Tabelle 5 ^

Blutkomponenten und Plasmaderivate in Deutschland zu verringern. Da viele Fragen im Hinblick auf die Infektion noch offen sind, wurden eine ganze Reihe vorsorglicher Maßnahmen bereits getroffen, die das Ziel verfolgen, die Wahrscheinlichkeit der Übertragung von vCJK durch Blut zu minimieren. Eine Auflistung einiger bereits umgesetzter Maßnahmen findet sich in **Tabelle 5**.

Spenderauswahl

Nach den Hämotherapie-Richtlinien werden in Deutschland Personen von der Blutspende ausgeschlossen, die mit Wachstumshormon oder Gonadotropin behandelt wurden, das aus menschlichem Gewebe hergestellt wurde, Dura mater- oder Corneatransplantate erhielten und die aus Familien mit CJK-Erkrankungen stammen. Auch wenn es keinen Hinweis auf die Übertragung der „klassischen“ CJK durch Transfusionen gibt, sind diese Vorsorgemaßnahmen angesichts der Schwere der

Erkrankung gerechtfertigt. Weiterhin werden als Vorsorgemaßnahme im Hinblick auf vCJK solche Personen ausgeschlossen, die im Zeitraum zwischen 1980 und 1996 insgesamt mehr als 6 Monate im Vereinigten Königreich gelebt haben (23).

In einigen europäischen Ländern, z. B. Großbritannien und Frankreich, werden als zusätzliche Maßnahme zum Schutz vor einer möglichen vCJK-Übertragung Personen von der Spende ausgeschlossen, die selber Transfusionsempfänger waren. Auch in Deutschland ist über die-



se mögliche Maßnahme eine intensive Diskussion entbrannt. Die Thematik wurde auch eingehend bei dem TSE-Meeting „Safety of blood components“ des DRK in Frankfurt im März 2003 erörtert. Das Paul-Ehrlich-Institut hat Ende 2004 eine Anhörung zu zwei weiteren Maßnahmen der Risikoversorgung im Rahmen eines Stufenplans durchgeführt: Folgende Personengruppen sollen keine Spenden leisten dürfen, aus denen Vollblut oder zelluläre Blutkomponenten gewonnen werden:

1. *Personen, bei denen seit dem 01. Januar 1980 im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland schwere Operationen (d. h. Eingriffe, bei denen Blutprodukte verabreicht worden sein könnten) durchgeführt wurden.*
2. *Personen, die seit dem 01. Januar 1980 selber eine Bluttransfusion erhalten haben.*

Der Ausschluss von Spendern, die in Großbritannien operiert oder transfundiert wurden, ist aufgrund der dortigen Konzentration der vCJK-Fälle, der beiden transfusionsassoziierten Infektionen und der geringen Zahl an betroffenen Spendern wenig kontrovers. Hinsichtlich des generel-

len Ausschlusses von Transfusionsempfängern ist jedoch zu bedenken, dass sich die epidemiologische Situation hinsichtlich vCJK und BSE in Deutschland deutlich von der in Großbritannien unterscheidet. Es gibt in Deutschland bisher keinen vCJK-Fall und eine sehr viel geringere Inzidenz von BSE im Rinderbestand. Allerdings ist nicht ausgeschlossen, dass einzelne vCJK-Infektionen auch in Deutschland auftreten können. Ein pauschaler Spenderausschluss für Transfusionsempfänger wäre somit eine höchst vorsorgliche Maßnahme, die dem Schutz des Empfängers dient. Man muss jedoch beachten, dass dieser Spenderausschluss weitere Probleme nach sich zieht. Es wird geschätzt, dass ca. 4 % aller heutigen Spender selber Transfusionsempfänger waren. Geht man davon aus, dass diese im Durchschnitt zwei Vollblutspenden pro Jahr leisten, so würden bundesweit, gemessen an den Spendenzahlen im Jahr 2003, ungefähr 150.000 - 200.000 Vollblutspenden ausfallen. Bei Thrombozytapheresespendern und Plasmapheresespendern käme es aufgrund der höheren Spendefrequenz zu einem noch größeren Ausfall von Produkten. Zur Aufrechterhaltung einer gesicherten Blutversorgung müssten in entsprechendem Umfang Neuspender gewonnen

