

Bericht der Arbeitsgruppe

"Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK"

13.04.2006

(Aktualisierung des Berichts vom 17.08.2001)

Gliederung

1. Zusammenfassung

2. Aussagen zur Epidemiologie

- (a) Das Auftreten der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE)
- (b) Das Auftreten der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK)
- (c) Abschätzung des Ausmaßes der vCJK-Ausbreitung

3. Sicherheit von Blut und Blutprodukten angesichts vCJK

- (a) Risiko der Übertragung der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit durch Blut (Sekundärinfektionen)
- (b) Die Reduktion von TSE-Erregern bei der Herstellung von Blutprodukten

4. Mögliche Maßnahmen zur Verringerung des potenziellen Risikos der vCJK-Übertragung durch Blut und Blutprodukte

- (a) Maßnahmen für den optimalen Einsatz von Blutprodukten
- (b) Diagnostik der vCJK: Suchtests
- (c) Ausschluss von Personengruppen von der Blutspende

5. Mögliche Maßnahmen zur Sicherung der Versorgung mit Blut und Blutprodukten

- (a) Auswirkung einer Rückstellung von Transfusionsempfängern auf das Blutspendeaufkommen
- (b) Nutzung von Einsparmöglichkeiten
- (c) Nachhaltige Werbemaßnahmen
- (d) Aufwertung des Sozialprestiges der Blutspender
- (e) Weitere Vereinheitlichung der Bewertung von Ausschlussgründen
- (f) Reduktion der Anzahl der für Qualitätskontrollen benötigten Präparate

6. Anlagen

- (A) Auftrag**
- (B) Mitglieder der Arbeitsgruppe**
- (C) Einfluss der Poolgröße auf das mögliche Risiko von vCJK-Übertragungen**
- (D) Nanofiltration**
- (E) Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung**
- (F) Modellrechnung zum Ausschluss von Spendern mit Transfusionsanamnese**
- (G) Ausschluss von Transfusionsempfängern: Abschätzung der Folgen**
- (H) Literatur**
- (I) Glossar**

1. Zusammenfassung

- 1) Auf die Bitte des Bundesministeriums für Gesundheit mit Schreiben vom 26.01.2001 war eine Arbeitsgruppe zusammengerufen worden, der neben Mitarbeitern des Paul-Ehrlich-Instituts, des Robert Koch-Instituts und des Bundesministeriums für Gesundheit externe Experten angehörten. Der von dieser Arbeitsgruppe zusammengestellte Text wurde nach Diskussion im Arbeitskreis Blut am 17.08.2001 dem Bundesministerium für Gesundheit übergeben und veröffentlicht. Die Arbeitsgruppe wurde 2004 in leicht veränderter Zusammensetzung (s. Anlage B) erneut tätig, um die neuen Entwicklungen zu bewerten und die hiermit vorgelegte Aktualisierung zu dem o. g. Bericht zu erarbeiten.
- 2) Derzeit bekannt sind 158 vCJK-Fälle im Vereinigten Königreich (VK; Stand 04.11.2005), sowie je ein Fall in Irland, Kanada und USA bei Patienten, die lange im VK lebten. Ein Zusammenhang mit Aufenthalten im VK ist fraglich bei einem Fall in Japan und besteht offenbar nicht bei 15 Fällen in Frankreich (Stand 02.11.2005), sowie je einem Fall in Italien, Irland, den Niederlanden, Portugal und Spanien, sowie einem Verdachtsfall in Saudi Arabien. Es ist weiterhin nicht auszuschließen, dass vCJK auch in weiteren Ländern diagnostiziert werden wird.
- 3) Neue Modellrechnungen (Clarke und Ghani, 2005) ergeben im Vergleich zu vorher publizierten Daten niedrigere Schätzwerte für die Gesamtzahl klinischer vCJK-Fälle im VK, allerdings noch mit erheblichen Konfidenzintervallen. In Deutschland ist bisher kein Fall von vCJK aufgetreten. Auf der Basis neuer Abschätzungen kann die im vorausgegangenen Bericht vom 17.08.2001 unter "worst case"-Szenarien für Deutschland angegebene Zahl von bis zu 600 vCJK-Erkrankungsfällen als zu pessimistische Einschätzung angesehen werden.
- 4) Seit dem Jahr 2004 wurden im VK drei Fallberichte publiziert, die als Beleg für die grundsätzliche Übertragbarkeit des vCJK-Agens durch Blut angesehen werden müssen. Die Patienten hatten Bluttransfusionen (nicht Plasmaderivate) erhalten, die von Spendern stammten, die später vCJK entwickelten. Während zwei der beschriebenen Empfänger selbst an vCJK erkrankten, verstarb einer der Empfänger an einer anderen Erkrankung. Man fand autoptisch aber bei ihm das vCJK-Agens in Milz und Lymphknoten, so dass hier eine subklinische bzw. noch nicht symptomatisch gewordene Infektion vorlag. Eine weitere Besonderheit war, dass dieser Patient im Gegensatz zu allen bisher beobachteten vCJK-Fällen im Codon 129 heterozygot M/V war.

- 5) Diese Beobachtung sowie die Ergebnisse einer Reihenuntersuchung von Tonsillengewebe im VK könnten darauf hindeuten, dass es eine erhebliche Zahl von mit dem Erreger infizierten Personen gibt, die die Erkrankung vCJK nicht oder nur verzögert ausbilden. Nach dem derzeitigen Wissensstand ist nicht abzuschätzen, ob und ggf. wann im Zeitverlauf und in welchem Ausmaß Infektiosität im Blut solcher Personen vorhanden ist. Es sollte aber sicherheitshalber vorläufig die worst case Annahme einer Infektiosität zu Grunde gelegt werden. Die im Bericht enthaltene Modellrechnung (s. Anlage (F)) berücksichtigt diese Überlegungen. Dies bedeutet, dass Entscheidungen über Maßnahmen nicht ausschließlich an dem sichtbar gewordenen und daraufhin prognostizierten Verlauf der Zahl von vCJK-Erkrankungen ausgerichtet werden sollten.
- 6) Eine Übertragbarkeit durch Blut war in dem vorausgegangenen Bericht vom 17.08.2001 bereits aufgrund der damaligen Datenlage unterstellt worden, so dass die unter 4. beschriebenen Fallberichte nicht unerwartet kamen und keine grundsätzlich neue Situation geschaffen haben. Es sind vorausschauend vorbeugende Maßnahmen zur Minimierung des Risikos ergriffen worden.
- 7) Eine Grundannahme für diesen Bericht war, dass Neuinfektionen aus der Nahrungskette inzwischen wirksam unterbunden sind. Um eine hypothetische Kette der Weiterverbreitung und eventuellen Perpetuierung von vCJK über Blutprodukte zu blockieren, wurde als weitere Maßnahme ein Ausschluss von Transfusionsempfängern von der Blutspende erwogen. Ein solcher Ausschluss wurde in einigen anderen Ländern (VK, Niederlande, Schweiz, Frankreich – dort allerdings bereits im Jahr 1998 unter dem Eindruck von Virusübertragungen) eingeführt. Eine in diesem Bericht beschriebene Modellrechnung unter Zugrundelegung pessimistischer Annahmen zeigt aber, dass bei Berücksichtigung demographischer Strukturen ein Ausschluss von Transfusionsempfängern den epidemiologischen Verlauf nicht wesentlich verändern würde und selbst ein Effekt im Sinne der Verhinderung von Einzelfällen allenfalls minimal wäre. Da andererseits durch Ausfall einer signifikanten Zahl von Blutspendern negative Auswirkungen auf die Blutversorgung zu erwarten wären und große Anstrengungen zur Motivation neuer Spender erforderlich würden, wird die Einführung eines solchen Ausschlusses nicht befürwortet.
- 8) Der sekundäre Übertragungsweg durch Blut wäre weitgehend zu unterbinden, sobald ein geeigneter Screeningtest zur Verfügung stünde. Gegenwärtig ist kein solcher Test verfügbar oder absehbar. Die Förderung der Entwicklung geeigneter Testverfahren sollte daher weiterhin hohe Priorität genießen.

- 9) Die Möglichkeit einer Übertragung des vCJK-Erregers über Plasmaprodukte kann nach wie vor nicht völlig ausgeschlossen werden, erscheint aber unwahrscheinlich, da in verschiedenen experimentellen Systemen gezeigt werden konnte, dass Prionen während der Herstellung dieser Blutprodukte weitgehend entfernt werden. Die Untersuchung der Wirksamkeit dieser Schritte sollte allerdings produktbezogen weitergeführt werden. Hierfür wurde von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA im Oktober 2004 ein Leitfaden veröffentlicht (vergl. Anlage (H)).

2. Aussagen zur Epidemiologie

2. (a) Das Auftreten der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE)

I. BSE bei Rindern

Europa

Die Verfütterung von Materialien, die von Wiederkäuern stammen, ist sehr wahrscheinlich die Ursache für das Auftreten der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE), einer Krankheit bei Rindern, die 1986 zum ersten Mal im VK diagnostiziert wurde (Wells et al., 1987). Für das ab 1985 gehäufte Auftreten von BSE im VK werden technologische Umstellungen (Druck- und Temperaturbedingungen) bei der Herstellung von Tierkörpermehlen und anderen Produkten verantwortlich gemacht, durch die der BSE-Erreger nicht mehr im erforderlichen Maße inaktiviert wurde (Wilesmith et al., 1991). Diese Einschätzung wird bestätigt durch den Verlauf der Epidemie im VK, wo zeitlich versetzt zu Verfütterungsverböten und Regelungen zur Entsorgung von an BSE erkrankten Rindern ab Mitte der 90er Jahre ein Abflauen der Epidemie zu beobachten war (Anderson et al., 1996; s. Tabelle 1). Während man in den ersten Jahren davon ausging, dass es nur einen BSE-Stamm bei Rindern gibt, wurden in der jüngeren Vergangenheit von verschiedenen Autoren atypische BSE-Fälle beschrieben (Biacabe et al., 2004; Casalone et al., 2004; De Bosschere et al., 2004). Diese Fälle, die keinen einheitlichen Stamm darstellen, sind gekennzeichnet durch ein vom klassischen BSE-Stamm abweichendes Molekulargewicht des akkumulierten PrP^{Sc}, ein abweichendes anatomisches Verteilungsmuster der pathologischen Veränderungen und der PrP^{Sc}-Ablagerungen sowie teilweise durch das Auftreten amyloider Plaques. Alle bisher beschriebenen Fälle atypischer BSE wurden bei Tieren diagnostiziert, die mehr als 8 Jahre alt waren. Die in Frankreich beschriebenen Fälle weisen in ihren biochemischen Eigenschaften eine Ähnlichkeit mit Scrapiefällen beim Schaf auf, weshalb die Autoren diskutieren, ob es sich hier möglicherweise um eine Scrapie-Infektion beim Rind handeln könnte.

Durch den Tierhandel sowie durch den Handel mit Futtermittelbestandteilen, die aus der Tierkörperbeseitigung und der Schlachtung (Tiermehle, Fette für Milchaustauscher, Grießen etc.) gewonnen wurden, wurde BSE aus dem VK in andere Länder Europas und in außereuropäische Länder (z. B. Kanada, Japan, Israel) verbreitet. Zunächst meldeten Irland (1989), die Schweiz (1990) und Frankreich (1991) einheimische BSE-Fälle, dann folgten ab Mitte der 90er Jahre Portugal (1994), die Nieder-

lande (1997), Belgien (1997), Luxemburg (1997) und Liechtenstein (1998). Gegen Ende der 90er Jahre wurde deutlich, dass nahezu alle Länder, die im europäischen Binnenmarkt im letzten Jahrzehnt einen intensiven Warenaustausch praktizierten, von BSE betroffen sind. Daher war es nicht verwunderlich, dass im Jahr 2000 in Dänemark, Deutschland und Spanien und im Jahr 2001 auch in Österreich, der Tschechischen Republik, Finnland, Griechenland, Italien, der Slowakei und Slowenien BSE-Fälle bei einheimischen Rindern diagnostiziert wurden. Seit 2002 werden auch in Polen einheimische BSE-Fälle diagnostiziert. BSE-Fälle bei Einfuhrködern aus dem VK waren von mehreren europäischen Ländern bereits Anfang der 90er Jahre gemeldet worden (Portugal 1990, Deutschland 1992, Dänemark 1992, Italien 1994).

Neben dem Handel mit Tieren und tierischen Produkten spielten jedoch auch interne Faktoren eines Landes eine Rolle, die das Auftreten und die Verbreitung der BSE beeinflussten. Da die meisten Mitgliedstaaten der Europäischen Union ihr Tierkörperbeseitigungssystem in den 80er Jahren geändert hatten und Schlachtnebenprodukte ohne Beseitigung von spezifizierten Risikomaterialien (SRM) unter Druck- und Temperaturbedingungen verarbeiteten, die für die Inaktivierung des BSE-Erregers nicht ausreichten, kam es zu einer ständigen Weiterverbreitung des BSE-Erregers und damit zum Anwachsen der Fallzahlen. Darüber hinaus wurden häufig nur passive, auf die Anzeigepflicht klinischer Symptome beruhende Überwachungssysteme aufgebaut, auch die heute zur Verfügung stehenden BSE-Schnelltests waren noch nicht vorhanden.

In den USA sind bislang 2 Fälle aufgetreten, bei einem aus Kanada importierten und einem einheimischen Rind.

Tabelle 1: Anzahl berichteter BSE-Fälle

Land	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005 ¹
Österreich	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Belgien	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	3	9	46	38	15	11	1
Kanada	0	0	0	0	1 *	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1
Tschechische Republik	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	4	7	8
Dänemark	0	0	0	1 *	0	0	0	0	0	0	0	1	6	3	2	1	k.A.
Finnland	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	k.A.
Frankreich	0	0	5	0	1	4	3	12	6	18	31	161	274	239	137	54	k.A.
Deutschland	0	0	0	1 *	0	3 *	0	0	2 *	0	0	7	125	106	54	65	32
Griechenland	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	k.A.
Irland	15	14	17	18	16	19	16	73	80	83	91	149	246	333	183	126	69
Israel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Italien	0	0	0	0	0	2 *	0	0	0	0	0	0	48	38	29	7	3
Japan	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	4	5	7
Liechtenstein	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	k.A.
Luxemburg	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Niederlande	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	20	24	19	6	k.A.
Polen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	5	11	18
Portugal	0	1 *	1 *	1 *	3 *	12	15	31	30	127	159	149	110	86	133	92	37
Slowakei	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	6	2	7	k.A.
Slowenien	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	1
Spanien	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	82	127	167	137	75
USA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Schweiz	0	2	8	15	29	64	68	45	38	14	50	33	42	24	21	3	3
Vereinigtes Königreich	7228	14407	25359	37280	35090	24438	14562	8149	4393	3235	2301	1443	1202	1144	611	343	151

Quelle und Informationen über aktuelle Statistik: Office International des Epizooties, Stand 09.01.2006 (www.oie.int)

* Fälle bei importierten Tieren

k.A. keine Angaben

¹ Angaben für 2005 noch unvollständig

Spezifizierte Risikomaterialien (SRM)

Die Organe und Gewebe, in denen bei BSE-infizierten Rindern bisher der Erreger gefunden werden konnte, werden als "spezifiziertes Risikomaterial" (SRM) bezeichnet. Spezifizierte Risikomaterialien von natürlich BSE-infizierten Tieren können gegen Ende der Inkubationszeit und während des Auftretens der BSE-Symptomatik den Erreger zum Teil in sehr hohen Konzentrationen enthalten. In biologischen Nachweissystemen für den BSE-Erreger, die eine Speziesbarriere beinhalten, wie die intrazerebrale Infektion von Mäusen, wurden 10^5 Infektionseinheiten/Gramm SRM (Gehirn) gemessen, wobei man bei Übertragungen innerhalb einer Spezies von einer um den Faktor 1.000 höheren Infektiosität ausgeht (Fraser et al., 1992; Wells et al., 1998, Buschmann und Groschup, 2005). Der Wissenschaftliche Lenkungsausschuss der Europäischen Kommission (Scientific Steering Committee (SSC)) hat eine entsprechende Liste von SRM des Rindes (wie z. B. Schädel einschließlich Hirn und Augen, Mandeln, Rückenmark) aufgestellt (SSC 1998¹), die als Grundlage für verschiedene europäische Regelungen zum Ausschluss von SRM aus der Nahrungs- und Futtermittelkette diente (Richtlinien 1997/354/EG vom 30.07.1997, 2000/418/EG vom 29.06.2000 und 2001/2/EG vom 27.12.2000). Seit Ausweitung der BSE-Krise in Europa wurde die Definition des spezifizierten Risikomaterials mehrfach angepasst (s. Tabelle 2: Verordnung EG Nr. 999/2001 vom 21.05.2001 mit den Änderungsverordnungen EG Nr. 270/2002 vom 14.02.2002, EG Nr. 1139/2003 vom 27.06.2003, EG Nr. 1492/2004 vom 23.08.2004 und EG Nr. 1493/2004 vom 19.11.2004). Folgende Gewebe gelten nach der letzten Änderung als spezifiziertes Risikomaterial, welches unschädlich beseitigt wird und somit nicht in die Nahrungsmittelkette gelangt: "Schädel ohne Unterkiefer aber einschließlich Hirn und Augen, Wirbelsäule ohne Schwanzwirbel, Dorn- und Querfortsätze der Hals-, Lenden- und Brustwirbel sowie Kreuzbeinflügel, aber einschließlich der Spinalganglien und des Rückenmarks von über 12 Monate alten Rindern, Tonsillen sowie Darm von Duodenum bis Rektum und Mesenterium von Rindern aller Altersklassen; Schädel, einschließlich Gehirn und Augen, Tonsillen und Rückenmark von Schafen und Ziegen, die über 12 Monate alt sind oder bei denen ein bleibender Schneidezahn das Zahnfleisch durchbrochen hat, und Milz sowie Ileum von Schafen und Ziegen aller Altersklassen."

Bedingt durch den deutlichen Rückgang der BSE-Fallzahlen in der europäischen Union wurde die Altersgrenze für die Sammlung und unschädliche Beseitigung der

¹ Scientific Steering Committee (SSC), 1998. Listing of Specified Risk Materials: a scheme for assessing relative risks to man – Opinion of the SSC adopted on 9 December 1997 (Re-edited version adopted by the SSC during its Third Plenary Session of 22-23 January 1998)

SRM für das Rückenmark von Rindern auf 24 Monate angehoben (s. Tabelle 2) sowie die Anhebung des Testalters diskutiert (Einzelheiten dazu in der "BSE road map", http://europa.eu.int/comm/food/food/biosafety/bse/roadmap_en.pdf).

Tabelle 2: EU-Vorschriften zur Definition spezifizierten Risikomaterials (SRM)

Richtlinie/Verordnung	Definition SRM Rind	Definition SRM Schaf
1997/534/EG vom 30.07.1997	Schädel einschließlich Gehirn und Augen, Tonsillen, Rückenmark von über 12 Monate alten Rindern	Schädel einschließlich Gehirn und Augen, Tonsillen und Rückenmark von Schafen und Ziegen, die über 12 Monate alt sind oder bei denen ein bleibender Schneidezahn das Zahnfleisch durchbrochen hat und Milz von Schafen und Ziegen jeden Alters
2000/418/EG vom 29.06.2000	Schädel einschließlich Gehirn und Augen, Tonsillen, Rückenmark von über 12 Monate alten Rindern	Schädel einschließlich Gehirn und Augen, Tonsillen und Rückenmark von Schafen und Ziegen, die über 12 Monate alt sind oder bei denen ein bleibender Schneidezahn das Zahnfleisch durchbrochen hat und Milz von Schafen und Ziegen jeden Alters
2001/2/EG vom 27.12.2000	Schädel einschließlich Gehirn und Augen, Tonsillen, Rückenmark von über 12 Monate alten Rindern sowie der Darm von Duodenum bis Rektum der Rinder jeden Alters	Schädel einschließlich Gehirn und Augen, Tonsillen und Rückenmark von Schafen und Ziegen, die über 12 Monate alt sind oder bei denen ein bleibender Schneidezahn das Zahnfleisch durchbrochen hat und Milz von Schafen und Ziegen jeden Alters
EG 999/2001 vom 21.05.2001	Schädel einschließlich Gehirn und Augen, Tonsillen, Rückenmark von über 12 Monate alten Rindern sowie die Eingeweide von Duodenum bis Rektum von Rindern aller Altersklassen	Schädel, einschließlich Gehirn und Augen, Tonsillen und Rückenmark von Schafen und Ziegen, die über 12 Monate alt sind oder bei denen ein bleibender Schneidezahn das Zahnfleisch durchbrochen hat, und Milz von Schafen und Ziegen aller Altersklassen
EG 270/2002 vom 14.02.2002	Schädel einschließlich Hirn und Augen, Tonsillen, Wirbelsäule ausschließlich der Schwanzwirbel, aber einschließlich der Spinalganglien und des Rückenmarks von über 12 Monate alten Rindern, sowie Darm von Duodenum bis Rektum und das Mesenterium von Rindern jeden Alters	Schädel, einschließlich Gehirn und Augen, Tonsillen und Rückenmark von Schafen und Ziegen, die über 12 Monate alt sind oder bei denen ein bleibender Schneidezahn das Zahnfleisch durchbrochen hat, und Milz von Schafen und Ziegen aller Altersklassen.

EG 1139/2003 vom 27.06.2003	Schädel ohne Unterkiefer aber einschließlich Hirn und Augen, Wirbelsäule ohne Schwanzwirbel, Querfortsätze der Lenden- und Brustwirbel sowie Kreuzbeinflügel, aber einschließlich der Spinalganglien und des Rückenmarks von über 12 Monate alten Rindern, Tonsillen sowie Darm von Duodenum bis Rektum und Mesenterium von Rindern aller Altersklassen	Schädel, einschließlich Gehirn und Augen, Tonsillen und Rückenmark von Schafen und Ziegen, die über 12 Monate alt sind oder bei denen ein bleibender Schneidezahn das Zahnfleisch durchbrochen hat, und Milz sowie Ileum von Schafen und Ziegen aller Altersklassen.
EG 1492/2004 vom 23.08.2004	Schädel ohne Unterkiefer aber einschließlich Hirn und Augen, Wirbelsäule ohne Schwanzwirbel, Dorn- und Querfortsätze der Hals-, Brust- und Lenden- und Brustwirbel und crista sacralis mediana sowie Kreuzbeinflügel, aber einschließlich der Spinalganglien und des Rückenmarks von über 12 Monate alten Rindern, Tonsillen sowie Darm von Duodenum bis Rektum und Mesenterium von Rindern aller Altersklassen	Schädel, einschließlich Gehirn und Augen, Tonsillen und Rückenmark von Schafen und Ziegen, die über 12 Monate alt sind oder bei denen ein bleibender Schneidezahn das Zahnfleisch durchbrochen hat, und Milz sowie Ileum von Schafen und Ziegen aller Altersklassen.
EG 1974/2005 vom 02.12.2005	Schädel ohne Unterkiefer aber einschließlich Hirn und Augen, und das Rückenmark von über 12 Monate alten Rindern, Wirbelsäule ohne Schwanzwirbel, Dorn- und Querfortsätze der Hals-, Brust- und Lenden- und Brustwirbel und crista sacralis mediana sowie Kreuzbeinflügel, aber einschließlich der Spinalganglien von über 24 Monate alten Rindern, Tonsillen sowie Darm von Duodenum bis Rektum und Mesenterium von Rindern aller Altersklassen	Schädel, einschließlich Gehirn und Augen, Tonsillen und Rückenmark von Schafen und Ziegen, die über 12 Monate alt sind oder bei denen ein bleibender Schneidezahn das Zahnfleisch durchbrochen hat, und Milz sowie Ileum von Schafen und Ziegen aller Altersklassen.

Geographisches BSE-Risiko (GBR) und BSE-Statusklassen

Der Wissenschaftliche Lenkungsausschuss der Europäischen Kommission (SSC) hat ein Verfahren festgelegt, mit dem das geographische BSE-Risiko (GBR) in einem Mitgliedsstaat oder Drittland bewertet werden kann. In der im Juli 2000 veröffentlichten Stellungnahme² wurden die folgenden Kriterien zur Einteilung in eine von vier Risikostufen festgelegt:

² Final Opinion of the Scientific Steering Committee on the Geographical Risk of Bovine Spongiform Encephalopathy (GBR). Adopted on 6 July 2000.

- Struktur und Dynamik der Rinderpopulation,
- BSE-Überwachung,
- Tötungen im Zusammenhang mit BSE,
- Import von Rindern und Tiermehl (MBM),
- Fütterung,
- Verbot der Verfütterung von Tiermehlen (MBM-bans),
- Regulierungen bezüglich spezifizierten Risikomaterials (SRM-bans),
- Tierkörperbeseitigung.

Die Risikostufen wurden folgendermaßen definiert:

GBR-Level	Vorhandensein von einem oder mehreren klinisch oder vorklinisch BSE-infizierten Rindern in einer geografischen Region / in einem Land
I	Höchst unwahrscheinlich
II	Unwahrscheinlich, jedoch nicht auszuschließen
III	Wahrscheinlich, aber nicht bestätigt, oder auf niedrigem Niveau bestätigt
IV	Auf höherem Niveau bestätigt

In dieser Stellungnahme wurde gleichzeitig die Einstufung der EU-Mitgliedsstaaten in diese BSE-Risikostufen veröffentlicht. Dabei wurden zu diesem Zeitpunkt (2000) Argentinien, Australien, Chile, Norwegen, Neuseeland und Paraguay in den GBR-Level I eingestuft, die Länder Österreich, Finnland, Schweden, Kanada und USA wurden in GBR-Level II eingestuft, während das VK und Portugal in den GBR-Level IV eingestuft wurden. Alle übrigen untersuchten Staaten wurden in den GBR-Level III eingestuft, darunter auch Deutschland. Diese Einstufung Deutschlands in den GBR-Level III löste in Deutschland lebhaftere Diskussionen aus, da bis dato von einer absoluten BSE-Freiheit Deutschlands ausgegangen worden war. Tatsächlich registrierten die in diese Level eingestuften Länder ausnahmslos in den folgenden Monaten einheimische BSE-Fälle.

In Anlehnung an die Klassifizierung durch das SSC wurde in der Verordnung EG Nr. 999/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2001 (Amtsblatt der EG vom 31.05.2001, L147, S. 1) mit Vorschriften zur Verhütung, Kontrolle und Tilgung bestimmter transmissibler Enzephalopathien eine Einteilung von Mitgliedsstaaten oder Drittländern nach ihrem BSE-Status in eine von fünf Statusklassen vorgenommen. Der Einteilung in Statusklassen wurden ähnliche Kriterien zu

Grunde gelegt, wie vom SSC vorgeschlagen, allerdings gilt hier zusätzlich die Zahl der nachgewiesenen BSE-Fälle als wichtiger Faktor. Bei anderen in dieser EU-Verordnung geregelten Punkten der BSE-Bekämpfung wird folglich ein Bezug zur Statusklasse des jeweiligen Landes hergestellt. Beispielsweise unterscheidet sich der Umfang der geforderten Sicherstellung und unschädlichen Beseitigung des spezifizierten Risikomaterials (SRM) je nach der Statusklasse, in die das Land eingeteilt wurde.

Seit 2001 wurde für zahlreiche andere Staaten, z. B. EU-Beitrittskandidaten, das geographische BSE-Risiko nach den oben beschriebenen Kriterien bewertet. Dabei wurden fast alle Staaten in den GBR-Level III eingeordnet, da zwar in den meisten Fällen bisher keine einheimischen BSE-Fälle aufgetreten sind, die Überwachung aber auch nicht genügend intensiv durchgeführt wird, um eine zufrieden stellende statistische Sicherheit zu gewährleisten. Auch zahlreiche im Jahr 2000 evaluierte Staaten wurden später re-evaluiert, dabei wurden u. a. Österreich, Kanada, USA, Mexiko und Südafrika in den GBR-Level III eingeordnet. Im März 2003 war der zweite BSE-Fall in Kanada aufgetreten (der erste Fall wurde 1993 nachgewiesen) und im Juni 2005 wurde der erste BSE-Fall in den USA bestätigt. Die Ergebnisse und die Meinungen des Scientific Steering Committees (SSC) und der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) sind unter http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html bzw. <http://www.efsa.eu.int> hinterlegt.

Nach dem stetigen Rückgang der BSE-Fallzahlen im VK in den letzten Jahren ist die Zahl der gemeldeten BSE-Fälle pro Million Rinder über 30 Monate unter 1.000 gefallen, was nach der Verordnung EC 999/2001 eine Rückstufung des VK in den BSE-Risikostatus 3 ermöglicht. Der entsprechende Antrag wurde von der EFSA positiv bewertet und in der Stellungnahme vom März 2005 wurde aufgrund des nun als moderat bewerteten BSE-Risikos im VK dessen Einstufung in den Risikostatus 3 vorgeschlagen. Eine Änderung dieses BSE-Risikostatus für das VK stellt bedeutende Erleichterungen auf dem Gebiet des internationalen Handels mit Rindern und Rinderprodukten in Aussicht.

Deutschland

Über Jahre wurde in Deutschland die passive BSE-Überwachung des Rinderbestandes praktiziert, d. h. es wurden alle Rinder untersucht, die unter zentralnervösen Störungen verendeten bzw. klinisch erkrankt waren und bei denen ein BSE-Verdacht geäußert wurde. Die Gehirne solcher Tiere wurden histopathologisch bewertet, auffällige Befunde zusätzlich mittels immunohistochemischer Untersuchung und/oder

Präparation der Scrapie-assoziierten Fibrillen (SAF) mit anschließendem Immunoblot auf Ablagerungen von pathologischem Prion-Protein (PrP^{Sc}) untersucht. Hierbei wurden jedoch keine BSE-Fälle bei einheimischen Tieren gefunden.

Als erster BSE-Schnelltest stand ab Mitte 1999 der Prionics Check Western Blot der Schweizer Firma Prionics zur Verfügung. Wenngleich noch keine europaweite oder nationale Zulassung für seine Anwendung erfolgt war, wurde er doch in einigen europäischen Ländern bereits eingesetzt. In Nordrhein-Westfalen wurde von März bis Mai 1999 eine Versuchsreihe durchgeführt, bei der 5.000 Schlachtrinder mit Hilfe dieses Tests auf BSE untersucht wurden. Alle diese Untersuchungen verliefen mit negativem Ergebnis, was die Hoffnung auf eine tatsächliche BSE-Freiheit Deutschlands noch bestärkte.

In Vorbereitung auf die Umsetzung der Entscheidung der Kommission 2000/374/EG, die eine stichprobenartige BSE-Untersuchung von Rindern vorsah, wurden ab Mitte November 2000 einige freiwillige BSE-Untersuchungen bei Schlachtrindern durchgeführt. Diese Untersuchung deckte den ersten einheimischen BSE-Fall in Schleswig-Holstein auf, der am 26.11.2000 durch das nationale Referenzlabor bestätigt wurde. Daraufhin wurden binnen kürzester Zeit deutschlandweit solche Untersuchungen eingeleitet. Nach der flächendeckenden Einführung des BSE-Schnelltests für alle Schlachtrinder ab Dezember 2000 (zuerst älter als 30 und später älter als 24 Monate) sowie der notgeschlachteten und verendeten Rinder wurden in den folgenden Jahren 390 BSE-Fälle (Stichtag 16.01.2006) ermittelt (s. Tabelle 3). Die Zahl der jährlich gemeldeten Fälle nimmt deutlich ab, obwohl von 2003 auf 2004 ein leichter Anstieg beobachtet wurde. Insgesamt sprechen diese Daten dafür, dass der Höhepunkt der BSE-"Epidemie" in Deutschland bereits überschritten war, bevor der erste Fall diagnostiziert wurde. Gleichzeitig mit der Einführung der BSE-Schnelltests wurde im Jahr 2000 europaweit ein totales Verfütterungsverbot von proteinhaltigen Erzeugnissen und Fetten aus warmblütigen Landtieren an Wiederkäuer verhängt. In Deutschland wurde dieses Verbot auf die Verfütterung an alle Nutztiere nach Definition des Futtermittelgesetzes ausgeweitet.

Tabelle 3: Anzahl der bestätigten BSE-Fälle in Deutschland pro Jahr

Jahr	Zahl der BSE-Fälle
2000 (ab November)	7
2001	125
2002	106
2003	54
2004	65
2005	32

Nachdem in den ersten beiden Jahren der BSE-Untersuchung in Deutschland die Krankheit hauptsächlich bei Tieren der Geburtsjahrgänge 1995 und 1996 diagnostiziert wurde, werden seit 2004 vermehrt Tiere späterer Geburtsjahrgänge (besonders 1998/99) auffällig. Dies deutet darauf hin, dass es nach einem bedeutenden Eintrag an BSE-Infektiosität in die Futtermittelkette in den Jahren 1995/96 eine Reduktion, gefolgt von einem zweiten Anstieg des Erregergehaltes um 1998/99 gegeben haben muss. Wodurch diese zwei Wellen ausgelöst wurden, ist bisher nicht bekannt. Bis Ende 2004 wurde BSE bei zehn Rindern festgestellt, die im Jahr 2000 geboren wurden. Im April 2005 wurde dann erstmals BSE bei einem Rind festgestellt, welches im Mai 2001, also nach dem In-Kraft-Treten des totalen Verfütterungsverbots von Tiermehlen aus warmblütigen Landtieren an landwirtschaftliche Nutztiere in Deutschland, geboren wurde. Ein zweiter Fall folgte im Juni 2005, als bei einem im März 2001 geborenen Tier eine BSE-Infektion nachgewiesen wurde. Es muss davon ausgegangen werden, dass diese beiden Fälle durch eine Verschleppung des Erregers über das Verfütterungsverbot hinaus verursacht wurden. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass im VK bis April 2005 95 sog. BARB-BSE-Fälle (born after the real feed ban (d. h. nach August 1996)) diagnostiziert wurden (Quelle: DEFRA-statistics). Für dieses Phänomen gibt es zwei mögliche Erklärungen, die einzeln oder zusammen als Ursache für das Auftreten solcher Fälle angesehen werden müssen:

1. Die Übertragungswege sind noch nicht restlos geklärt und es kann trotz strikter Einhaltung des Verfütterungsverbots eine Übertragung des BSE-Erregers nicht zu 100% ausgeschlossen werden.
2. In Einzelfällen wurde auch nach In-Kraft-Treten des Verfütterungsverbots weiter Tiermehle verfüttert. Dies ist Jahre später nur sehr schwer nachzuvollziehen. Sollte dies der Fall gewesen sein, ist zu prüfen, ob möglicherweise die Kontrollmechanismen noch verschärft werden müssen.

II. BSE bei kleinen Wiederkäuern

Die theoretische Möglichkeit einer Übertragung des BSE-Erregers auf kleine Wiederkäuer wurde wissenschaftlich seit längerer Zeit diskutiert. Diese Befürchtung war der Anlass für die Einführung einer aktiven TSE-Überwachung dieser Tierarten mittels BSE-Schnelltests durch die Verordnung EG 999/2001. In dieser Vorschrift wurde anhand des jeweiligen Schafbestandes ein Stichprobenschlüssel der zu untersuchenden Probenzahlen für jeden Mitgliedsstaat festgelegt. Demnach sollten in Deutschland 60.000 geschlachtete Tiere und 10.000 Risikotiere (gefallene und notgeschlachtete Tiere) über 18 Monate untersucht werden. Nachdem sich jedoch herausstellte, dass die Zahl von 60.000 Schlachttieren nicht erreicht werden konnte, wurden die

Probenzahlen ab 2004 auf 10.000 Schlachttiere und 10.000 Risikotiere korrigiert. Nach Einführung dieser intensivierten Überwachung stieg die Zahl der gemeldeten TSE-Fälle bei kleinen Wiederkäuern in nahezu allen Mitgliedsstaaten sprunghaft an. Nachdem in Deutschland über viele Jahre keine oder höchstens drei Scrapiefälle pro Jahr diagnostiziert worden waren, stieg diese Zahl seit 2002 auf jährlich 31 - 119 Einzeltiere in insgesamt 68 Ausbrüchen von klassischer und atypischer Scrapie an. Dabei war die Krankheit in einigen Fällen bei bis zu 56 Tieren derselben Herde nachweisbar. In Deutschland wurde bisher bei keiner der seit Beginn der intensivierten Überwachung untersuchten 12.000 Ziegen eine TSE-Infektion diagnostiziert. Ebenfalls in der Verordnung EG 999/2001 wurde festgelegt, dass jeder TSE-Fall bei kleinen Wiederkäuern mit biochemischen oder tierexperimentellen Methoden der Stammdifferenzierung ("strain typing") untersucht wird. Dies soll sicherstellen, dass eine mögliche BSE-Infektion bei diesen Tierarten nicht unbemerkt bleiben würde. Da die bisher aus rein wissenschaftlichem Interesse angewandten tierexperimentellen Methoden (Bruce, 1996; Bruce et al., 2002) sehr zeitaufwändig und kostenintensiv sind, werden die Proben i.d.R. zunächst mittels biochemischer Verfahren untersucht (Analyse des Molekulargewichts, des Glykosylierungsprofils, sowie der Antikörperbindungsaffinität des akkumulierten pathologischen Prion-Proteins) (Stack et al., 2002; Lezmi et al., 2004; Thuring et al., 2004; Nonno et al., 2003; Gretzschel et al., 2005). Bisher wurden weder bei den 37 untersuchten in Deutschland aufgetretenen klassischen Scrapieausbrüchen (Gretzschel et al., 2005), noch bei entsprechenden Untersuchungen in anderen Mitgliedsstaaten Hinweise auf eine BSE-Infektion bei Schafen festgestellt. Die Fälle atypischer Scrapie wurden von den Untersuchungen zur Stammdifferenzierung ausgeschlossen, da dieser TSE-Typ sich eindeutig von BSE unterscheidet (Benestad et al., 2003). Jüngste Untersuchungen in Frankreich ergaben jedoch bei einer Ziege eindeutige Hinweise auf eine BSE-Infektion. Bei diesem Tier war im Rahmen der aktiven Überwachung 2002 eine TSE-Infektion gemeldet worden. Die anschließende Untersuchung zur Stammdifferenzierung belegte dann die BSE-Infektion bei diesem Tier.

Dieser erste Beweis dafür, dass der BSE-Erreger tatsächlich unter "natürlichen" Bedingungen die Speziesbarriere zwischen dem Rind und kleinen Wiederkäuern überwinden kann, wurde in Expertenkreisen aus folgenden Gründen mit besonderer Besorgnis aufgenommen: die TSE-Pathogenese folgt bei Rindern und kleinen Wiederkäuern deutlich unterschiedlichen Verläufen. Beim Rind werden erst unmittelbar vor dem Auftreten klinischer Symptome Ablagerungen des pathologischen Prion-Proteins sowie BSE-Infektiosität in strenger Begrenzung auf das zentrale Nervensystem nachweisbar (Bradley, 1996). Somit stellt die Kombination aus Schnelltestung aller Schlachtrinder ab einem bestimmten Alter (in der EU ab 30 Monate, in Deutsch-

land ab 24 Monate) in Kombination mit der unschädlichen Beseitigung der SRM eine wirksame Verbraucherschutzmaßnahme dar. Anders verhält es sich beim Schaf, denn hier kann der Erreger schon sehr bald nach der Infektion in den verschiedensten Organsystemen, vor allem aber im Nervensystem und im lymphatischen System, nachgewiesen werden (Andreoletti et al., 2000; Andreoletti et al., 2002; Schreuder et al., 1998). Folglich ist es durchaus möglich, dass ein Tier, bei dem die Schnelltestuntersuchung des Hirnstammes ein negatives Ergebnis erbracht hat, bereits in anderen Organen krankheitsassoziiertes Prion-Protein sowie Infektiosität angereichert hat. Da die TSE-Pathogenese jedoch beim Schaf von mehreren Faktoren wie dem PrP-Genotyp des betroffenen Tieres und dem Erregerstamm abhängt, kann für diese Tierart kein einheitliches Untersuchungsschema festgelegt werden, das einen TSE-Nachweis zum erstmöglichen Zeitpunkt nach der Infektion sicherstellen würde. Eine BSE-Infektion kleiner Wiederkäuer stellt damit potenziell eine höhere Gefährdung der Verbraucher dar, als das Auftreten derselben Erkrankung bei Rindern.

2. (b) Das Auftreten der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK)

1996 wurde das Auftreten einer zum damaligen Zeitpunkt neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) im VK beschrieben. Diese Variante unterscheidet sich von den bisher bekannten Formen sowohl durch klinische als auch durch neuropathologische Eigenschaften (Will et al. 1996, Will et al. 1997, Collinge 1999). Bisher (Stand 03.03.2006) sind im VK 160 wahrscheinliche oder gesicherte Fälle diagnostiziert worden. 152 dieser Patienten sind verstorben, bei 110 konnte die Diagnose neuropathologisch gesichert werden. In Frankreich (Stand: 28.02.2006) sind bislang 17 Fälle diagnostiziert worden (davon 3 in 2004 und 6 in 2005; Stand 28.02.2006; <http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm>), in Irland 3 Fälle, in Italien, den USA, Kanada, China (Hongkong), Japan, Saudi-Arabien, Portugal, Spanien und in den Niederlanden je ein Fall. Im VK sind somit weiterhin die überwiegende Mehrzahl aller vCJK-Fälle festgestellt worden (85%). Einer der Fälle in Irland sowie die Fälle in Japan, den USA, Kanada und Hongkong hatten sich längere Zeit im VK aufgehalten (zwischen 1 Monat und 16 Jahren), so dass sie die Infektion möglicherweise auch während des Aufenthaltes erworben haben (s. Tabelle 1).

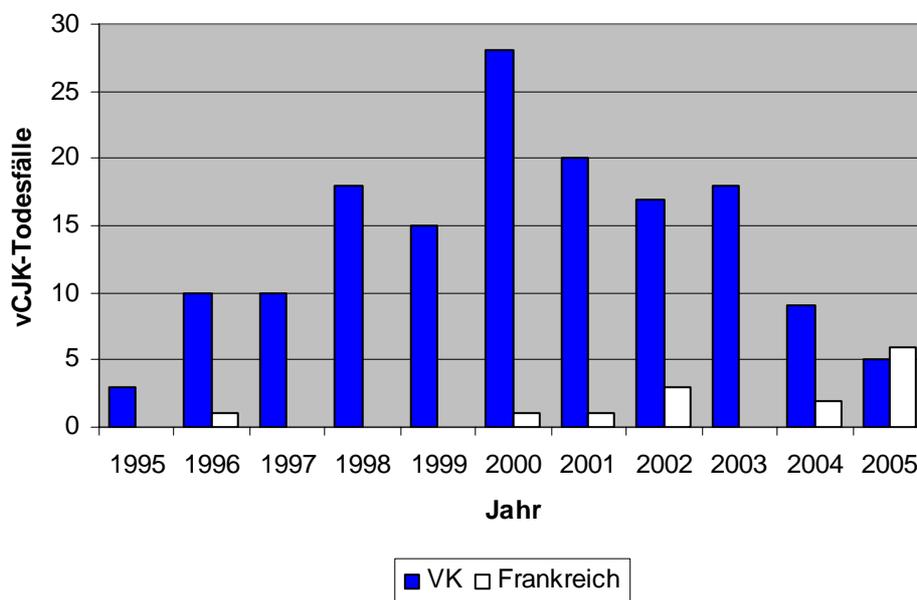
Tabelle 1: Dauer des Aufenthaltes der vCJK-Fälle aus den USA, Kanada, Japan, Irland und Hongkong im VK

Herkunft des vCJK-Falles	Gesamte Dauer des Aufenthaltes im VK in Monaten
USA	198
Kanada	40
Japan	1
Irland	68
Hongkong	169

Die Anzahl der vCJK-Todesfälle erreichte im VK im Jahr 2000 mit 28 einen vorläufigen Höhepunkt; seither hat die Zahl der an vCJK Verstorbenen bis zum Jahr 2005 deutlich abgenommen. Diese Entwicklung stützt vorläufig die Hoffnung, dass die Epidemie im VK ihren Höhepunkt überschritten hat. Diese Annahme ist jedoch aufgrund der unzureichenden Erkenntnisse über die Erkrankung, insbesondere die Länge der Inkubationszeit und die Manifestationshäufigkeit der Erkrankung in Abhängigkeit vom Genotyp im Codon 129 des Prionproteingens noch mit Unsicherheiten behaftet.

In Frankreich hingegen hat sich die Anzahl der wahrscheinlichen und gesicherten vCJK-Fälle bis zum Februar 2006 auf 17 summiert und zeigt bislang keinen rückläufigen Trend. Vielmehr wurden über die Hälfte der Fälle in 2004 und 2005 diagnostiziert. 16 Personen sind bislang in Frankreich an vCJK verstorben. Die Anzahl der Personen, die bis 2005 im VK oder Frankreich an gesicherter oder wahrscheinlicher vCJK verstorben sind, ist in Abbildung 1 dargestellt (Datenstand VK: 03.03.2006, Frankreich: 28.02.2006):

Abbildung 1: Todesfälle an wahrscheinlicher und gesicherter vCJK im VK und in Frankreich 1995 - 2005



Man geht heute davon aus, dass vCJK durch den Erreger ausgelöst wird, der auch BSE bei Rindern verursacht. Dies beruht auf Untersuchungen des geographischen Auftretens von BSE und vCJK, die biochemische Ähnlichkeit zwischen den mit BSE und vCJK assoziierten Prion-Proteinen (Collinge et al. 1996, Hill et al. 1997), die Nicht-Unterscheidbarkeit der Erreger bei der Stammtypisierung (Inkubationszeiten in unterschiedlichen Mäusestämmen, Läsionsmuster im Gehirn, (Bruce et al. 1997, Lasmézas et al. 2001), die Induktion neuropathologischer Veränderungen in Makaken nach Infektion mit BSE-Material, die denen bei vCJK-Patienten sehr ähnlich sind (Lasmézas et al. 1996), die identischen biologischen Eigenschaften bei der Übertragung von BSE- und vCJK-Material auf transgene Mäuse (Scott et al. 1999) sowie vergleichbare Erregereigenschaften (z. B. Läsionsmuster, PrP^{Sc}-Proteinmuster) (Irons et al. 2002).