werden. Dies ist angesichts insgesamt rückläufiger Spenderzahlen und dem Älterwerden des bewährten Stammes an Dauerspendern keine leichte Aufgabe. Bei Neuspendern wird zudem häufiger eine HIV-, Hepatitis-B-, Hepatitis-C- oder Syphilisinfektion festgestellt als bei bereits wiederholt voruntersuchten Mehrfachspendern. Dies ist verständlich, da die Untersuchung der Neuspender die Prävalenz der Erkrankung (d. h. die Anzahl der Infektionen in einer Personengruppe in einem bestimmten Zeitraum) wiedergibt, während die festgestellten Infektionen bei Mehrfachspendern ein Maß für die Inzidenz, (d. h. die Anzahl der **Neu**infektionen in einer bestimmten Personengruppe in einem bestimmten Zeitraum) ist. Bei chronischen Erkrankungen ist die Prävalenz somit immer größer als die Inzidenz. Jedoch gibt es durch Untersuchungen in den USA Hinweise, dass Neuspender auch häufiger frische (d. h. „inzidente“) Infektionen aufweisen als Mehrfachspender und somit das Risiko einer unerkannt infektiösen Spende steigt (24). Für Deutschland liegen bislang keine solchen Daten vor, jedoch muss in Betracht gezogen werden, dass durch die Rekrutierung von Neuspendern unter Umständen das Transfusionsrisiko für die bekannten relevanten Infektionen in gewissem Ausmaß

ansteigt. Auch psychologische Effekte müssen beachtet werden. Der Ausschluss von Transfusionsempfängern von der Spende könnte missverstanden werden, dass Blut eben doch nicht ganz sicher ist. Dies kann zum einen für betroffene Spender eine Belastung sein, zum anderen könnte das nach der AIDS-Problematik der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts wiedergewonnene Vertrauen in Blutprodukte und die Motivation der Spender beeinträchtigt werden. Dem allen gegenüber steht das Bestreben, Patienten, die auf Blutprodukte angewiesen sind, vor einer unweigerlich tödlichen Erkrankung zu schützen und eben gerade das erlangte Vertrauen in die sorgfältige Herstellung von sicheren Blutprodukten zu stärken.

Test auf vCJK

Die Entwicklung von Testsystemen aus Blut für den Nachweis von pathologischem Prion-Protein ist ungleich schwerer als für alle anderen bekannten Krankheitserreger. Dies liegt in der Natur der Prionen, die keine Nukleinsäure enthalten und somit nicht über Nukleinsäurenachweistechiken (NAT, z. B. PCR) nachgewiesen werden können und – als körpereigenes Eiweiß – auch keine

Immunantwort mit Bildung von nachweisbaren Antikörpern auslösen, die bei „normalen“ Erregern zum Nachweis von Infektionen verwendet werden. Dennoch wird intensiv an der Entwicklung von Testverfahren gearbeitet, die auf dem direkten Nachweis des Prion-Proteins oder anderen, indirekten Parametern sog. Surrogatmarkern beruhen. Bei Krankheitsverdacht kann derzeit eine endgültige Bestätigung der Diagnose nur durch eine immunhistopathologische Untersuchung von Gehirngewebe erfolgen. Bei der vCJK hat sich gezeigt, dass Prion-Protein auch im peripheren lymphatischen Gewebe wie Tonsillen und Appendix nachweisbar ist (25, 26, 27). Welche Bedeutung der Nachweis dieses Proteins bei noch nicht Erkrankten für den zeitlichen Verlauf der Infektion hat, ist ebenso unbekannt wie der Zeitpunkt, ab dem der Nachweis von PrP^{Sc} in Geweben von vCJK-infizierten Personen möglich ist. Für serielle Untersuchungen von Blutspendern kommen diese invasiven diagnostischen Verfahren nicht in Betracht. Falls es eine Möglichkeit zur Testung von Spendern gäbe, müsste man sich auch mit den Konsequenzen möglicher positiver Ergebnisse (und auch falsch-positiver Befunde) auseinandersetzen. Es ist nicht bekannt, ob der peri-

phere Nachweis von pathologischem Prion-Protein zwingend zu einer Erkrankung führt, die unweigerlich tödlich endet und falls doch, mit welcher Latenz. Daher muss vor Einführung von Testverfahren sichergestellt sein, dass eine adäquate Information und Beratung der Spender erfolgen kann. Das ist unseres Erachtens mit dem heutigen Kenntnisstand nicht zu leisten.