Als Hauptinfektionsweg wird für den Menschen derzeit die Infektion über die Nahrungskette durch kontaminiertes Rindfleisch angenommen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass bei der Lebensmittelherstellung, bewusst oder unbewusst, auch Gewebe, insbesondere Gehirn und Rückenmark, benutzt wurde, das bei infizierten Tieren einen besonders hohen Gehalt an Erregern besitzt. Der Infektionsweg von der Aufnahme des Erregers im Gastrointestinaltrakt über den N. vagus und den N. splanchnicus in das zentrale Nervensystem konnte inzwischen experimentell gut dargestellt werden (McBride et al., 2001). Dem gegenüber scheint die mögliche Übertragung von pathologischem Prion durch Arzneimittel, Medizinprodukte und Kosmetika, die bovines Material enthalten, in den Hintergrund zu treten, zumal auch bei den bisherigen vCJK-Fällen die Analyse möglicher Risikofaktoren keine Hinweise auf diese Produkte ergeben hat (CJD Surveillance Unit, Edinburgh, Ninth Annual Report 2000).

Im Hinblick auf Mensch zu Mensch Übertragungen besteht bei drei vCJK-Fällen im VK der dringende Verdacht, dass sich diese über Transfusionen infiziert haben (s. auch Abschnitt 3a). Die Fälle wurden im Rahmen der landesweiten vCJD-Surveillance identifiziert. Im VK wurde im Rahmen dieser epidemiologischen Erfassung geprüft, ob die bekannten vCJK-Patienten zuvor Blutspender gewesen waren und wer Blutprodukte, die aus diesen Spenden gewonnen worden waren, erhalten hatte. 15 der bis Dezember 2003 bekannt gewordenen vCJK-Patienten waren Blutspender gewesen. Diese hatten insgesamt 55 labile Blutprodukte gespendet, von denen 48 transfundiert worden waren. Es konnten noch 17 lebende Empfänger identifiziert werden. Ende 2003 wurde bekannt, dass ein Empfänger solcher Blutprodukte über 6 Jahre nach der Transfusion eines nicht leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentrates (EK) ebenfalls an vCJK verstorben war. Der Spender dieses EK war zum Zeitpunkt der Spende gesund, verstarb jedoch 3,5 Jahre nach der Spende an vCJK (Llewelyn et al., 2004). Da auch der Empfänger im VK lebte und somit ein Risiko für den Erwerb einer vCJK über die Nahrungskette hatte, kann der Übertragungsweg über die Transfusion zwar letztlich nicht bewiesen werden, ist aber auch unter Berücksichtigung der tierexperimentellen Befunde und statistischer Berechnungen sehr wahrscheinlich. 2004 verstarb ein weiterer der identifizierten Empfänger von Spenden verstorbener vCJK-Patienten 5 Jahre nach Transfusion ohne Zeichen einer neurologischen Erkrankung an einem rupturierten Aortenaneurysma. Bei der Obduktion fand sich vCJK-spezifisches Prion-Protein in einem Halslymphknoten und in der Milz, nicht jedoch im Gehirn (Peden et al., 2004). Über einen dritten Fall im VK wurde in einer Pressemitteilung vom 09.02.2006 (UK Health Protection Agency, 2006) berichtet. Diese Person entwickelte Symptome einer vCJK, nachdem sie 8 Jahre zuvor ein nicht leukozytendepleiertes Erythrozytenkonzentrat erhalten hatte, dessen Spender 20 Monate nach der Spende an vCJK erkrankte (Euros surveillance 2006). Es

gibt derzeit keinen Hinweis auf eine Übertragung von vCJK durch Transplantate oder andere aus humanem Material gewonnene Arzneimitteln, z. B. Plasmaprodukte, wenngleich eine grundsätzliche Übertragbarkeit auf diesem Wege nicht ausgeschlossen werden kann. Ein dritter Patient mit wahrscheinlicher vCJK wurde Anfang 2006 im Rahmen der spezifischen vCJK-Surveillance identifiziert. Er entwickelte Symptome einer vCJK, nachdem er 8 Jahre zuvor ein nicht leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat erhalten hatte, dessen Spender 20 Monate nach der Spende an vCJK erkrankte (Eurosveillance 2006).

Darüber hinaus gibt es, anders als bei der klassischen CJK, weltweit bislang keine Berichte über iatrogene vCJK-Infektionen. Die klassische CJK wurde in mehr als 100 Fällen weltweit durch Hypophysenpräparate (Wachstumshormon, Follikel stimulierendes Hormon) und durch Dura mater-Präparationen weitergegeben. In einzelnen Fällen wurde auch von Infektionen durch die Transplantation von Augenhornhaut (Cornea) und die Wiederverwendung von neurochirurgischen Instrumenten (intrazerebrale Elektroden) berichtet (Will, 2003). Durch geeignete Maßnahmen (z. B. Ersatz der Hypophysenextrakte durch rekombinant hergestellte Produkte, kritische Auswahl der Dura mater- und der Cornea-Spender, Behandlung der Dura mater mit Natronlauge, Benutzung von Einmalinstrumenten) wurde das Risiko einer Übertragung minimiert. Im Unterschied zu den klassischen Formen der CJK findet sich bei vCJK-Patienten jedoch ein messbarer Erregergehalt nicht nur im zentralen Nervensystem, sondern auch in peripheren Geweben (Hill et al., 1999), insbesondere in lymphatischen Geweben (Mandeln, Wurmfortsatz, Milz). Es ist daher vorstellbar, wenn auch bisher nicht beobachtet, dass bei vCJK über die für CJK bekannten (und minimierten) Übertragungsmechanismen hinaus, neben den möglichen Infektionen durch Blut oder Blutprodukte auch die Wiederverwendung von Instrumenten in der allgemeinen Chirurgie, einschließlich flexibler Endoskope, grundsätzlich möglich ist.

Zur Minimierung iatrogenen vCJK-Übertragungen durch chirurgische Instrumente wurden von der am Robert Koch-Institut gemeinsam mit dem Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer etablierten "Task Force vCJK" im April 2002 Handlungsempfehlungen ausgesprochen (Abschlussbericht Task Force vCJK, 2002), die durch Hinweise zur Validierung von Dekontaminationsverfahren (Bertram et al., 2004) und die Prüfung neuer, instrumentenfreundlicher Verfahren ergänzt wurden (Lemmer et al., 2004).

2. (c) Abschätzung des Ausmaßes der vCJK-Ausbreitung

Zur Abschätzung des Ausmaßes der vCJK-Epidemie sind unter Berücksichtigung bestimmter Voraussetzungen mathematische Modelle entwickelt worden. Diese Modelle berücksichtigen in der Regel nur die Aufnahme des Erregers über kontaminiertes Rindfleisch. Für diese Schätzungen müssen zu den relevanten Parametern, wie z. B. die minimale infektiöse Dosis bei oralem Übertragungsweg, das Ausmaß des Konsums von kontaminiertem Rindfleisch, die Verteilung der Inkubationszeiten sowie Aussagen über die Empfänglichkeit der exponierten Population hinreichend verlässliche Angaben vorliegen. Diese Grundparameter sind trotz einer Reihe zusätzlicher Erkenntnisse weiterhin unsicher und jede Modellrechnung ist daher unweigerlich mit großen Unsicherheiten behaftet. Hinzu kommt ein möglicher Beitrag der Mensch zu Mensch Übertragung zum Epidemiegeschehen. Hierfür müsste auch die Infektiosität bei parenteraler Applikation des Erregers bekannt sein. Zu dem Ausmaß des Anteils dieses Übertragungswegs an möglichen zukünftigen vCJK-Erkrankungen sind bislang noch keine Schätzungen publiziert.

Abschätzung der vCJK-Epidemie im VK

Die entwickelten Modelle zur Abschätzung der vCJK-Epidemie im VK gingen zunächst davon aus, dass nur ein Teil der Bevölkerung erkranken kann. Dies beruht auf der Beobachtung, dass bislang nur Personen, die im Codon 129 des Prionproteingens homozygot für Methionin (M/M) sind, klinisch an vCJK erkrankt sind. Daher wurde für die Modellierung zunächst angenommen, dass nur der Teil der Bevölkerung, der im Prionproteingens am Codon 129 homozygot für Methionin ist, empfänglich ist. Dies trifft für ca. 40% der kaukasischen Bevölkerung zu (s. Tabelle 2) (Diringer, 1996, Alperovitch et al, 1999, Kretzschmar, 2001, Ironside und Head, 2004, Brandel et al., 2003).

Tabelle 2: Polymorphismus des Prionproteingens in der Allgemeinbevölkerung, bei CJK- und vCJK-Patienten

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

* klinische vCJK-Fälle; M: Methionin, V: Valin

Hinsichtlich der möglichen Inkubationszeiten für vCJK wurden die bisher aufgetretenen vCJK-Fälle mit dem Auftreten der BSE-Epidemie in Bezug gesetzt. In jedem Modell wurden unterschiedliche Inkubationszeiten (bis zu 60 Jahren) sowie eine un-

terschiedliche Empfänglichkeit in Abhängigkeit vom Alter berücksichtigt. Die Modellierungen konnten mit dem tatsächlichen Fortschreiten der Epidemie und den daraus resultierenden Erkenntnissen präzisiert werden, so dass die geschätzte Anzahl von zukünftigen alimentär verursachten vCJK-Fällen im VK von bis zu Millionen (Ghani et al., 1998) auf zunächst bis zu 136.000 (Ghani et al., 2000), später auf 7.000 (Ghani et al., 2003) angepasst werden konnte. Diese Variabilität macht die Schwierigkeiten der Abschätzung bei limitiertem Erkenntnisstand deutlich.

Auch aktuell gibt es weiterhin Unsicherheiten bei der Bestimmung der Inkubationszeit und den Grad der Empfänglichkeit der exponierten Population bzw. die Manifestationshäufigkeit der klinischen Erkrankung. Bei der individuellen Empfänglichkeit für vCJK scheint vor allem der oben aufgeführte Polymorphismus im Codon 129 des Prionproteingens von Bedeutung zu sein. Zwar waren alle bisherigen vCJK-Patienten, die klinisch erkrankten, an diesem Locus homozygot für Methionin (M/M), jedoch konnte 2004 pathologisches Prion in lymphatischem Gewebe eines Transfusionsempfängers diagnostiziert werden, der im Codon 129 heterozygot (Methionin/Valin, M/V) war. Der Spender der transfundierten Blutkomponenten war 18 Monate nach der Spende an vCJK verstorben. Der Empfänger verstarb 5 Jahre nach Transfusion ohne Hinweis auf eine neurodegenerative Erkrankung an einem rupturierten Aortenaneurysma. Es bleibt unklar, ob dieser an diesem Genlocus heterozygote Patient zu einem späteren Zeitpunkt die Erkrankung entwickelt hätte oder nie erkrankt wäre.

Die Identifizierung von pathologischem Prion in lymphatischem Gewebe des heterozygoten Transfusionsempfängers hat die Frage aufgeworfen, welchen Verlauf die Epidemie nimmt, wenn auch Personen, die nicht homozygot für Methionin im Codon 129 des Prionproteingens sind, infiziert sein könnten. Zwei Möglichkeiten werden für diese Personen diskutiert:

1. Bei infizierten Patienten manifestiert sich die Erkrankung nie (subklinischer Verlauf).
2. Infizierte Patienten erkranken nach einer längeren Inkubationszeit.

Das Vorliegen eines möglichen "Träger-Status" wird dadurch bekräftigt, dass in einer retrospektiven seriellen Analyse von Appendix- und Tonsillenmaterial im VK in 3 von 12.674 untersuchten Appendices pathologisches Prion gefunden wurde (Hilton et al., 2002, Hilton et al., 2004). Der Genotyp dieser zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht an vCJK erkrankten Patienten ist nicht bekannt. Bei der immunhistochemischen Untersuchung fiel auf, dass die Verteilung des Prions bei zwei der drei Fälle sich von der unterschied, die bei vCJK-Patienten im lymphatischen Gewebe gefunden wird. Ob dies ein Hinweis auf den zukünftigen Verlauf der Erkrankung bietet oder welche

Rolle methodische Probleme im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität bei der Bewertung spielen, ist derzeit noch unklar. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass die Patienten, von denen die Proben stammten, aufgrund der Altersverteilung nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung waren.

Legt man allein diese Stichprobe der histologischen Untersuchungen zu Grunde, so lässt sich unter Voraussetzung einer 100%igen Sensitivität und Spezifität der angewandten Tests eine geschätzte Prävalenz von 235 (49 - 692) unerkannten vCJK-Infektionen pro Million Einwohner im VK errechnen. Dies würde bedeuten, dass die Verbreitung des vCJK-Erregers größere Ausmaße hat als bisher angenommen und als durch die fallenden Zahlen zu vermuten wäre.

Die entwickelten mathematischen Modelle zur Abschätzung der vCJK-Epidemie wurden an diese neuen Erkenntnisse angepasst. Zum einen wurde eine breitere genetische Empfänglichkeit für die Erkrankung, und zum anderen ein möglicher Träger-Status angenommen (Clarke und Ghani, 2005). Die Autoren gehen davon aus, dass bei bleibenden Unsicherheiten über die Länge der Inkubationszeit, die Zahl der bis zum Jahr 2080 zu erwartenden klinischen vCJK-Fälle basierend auf dem bisherigen Rechenmodell bei 70 (10 - 190) Fällen, unter Annahme eines entwickelten Modells für einen Träger-Status bei 69 (10 - 190) Fällen, und bei pessimistischer Annahme einer größeren genetischen Empfänglichkeit bei 363 Fällen (kein Konfidenzintervall angegeben) liegt. Werden die von Hilton et al., 2004, publizierten Daten zu den Untersuchungen der Appendices in dem Modell berücksichtigt, so beläuft sich die Schätzung von Clarke auf 133 (32 - 3.780) Fälle. Da es derzeit noch einen deutlichen Widerspruch zwischen den tatsächlich klinisch erkrankten vCJK-Patienten und den Ergebnissen des Appendix-Surveys gibt, ist vorgesehen, im VK größere Zahlen von Appendices und Tonsillen zu untersuchen, um eine präzisere Abschätzung der Prävalenz von pathologischem Prion im lymphatischen Gewebe zu erlangen. Die Hinweise aus den aktuellsten Modellberechnungen gehen jedoch insgesamt von einer limitierten Anzahl zukünftiger primärer vCJK-Fälle im VK aus.

Die Modelle sind derzeit nicht ausgelegt, um eine Abschätzung des Auftretens von Mensch zu Mensch Übertragungen vorzunehmen. In dem von Clarke und Ghani 2005 publizierten Modell sind auch Schätzungen zur Zahl der sub- oder präklinisch mit Erregern der vCJK infizierten Personen angegeben. Die Daten zu den histologischen Untersuchungen der Appendices wurden für diese Schätzung berücksichtigt und es wurde von einer 50%igen Sensitivität der angewendeten Tests für subklinische Infektionen ausgegangen. Nach diesen Annahmen ist mit einer weitaus höheren Anzahl an infizierten, aber klinisch unauffälligen Personen zu rechnen (1.130 – 13.440). Für mögliche iatrogene Übertragungen sind die Anzahl dieser prä- oder subklinischen vCJK-Träger und die Frage ihrer Infektiosität jedoch von erheblicher

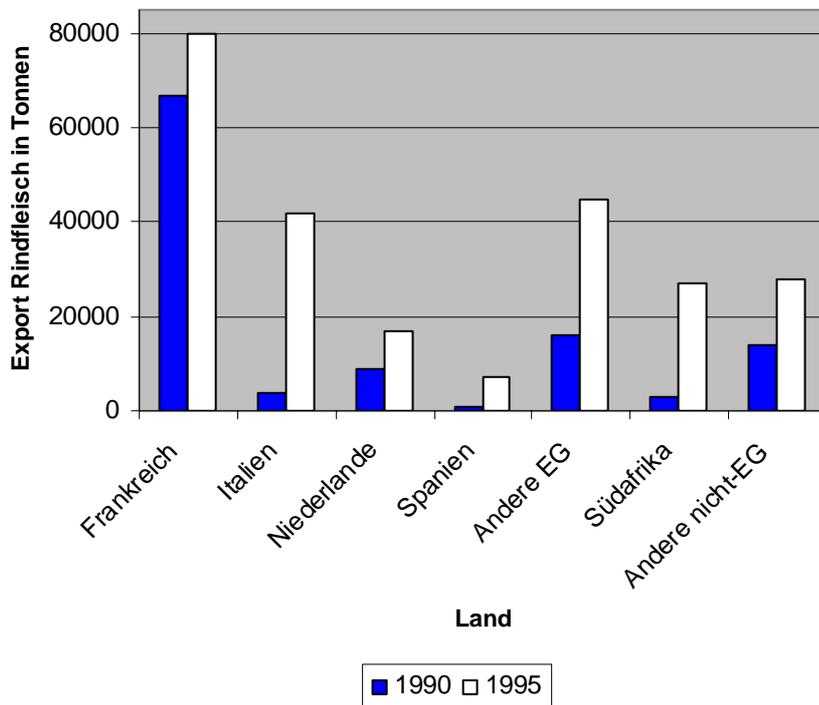
Bedeutung. Hierdurch könnte die absolute Anzahl der zukünftigen vCJK-Fälle deutlich beeinflusst werden. Es wäre auch zu prüfen, ob unter diesen Gesichtspunkten die Erkrankung unabhängig von Nahrungsmittel-assoziierten Risiken in der Bevölkerung erhalten bliebe und durch welche Maßnahmen dies verhindert werden könnte. Neben der Übertragung durch Anwendung von Blutprodukten spielen hier auch die Maßnahmen zur adäquaten Desinfektion von chirurgischen Instrumenten eine entscheidende Rolle.

Abschätzung der vCJK-Epidemie außerhalb des VK

Die aufgeführten Berechnungen zur Abschätzung von zukünftigen vCJK-Fällen beziehen sich auf das VK. Für Länder ohne oder mit wenigen vCJK-Fällen ist die Schätzung noch mit weitaus größeren Unsicherheiten verbunden. Entscheidend für die Risikoabschätzung ist hier das Ausmaß der Exposition gegenüber potenziell mit BSE kontaminiertem Rindfleisch.

Eine detaillierte Darstellung der BSE-Inzidenz zum Höhepunkt der Epidemie in verschiedenen betroffenen Ländern sowie die vermutete Expositionszeit durch inländische BSE-Fälle sind im Bericht der Arbeitsgruppe Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK aus dem Jahr 2001 aufgeführt. Hier wird deutlich, dass das Ausmaß der BSE-Epidemie im VK, auch unter Berücksichtigung von unterschiedlichen Meldekriterien, um ein Vielfaches größer war als in allen anderen Ländern. Ein Expositionsrisiko für Länder mit wenigen oder ohne BSE-Fälle muss daher das Ausmaß des Imports an Schlachtrindern aus dem VK in dem relevanten Zeitraum einschließen. Abbildung 2 zeigt den Import von Rindfleisch aus dem VK für die Jahre 1990 und 1995.

Abbildung 2: Rindfleischexport aus dem VK in Tonnen



Quelle: Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft

Für Deutschland liegen keine verlässlichen Daten zum Ausmaß der BSE-Exposition durch inländische Rinder oder durch Rindfleischimporte vor.

Die mathematischen Modelle aus dem VK zur Abschätzung der vCJK-Epidemie wurden unter Berücksichtigung der jeweiligen Landessituation in Irland und Frankreich angewendet.

In Irland, wo bislang 3 Fälle von vCJK aufgetreten sind (davon 1 Person, die lange Zeit im VK gelebt hat) wurde anhand des im VK entwickelten Modells mit Anpassungen für die irischen Verhältnisse eine Schätzung vorgenommen (Harney et al., 2003). In der Schätzung wurden die Aufnahme von potenziell kontaminiertem Fleisch irischer Rinder, der Rindfleischimport aus dem VK und der Konsum britischen Rindfleischs bei Besuchen im VK berücksichtigt. Auch in diesem Modell wurde nur die Gruppe der im Codon 129 des Prionproteingens Methionin-homozygoten Personen berücksichtigt. Anhand der vorliegenden Daten wurde geschätzt, dass in Irland 1 - 2 (0 - 46) weitere klinische vCJK-Fälle auftreten werden. Unter den genannten Einschränkungen ist das adaptierte Modell geeignet, eine Abschätzung für Länder mit keinen oder wenig vCJK-Fällen vorzunehmen, sofern die Ausgangsdaten bekannt sind.

In Frankreich sind bislang 17 vCJK-Fälle berichtet worden. In einer aktuellen Modellrechnung, welche ebenfalls die epidemiologischen Daten aus dem VK zu Grunde legt, wird geschätzt, dass nach 2004 weitere 33 vCJK-Fälle, davon 12 in den Jahren 2004 und 2005, auftreten werden (Chadeau-Hyam und Alperovitch, 2005). Die Schätzungen in Abhängigkeit vom Geburtsjahrgang sind in Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3: Geschätzte Inzidenz von vCJK in Frankreich (Median [5. und 95. Perzentil])

Geburtsjahrgang	2004 - 2005	2006 - 2010	2011 - 2020	nach 2020
vor 1940	0 [0,1]	0 [0,1]	0 [0,1]	0 [0,0]
1940 - 1969	1 [0,4]	3 [0,9]	4 [0,12]	3 [0,9]
nach 1969	11 [2,32]	8 [1,23]	0 [0,1]	0 [0,0]

Quelle: Chadeau-Hyam und Alperovitch, 2005

In der Modellrechnung wurde der Import von britischem Rindfleisch nach Frankreich, der Rindfleischkonsum und Reisen nach VK berücksichtigt. Somit hat sich auch die Schätzung der Fallzahlen für Frankreich gegenüber der vorherigen Prognose aus dem Jahr 2000 (AFSSAPS) um zwei Drittel verringert.

In Deutschland ist bislang kein Fall einer vCJK diagnostiziert worden. Da sich die epidemiologische Situation in Deutschland von der im VK somit deutlich unterscheidet und darüber hinaus der Umfang der BSE-Exposition über potenziell kontaminiertes Rindfleisch nicht genau quantifizieren lässt, liegen keine primären Daten vor, die eine stichhaltige Anwendung von Modellen zur Abschätzung der Inzidenz von primären vCJK-Fällen in Deutschland erlauben. Unter Berücksichtigung der Schätzungen für Frankreich und Irland, wo nur wenige vCJK-Fälle aufgetreten sind, kann nach heutigem Kenntnisstand vermutet werden, dass in Deutschland nur vereinzelte vCJK-Fälle auftreten werden.

3. Sicherheit von Blut und Blutprodukten angesichts vCJK

3. (a) Risiko der Übertragung der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit durch Blut (Sekundärinfektionen)

Antworten auf die Frage nach dem Risiko einer Übertragung von vCJK durch Blut und Blutprodukte können aus verschiedenen Richtungen kommen. Zum einen können Daten aus Tierexperimenten hilfreich sein, zum anderen sind epidemiologische Untersuchungen und Fall-Kontroll-Studien, sowie die Betrachtung von Einzelfällen wichtige Informationsquellen.

Es gibt eine große Zahl von Untersuchungen, die die Möglichkeit einer Übertragung von Prionen durch Blut und seine Komponenten in den verschiedensten Kombinationen von TSE-Agenzien und Tierspezies abzuklären sucht (Übersichten: Brown et al., 2001; Löwer, 2001; Ironside und Head, 2004). Die meisten der bisherigen Befunde zur TSE-Infektiosität im Blut von "Spendertieren" sind allerdings mit einer Reihe von Einschränkungen zu interpretieren. Zum einen wurde das Untersuchungsmaterial der "Spendertiere" (Blut, Serum, Zellen etc.) den "Nachweistieren" ("Indikatortieren") meist intrazerebral verabreicht. Dies ermöglicht zwar einen sensitiveren Nachweis der Erreger, erschwert jedoch die Vergleichbarkeit mit der intravenösen (i.v.) Applikation. Zum anderen wurden viele Versuche mit nicht auf "natürliche" Weise infizierten Tieren durchgeführt, was eine Extrapolation entsprechender Ergebnisse zusätzlich erschwert. Darüber hinaus handelt es sich häufig um Anordnungen, die Speziesbarrieren beinhalten, die wiederum in der Regel mit einer Abnahme der Empfindlichkeit einhergehen.

Angesichts vieler widersprüchlicher Ergebnisse lassen sich von den Untersuchungen an kleinen Nagetieren nur begrenzt Aussagen ableiten:

- Bei experimentell infizierten Tieren ist prinzipiell eine Infektiosität auch im Blut nachweisbar.
- Die Titer an infektiösem TSE-Agens im Blut von artifiziell infizierten Tieren werden in empfindlichen Nachweissystemen sehr niedrig gefunden (1 - 100 infektiöse Einheiten/ml). Es stellt sich bei einigen Experimenten die Frage, inwieweit die nachgewiesene Infektiosität tatsächlich repliziertes Agens widerspiegelt und nicht einfach einen Rest des Inokulums. Die Konzentrationen bekanntermaßen durch Blut übertragbarer Viren (HIV, HBV, HCV) können in der frühen asymptomatischen Infektionsphase (diagnostisches Fenster) beträchtlich sein und bis zu 10^6 (HIV), 10^5 (HBV) bzw. 10^8 (HCV) Virusgenome/ml Blut betragen. Verglichen mit TSE-Agenzien (s. o.) können somit die infektiösen Einheiten an durch

Blut übertragbaren Viren um mehrere Größenordnungen höher sein, da zumindest bei den Hepatitisviren HBV und HCV bereits wenige Viruspartikel für die Infektion eines Empfängers ausreichen können.

- Intravenöse Übertragungen führten in mehreren Experimenten deutlich seltener zu einer Infektion im Nachweistier verglichen mit der intrazerebralen Inokulation. In einem Experiment mit Mäusen, die mit Maus-adaptierten Stämmen von Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), einer familiären Sonderform der CJK, oder vCJK infiziert wurden, wurde 17 bzw. 23 Wochen nach der i.z. Inokulation, sowohl in der präklinischen als auch in der symptomatischen Phase, eine Infektiosität von ca. 20 - 30 IE/ml im "Buffy coat" des Blutes und im Plasma gefunden (Cervenakova et al., 2003). In diesem Experiment wurde kein wesentlicher Unterschied in der Effektivität zwischen i.v. und i.z. Inokulation beobachtet.

Eine Übertragbarkeit durch Blut war allerdings in dem Bericht vom 17.08.2001 bereits aufgrund der damaligen Datenlage unterstellt worden. In der Folgezeit haben sich die Anhaltspunkte für eine potenziell gegebene Übertragbarkeit von Prionenerkrankungen durch Blut verdichtet, besonders durch die Publikation eines Transfusionsexperimentes an Schafen (Hunter et al., 2002). Hier wurde in zwei Versuchsreihen Blut zur Transfusion (Vollblut oder Buffy coat) von Schafen entnommen, die entweder oral mit Hirnmaterial von BSE-Kühen infiziert wurden, oder aus einer Herde mit besonders zu Scrapie neigender genetischer Disposition stammten. Nach Transfusion des Blutes (z. T. Vollblut, z. T. Buffy coat) von "Spendertieren", die später an der oral induzierten "BSE" oder Scrapie starben, entwickelten sich bei einer Reihe von "Empfängertieren" eindeutige TSE-Erkrankungen; es gelang auch der Nachweis der übertragenen Erreger. Somit muss eine Übertragung der TSE in diesem Experiment konstatiert werden. Einschränkend anzumerken ist lediglich, dass die "Empfängertiere" genetisch besonders für TSE empfindliche Schafe waren. Leider ist bisher der diagnostische Nachweis von Prionen im Blut solcher "Spender"- oder "Empfänger"-Schafe nicht geführt worden.

Formale retrospektive epidemiologische Untersuchungen und Fallkontrollstudien zu einer möglichen Übertragung von humanen TSEs durch Blut oder Blutprodukte ergaben keinerlei Anhaltspunkte für diesen Übertragungsweg. Während eine Reihe von Viren (HIV, HCV, HBV) in den vergangenen Jahrzehnten durch nicht oder nicht ausreichend inaktivierte Faktorenkonzentrate von infizierten Blut- und Plasmaspendern in großem Ausmaß auf die Empfängergruppe der Hämophilen übertragen wurde, ist kein Fall eines an klassischer CJK erkrankten Blutlers bekannt (Übersicht bei Ricketts und Brown, 2003). Da diese Krankheit in dieser gut überwachten Patientengruppe kaum übersehen würde und zudem bekannt ist, dass später an klassischer CJK Er-

krankte bisweilen auch Blutspender waren, gibt es keinen Anhaltspunkt für eine Übertragung des klassischen CJK-Erregers durch Blutprodukte.

Entscheidend für die Einschätzung des Übertragungsrisikos durch Transfusionen beim Menschen waren allerdings zwei im Jahr 2004 im VK publizierte Fallbeschreibungen.

1990 war im VK ein spezielles Überwachungssystem, die National CJD Surveillance Unit, eingerichtet worden, deren Aufgabe es u. a. ist, Blutspender unter den vCJK-Patienten zu identifizieren und dem Verbleib ihrer Spenden nachzugehen. Dazu gehört auch die Beobachtung der Empfänger dieser Spenden und nach deren Versterben die Veranlassung entsprechender Untersuchungen, einschließlich einer Autopsie mit histopathologischer Suche nach dem vCJK-Agens. Insgesamt 48 Empfänger von Blutkomponenten aus Spenden von 15 später an vCJK erkrankten Spendern wurden so identifiziert und überwacht. Durch dieses Überwachungssystem wurden bisher drei Fälle entdeckt:

Im Jahr 1996 erhielt eine damals 62-jährige Person im Rahmen einer Operation insgesamt 5 Erythrozytenkonzentrate. Eines dieser Konzentrate (nicht leukozytenreduziert) stammte aus einer Spende einer 24-jährigen Person, die im Jahr 2000 (3,5 Jahre nach der Spende) an einer bestätigten vCJK-Erkrankung verstarb. Gegen Ende des Jahres 2002 (6,5 Jahre nach Transfusion) entwickelten sich beim Empfänger Symptome. 13 Monate später verstarb die transfundierte Person unter den klinischen Zeichen einer vCJK, die Diagnose wurde autoptisch bestätigt (Llewelyn et al., 2004). Die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um ein zufälliges Zusammentreffen, d. h. eine nicht mit der Transfusion in Zusammenhang stehende Infektion aus der Nahrungskette, handeln könnte, wurde als sehr niedrig (1:15.000 – 1:30.000) eingeschätzt.

In dem zweiten Fall erhielt im Jahr 1999 eine ebenfalls ältere Person ein Erythrozytenkonzentrat (nicht leukozytenreduziert) aus der Spende einer Person, die 18 Monate später Symptome entwickelte und 2001 an einer bestätigten vCJK verstarb (Peden et al., 2004). Der Empfänger verstarb 5 Jahre nach der Transfusion, ohne Anzeichen einer neurologisch-psychiatrischen Störung, aus einer anderweitigen Ursache (Ruptur eines Aortenaneurysmas). Aufgrund der oben beschriebenen Überwachung wurde eine Autopsie veranlasst. Das vCJK-Agens wurde histopathologisch in der Milz und in Lymphknoten gefunden, aber nicht im ZNS. Während in allen bisher entdeckten Fällen an vCJK Erkrankte in dem Gen des Prionproteins im Codon 129 homozygot für Methionin (M) waren, fand sich im vorliegenden Fall – in dem allerdings klinisch und histopathologisch kein ZNS-Befall vorlag – Codon 129 heterozygot M/V.

Über einen dritten Fall im VK wurde in einer Pressemitteilung vom 09.02.2006 (UK Health Protection Agency, 2006) berichtet: Es wurde mitgeteilt, dass eine Person ungenannten Geschlechtes und Alters 8 Jahre nach einer Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates (nicht leukozytenreduziert) an vCJK erkrankte. Die transfundierte Person befand sich zum Zeitpunkt der Pressemitteilung in stationärer Behandlung. Die Diagnose vCJK wurde von der National CJD Surveillance Unit als "wahrscheinlich" eingestuft, Details hierzu wurden nicht mitgeteilt. Auch zum Status bezüglich Codon 129 wurden keine Angaben gemacht. Der Spender entwickelte 20 Monate nach der Spende Symptome von vCJK.

Bei vCJK steht uns derzeit kein diagnostisches Instrumentarium wie bei den Virusinfektionen zur Verfügung, wo wir inzwischen eine Übertragung im individuellen Fall mit Sicherheit beweisen oder ausschließen können. Die gemeinsame Betrachtung der beiden Fälle lässt aber kaum einen anderen Schluss zu, als von einer Übertragbarkeit des vCJK-Agens durch Bluttransfusionen auszugehen.

Es handelte sich in den ersten beiden Fällen um Erythrozytenkonzentrate, in beiden Fällen war keine Leukozytenreduktion der Erythrozytenkonzentrate erfolgt. Hieraus darf allerdings nicht geschlossen werden, dass eine solche Behandlung der Komponenten die Übertragung verhindert hätte. Neuere Untersuchungen (Gregori et al., 2004a) bestätigen, dass die Leukozytenfiltration den zellulär gebundenen Anteil der Infektiosität reduziert, aber insgesamt nur ca. 42% der gesamten endogenen (nicht artifiziell gespikten) Infektiosität aus dem Blut von Scrapie-infizierten Hamstern entfernt. Daher kann die Leukozytenreduktion - die im Übrigen in Deutschland hauptsächlich aus anderen Gründen eingeführt wurde – als sinnvolle Maßnahme, aber nicht als zuverlässiger Schutz gegen eine vCJK-Übertragung angesehen werden.

Im zweiten klinischen Fall (s. o.) wurde offensichtlich das Agens übertragen, es war allerdings klinisch und histopathologisch kein ZNS-Befall nachweisbar. Es handelte sich also um eine zum Zeitpunkt des Todes subklinische Infektion. Es muss offen bleiben, ob sich in diesem Fall das Krankheitsbild vCJK entwickelt hätte.

Für die Einschätzung der Größenordnung des allgemeinen Risikos, durch eine Transfusion mit vCJK infiziert zu werden, ist ausschlaggebend, wie viele Individuen in einer Population das Agens in ihrem Blut tragen und dies durch Blutspenden weitertragen könnten. Die bisherigen Schätzungen gehen von den epidemiologischen Daten zum Auftreten der Erkrankung vCJK aus. Es ist also durchaus von Bedeutung, ob zusätzlich zu der prognostizierten Anzahl an vCJK-Patienten mit einer relevanten Zahl von Individuen zu rechnen ist, die zwar infiziert sind, aber dieses typische Krankheitsbild nicht entwickeln. Vorläufig kann die Frage nicht sicher geklärt werden, ob Blutspenden solcher Personen, die das Agens tragen, aber nie erkranken, infekti-

ös wären. Die Tatsache, dass bei dem zweiten klinischen Fall Prionen in Milz und Lymphknoten nachgewiesen wurden, lässt es allerdings geraten erscheinen, sicherheitshalber von einer Infektiosität solcher Spenden auszugehen.

Eine weitere Besonderheit des zweiten klinischen Falles war die Heterozygotie in Codon 129. Dies könnte bedeuten, dass nicht nur, wie bisher angenommen, Homozygote für Methionin (M/M) für das vCJK-Agens empfänglich sind, die ca. 40% der Bevölkerung darstellen. Aus einer Extrapolation könnte sich eine höhere Schätzung (maximal Verdopplung) der Zahl von Infizierten ergeben, als aus der Epidemiologie von vCJK bisher angenommen wurde.

Einen weiteren Hinweis auf eine größere Häufigkeit einer Infektion gibt eine Studie mit dem Nachweis von Prionen in drei Fällen bei einer histologischen Reihenuntersuchung an 12.674 Tonsillen (Hilton et al., 2004). Falls dieses Ergebnis für die britische Bevölkerung repräsentativ wäre, müsste mit einer Häufigkeit von subklinischen Fällen, d. h. nicht oder noch nicht an vCJK erkrankten, aber infizierten Personen von ca. 1 auf 4.000 gerechnet werden.

Daraus folgert, dass Entscheidungen über Vorsichtsmaßnahmen nicht ausschließlich an dem bisher sichtbar gewordenen Verlauf der Zahl der typischen vCJK-Erkrankungen ausgerichtet werden sollten. Es sollte vielmehr vorläufig zusätzlich mit einer gewissen Zahl von infizierten Individuen gerechnet werden, die permanent subklinisch bleiben, deren Spenden aber infektiös sein könnten.

Solange eine Testung auf vCJK nicht möglich ist, wäre eine Abklärung und Beurteilung von Verdachtsfällen schwierig und nur eingeschränkt möglich. Dies gilt bei Verdacht auf vCJK sowohl, wenn festgestellt wird, dass die betroffene Person Blutspenden geleistet hatte, als auch wenn bekannt wird, dass die betroffene Person Transfusionen von Blutkomponenten erhalten hatte. Zum Vorgehen bei dieser Problematik gibt das Votum 33 des AK Blut (AK Blut, 2006) Hinweise.

Kürzlich wurde von der Expertengruppe zur Beurteilung von neuen Gesundheitsrisiken der EU Kommission, SCENIHR, eine ausführliche Stellungnahme zur Einschätzung der Sicherheit von Blutprodukten im Hinblick auf vCJK veröffentlicht. In diesem Papier werden nach einer Darstellung und Bewertung des Wissensstandes einige wesentliche Schlussfolgerungen und Empfehlungen gegeben (SCENIHR, 2005).

3. (b) Die Reduktion von TSE-Erregern bei der Herstellung von Blutprodukten

Allgemeine Aspekte

Angesichts des begrenzten Wissensstandes werden für die Beurteilung der Wirksamkeit von Verfahren folgende, zum Teil spekulative, pessimistische Annahmen und Einschränkungen gemacht:

1. Die Menge an Infektiosität im Blut wird aufgrund der tierexperimentellen Daten als Schätzwert angenommen. Analog zum Vorgehen der französischen AFSSAPS (AFSSAPS, 2004) wurde auch in der ersten Version dieses Berichts als worst case Szenario von der Annahme ausgegangen, dass die Infektiosität im Vollblut bei intrazerebraler Applikation maximal 100 IE-i.z./ml (infektiöse Einheiten/ml bei intrazerebraler Verabreichung) beträgt. Bei intravenöser Übertragung ist die Effizienz möglicherweise geringer – hier wird als worst case von 10 IE-i.v./ml (infektiöse Einheiten/ml bei intravenöser Verabreichung) ausgegangen. Allerdings waren bei Übertragungsexperimenten mit Primaten die Überlebenszeiten nach i.v. und i.z. Inokulation ähnlich (Herzog et al., 2004; Lasmézas et al., 2001), was auf ähnliche Effektivität der Übertragung hindeutet. Weiterhin wurden in neueren ausführlicheren Studien im Blut von experimentell mit Scrapie infizierten Hamstern 13,6 IE-i.z./ml gemessen (Gregori et al., 2004b) und im Plasma von Mäusen, welche mit adaptierten vCJK- oder GSS-Erregern infiziert waren, wurden ca. 20 IE-i.z./ml gemessen (Cervenakowa et al., 2003, Yakolewa et al., 2004). Die AFSSAPS geht aufgrund der neuen Datenlage mit einer Infektiosität von 20 IE-i.v./ml im Blut aus. Für leukozytendepletiertes Plasma wird mit einer Reduktion der Erregerkonzentration um 50% gerechnet. Das ergibt 10 IE-i.v./ml im leukozytendepletierten Plasma statt bisher 1 IE-i.v./ml Plasma (AFSSAPS, 2004). Im Gutachten des britischen Gesundheitsministeriums (DNV-Consulting, 2003) wird von einer Erregermenge von 10 IE-i.z./ml im Plasma ausgegangen und eine 5-fache Reduktion bei i.v. Inokulation angenommen (ergibt 2 IE-i.v./ml).
2. Diese Abschätzung wird auf vCJK-Fälle übertragen, obwohl dort bisher keine Infektiosität im Blut gefunden werden konnte (Wadsworth et al., 2001; Bruce et al., 2001).
3. Es gibt keine genauen Erkenntnisse darüber, zu welchen Zeiten innerhalb der Inkubations- und der Krankheitsphase beim Menschen Infektiosität im Blut vorhanden sein könnte. Bei dem möglichen vCJK-Übertragungsfall im VK (Llewe-

lyn et al., 2004) war das in Frage kommende Erythrozytenkonzentrat 2 Jahre vor Erkrankung des Spenders hergestellt worden.

4. Die Form von infektiösen Prionen (Assoziation mit Zellen, Monomere, Multimer, Aggregate, Fibrillen) im Blut von "natürlich" infizierten Lebewesen ist unbekannt. Es wurde aufgrund entsprechender Tierexperimente (Brown et al., 1999) davon ausgegangen, dass sich 90% der Infektiosität von Vollblut in der zellulären Fraktion befindet, 10% im Plasma. Neuere Studien (Cervenakova et al., 2003) deuten jedoch auf eine annähernde Gleichverteilung der Erregermenge im Plasma und in der Leukozytenfraktion hin.
5. Im Jahre 2004 wurden zwei Fälle berichtet, die eine Übertragung des vCJK-Erregers durch Blutkomponenten nahe legen. In einem Fall verstarb der Empfänger 6 Jahre nach Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates, welches von einem Spender stammte, der später an vCJK verstarb (Llewelyn et al., 2004). Im anderen Fall wurde der vCJK-Erreger in einem nicht an vCJK erkrankten Patienten 5 Jahre nach Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates nachgewiesen, wobei die betreffende Blutspende von einem später an vCJK verstorbenen Spender stammte (Peden et al., 2004). Kürzlich wurde noch ein dritter wahrscheinlicher Übertragungsfall im VK berichtet (s. auch Kapitel 2 (b) und 3 (a)).

Blutkomponenten zur Transfusion, Leukozytendepletion

Als eine Vorsorgemaßnahme auch gegen die mögliche Übertragung von vCJK-Erregern über Blutkomponenten wurde in verschiedenen Ländern, u. a. auch in Deutschland, die Leukozytendepletion (LD) angeordnet (s. auch Kapitel 4 (c)). Bei dieser Behandlung von Vollblut ($2,5 \times 10^9$ Leukozyten/ml) handelt es sich um eine Abreicherung der Leukozyten um 3 - 4 Logstufen, mit Restzahlen von bis zu 10^6 Leukozyten pro Blutkomponente.

Im letzten Bericht wurde die Effektivität der Leukozytenreduktion theoretisch abgeschätzt. Dabei wurde davon ausgegangen, dass 90% der Infektiosität in der Leukozytenfraktion vorhanden sind (Brown et al., 1999). Allerdings zeigt eine neuere Studie (Cervenakova et al., 2003) eine annähernde Gleichverteilung der Infektiosität in Plasma und Leukozytenfraktion (Buffy coat) bei Mäusen an. Außerdem wurde inzwischen die Kapazität der Leukozytendepletion zur Entfernung des TSE-Erregers in einem Experiment mit 500 ml Blut von Scrapie-infizierten Hamstern experimentell untersucht (Gregori et al., 2004a). Bei der Leukozytendepletion wurden 42% des Erregers entfernt bzw. die Konzentration wurde von $13,1 \text{ IE}_{50}/\text{ml}$ im Vollblut auf $7,6 \text{ IE}_{50}/\text{ml}$ verringert. Da die tatsächliche Konzentration des Erregers im humanen

Plasma unbekannt ist, ist es schwer abzuschätzen, in welchem Maße diese Reduktion des Erregers einen Sicherheitsgewinn darstellt.

Erythrozytenkonzentrate (EK)

EK stammen in Deutschland überwiegend aus Vollblutspenden. Bis zur Umsetzung der Leukozytendepletion in Deutschland (ab Oktober 2001) war das sog. "Buffy coat-freie" EK das Standardpräparat, das nach den geltenden Empfehlungen (Richtlinien zur Gewinnung von Blut- und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), 2005; Council of Europe) bei einem mittleren Volumen von 250 ml bis zu $1,2 \times 10^9$ Leukozyten enthalten kann.

Auch nach Umsetzung der Leukozytendepletion muss wegen der oben dargelegten Einschätzung von einem potenziellen Übertragungsrisiko von Erythrozytenkonzentraten ausgegangen werden.

Thrombozytenkonzentrate (TK)

TK werden in Deutschland zu ca. 80% aus Vollblutspenden (VB-TK, z. B. Buffy coat, meist 4 - 6 Spenden gepoolt) und zu ca. 20% aus Apherese (A-TK) hergestellt.

Bei Mäusen wurde in der Thrombozytenfraktion ein Titer von ca. 10 IE/ml gemessen (Cervenakowa et al., 2003). Selbst nach einer 42%igen Reduktion der Erregerkonzentration durch Leukozytendepletion des Vollblutes, muss daher von einer Restinfektiosität ausgegangen werden. Andererseits ist die Leukozytendepletion gerade bei den TK durch die bekannten Vorteile hinsichtlich der immunologischen Nebenwirkungen gut begründet.