Reduktion / Entfernung von infektiösen Prion-Proteinen aus dem Produkt – Leukozytendepletion

Auf Grund der enormen Stabilität des TSE-Erregers gibt es bisher keine geeigneten Verfahren zur Inaktivierung des Erregers in Blut und Blut- bzw. Plasmaprodukten. Da gezeigt werden konnte, dass einige Immunzellen und B-Lymphozyten eine wesentliche Rolle bei der Etablierung der TSE spielen, wurde die universelle Leukozytendepletion im Jahr 2000 auch mit der Begründung eingeführt, das Risiko einer Übertragung von humanen TSE durch Blutkomponenten zu reduzieren. Aktuelle Untersuchungen an Blut von mit TSE-Erregern infizierten Hamstern belegen, dass durch Leukozytendepletion der TSE-Erregertiter in Erythrozytenkonzent-



traten um etwa 40 % abgesenkt werden kann (28). **Leukozytendepletion wird daher als ein wichtiger Schritt zur partiellen Entfernung von zellgebundenen TSE-Erregern angesehen**, der jedoch das Risiko einer Übertragung nicht vollständig ausschließt. Die bisher bekannten Verfahren zur Pathogeninaktivierung von Blutkomponenten haben sämtlich als grundsätzliches Wirkprinzip eine Zerstörung von Nukleinsäure, somit können sie im Hinblick auf die Inaktivierung von Prionen als infektiöse Proteine nicht wirksam sein. Ein weiterer Ansatz zur Entfernung von Prion-Proteinen aus Blutkomponenten ist eine besondere Filtrationsmethode, die derzeit von einigen Firmen entwickelt wird. Gäbe es eine Möglichkeit zur Entfernung von TSE-Erregern aus Blut, so wäre dies gegenüber Spenderausschlüssen oder Testungen sicher die elegantere Lösung zur Gewährleistung der Sicherheit.

Im Rahmen der Plasmafraktionierung wurden in den zurück liegenden Jahren intensive Untersuchungen durchgeführt, um die Reduktion des TSE-Erregertiters in Plasmaprodukten durch die verschiedenen Produktionsschritte zu validieren. Dazu wurden neben Tierversuchen so-

wohl Untersuchungen an Plasma durchgeführt, dem Gehirnsuspensionen infizierter Tiere bzw. mit TSE-Erreger angereicherte Fraktionen zugesetzt wurden („spike“), als auch Gehirnsuspensionen von Menschen, die an vCJK, CJK bzw. GSS verstorben waren (29, 30). Die Fraktionierung, Chromatographie und Filtrationsschritte ergaben eine effektive Reduktion des Titers der TSE-Erreger. **Dies spricht dafür, dass Plasmaderivate kein messbares Übertragungsrisiko bergen.**

Fazit

Eine Übertragung von TSE-Erregern durch Blut und Blutkomponenten zeigte sich vor allem in experimentellen Systemen, in denen Tiermodelle eingesetzt wurden. Weiterhin gibt es zwei Fälle von wahrscheinlichen transfusionsassoziierten vCJK-Infektionen beim Menschen. Um die Übertragungswahrscheinlichkeit soweit wie möglich zu reduzieren, wurden bereits vorsorglich Maßnahmen wie Vorgaben zur Spenderauswahl und die universelle Leukozytendepletion getroffen. Die Effektivität dieser Maßnahmen wird entscheidend von der Epidemiologie der Erkrankung in Deutschland beeinflusst. Daher ist es erforder-

lich, dass auch in Deutschland die Surveillance der TSE durch die konsequente Meldung aller Fälle nach IfSG und die Einbindung der CJK-Surveillance-Einheit der Universität Göttingen bei allen Verdachtsfällen intensiviert wird. Hinsichtlich der Sicherheit der Plasmaderivate legen die bisher erhobenen Befunde zur Eliminierung von TSE-Erregern während des Produktionsprozesses nahe, dass eine ausreichend hohe Sicherheit der Produkte vorhanden ist. Zusätzliche Untersuchungen mit verbesserten Nachweismethoden sind trotzdem notwendig. Vordringlicher Forschungsbedarf besteht bei der Entwicklung von Verfahren zur Entfernung/Inaktivierung von Prion-Proteinen aus Blutprodukten. Grundsätzlich gilt wie bei allen Transfusionsrisiken, dass stets eine sorgfältige Indikationsstellung für die Transfusion erfolgen sollte („optimal use“). Vorbeugende Maßnahmen wie der Ausschluss von Transfusionsempfängern von der Blutspende sind bei Fachleuten umstritten.