Eine Präferenz für A-TK ist beim gegenwärtigen Kenntnisstand nicht zu begründen, da die Beurteilung einer Restinfektiosität bei Apherese schwierig ist. Es wird hier ein relativ hohes Blutvolumen prozessiert, wobei das Verhalten einer vCJK-Infektiosität im Apheresesystem schwer vorhersagbar ist.

Plasma zur Transfusion ("Fresh Frozen Plasma, FFP")

In Deutschland gibt es Quarantäneplasma (Q-P) und mit Solvent/Detergens behandeltes Plasma (SD-P), wobei der Marktanteil SD-P ca. 10% beträgt. SD-Plasma wird durch Poolen einer Anzahl von ca. 700 - 1.200 Einzelspenden hergestellt. Das Volumen einer Einheit in Deutschland ist bei Q-P ca. 230 - 280 ml, bei SD-P 200 ml.

Nach der im vorigen Bericht gemachten Grundannahme ist in zellfreiem Plasma mit 1 IE-i.v./ml gerechnet worden. 250 ml Quarantäne-Plasma enthielten danach 250 IE-i.v. im zellfreien Plasma.

Für SD-Plasma wurden zwei Berechnungen durchgeführt:

- a) Unter der Annahme, dass sich die Infektiosität im Pool homogen verteilt, ergäbe sich folgendes Bild: 200 ml Einzelplasma mit ca. 200 IE-i.v. (unter Vernachlässigung der Restzellen, s. o.) würden in einen Pool (niedrig angesetzt ca. 500 Spenden) eingehen; dadurch Verdünnung in den wieder getrennten SD-P auf 0,4 IE-i.v. pro Einheit.
- b) Unter der Annahme, dass sich die Infektiosität grundsätzlich nicht in Einheiten <1 IE-i.v. verteilt, ergibt sich ein anderes Bild: Eine infektiöse Spende würde 200 IE-i.v. in 500 Spenden einbringen, die sich maximal auf 200 Plasmabeutel verteilen könnten, d. h. 200 von 500 SD-P wären infektiös. Bei Annahme von 1 infektiösen auf 120.000 Spenden (pessimistische Schätzung in AFSSAPS, 2000) betrüge wiederum bei einer (niedrig angesetzten) Poolgröße von 500 Spenden die Chance, dass in 1 von 240 Chargen SD-P eine infektiöse Spende eingeht. Das Risiko, dass ein SD-P infektiös wäre, würde somit bei ca. 1:(240 x 2,5), d. h. 1:600 liegen und wäre auch nach dieser Rechnung ungünstiger gegenüber 1:120.000 bei einem Q-P aus einer Einzelspende.

Bei einer Annahme von 10 IE-i.v./ml, statt bisher 1 IE-i.v./ml, in der kontaminierten Plasmaspende (AFSSAPS, 2004) verschiebt sich das Risiko weiter zu Ungunsten des gepoolten Plasmas. Bei dieser Annahme ergibt die obige Berechnung (a) bei einem Pool aus 500 Spenden und einer Spende mit 2.000 IE eine durchschnittliche Belastung von 4 IE in allen Einheiten einer Charge. Auch unter der Annahme, dass sich die Infektiosität grundsätzlich nicht in Einheiten <1 IE-i.v. verteilt (b), ergibt sich ein anderes Bild: Eine infektiöse Spende würde 2.000 IE-i.v. in 500 Spenden einbringen, so dass alle 500 SD-P infektiös sein könnten.

Da allerdings diese Rechnungen viele Unbekannte (z. B. Abreicherungs-effekte) enthalten und auf unbewiesenen Hypothesen beruhen (s. "Allgemeine Aspekte"), kann hier keine Empfehlung für eine der beiden Plasmaarten gegeben werden.

Eine weitere Frage ist, ob sich die mögliche Infektiosität im Plasma durch weitere Maßnahmen absenken lässt. Es gibt Überlegungen, durch eine Membranfiltration mit entsprechend enger Porenweite Plasma weitestgehend zellfrei zu machen und auch Zellfragmente zu entfernen; ein Ansatz, der in Frankreich verfolgt wird. Zur Frage, ob hiermit die Infektiosität von Plasma wirksam reduziert werden kann, liegen keine experimentellen Belege vor. Weiterhin ist derzeit unklar, ob eine solche Filtration nicht die Plasmaqualität (z. B. Aktivierung von Gerinnungsfaktoren, Neoantigenbildung) beeinträchtigt. Daher erscheint eine Entscheidung zur Einführung einer solchen Membranfiltration von Plasma derzeit verfrüht.

Industrielle Produkte aus Poolplasma, Nanofiltration

Die Bewertung der einzelnen Fraktionierungs- und Inaktivierungsschritte bei der Herstellung von Plasmaderivaten (z. B. Faktorenkonzentrate, Immunglobuline, Albumin) hinsichtlich ihrer Auswirkung auf vCJK-Erreger im Plasmapool und damit auf das resultierende Risiko für die Empfänger ist noch mit großen Unsicherheiten behaftet:

1. Manche Bewertungen basieren auf der Annahme, dass eine vorhandene vCJK-Infektiosität durch Verdünnungs- und Abreicherungs-schritte unter eine Schwellendosis und damit in einen unbedenklichen Bereich zu drücken sei. Dabei ist bisher nicht geklärt, ob diese Schwellendosis in einer einzigen Applikation verabreicht werden müsste, oder ob mehrere "unterschwellige" Dosen im Empfänger kumulieren und dann eine Infektion auslösen könnten.
2. Hinsichtlich der Bedeutung der Größe des Fraktionierungspools gibt es (analog zum SD-Plasma) widerstreitende Ansichten:
 - Durch die Verwendung großer Pools und einer möglichen Kontamination der daraus hergestellten Produkte könnte es zu einer Gefährdung einer größeren Zahl Empfänger kommen (s. auch die Überlegungen zur Poolgröße Anlage (C)). Aus dieser Gefahr heraus könnte abgeleitet werden, dass zur Eingrenzung des Risikos der Infektion einer Vielzahl von Empfängern sehr kleine Pools verwendet werden müssten.
 - Andererseits wäre denkbar, dass eine frei verteilende Infektiosität (z. B. bei Vorliegen von Prion-Monomeren) durch das Poolen erheblich verdünnt würde und damit große Pools eher günstig wären.

Für eine verlässliche Beurteilung des Einflusses der Poolgröße wären daher Erkenntnisse erforderlich über die für die Infektion eines Menschen erforderliche Dosis, sowie über den Aggregatzustand, bzw. die "Partitionierbarkeit" der Infektiosität, und über die Erregerkonzentrationen, die bei asymptomatischen Spendern im Blut auftreten können.

In Anlage (C) finden sich Überlegungen zum Zusammenhang zwischen Poolgröße und Übertragungsrisiko, wobei vorausgesetzt wird, dass sich der Erreger wie ein Virus verhält. Die Berechnungen kommen zu dem Ergebnis, dass eine Verminderung der Poolgröße dann, wenn ein Empfänger lebenslang behandelt werden muss, nicht zur Minimierung des Risikos beiträgt.

Die derzeitige Situation bei der Plasmafraktionierung für Produkte auf dem deutschen Markt ist recht heterogen, was durch verschiedene Hersteller, unterschiedliche Herkunftsländer des Ausgangsplasmas, zahlreiche Importprodukte und eine große Variabilität bei den Herstellungsmethoden bedingt ist.

Wirksamkeit der Plasmafraktionierungsschritte

Bei Experimenten zur Abschätzung der Kapazität von Verfahrensschritten zur Entfernung des vCJK-Erregers wird üblicherweise infektiöses Material aus dem Gehirn Scrapie- oder BSE-infizierter Hamster oder Mäuse eingesetzt. Es stellt sich die Frage, inwieweit dieses Material repräsentativ für den potenziellen vCJK-Erreger aus menschlichem Blut ist. In einer Vergleichsstudie wurde während der Plasmafraktionierung kein Unterschied in Entfernung von PrP^{Sc} aus Gehirn vCJK, sCJK oder GSS erkrankter Menschen zu PrP^{Sc} aus Gehirn Scrapie-infizierter Hamster beobachtet (Stenland et al., 2002). Bezüglich des Einflusses der Nachweismethode (PrP^{Sc} Nachweis versus Bio-Assay) auf die gemessene Erregerreduktion wurden bislang auch keine gravierenden Differenzen publiziert (Foster et al., 2004b, Gregori et al., 2004b, Lee et al., 2001). Allerdings kann die Präparation des infektiösen Materials aus Gehirn die Entfernung des Erregers beeinflussen. Hochgereinigtes PrP^{Sc} kann zu hochmolekularen Fibrillen aggregieren und verhält sich anders als dispergiertes Hirnmaterial oder die Infektiosität in der Mikrosomen-Fraktion (Vey et al., 2002). Der Aggregationszustand ist besonders entscheidend für die Rückhaltung des Erregers bei der Nanofiltration (Tateishi et al., 2001, s. Anlage (B)) sowie bei der Fällung und Abtrennung von Präzipitaten mittels Zentrifugation oder Tiefenfiltration. Es wurde gezeigt, dass PrP^{Sc} im alkoholischen Material der Plasmafraktionierung zur Aggregation neigt (Cai et al., 2002, Van Holten und Autenrieth, 2003). Trotz der o. g. Unsicherheiten in der Interpretation der experimentellen Daten, zeichnet sich für die Plasmafraktionierung ein einigermaßen homogenes Bild ab.

Für die konventionellen Aufreinigungsschritte (Alkohol-Fraktionierungsschritte) von Plasmaderivaten liegen mehrere Publikationen vor (Lee et al., 2000; Foster, 1999; Foster et al., 2000, Reichl et al., 2002, Vey et al., 2002, van Holten und Autenrieth, 2003, Gregori et al., 2004b), die alle in der Aussage münden, dass der Erreger sukzessiv aus den Albumin- und Immunglobulin-Fractionen entfernt wird. Für Gerinnungsfaktoren ist jedoch eine solche Verallgemeinerung weitaus problematischer, da sich die individuellen Produktionsprozesse zum Teil erheblich voneinander unterscheiden. Daher wurden die Hersteller im revidierten Positionspapier der EMEA vom 23.06.2004 (EMEA/CPMP/BWP/2879/02) aufgefordert, ihre Produktionsprozesse spezifisch zu begutachten und beim Fehlen geeigneter publizierter Ergebnisse eigene experimentelle Studien durchzuführen. Bis jetzt wurden für Faktor VIII PrP^{Sc}-Reduktionen von mindestens 4 Logstufen berichtet (Foster et al., 2000; Foster, 2004a; Foster et al., 2004b).

Nanofiltration

Über die Wirksamkeit der Nanofiltration werden von Filterherstellern und Plasmafraktionierern in orientierenden Studien zum Teil erhebliche Abreicherungs-faktoren berichtet. Die Untersuchungen werden allerdings mit unterschiedlichen TSE-Materialien durchgeführt (z. B. fibrilläres Material, Detergens-behandeltes Material, Hirnhomogenat). Die infektiöse(n) Form(en) des vCJK-Erregers ist derzeit noch unbekannt. Es bleibt offen, wie die Wirkung der Nanofilter bei kleineren Aggregaten von Prionen wäre. Bei Prionen-Monomeren wäre vermutlich kein mechanischer Ausschluss durch die Porengröße mehr gegeben, wobei aber eine Abreicherung auf der Basis anderer Wechselwirkungen mit dem Filtermaterial nicht auszuschließen ist. Der tatsächliche Nutzen der Nanofiltration im Hinblick auf die Entfernung des vCJK-Erregers bleibt daher mit einiger Unsicherheit behaftet.

Eine detailliertere Auseinandersetzung mit der Nanofiltration findet sich in Anlage (D).

Faktor VIII nach Nanofiltration

Bisher war die allgemeine Ansicht, dass mit großen, empfindlichen Molekülen wie Faktor VIII eine Nanofiltration nicht möglich sei. Diese Option wurde aber gerade von dem französischen Hersteller LFB realisiert (35 nm und 15 nm Porengröße). Da hier auch in Laboruntersuchungen nicht erfassbare Probleme, wie z. B. die Entstehung von Neoantigenität, vorliegen könnten, wäre vor der Zulassung eines solchen Produktes auch eine klinische Erprobung zu diskutieren. Die Umstellung erfolgte in Frankreich ohne klinische Prüfung, es wurden allerdings bisher keine zusätzlichen Nebenwirkungen nach der Umstellung beobachtet.

Rekombinante Plasmaprodukte

Für die Plasmaderivate kann die Aussage getroffen werden, dass verschiedene Herstellungsschritte das Potenzial haben, eine möglicherweise im Ausgangsmaterial vorhandene vCJK-Infektiosität zu reduzieren, dass aber das Ausmaß dieser Reduktion weiter untersucht und belegt werden muss. Gegenüber den Blutkomponenten dürfte das Risiko von fraktionierten Plasmaprodukten deutlich niedriger sein.

Beim derzeitigen Wissensstand besteht kein Anlass, bei korrekter Indikationsstellung von der Anwendung von Plasmaderivaten abzuraten. In der Hämophiliebehandlung ist die Entscheidung zwischen aus Plasma hergestellten und rekombinanten Gerinnungsfaktoren-Präparaten nach den individuellen Gegebenheiten des Patienten abzuwägen, eine schematische Empfehlung kann hier nicht gegeben werden.

Die Beurteilung der Sicherheit von rekombinanten Präparaten war nicht der hauptsächliche Gegenstand dieses Berichts. Es soll daher hier nur kurz auf einige Aspekte

hingewiesen werden. Hinsichtlich der Prionensicherheit ist festzustellen, dass bei einem Teil der rekombinanten Produkte humane Plasmaderivate, im Wesentlichen Albumin, in der Formulierung als Stabilisator eingesetzt werden. Bei Herstellung rekombinanter Produkte in eukaryotischen Zellkulturen werden bisweilen Materialien bovinen Ursprungs verwendet, so dass hier wiederum die prinzipielle Gefahr von Primärinfektionen mit dem BSE-Erreger beachtet werden muss. Dieses Risiko wird entsprechend internationaler Richtlinien (EMEA, 2003 und 2004), z. B. durch Bezug aus BSE-freien Ländern, minimiert. In der Gesamtbeurteilung der Sicherheit sind auch die individuelle Verträglichkeit verschiedener Produkte beim Patienten und die relative Häufigkeit der Entstehung von Inhibitoren zu berücksichtigen. In der Vergangenheit gab es sowohl mit rekombinanten als auch mit aus Plasma hergestellten Gerinnungsfaktoren Engpässe in der Versorgung.

4. Mögliche Maßnahmen zur Verringerung des potenziellen Risikos der vCJK-Übertragung durch Blut und Blutprodukte

4. (a) Maßnahmen für den optimalen Einsatz von Blutprodukten

Blutprodukte sind essentieller Bestandteil jeder modernen klinischen Therapie. Als "Arzneimittel vom Menschen" können sie auch angesichts der großen Fortschritte in der Arzneimittelsicherheit nicht gänzlich frei von Restrisiken sein. Eine kritische Indikationsstellung und ein restriktiver Einsatz von Blutprodukten sind daher wesentliche Instrumente zur Verringerung des Restrisikos, z. B. auch einer möglichen Übertragung von vCJK durch Spenderblut.

Beispiele für wissenschaftlich kaum begründbare Unterschiede in der Indikationsstellung zur Bluttransfusion finden sich in der Sanguis-Studie (Frey und Messmer, 1993; The Sanguis Study Group, 1994). So betrug z. B. im Extremfall die präoperative Anforderung von Erythrozytenkonzentraten bei der Cholecystektomie mehr als das 10-fache der tatsächlich transfundierten Einheiten. Unter 43 teilnehmenden Kliniken in 10 europäischen Ländern fanden sich auffällige Unterschiede in der Transfusionsfrequenz. So lag die Spanne bei Hemicolektomien zwischen 0% und 79% der Patienten; solche Unterschiede lassen sich nicht durch Unterschiede zwischen den untersuchten Patientengruppen erklären. An der heterogenen Transfusionspraxis hat sich in den vergangenen Jahren nichts Wesentliches geändert: so zeigt eine neuere finnische Studie, dass entgegen internationalen Empfehlungen bei der transurethralen Prostataresektion der Median der prätransfusionellen Hämoglobinwerte bei 112 g Hb/l lag (Capraro et al., 2000). Verschiedene Autoren haben übereinstimmend festgestellt, dass die prospektive Festlegung von Anwendungskriterien und eine konsequente Unterweisung des Personals zu einer erheblichen Reduktion des Verbrauchs von Blutkonserven führen könnten (Morrison et al., 1993; Hébert et al., 1999).

Ein möglicher Weg zur Vermeidung der Risiken, die potenziell mit aus Spenden hergestellten (allogenen) Blutprodukten verbunden sein könnten, wäre die Behandlung von Patienten mit Eigenblut. Das Risiko einer Neuinfektion mit blutassoziierten Erregern (einschließlich vCJK) ist bei Eigenblutbehandlung ausgeschlossen. Eine Eigenblutbehandlung ist allerdings nur bei elektiven Eingriffen mit rechtzeitig und hinreichend verlässlich planbarem Transfusionsbedarf anwendbar. Zu der Anwendbarkeit und dem Stellenwert der Eigenblutbehandlung hat der Arbeitskreis Blut aktuell Stellung genommen (Arbeitskreis Blut, Votum 32, 2005).

Unter deutscher EU-Präsidentschaft wurde 1999 mit Experten aus den EU-Mitgliedsstaaten eine Tagung in Wildbad Kreuth durchgeführt (Blood Safety in the European Community: An Initiative for Optimal Use, Conference Proceedings, 2000),

bei der eine aktuelle Bestandsaufnahme zum Einsatz der wichtigsten Blutprodukte erarbeitet und zentrale Fragen einer kritisch evaluierten Anwendung sowie zum Qualitätsmanagement und zu ökonomischen Aspekten in der Transfusionsmedizin zusammengestellt wurden. Es wäre wünschenswert, diese "Kreuther Initiative" fortzusetzen.

Ein interdisziplinärer Arbeitskreis der Bundesärztekammer hat in Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Bundesärztekammer, 2001) unter Berücksichtigung der internationalen Literatur, nationaler und internationaler Konsensuskonferenzen und klinischer Erfahrungswerte Grundsätze für eine klinisch indizierte Anwendung aller wichtigen Blutprodukte zusammengestellt und diese Veröffentlichung allen transfusionsmedizinischen Einrichtungen in Deutschland zur Verfügung gestellt. Auch auf europäischer Ebene wurden entsprechende Empfehlungen zur Hämotherapie (Council of Europe) verabschiedet.

Das Problembewusstsein auf diesem Gebiet hat sich in den letzten Jahren verstärkt. Einen wesentlichen Beitrag hierzu hat die im Transfusionsgesetz vom 01.07.1998 niedergelegte Forderung nach der Etablierung eines funktionierenden Qualitätssicherungssystems für die Anwendung von Blutprodukten in den Einrichtungen der Krankenversorgung geleistet. Alle Einrichtungen der Krankenversorgung müssen nach dem Transfusionsgesetz entsprechend ausgebildete Ärzte als Transfusionsverantwortliche und zusätzlich in jeder klinischen Einheit Transfusionsbeauftragte einsetzen. Der Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner e. V. hat hierzu ein Muster-Qualitätsmanagementhandbuch entwickelt, das ebenso wie die Richt- und Leitlinien der Bundesärztekammer regelmäßig aktualisiert wird.

Die Anforderungen an ein solches Qualitätssicherungssystem wurden in den Hämotherapierichtlinien (Bundesärztekammer und Paul-Ehrlich-Institut, 2005) aufgegriffen und weiter ausgestaltet. Entscheidend wird sein, wie dies von den in den Kliniken und Praxen tätigen Ärzten umgesetzt und mit Leben erfüllt wird. Die diesbezüglichen Anstrengungen dürfen nicht nachlassen.

Es ist erforderlich, dass diese Bemühungen seitens der Träger der Einrichtungen, aber auch von der Gesundheitspolitik aktiv gefördert und von den Kostenträgern anerkannt werden. Die Weiterentwicklung und Implementierung von Richtlinien und Leitlinien und ihre konsequente und wirksame Umsetzung in funktionierende Systeme zur Qualitätssicherung der Anwendung von Blutprodukten in den Einrichtungen der Krankenversorgung ist als wesentlicher Beitrag zur Sicherheit, auch hinsichtlich der Vermeidung möglicher vCJK-Übertragungen, zu fordern.

Nach wie vor hat die Forderung nach einer optimalen Anwendung von Blut und Blutprodukten nichts von ihrer Berechtigung verloren. Gerade als Sicherheitsmaßnahme im Hinblick auf vCJK ist dieses Postulat unbestritten. Kurz nach der Bekanntgabe des mutmaßlichen ersten klinischen Übertragungsfalles wurde von der EU-Kommission am 20.01.2004 in Luxemburg ein "Technical Meeting of Blood Experts related to vCJD transmission" einberufen. Eine der wesentlichen Aussagen in dem dort erarbeiteten Papier lautet:

"There was agreement that optimal use of blood may further reduce the risk of transmission of vCJD by avoiding unnecessary exposure to allogeneic blood transfusion. In addition avoiding unnecessary transfusion may improve the availability of blood for transfusion; this in turn may facilitate the introduction by Member States of additional donor deferrals if required."

4. (b) Diagnostik von vCJK: Suchtests

Bei der Diagnostik der vCJK-Infektion bzw. -Erkrankung muss zwischen Suchtests einerseits und Tests zur klinischen Diagnostik andererseits unterschieden werden. Die Entwicklung von Suchtests für vCJK wird intensiv von verschiedenen Gruppen vorangetrieben, ein konkreter Erfolg bei einem der unterschiedlichen Ansätze zeichnet sich allerdings derzeit noch nicht ab. Das Hauptziel eines geeigneten Suchtests ist die frühest mögliche Erkennung von vCJK-Infektionen, möglichst weit vor dem Auftreten der ersten Symptome, um so mögliche weitere Übertragungen zu unterbinden und gegebenenfalls frühzeitig Therapiemaßnahmen einleiten zu können.

Die klinische Diagnostik wird dagegen bei Patienten durchgeführt, die bereits entsprechende Krankheitssymptome aufweisen. Hier gilt es, dem Verdacht einer vCJK oder einer anderen neurologischen Erkrankung anhand verschiedener Parameter nachzugehen. Die definitive Diagnose einer vCJK-Erkrankung ist bei lebenden Patienten durch den Nachweis des PrP^{Sc} in den Tonsillen prinzipiell möglich (Hill et al., 1997, 1999), doch wird man eine derart belastende Biopsie, wenn überhaupt, nur bei starken Verdachtsmomenten durchführen. Eine Bestätigung einer vCJK-Infektion durch histologische Darstellung der amyloiden Plaques oder Nachweis des PrP^{Sc} im Hirnmaterial durch Western Blot ist derzeit allerdings erst nach dem Tod des Patienten möglich. Die klinische Diagnostik ist sehr aufwändig, beinhaltet verschiedene Methoden und ist für die Sicherheit von Blutspenden von untergeordneter Bedeutung. Eine Zusammenfassung findet sich in Anlage (E).

Für die Sicherheit von Blutspenden ist die Entwicklung von Suchtests eine der Schlüsselfragen, insbesondere dann, wenn die Testung von Blutspendern mit einem empfindlichen Test die direkte Erkennung von vCJK-Infizierten, die sich noch in der Inkubationszeit befinden, gewährleistet. Ein solcher Test wäre indirekten Maßnahmen wie dem prophylaktischen Ausschluss von Gruppen von Spendern, die einem höheren theoretischen Risiko für eine vCJK-Erkrankung ausgesetzt waren, überlegen.

Die derzeit verfolgten Ansätze für Suchtests basieren entweder auf dem direkten Nachweis des pathologischen Prion-Proteins (PrP^{Sc}), das nach allgemeiner Ansicht mit dem der TSE-Infektiosität korreliert ist, in Blut und anderen leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten, oder aber auf dem Nachweis von anderen mit der Infektion zusammenhängenden Markern (Surrogatmarker).

Zurzeit befindet sich eine Reihe von Tests in Entwicklung (Übersicht: Soto, 2004), Daten zur Sensitivität und Spezifität fehlen jedoch noch weitgehend. Eines der Probleme bei dem Nachweis des PrP^{Sc}-Proteins in Körperflüssigkeiten ist die sehr gerin-

ge Konzentration, mit der es, wenn überhaupt, in der Peripherie natürlicherweise auftritt. Bislang vorliegende Daten lassen den Analogschluss zu, dass für den Nachweis von vCJK im menschlichen Blut sehr schnell die Empfindlichkeitsgrenzen der derzeit bekannten Testsysteme erreicht sind. Schätzungen ergeben, dass im Blut wesentlich weniger als 1 pg/ml PrP^{Sc} zu erwarten ist. Die sensitivsten Antigentests (z. B. zum Nachweis von HBsAg des HBV oder p24 des HIV, zwei Proteinen mit ähnlicher Molekülgröße wie PrP^{Sc}) sind derzeit nach vielen Jahren Entwicklungs- und Verbesserungszeit in der Lage, erst ab 10 pg Antigen pro ml Plasma oder Serum nachzuweisen. Darüber hinaus liegt das physiologische Prionprotein in etwa 10.000-fachem Überschuss vor, was den sensitiven und spezifischen Nachweis des PrP^{Sc} zusätzlich enorm erschwert. Hochspezifische sog. "konformationale" Antikörper (für das Erkennen der PrP^{Sc}-charakteristischen Faltungs-Epitope (Konformationsepitope)) erscheinen somit für einen sensitiven Nachweis des Proteins unentbehrlich. Der mögliche Einsatz eines entsprechenden Immunoassays (CDI; "conformation dependent immunoassay") für die klinische Diagnostik humaner TSE-Erkrankungen wird derzeit diskutiert (Safar et al., 2005).

Derzeitige Forschungsarbeiten zur Etablierung eines PrP^{Sc}-Suchtests verfolgen verschiedene Wege, den erwähnten Einschränkungen zu begegnen, beispielsweise Versuche, mit spektroskopischen Techniken die Testsensitivität zu erhöhen. Andere Ansätze arbeiten mit Anreicherungsschritten zur Erhöhung der PrP^{Sc}-Konzentration in der Untersuchungsprobe durch selektive Präzipitation des PrP^{Sc}, durch seine Bindung an "Liganden"moleküle, oder durch die zyklische Amplifikation des pathogenen Prionproteins. Insbesondere die künstliche Vervielfältigung des PrP^{Sc} im Reagenzglas mit der PMCA-Methode ("protein misfolding cyclic amplification") (Saborio et al., 2001) hat hohe Erwartungen geweckt, die jedoch trotz der Demonstration der möglichen Vervielfältigung des infektiösen PrP^{Sc} bei einer Spezies um den Faktor 10³ (Soto, 2004; Castilla et al., 2005) bislang nicht zur Entwicklung entsprechender Testsysteme geführt hat.

Die offensichtlichen Schwierigkeiten beim empfindlichen Nachweis des einzigen bekannten spezifischen Markers der vCJK-Infektion, dem Prion-Protein PrP^{Sc}, führten zur Untersuchung von alternativen Testkonzepten. Dabei käme beispielsweise ein Screening-Verfahren in Frage, das es erlaubt, einen oder mehrere Marker zu verwenden, die alleine oder in der Kombination einen verlässlichen Nachweis der vCJK erlauben (Surrogatmarker). Ein solches Screening-Verfahren könnte sowohl auf RNA-Ebene (Differential Display) als auch auf Proteinebene (Proteom-Analyse) durchgeführt werden.

Bisherige Analysen zur veränderten Regulation von Genen bei TSE-Erkrankungen (differenzielle Genexpression) haben gezeigt, dass eine Anzahl von Genen im

Krankheitsverlauf über- oder unterexprimiert wird. In den letzten Jahren beschäftigten sich mehrere Arbeitsgruppen mit der Frage, inwiefern die differenzielle Expression von Genen im Krankheitsverlauf von Prionenerkrankungen zu einem besseren Verständnis dieser Krankheit beitragen kann. Neben einer Reihe von bereits identifizierten Genen, die im Verlaufe von Prionenerkrankungen im Gehirn hoch- oder herunterreguliert werden, hat die Publikation eines peripher in Blutzellen nachweisbaren molekularen Markers ("erythroid differentiation factor, EDF") große Beachtung gefunden (Miele et al., 2001). Folgeuntersuchungen zeigten allerdings, dass dieser Marker bei gesunden Personen großen Schwankungen unterliegt (Glock et al., 2003). Aufgrund der intensiven Arbeiten auf diesem Gebiet werden immer wieder Surrogatmarker als Kandidaten publiziert, die den Beweis ihrer Eignung als Screeningmarker erst noch erbringen müssen.

Umfangreiche Untersuchungen an gut definierten Kollektiven und akzeptable Testeigenschaften (Sensitivität, Spezifität, hoher Durchsatz) sind unabdingbare Voraussetzungen für eine Einführung als Suchtest, insbesondere bei einem Einsatz im Blutspendescreeing. Diese Bedingung wird bisher noch von keinem der in der Literatur diskutierten Testverfahren auch nur ansatzweise erfüllt. Es stellt sich die Frage, inwieweit bereits jetzt Kriterien für die Validierung aufgestellt werden sollten. Die Evaluierung von neuen Tests an gesunden Populationen, wie z. B. Blutspendern, wirft eine Reihe von derzeit noch ungelösten ethischen Fragen auf, beispielsweise wie mit reaktiven Testresultaten umgegangen werden soll, die zumindest beim ersten Test wohl nicht durch ein Verfahren bestätigt oder abgeklärt werden können.

4. (c) Ausschluss von Personengruppen von der Blutspende

Wie in Kapitel 4 (b) dargelegt, ist nicht absehbar, ob und wann ein für das Routine-screening von Blutspendern geeigneter Test zur Verfügung stehen wird, der in der Lage ist, das Agens beim Menschen in der präklinischen Phase, wo die Erregerkonzentration vermutlich noch wesentlich niedriger ist, zuverlässig zu erkennen. Auch die Wirksamkeit von für Blutkomponenten zur Transfusion anwendbaren Herstellungsschritten (z. B. Prionen adsorbierende Blutfilter) zur Reduktion einer eventuell vorhandenen Infektiosität ist gegenwärtig noch nicht zu beurteilen.

Es müssen also grundsätzlich weiterhin zur Risikovorsorge vor allem anamnestiche Spenderauswahlkriterien herangezogen werden. Solche Kriterien sind seit einigen Jahren ein wichtiger Bestandteil der vorsorglichen Maßnahmen, eine Übersicht findet sich in Anlage (G). Die Entwicklung und Begründung der seit Jahren etablierten Spenderausschlusskriterien wurde in dem vorangegangenen Bericht der Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2001 dargelegt. Mit Bekanntmachung vom 07.05.2005 (s. Anlage (H)) hat das Paul-Ehrlich-Institut angeordnet, dass Personen, die im VK operiert oder transfundiert wurden, nicht spenden dürfen. Weiterhin wurde in dieser Bekanntmachung ein Hinweis auf beobachtete Übertragungsfälle in der Fach- und Gebrauchsinformation angeordnet. Die in Deutschland gültigen Regelungen sind in die Hämotherapierichtlinien (Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes (Novelle 2005)) übernommen worden.

Weitere wesentliche und in den vergangenen Jahren intensiv diskutierte Fragen sind, ob durch die Möglichkeit der Übertragung durch Transfusionen die Erkrankung vCJK sich in der Menschheit festsetzen könnte, obwohl der Eintrag über die Nahrungskette gestoppt wurde, und ob ein Ausschluss von Transfusionsempfängern den Verlauf der vCJK-Epidemie wesentlich beeinflussen könnte. In mehreren europäischen Staaten wie dem VK, den Niederlanden, der Schweiz und Frankreich – dort allerdings bereits im Jahr 1998 unter dem Eindruck von Virusübertragungen – wurde inzwischen der Ausschluss von Transfusionsempfängern von der Blutspende festgelegt mit dem Ziel, eine Weiterverbreitung des vCJK-Agens auf diesem Weg zu unterbinden. Das Paul-Ehrlich-Institut hat mit Bekanntmachung vom 29.04.2004 ein Stufenplanverfahren eröffnet (s. Anlage (H)).

Um eine wissenschaftliche Datenbasis für die Entscheidung zu haben, wurde auf Anregung der Arbeitsgruppe hin eine Modellrechnung erstellt, die in Anlage (F) dargestellt wird. Den Berechnungen wurden pessimistische Annahmen zu Grunde gelegt. Hinsichtlich der in Deutschland zu erwartenden Personen, die mit dem vCJK-Agens infiziert sein und dieses potenziell übertragen könnten, wurde mit der Annahme einer Anzahl von 2.000 innerhalb 10 Jahren noch über die heute als sehr pessimistisch erscheinende Schätzung in dem Papier von 2001 hinausgegangen. Auch die Annahmen einer grundsätzlich zu 100% gegebenen Infektiosität von Bluttransfusionen und die Dauer der Inkubationszeit sind als worst case anzusehen. Zur korrekten Berücksichtigung demographischer Strukturen von Spender- und Empfängerkollektiven wurden entsprechende authentische Daten erhoben. Es ist zwar davon auszugehen, dass es zu vCJK-Übertragungen durch Transfusionen kommen, aber der überwiegende Anteil durch Spender verursacht wird, die durch den Verzehr von BSE-kontaminierten Nahrungsmitteln infiziert wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass ein Ausschluss von Transfusionsempfängern den epidemiologischen Verlauf nicht wesentlich verändern würde und selbst ein Effekt im Sinne der Verhinderung von Einzelfällen allenfalls minimal wäre.

Der beabsichtigte Ausschluss von Transfusionsempfängern wäre indes mit schwerwiegenden Problemen und Nachteilen verbunden gewesen. Das Beispiel Frankreichs zeigt, dass ein solcher Ausschluss zwar grundsätzlich möglich, aber mit Schwierigkeiten und hohem Aufwand verbunden und nur über einen längeren Zeitraum zu realisieren ist. Um die Blutversorgung aufrecht zu erhalten, müssten in erheblichem Umfang neue Spender rekrutiert werden. Dabei ist zu bedenken, dass nach den vom RKI nach § 22 TFG erhobenen Daten zur Epidemiologie die Prävalenz von Virusinfektionen bei neuen Blutspendern höher ist als bei Dauerspendern. Ein weiteres Problem ist, dass ein Ausschluss von Transfusionsempfängern als Signal empfunden werden könnte, dass die Blutversorgung trotz aller Anstrengungen nicht ausreichend sicher ist.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass die beabsichtigte Maßnahme, d. h. der Ausschluss von Transfusionsempfängern zur Verhütung einer Weiterverbreitung von vCJK durch Bluttransfusionen, unter Berücksichtigung der epidemiologischen Lage und der demographischen Strukturen in Deutschland vermutlich nur marginal effektiv wäre. Da die Maßnahme andererseits mit erheblichen Nachteilen

verbundenen wäre, wird aufgrund der derzeitigen Einschätzung der Situation von der in der Anhörung vom 29.04.2004 angekündigten Anordnung abgesehen.

5. Mögliche Maßnahmen zur Sicherung der Versorgung mit Blut und Blutprodukten

5. (a) Auswirkung einer Rückstellung von Transfusionsempfängern auf das Blutspendeaufkommen

Neue Ausschlussgründe von Spendewilligen mit Auswirkungen auf die Versorgungssicherheit müssen mit einer Risiko-/Nutzenabwägung (Sicherheit vs. Blutversorgung) bewertet werden.

Die Blutspendedienste verfügen über Erfahrungen zu den Auswirkungen von Spender-Rückstellungen auf das Spendenaufkommen. Beispielsweise wurden mit der Neufassung der Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts im Jahr 2000 einige neue Spender-Rückstellkriterien eingeführt. Dabei hat sich die Erhöhung des Hb-Grenzwertes bei Männern auf 135g/l gravierend auf das Spendenaufkommen ausgewirkt. Die Rückstellquote stieg anfänglich um ca. 2,5% an und ging, nachdem die männlichen Spender mit einem Hb-Wert zwischen 125 und <135 g/l aus dem Spenderkollektiv eliminiert waren, wieder auf den Ausgangswert zurück (Quelle: DRK-Blutspendedienst West, Zahlen aus NRW).

Die Folge ist, dass damit die Anzahl der tatsächlichen Spenden gesunken ist. Dieser Effekt wird durch tendenziell steigende Rückstellquoten verstärkt (2002: 322.312 Spender, entsprechend 8,25% der erschienenen Spender, vs. 2003: 345.906 Spender, entsprechend 8,87% der erschienenen Spender) – Quelle: Statistischer Jahresbericht 2003 der DRK BSD). Seit dem Winter 2000/2001 wird - trotz Intensivierung der Blutspenderwerbung - in Deutschland die Anforderung von Blutkomponenten, insbesondere Erythrozytenkonzentraten, nicht zu allen Zeiten gedeckt, so dass z. B. geplante Operationen verschoben werden müssen.

Auf der anderen Seite resultieren aus neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen im Interesse einer höheren Sicherheit strengere Auflagen für Spenderausschlusskriterien mit einem konsekutiven Spenderverlust. So werden beispielsweise bei der Umsetzung des Votums 31 des Arbeitskreises Blut zur Anti-HBc-Testung je nach verwendetem Testsystem ca. 0,6 – 1% der Blutspender dauerhaft von der Spende ausgeschlossen, soweit das Spenderkollektiv nicht bereits routinemäßig auf Anti-HBc getestet und im positiven Fall von weiteren Blutspenden ausgeschlossen wurde.

Jeder neue Ausschlussgrund führt häufig zu Unverständnis bei den Betroffenen und bedarf hoher Aufklärungsanstrengungen. Wie die Erfahrungen mit der Rückstellung wegen eines kumulativen Aufenthaltes von mehr als 6 Monaten im VK zwischen 1980 und 1996 zeigen, bleibt trotz vieler Gespräche z. T. eine erhebliche Unsicher-

heit bei Spendern wegen fehlender Angebote zur Ermittlung seines individuellen Erkrankungsrisikos oder einer Bestätigungs- bzw. Ausschlussuntersuchung zurück.

Es ist außerdem zu erwarten, dass eine nicht näher zu quantifizierende Dunkelziffer von Spendern mit einer ihnen nicht bekannten oder erinnerlichen Transfusionsanamnese weiter spenden wird, so dass mit einer Spender-Rückstellung nach Transfusion nur ein Teil der potenziell riskanten Spenden vermieden werden kann. Auf der anderen Seite ist noch kein praxisreifer Spenderscreeningtest zum Erkennen von potenziellen Überträgern der vCJK in absehbarer Zeit verfügbar, so dass eine Rückstellung von Transfusionsempfängern die einzige Möglichkeit ist, das Risiko einer Weiterübertragung von vCJK durch Transfusion eventuell zu verringern.

Vor Einführung von weiteren Spender-Rückstellungen müssen jedoch die Auswirkungen quantifiziert und die Erfolgsaussichten von Gegensteuerungsmaßnahmen genau abgeschätzt werden. Dabei ist auch der Zeitfaktor zu beachten: Durch besondere Werbekampagnen (siehe Knochenmark-/Stammzellspender für Leukämiekin-der) lassen sich zwar kurzfristig viele Mitbürger zur Spende motivieren, bei der Blutspenderwerbung kommt es aber entscheidend auf die Nachhaltigkeit der Spendenbereitschaft mit der damit verbundenen, immer wieder geforderten Handlungsbereitschaft an.

Der Ausschluss von Transfusionsempfängern von der Spende kann jedoch Fälle, wie die drei im VK beobachteten wahrscheinlichen Übertragungen (s. Kapitel 2 (b) und 3 (a)) nicht verhindern, da die Spender, deren Blutkomponenten vCJK wahrscheinlich übertragen haben, selbst keine Transfusionsempfänger waren.

Als mögliche Maßnahmen zur nachhaltigen Sicherung der Spendebereitschaft und der Versorgung mit Blutkomponenten kommen folgende Ansatzpunkte in Betracht:

- Nutzung von Einsparmöglichkeiten,
- zusätzliche, nachhaltige Werbemaßnahmen,
- Aufwertung des Sozialprestiges der Blutspender,
- weitere Vereinheitlichung der Bewertung von Ausschlussgründen,
- Reduktion der Anzahl der für Qualitätskontrollen benötigten Präparate.

5. (b) Nutzung von Einsparmöglichkeiten

Alle Maßnahmen, die zu einem optimalen Einsatz von Blut und Blutprodukten führen, minimieren nicht nur ein mögliches Übertragungsrisiko, sondern tragen durch ihren Spareffekt auch zu einer Sicherung der Versorgung mit Blut und Blutprodukten bei. Die in Deutschland und in der Europäischen Union stattfindenden Aktivitäten wurden ausführlich in Kapitel 4 (a) beschrieben. Für die Bundesrepublik Deutschland steht als wichtiges Instrument die konsequente Beachtung der Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Bundesärztekammer 2001) als State of the Art zur Verfügung. Weiterhin kann die Analyse der französischen Erfahrungen mit der Kompensation der Spendenausfälle infolge der Rückstellung von Spendern mit Transfusionsanamnese u. a. durch einen noch besseren gezielten Einsatz der Hämotherapeutika helfen, die Auswirkungen der Maßnahme zu begrenzen.

5. (c) Nachhaltige Werbemaßnahmen

Zur Pflege des vorhandenen Spendeaufkommens wenden die DRK-Blutspendedienste derzeit ca. 20 Mio. € pro Jahr auf. Regelmäßige zusätzliche Werbekampagnen der DRK-Blutspendedienste (jährlich etwa 3 Mio. €) zielen bislang auf die notwendige Steigerung der Spenderzahlen um etwa 1 - 2% und den Ausgleich des altersbedingten Spenderabganges ab. Die DRK-Blutspendedienste haben diese Spenderwerbung mit einem relativ niedrigen Budget erfüllen können, da dem DRK seitens der Werbeindustrie großzügig Werbeflatz in den verschiedenen Medien kostenlos zur Verfügung gestellt wurde.

Bei Spenderausschluss wegen einer Transfusionsanamnese seit 1980 ist eine ausreichende Blutspenderkampagne zur sofortigen und nachhaltigen Steigerung der Spendenbereitschaft notwendig, um nach Wirksamwerden der Maßnahme knapp 18.000 zusätzliche Spendewillige pro Monat im ersten halben Jahr und im folgenden halben Jahr mehr als 11.800 zusätzliche Spendewillige pro Monat zu aktivieren. Es müssen insgesamt rund 4 Erstspendewillige für einen rückgestellten Dauerspender geworben werden (s. Anlage (G)). Durch staatliche Maßnahmen kann die Akzeptanz der Blut- und Plasmaspende in der Bevölkerung wirksam erhöht werden. Diese zusätzliche Kampagne kann nicht mit der bisher von den Blutspendediensten betriebenen Spenderwerbung geleistet werden und erfordert weitaus höhere Finanzmittel, da sie gezielt terminiert geschaltet werden muss. Beispielsweise basiert die bisherige DRK-Blutspenderwerbung auf der "pro-bono-Schaltung" bei freien Kapazitäten der Werbemittler und lässt zeitliche Terminierungen nur sehr eingeschränkt zu.

Die Kosten einer ausreichenden Werbekampagne können heute nur an Hand vergleichbarer Kampagnen geschätzt werden:

1. Die "Aktion Mensch" hat für die Kampagne zur Umbenennung in der zweiten Jahreshälfte 2000 etwa 10 Mio. € ausgegeben. Der Effekt der Kampagne war aber bereits im Januar 2001 wieder verflogen.
2. Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) hat zu Beginn ihrer Kampagnen gegen AIDS mit einem Jahresetat für diesen Bereich in der Größenordnung von 25 Mio. € gearbeitet.

Die bisherigen Werbekampagnen der DRK-Blutspendedienste im Wert von etwa 3 Mio. € pro Jahr wie auch die "Kleine Aktion" der BZgA zur Steigerung insbesondere des Plasmaspendeaufkommens waren bzw. sind unzureichend, eine akute Verknappung aufzufangen. Daher ist bei Einführung eines zusätzlichen Spenderausschlussgrundes mit gravierenden Folgen zum Ersatz für ausfallendes Spendeaufkommen

und zur Sicherung der Versorgung mit Blutpräparaten eine erhebliche Steigerung der Werbeaufwendungen notwendig.

5. (d) Aufwertung des Sozialprestiges der Blutspender

Hilfreich kann eine ideelle Belohnung durch die Erhöhung des Sozialprestiges für die Leistung des Blutspendens sein. Eine professionelle Untersuchung sollte die Möglichkeiten ausloten und Vorschläge für eine Steigerung der Wertschätzung der Blutspender entwickeln. Entwicklungspotenzial wird hier z. B. bei der parallel zu den Ehrungen der Spendedienste ideellen staatlichen Anerkennung des Engagements der Blutspender auf regionaler und überregionaler Ebene (Presse, Rundfunk, Fernsehen, Ehrungsveranstaltungen mit Öffentlichkeitswirksamkeit) gesehen.

5. (e) Weitere Vereinheitlichung der Bewertung von Ausschlussgründen

Die Rückstellquote lag nach einer Statistik der DRK-Blutspendedienste, bezogen auf alle Spendewilligen des Jahres 2003 bei 8,87%.

Tabelle 1: Hauptrückstellgründe nach einer Analyse des Instituts für Transfusionsmedizin Münster des DRK BSD West im Jahr 2004 (% der Spendewilligen)

Hämoglobin	2,21%
Operationen, Eingriffe	1,30%
Blutdruck	1,17%
Infektionskrankheiten	1,24%
Infektionsverdacht/ -risiko	0,78%
aktuelle Spendesituation (z. B. Unwohlsein, Angst, Verständigungsprobleme)	0,73%
Medikamente	0,72%
Reisen	0,28%

Gegenüber der DRK-Statistik für das Jahr 1999 ist die starke Schwankungsbreite der Rückstellquote zwischen den DRK-Blutspendediensten von 5 - 14% auf 7 - 12% zurückgegangen, wobei mit Ausnahme von Berlin (höchster Wert) keine Abhängigkeit von Ballungsgebieten erkennbar ist. Die Differenzen sind sicher nicht allein aus den Unterschieden in der Spenderpopulation der DRK BSD zu erklären. Eine weitere Verbesserung der einheitlichen Bewertung von Rückstellgründen wäre durch die Einführung einer bundeseinheitlichen Interpretationshilfe der Rückstellkriterien denkbar.

5. (f) Reduktion der Anzahl der für Qualitätskontrollen benötigten Präparate

Bei nachgewiesener konstanter Qualität, insbesondere von Erythrozyten- und Thrombapheresepräparaten, erscheint eine Reduktion der Anzahl der notwendigen produktzerstörenden Qualitätskontrollen auf der Basis statistischer Evaluationen möglich.

Anlage (A) Auftrag



BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT

Geschäftszeichen (Bei allen Antworten bitte angeben)

115-5003-08/6

Postanschrift: Bundesministerium für Gesundheit · 53108 Bonn

Vorsitzender des Arbeitskreises Blut
Herrn Prof. Dr. Reinhard Burger
Robert Koch-Institut
Nordufer 20

13353 Berlin

Kommissarischer Leiter des Paul-Ehrlich-Instituts
Herrn Prof. Dr. Johannes Löwer
Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Bonn, den 26.01.2001

☎ (0228) 941-1150 oder 01888 - 441-1150

Fax: (0228) 941-4923 oder 01888 - 441-4923

E-Mail: von Auer@bmg.bund.de

X.400: c=de, a=bund400, p=bgm, s=von Auer

Bitte Postadresse Bonn verwenden

Betr.: Maßnahmen zur Verminderung des Risikos der Übertragung der vCJK durch Blutprodukte;
hier: Gesamtstrategie der Blutversorgung im Zeichen der BSE/vCJK-Krise

Sehr geehrter Herr Professor Burger,
sehr geehrter Herr Professor Löwer,

angesichts der BSE-Krise und des zu erwartenden Auftretens der ersten vCJK-Fälle in der Bundesrepublik Deutschland halte ich es für geboten, eine Gesamtstrategie zur Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten zu entwickeln. Es müßten m.E. mindestens folgende Gesichtspunkte berücksichtigt werden:

1. Welche Sicherheitsmaßnahmen müssen unverzüglich ergriffen werden, wenn in Deutschland mehrere vCJK-Fälle auftreten?
2. Wie wird sichergestellt, dass die Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten gewährleistet ist, wenn weitere Gruppen von Spendern ausgeschlossen werden müssen?

Hausanschrift: Am Propsthof 78 a • 53121 Bonn
Dienstsz Berlin • Mohrenstr. 62 • 10117 Berlin
☎ Vermittlung: 01888 441-0 oder (0228) 941-0 • Telefax 01888 441-4900 oder (0228) 941-4900

3. Kann verstärkt auf rekombinante Plasmaprodukte zurückgegriffen werden?
4. Können Maßnahmen der Qualitätssicherung und der optimalen Anwendung von Blutprodukten einen Beitrag zur Verringerung des Übertragungsrisikos leisten? Welche Maßnahmen können ggfs. empfohlen werden?
5. Welche Ausgleichsmaßnahmen kommen bei einem weiteren Ausschluß von Spendern in Betracht (z.B. Intensivierung der Motivationskampagne zur Blut- und Plasmaspende)?
6. Können die Herstellungsverfahren bei Blutprodukten zur Prävention des möglichen Übertragungsrisikos weiter verbessert werden (vgl. Leukozytendepletion)?

Ich bitte Sie, das Konzept für eine Gesamtstrategie zu entwickeln und im Arbeitskreis Blut zur Diskussion zu stellen. Nach Abschluß der Arbeiten bitte ich um Bericht.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dr. Erhard Schmidt

**SONDERKONFERENZ DER FÜR DEN
GESUNDHEITLICHEN VERBRAUCHERSCHUTZ ZUSTÄNDIGEN
MINISTERINNEN UND MINISTER, SENATORINNEN UND SENATOREN
DER LÄNDER**

am 29. Januar 2001 in Bremen

TOP 4.3.4 Stand:16:16

Sicherheit bei Blutprodukten

Antrag Hamburg, Niedersachsen

Beschluss: (redaktionelle Korrektur)

Das Bundesministerium für Gesundheit wird gebeten, vordringlich gemeinsam mit den Ländern und den im Transfusionsgesetz vorgesehenen Kreisen eine Gesamtstrategie zu Risikovorsorgemaßnahmen beim nicht auszuschließenden Auftreten der vCJK und gleichzeitige Gewährleistung des Versorgungsauftrages bei Blut- und Blutprodukten zu entwickeln.

16 : 0 : 0

Anlage (B) Mitglieder der Arbeitsgruppe

Friedger von Auer	Bundesministerium für Gesundheit
Johannes Blümel	Paul-Ehrlich-Institut, Langen
Reinhard Burger	Robert Koch-Institut, Berlin
Anne Buschmann	Friedrich-Loeffler-Institut, Insel Riems
Klaus Dietz	Institut für Medizinische Biometrie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Margarethe Heiden	Paul-Ehrlich-Institut, Langen
Walter E. Hitzler	Transfusionszentrale, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Horst Klamm	Bundesministerium für Gesundheit
Thomas Kreil	Baxter AG, Wien
Hans Kretzschmar	Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung, Ludwig-Maximilians-Universität München
Micha Nübling	Paul-Ehrlich-Institut, Langen
Ruth Offergeld	Robert Koch-Institut, Berlin
Georg Pauli	Robert Koch-Institut, Berlin
Volkmar Schottstedt	DRK-Blutspendedienst West, Hagen
Rainer Seitz (Federführung)	Paul-Ehrlich-Institut, Langen
Peter Volkens	Paul-Ehrlich-Institut, Langen
Inga Zerr	Neurologische Klinik, Prionforschungsgruppe, Universitätsklinikum Göttingen

Anlage (C) Einfluss der Poolgröße auf das mögliche Risiko von vCJK-Übertragungen

Das Risiko einer vCJK-Übertragung durch Blutplasma bzw. Blutplasmaprodukte hängt von verschiedenen Faktoren ab:

- der Wahrscheinlichkeit, mit der mindestens ein Spender im Plasmapool mit vCJK infiziert ist (Kontaminationsrisiko),
- der Wahrscheinlichkeit, dass der Empfänger eines Produktes aus einem solchen Pool dem infektiösen Agens ausgesetzt ist (Expositionsrisiko),
- der Wahrscheinlichkeit, dass es aufgrund der Exposition zu einer Infektion mit vCJK kommt (Infektionsrisiko).

Während sich der letztgenannte Punkt (Infektionsrisiko) einer statistischen Analyse entzieht, können sowohl der Einfluss der Spenderprävalenz auf das Kontaminationsrisiko eines Plasmapools als auch das Expositionsrisiko eines Empfängers von Produkten eines gegebenen kontaminierten Plasmapools relativ einfach abgeschätzt werden. Das Risiko, bei der Anwendung einer einzelnen Dosis in Kontakt mit dem Erreger zu kommen, ist gleich dem Produkt aus Kontaminationsrisiko und Expositionsrisiko. Ist die Erregermenge in einem kontaminierten Pool größer als die Anzahl der daraus hergestellten Dosen, so ist das Expositionsrisiko gleich 1. Diese Voraussetzung wird jedoch, wie weiter unten ausgeführt, bei (v)CJK-Erregern nach derzeitigem Kenntnisstand nicht erfüllt.

Einfluss der Spenderprävalenz auf das Kontaminationsrisiko eines Plasmapools

Unter der Annahme einer gegebenen Prävalenz p für das Auftreten der vCJK in der Blutspenderpopulation und einer Plasmapoolgröße n wird die Wahrscheinlichkeit, dass mindestens ein mit vCJK infizierter Patient in den Pool aufgenommen wird und damit der Pool kontaminiert ist durch

$$(1) \quad r = 1 - (1-p)^n$$

beschrieben. Die unter (1) angegebene Wahrscheinlichkeit stellt das Risiko eines Patienten dar, bei Einmalgabe ein Produkt aus einem kontaminierten Pool zu erhalten. Für Patienten, die Produkte aus m verschiedenen Pools (deren Größe der Einfachheit halber als gleich angenommen wurde) erhalten, errechnet sich die Wahrscheinlichkeit, dass mindestens einer dieser Pools kontaminiert ist, nach

$$(2) \quad r_m = 1 - (1-p)^{n \cdot m}.$$

In beiden Fällen wird deutlich, dass das Kontaminationsrisiko mit wachsender Poolgröße steigt.

Aus den o. g. Beziehungen (1) und (2) lässt sich die maximale Poolgröße n_{\max} ableiten, bei der das Kontaminationsrisiko, d. h. das Risiko eines Empfängers von Blutprodukten, Produkte aus einem kontaminierten Pool zu erhalten, eine vorgegebene Schwelle r_{akzept} nicht überschreitet:

$$(3) \quad n_{\max} = \log(1 - r_{\text{akzept}}) / \log(1 - p) \quad \text{bei einmaliger Anwendung bzw.}$$
$$n_{\max} = \log(1 - r_{\text{akzept}}) / (m \cdot \log(1 - p)) \quad \text{bei m-facher Anwendung.}$$

In der Folge werden diese Zusammenhänge anhand einiger Beispiele dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass zurzeit keine validen Angaben zur Prävalenz der vCJK in Deutschland vorliegen. Die folgenden Angaben hinsichtlich der Prävalenz sind deshalb hypothetischer Natur und dienen lediglich der Veranschaulichung.

Tabelle 1 stellt das Risiko, kontaminierte Blutprodukte zu erhalten in Abhängigkeit der Poolgröße und der Zahl der verschiedenen Pools dar. Demnach sind Patienten, die regelmäßig Blutprodukte erhalten, selbst bei kleinen Pools einem nicht zu vernachlässigenden Risiko ausgesetzt, Produkte aus mindestens einem kontaminierten Pool zu erhalten.

Tabelle 1: Einfluss der Plasmapoolgröße auf das Kontaminationsrisiko

Zahl der Spender je Pool (Poolgröße)	# Applikationen aus verschiedenen Pools		
	1	10	50

Prävalenz = 1/6.000.000

1	0,00002%	0,00017%	0,00083%
5	0,00008%	0,00083%	0,00417%
10	0,00017%	0,00167%	0,00833%
20	0,00033%	0,00333%	0,01667%
100	0,00167%	0,01667%	0,08330%
1.000	0,01667%	0,16667%	0,82987%
10.000	0,16653%	1,65286%	7,99556%

Prävalenz = 1/2.000.000

1	0,00005%	0,00050%	0,00250%
5	0,00025%	0,00250%	0,01250%
10	0,00050%	0,00500%	0,02500%
20	0,00250%	0,01000%	0,05000%
100	0,00500%	0,05000%	0,24969%
1.000	0,05000%	0,49788%	2,46901%
10.000	0,49875%	4,87706%	22,11993%

Prävalenz = 1/1.000.000

1	0,00010%	0,00100%	0,00500%
5	0,00050%	0,00500%	0,02500%
10	0,00100%	0,01000%	0,04999%
20	0,00200%	0,02000%	0,09995%
100	0,01000%	0,09995%	0,49875%
1.000	0,10000%	0,99502%	4,87706%
10.000	0,99502%	9,51626%	39,34695%

Prävalenz = 1/200.000

1	0,00050%	0,00500%	0,02500%
5	0,00250%	0,02500%	0,12492%
10	0,00500%	0,04999%	0,24969%
20	0,01000%	0,09995%	0,49875%
100	0,05000%	0,49875%	2,46902%
1.000	0,49875%	4,87707%	22,11993%
10.000	4,87707%	39,34701%	91,79155%

Setzt man umgekehrt ein Limit für das Risiko, mit kontaminierten Blutprodukten bei Einmal- bzw. Mehrfachapplikationen in Kontakt zu kommen, so ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Zahlen für die maximale Größe des Plasmapools:

Tabelle 2: Maximale Plasmapoolgröße bei vorgegebenem Kontaminationsrisiko

Maximales Kontaminationsrisiko	# Applikationen aus verschiedenen Pools		
	1	10	50

Prävalenz = 1/6.000.000

0,00001%	-	-	-
0,0001%	6	-	-
0,001%	60	6	1
0,01%	600	60	12
0,1%	6.003	600	120

Prävalenz = 1/2.000.000

0,00001%	-	-	-
0,0001%	2	-	-
0,001%	20	2	-
0,01%	200	20	4
0,1%	2.001	200	40

Prävalenz = 1/1.000.000

0,00001%	-	-	-
0,0001%	1	-	-
0,001%	10	1	-
0,01%	100	10	2
0,1%	1.000	100	20

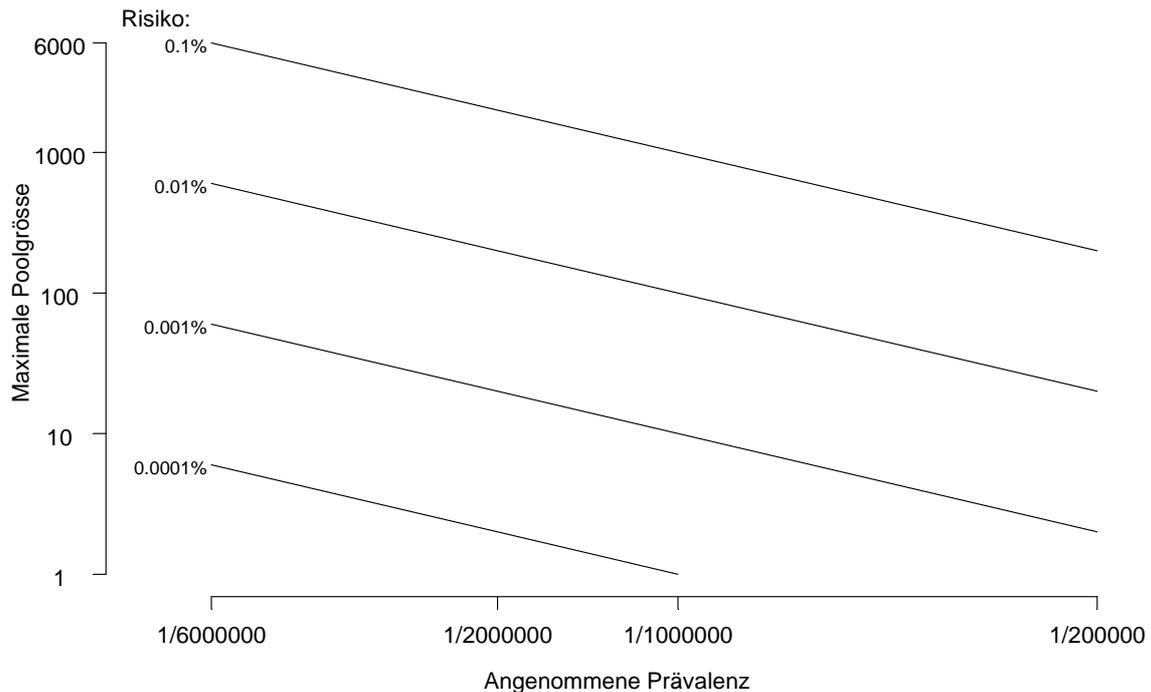
Prävalenz = 1/200.000

0,00001%	-	-	-
0,0001%	-	-	-
0,001%	2	-	-
0,01%	20	2	-
0,1%	200	20	4

Bei mit '-' bezeichneten Einträgen wird das vorgegebene Kontaminationsrisiko bei der angenommenen Prävalenz schon bei Einzelspenden überschritten.

Eine graphische Darstellung der Abhängigkeit der maximalen Poolgröße von dem maximal akzeptablen Kontaminationsrisiko gibt die Abbildung 1:

Abbildung 1: Maximale Poolgröße in Abhängigkeit des Kontaminationsrisikos



Zwar lässt sich durch eine Reduktion der Poolgröße ein mögliches (schon relativ niedriges) Kontaminationsrisiko mit vCJK für den einzelnen Pool deutlich verringern. Für eine größere Anzahl von Pools, denen ein regelmäßig zu behandelnder Patient ausgesetzt ist, ist der Effekt jedoch gering.

Expositionsrisiko eines Empfängers durch einen kontaminierten Plasmapool

Zur Vereinfachung der Darstellung werden die folgenden Voraussetzungen gemacht:

- Eine infektiöse Einheit verhält sich wie ein Partikel, d.h. die Konzentration hat keinen Einfluss auf die Infektiosität. Wie bereits weiter oben erwähnt, mag diese Bedingung für TSE-Erreger insofern nicht stimmen, als sich möglicherweise bei höherer Verdünnung Aggregate auflösen und dadurch nicht mehr infektiös sind. Die hier gemachte Annahme beschreibt demnach den ungünstigeren Fall.
- Die Empfänger der aus einem Pool hergestellten Produkte erhalten eine gleich große Menge, wobei eine Einheit dem Volumen einer Spende (250 ml) entspricht.

- Die Konzentration infektiöser Einheiten im Plasma wird mit 1 IE-i.v./ml angenommen. Bei einem durchschnittlichen Volumen von 250 ml trägt eine Plasmaspende, wenn sie denn von einem vCJK-Infizierten stammt, 250 IE-i.v. in den Plasmapool ein.

Unter diesen Bedingungen lässt sich die die erwartete Zahl infektiöser Einheiten in einem Pool der Größe n (als bedingte Erwartung) berechnen und die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Empfänger einer Einheit eines Produktes aus einem kontaminierten Pool der Größe n, durch diese Einheit mindestens 1 IE-i.v. erhält, durch

$$(4) \quad p = 1 - e^{-\text{erwartete Zahl IE-i.v. im Pool}/n}$$

approximieren. Analog beträgt bei Erhalt von m Einheiten ($m \leq n$) aus dem gleichen Pool die Wahrscheinlichkeit, mindestens 1 IE-i.v. zu erhalten:

$$(5) \quad p = 1 - e^{-(\text{erwartete Zahl IE-i.v. im Pool}) * m/n}$$

Nimmt man jetzt, wie in Kapitel 3 (b) ausgeführt, die Prävalenz in der Blut- und Plasmaspenderpopulation mit 1:120.000 an, so geben die folgenden Tabellen einen Überblick über die zu erwartenden Expositionsrisiken bei verschiedenen Poolgrößen:

Aus (1) und (4) folgt jetzt als Abschätzung für das Expositionsrisiko bei einmaliger Applikation eines Blutproduktes in Abhängigkeit von der Poolgröße:

Poolgröße	Kontaminationsrisiko	Erwartete Zahl IE-i.v. in einem kontaminierten Pool (aufgerundet)	Wahrscheinlichkeit, mindestens 1 IE-i.v. aus dem kontaminierten Pool zu erhalten	Expositionsrisiko
10.000	7,9956%	261	2,576%	0,206%
1.000	0,8299%	252	22,276%	0,185%
100	0,0833%	251	91,873%	0,077%
10	0,0083%	251	100%	0,008%

Erhält ein Empfänger 10 Einheiten aus dem gleichen Pool, so stellt sich sein erwartetes Expositionsrisiko unter den obigen Annahmen in Abhängigkeit von der Poolgröße wie folgt dar ((1) und (5)):

Poolgröße	Kontaminationsrisiko	Erwartete Zahl IE-i.v. in einem kontaminierten Pool (aufgerundet)	Wahrscheinlichkeit, mindestens 1 IE-i.v. aus dem kontaminierten Pool zu erhalten	Expositionsrisiko
10.000	7,9956%	261	22,972%	1,837%
1.000	0,8299%	252	91,954%	0,763%
100	0,0833%	251	100%	0,083%
10	0,0083%	251	100%	0,008%

Danach ergibt sich erst bei relativ kleinen Poolgrößen ein deutlicher Effekt auf das Expositionsrisiko. Derartig kleine Poolgrößen bergen in sich das Risiko nicht konsistenter Produktion. Weiterhin gehen sie mit höheren Verlusten bei Produktion und Prüfung einher und tragen damit zu einer Verknappung des Produktes bei.

Die vorstehenden Überlegungen lehnen sich an die Veröffentlichungen von Lynch et al. (1996) und Brown (1998) an.

Anlage (D): Nanofiltration

Es wurden von einer Reihe von Filterherstellern und Plasmafraktionierern orientierende Studien zur Effizienz der Entfernung von TSE-Erregern durch Nanofiltration durchgeführt. Sie wurden überwiegend auf Tagungen vorgestellt und noch nicht publiziert. Die Auswertung und Vergleichbarkeit der Studien ist schwierig, da unterschiedliche Versuchsbedingungen gewählt wurden:

- Filter von unterschiedlichen Herstellern mit unterschiedlichen Porengrößen,
- Filtration von unterschiedlichen Produkten (Albumin, Gerinnungsfaktoren, Immunglobulin),
- Spiken mit verschiedenen TSE-Stämmen,
- unterschiedliche Aufarbeitung und Vorbehandlung des TSE-Materials (Hirnhomogenat, Fibrillen, mit und ohne Zusatz von Detergens),
- unterschiedliche Nachweissysteme (Bio-Assay in Maus oder Hamster, PrP^{Sc}-Tests).

Tabelle 1. Die Ergebnisse der Studie von Tateishi et al., 2001

Planova Typ (Porengröße)	Scrapie Titer Challenge (log ₁₀ ID ₅₀)	Scrapie Titer Filtrat (log ₁₀ ID ₅₀)	Reduktions-Faktor (log ₁₀ Rf)
2% Albumin + 1,5% Hirnhomogenat			
35N	8,13	3,20	4,93
15N	8,13	<2,26	>5,87
2% Albumin + 1,5% Hirnhomogenat + 0,5% Sarcosyl			
35N	7,32	5,71	1,61
15N	7,32	<3,11	>4,21
10N	7,32	<3,52	>3,8

Versuchsbedingungen: Maus-adaptierter Scrapie-Stamm ME7, Titration in C57Bl/6 Mäuse, Testlösung (1) 2%ige Albuminlösung, versetzt mit 1,5%igen Hirnhomogenat in PBS, (2) wie (1) plus Zusatz von 0,5% Sarcosyl, Filter: Planova 35N (~35nm Porengröße), Planova 15N (~15nm Porengröße), Planova 10N (~10 nm Porengröße), Titerbestimmung: 10 Tiere pro Verdünnung eingesetzt (20 µl, i.c.), Beobachtung max. 20 Monate auf klinische und histologische Veränderungen.

Das Ergebnis korreliert in seiner Hauptaussage mit weiteren Versuchen, die andere Ansätze zur Grundlage hatten: PrP^{Sc} konnte von einem 35 nm Filter zurückgehalten werden, wenn die Filtration ohne Zusatz von Detergens durchgeführt wurde. Der Zusatz von Detergens führte offensichtlich zur Auflösung von Aggregaten und damit zur

Filterpassage von PrP^{Sc} und zum Nachweis von erheblichen Mengen PrP^{Sc} im Filtrat nach Filtration durch ein 40 nm bzw. 35 nm Filter (Tateishi et al., 1993).

Andere Versuche ergaben, dass der größte Teil PrP^{Sc} schon durch eine 75 nm Membran zurückgehalten wurde, obgleich auch bei diesen Versuchen Detergens zugesetzt worden war. Allerdings wurde übereinstimmend mit der o. a. Untersuchung festgestellt, dass PrP^{Sc}, das die 75 nm Membran passiert hatte, durch die 35 nm Membran nur geringfügig zurückgehalten wurde und erst Filter geringerer Porengröße (15 nm) eine zuverlässige Wirksamkeit ($>2 \log_{10}$ in einem Versuch) erkennen lassen. Allerdings wurde auf Kongressen von bisher unveröffentlichten Versuchen berichtet, in denen nach einer Behandlung mit Ultraschall und Detergens die hochdispergierte Infektiosität aus Hirnhomogenat selbst eine 15 nm Filtermembran teilweise noch passierte.

Bei einem weiteren Filtertyp ("Viresolve 180 Membran", Millipore) wurde eine vollständige Entfernung von PrP^{Sc} durch Filtration beschrieben ($R_f >4 \log_{10}$). Es ist bekannt, dass sich diese Membran in ihren Eigenschaften von den anderen Membranen unterscheidet, da die Filtrationswirkung der Membran durch Polarisierung, d. h. die Ausbildung einer Proteinschicht auf der Membran, unterstützt wird. Allerdings ist dann die Filtrationswirkung auch von der Zusammensetzung der prozessierten Lösung abhängig. Aus diesen Ergebnissen kann daher nicht abgeleitet werden, ob Viresolve 180 wirklich eine Effektivität zur Rückhaltung von PrP^{Sc} hat, ob Aggregate in der PrP^{Sc}-Präparation angenommen werden müssen, die zu dem beobachteten Verlust der Infektiosität geführt haben, oder ob die Proteinschicht auf der Membran für die Wirkung verantwortlich ist.

Die unterschiedlichen Studien erlauben folgende Schlussfolgerungen:

- Die Effektivität der Erregerentfernung durch Nanofiltration hängt stark vom Aggregationszustand des in den Experimenten eingesetzten Materials ab. Es ist derzeit nicht bekannt, in welchem Aggregationszustand der potenzielle Erreger im menschlichen Blut bzw. im Plasma vorliegt. Weiterhin ist nicht bekannt, inwieweit eine Aggregation des Erregers während der verschiedenen Schritte der Plasmafraktionierung stattfindet. Der Zusatz von Detergens scheint Aggregate in den PrP^{Sc}-Präparationen aufzulösen. PrP^{Sc} ohne Detergens ist leichter durch Filtration zu entfernen.
- PrP^{Sc}-Präparationen, hergestellt allein durch Homogenisierung von infiziertem Gehirngewebe oder durch Präparation von Fibrillen, kann durch Filtration auch dann teilweise entfernt werden, wenn eine Membran größerer Porengröße (z. B. 75 nm) verwendet wird. Es ist gegenwärtig nicht klar, ob dies eine Über-

bewertung der Wirksamkeit der Filtration ist, oder ob gleiche Ergebnisse bei einem Spiken mit infektiösem vCJK-Material erwartet werden können.

- Die bisher vorliegenden Untersuchungen sind nicht hinreichend, um die Wirksamkeit und Zuverlässigkeit der Nanofiltration für die Eliminierung von PrP^{Sc} allgemein einschätzen zu können. Für die Untersuchung der Wirksamkeit der Filtration haben die Eigenschaften der PrP^{Sc}-Präparation eine besondere Bedeutung. Darüber hinaus sind weitere Untersuchungen notwendig, um die zusammengefassten vorläufigen Befunde auf ihre Übertragbarkeit auf den vCJK-Erreger zu überprüfen.

Anlage (E): Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung

Klinische Kriterien

Nach den derzeit geltenden diagnostischen Kriterien erfordert eine sichere Diagnose einer CJK eine neuropathologische Untersuchung des Hirngewebes. Zunehmende Entwicklung von Techniken und Methoden ermöglicht jedoch inzwischen auch eine zuverlässige klinische Diagnose der CJK. Dabei erlaubt die Kombination klinischer Symptome und Zeichen zusammen mit einer Reihe von Zusatztests eine zuverlässige Abgrenzung einer CJK von anderen neurodegenerativen Erkrankungen (s. Abbildung 1). Mit zunehmender Erfahrung mit dem Krankheitsbild einer vCJK wurden auch klinische Kriterien für diese Erkrankungsform etabliert (s. Abbildung 2).

Abbildung 1. Diagnostische Kriterien für die sporadische CJK

(http://www.who.int/csr/resources/publications/bse/WHO_EMZ_ZDI_98_9/en/ und Zerr et al., 2000)

- 1. sichere CJK**
 - (i) durch eine neuropathologische Untersuchung einschließlich des Nachweises von PrP^{Sc} durch immunhistochemischer Darstellung mit spezifischen Antikörpern oder
 - (ii) durch Nachweis des PrP^{Sc} im Westernblot.

- 2. wahrscheinliche CJK**

Progressive Demenz
und
mindestens zwei im Verlauf auftretende Störungen:

 1. Myoklonien
 2. Visuell oder cerebellär
 3. Pyramidal oder extrapyramidal
 4. Akinetischer Mutismus

und
periodische scharfe Wellen im EEG **bzw.**
Protein 14-3-3-Nachweis im Liquor bei einer klinischen Krankheitsdauer bis zum Tode von unter 2 Jahren

- 3.** Die Diagnose "**mögliche CJK**" wird gestellt, wenn die klinischen Kriterien erfüllt, jedoch weder EEG noch Liquor positiv sind.

Abbildung 2. Diagnostische Kriterien für die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK)

(http://www.who.int/csr/resources/publications/bse/WHO_CDS_CSR_EPH_2001_5/en/ und Will et al., 2000)

Diagnostische Kriterien der neuen Variante der CJK

- I
 - a) fortschreitende neuropsychiatrische Erkrankung
 - b) Krankheitsdauer >6 Monate
 - c) Routineuntersuchungen weisen auf keine alternative Diagnose hin
 - d) kein Hinweis auf mögliche iatrogene Ursache
 - e) kein Hinweis auf familiäre Prionerkrankung

- II
 - a) psychiatrische Symptome früh im Verlauf*
 - b) persistierende schmerzhafteste Dysästhesien
 - c) Ataxie
 - d) Myoklonien oder choreatiforme Bewegungen oder Dystonie
 - e) Demenz

- III
 - a) keine periodischen scharfen Wellen im EEG bzw. kein EEG
 - b) Signalanhebungen im posterioren Thalamus (sog. "pulvinar sign") im MRT

- IV
 - a) Tonsillenbiopsie positiv**

Sicher: I a *und* neuropathologische Bestätigung einer vCJK

Wahrscheinlich: I *und* 4/5 von II *und* III a *und* III b *oder* I *und* IVa

Möglich: I *und* 4/5 von II *und* III a

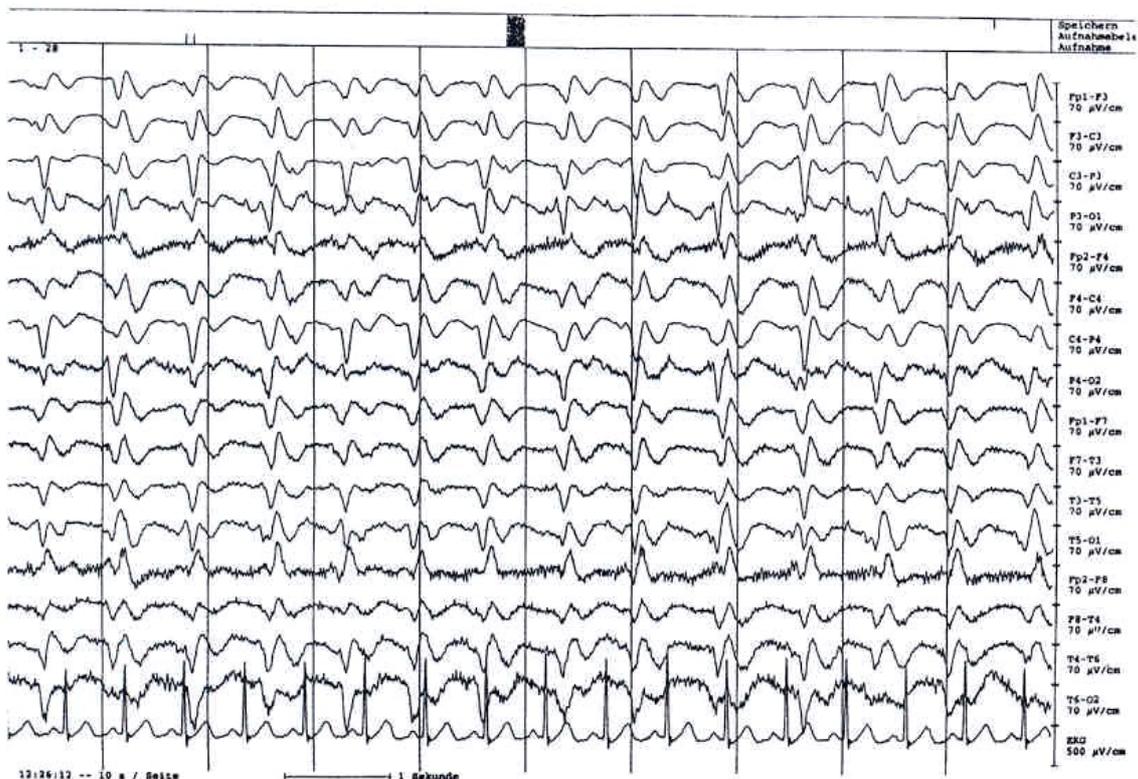
* Depression, Angst, Apathie, Rückzug, Wahn

** Die Tonsillenbiopsie wird nicht routinemäßig empfohlen, auch nicht in Fällen mit CJK-typischem EEG, aber sie mag hilfreich sein in Verdachtsfällen mit klinischen Symptomen, die mit CJK vereinbar sind, ohne dass im MRT ein bilaterales "pulvinar sign" zu sehen ist.

Eine Reihe von Zusatztests findet Anwendung in der klinischen Diagnostik. Die älteste Methode stellt das Elektroenzephalogramm (EEG) dar. Neuere Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis (Cerebrospinalflüssigkeit, CSF) sind jedoch dem EEG weitaus überlegen (s. Tabelle 1). Auf der anderen Seite nimmt das MRT eine wichtige Stellung in der Differenzierung zwischen vCJK und sporadischer CJK ein.

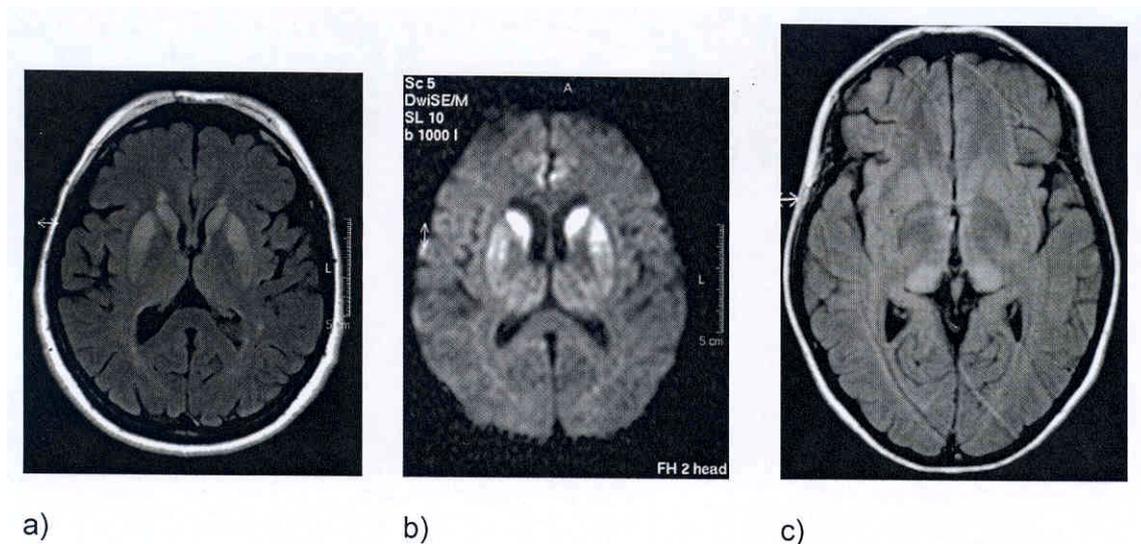
Elektroenzephalogramm (EEG)

Charakteristische EEG-Veränderungen bei sporadischer CJK wurden erstmals in den 50er Jahren beschrieben (Levy et al., 1986). Seitdem gelten periodische bi- und triphasische Komplexe (periodic sharp and slow wave complexes, PSWCs) als ein elektroenzephalographisches Muster, das wegweisend für die Diagnose sein kann. In der Frühphase der Erkrankung korreliert der Nachweis von typischen EEG-Veränderungen nicht mit der Schwere des Krankheitsbildes, frühes Auftreten geht jedoch mit einer kürzeren Überlebenszeit einher. PSWCs werden in ca. 60 - 70% der sporadischen CJK im Krankheitsverlauf abgeleitet (Steinhoff et al., 2004; Zerr und Poser, 2002). Im Gegensatz dazu wurden bei vCJK solche Veränderungen bisher nicht beobachtet.



Kernspintomographie

Die Kernspintomographie (magnetic resonance tomography, MRT) gehört als bildgebendes Verfahren zur diagnostischen Abklärung rasch fortschreitender dementieller Prozesse. Neben der Ausschlussdiagnostik können bei diesem Verfahren Befunde erhoben werden, die den klinischen Verdacht einer CJK stützen. So werden bei sporadischer CJK in ca. zwei Drittel der Fälle Hyperintensitäten im Nucleus Caudatus und Putamen beobachtet. Dabei erweisen sich die sog. diffusionsgewichteten Aufnahmen der FLAIR-, T2- und Protonenwichtung überlegen (Meissner et al., 2004; Tschampa et al., 2005). Der besondere Stellenwert der Kernspintomographie liegt in diesem Zusammenhang in der möglichen Abgrenzung zur vCJK: dort werden stärkste Signalanhebungen im posterioren Thalamus gesehen (sog. "pulvinar sign"). Da dieses Signalmuster in 78% der vCJK-Fälle beobachtet wurde, ist die Kernspintomographie inzwischen in die diagnostischen Kriterien der vCJK eingegangen (Will et al., 2000).



a) und b) FLAIR- und diffusionsgewichtete Aufnahmen bei sporadischer CJK

c) Variante der CJK (D. Collie, Edinburgh, UK)

Liquor cerebrospinalis

Die Standardparameter der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) sind bei Patienten mit Creutzfeldt-Jakob Erkrankung in der Regel unauffällig (Zellzahl, Schrankenfunktion, entzündliche Reaktion) (Jacobi et al., 2005). Durch den raschen neuronalen Untergang bzw. astrozytäre Aktivierung kommt es zum Übertritt von Hirnproteinen in den Liquorraum. Proteine wie neuronenspezifische Enolase (NSE), S100b-Protein, tau, hirnspezifische Kreatinkinase und G₀-Protein sind bei CJK in abnorm hohen Konzentrationen im Liquor gemessen worden (Zerr et al., 1996; Zerr et al., 1998). Erhöhte

Konzentrationen dieser Eiweiße stellen einen Indikator für einen rasch destruierenden Prozess dar und helfen somit in der differentialdiagnostischen Abgrenzung der sporadischen CJK von anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Am wichtigsten ist zurzeit die Bestimmung der 14-3-3 Proteine im Liquor. Dieser Test ergibt in der Differentialdiagnose der Demenzen eine Sensitivität von 94% bei einer Spezifität von 93% (Hsich et al., 1996; Zerr et al., 1998; Zerr et al., 2000) (s. Tabelle). Im Gegensatz zur sporadischen CJK wurden bei vCJK nur in 45% der Patienten erhöhte 14-3-3 Konzentrationen im Liquor gemessen (Green et al., 2001).

Der Nachweis der CJK-typischen Proteinase-K resistenten Form des Prionproteins im Liquor würde zu einem diagnostischen Test zu Lebzeiten der Patienten führen, befindet sich jedoch erst in Entwicklung.

Die bisher verfügbaren Tests erlauben keine präklinische Diagnose der CJK. Sie werden häufig erst im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium positiv, so z. B. das EEG. Die Liquoruntersuchung mit dem Nachweis neuronaler und astrozytärer Proteine als Ausdruck einer rasch fortschreitenden neuronalen Destruktion ist zurzeit das sensitivste Verfahren in der klinischen Diagnostik und differentialdiagnostischen Abgrenzung einer sporadischen CJK. Der Nachweis der 14-3-3 Proteine gelingt dort häufig schon im Frühstadium, oft zu einem Zeitpunkt, wenn sich erste Anzeichen der Erkrankung schon eingestellt haben, aber das typische Vollbild noch nicht ausgeprägt ist.

Tabelle1: Tests bei der CJK

Test	Sporadische CJK		vCJK	
	Sensitivität	Spezifität*	Sensitivität	Spezifität *
Liquor 14-3-3	94%	93%	45%	n.u.#
PrP ^{Sc} °	20%	100%	n.u.#	n.u.#
MRT	63%	92%	78%	100%
EEG	66%	74%	0%	n.u.#

* bei in der Differentialdiagnose relevanten Erkrankungen

° fluoreszenzkorrelierte Spektroskopie, SIFT (Bieschke et al., 2000)

nicht untersucht

Neuropathologie

Die neuropathologische Diagnose stützt sich auf den histologischen Nachweis von spongiformen Veränderungen des Neuropils, Nervenzellverlust und Gliose. Die morphologischen Veränderungen sind sowohl von Fall zu Fall als auch in verschiedenen Hirnregionen unterschiedlich stark ausgeprägt. In Einzelfällen sind bereits in der konventionellen Lichtmikroskopie Kuru-Plaques erkennbar.

Zum neuropathologischen diagnostischen Standard gehört der Nachweis von pathologischen Prionproteinablagerungen im Gehirn (Kretzschmar et al., 1996). Dieser Nachweis ist mit der Technik der Immunhistochemie, der PET-Blot-Technik und der Westernblot-Technik (s. nächster Abschnitt), möglich. Der immunhistochemische Nachweis von PrP^{Sc} lässt eine Differenzierung der CJK in verschiedene Untergruppen zu, die sehr gut mit dem biochemischen Nachweis unterschiedlicher PrP Typen im Westernblot und der Genetik übereinstimmt (Parchi et al., 1999). Die vCJK lässt sich histologisch und immunhistochemisch eindeutig von allen bislang beschriebenen Untergruppen der sporadischen und iatrogenen CJK unterscheiden.

Die PET-Blots Untersuchung ("paraffin-embedded tissue blot"), bei der in Paraffin eingebettetes Gewebe auf eine Nitrozellulosemembran übertragen wird und PrP^{Sc} nach Proteinase K-Verdau mittels spezifischer Antikörper hochsensitiv nachgewiesen werden kann (Schulz-Schaeffer et al., 2000), kann routinemäßig an allen formalinfixierten Hirnproben durchgeführt werden.

Der diagnostische Westernblot aus tiefgefrorenem Hirngewebe bzw. lymphatischem Gewebe ist ein integraler Bestandteil der CJK-Routinediagnostik. Innerhalb der sporadischen CJK lassen sich mehrere Typen von PrP^{Sc} anhand ihrer biochemischen Eigenschaften klassifizieren, die mit unterschiedlichen klinischen Verläufen assoziiert sind (Parchi et al., 1999). Davon lässt sich eindeutig die neue Variante der CJK (vCJK) aufgrund ihres besonderen Musters der Glykosylierung unterscheiden. Bestimmte familiäre Formen der spongiformen Enzephalopathien (fCJK, GSS, FFI) zeigen weitere charakteristische Merkmale, die in Kombination mit dem klinischen Bild und histologischen Befund von großer diagnostischer Bedeutung sind.

Für die biochemische Untersuchung mittels Westernblot werden sehr kleine Proben von Gewebe homogenisiert und einem enzymatischen Verdau unterzogen, um PrP^{Sc} durch seine besondere Resistenz gegenüber der Proteinase K darzustellen. In der nachfolgenden Gelelektrophorese kommt es zur Auftrennung der drei verschiedenen Glykosylierungsformen und zu Unterschieden im Laufverhalten bezüglich verschiedener PrP^{Sc}-strains, die nach dem Transfer auf PVDF-Membranen immunologisch detektiert werden können (spezifische Antikörper, indirektes enzymatisches Nachweisverfahren). Anhand der aktuellen international angewandten Klassifikation las-

sen sich mindestens drei Typen, PrP^{Sc} I, IIa und IIb unterscheiden, die in Kombination mit dem Polymorphismus am Codon 129 klassifiziert werden und mit bestimmten neuropathologischen Veränderungen und klinischen Bildern assoziiert werden können.

Die vCJK zeigt im Westernblot ein charakteristisches Bild, das sich deutlich von allen beschriebenen Formen der sporadischen CJK unterscheidet.

Notari et al. (Notari et al., 2004) konnten zeigen, dass durch eine Limitierung des Proteinase K-Verdau unter sauren pH-Werten feine Unterschiede in der Resistenz des PrP^{Sc} sichtbar werden, die über das bisherige Klassifikationsschema hinausgehen. Dadurch kann möglicherweise eine genauere Zuordnung zu den bisherigen sechs klinisch und pathologisch beschriebenen CJK-Typen indirekt über die Proteinkonformation durchgeführt oder sogar weitere Subtypen erkannt werden. Die Bedeutung liegt in epidemiologischen Untersuchungen und dem strain typing (Zuordnung der Erkrankung zu unterschiedlichen Prionstämmen) bei humanen Prionerkrankungen.

Genetik

Die Ätiologie der Prionerkrankung beim Menschen ist für einen Großteil der Fälle (ca. 90%) nicht bekannt; diese werden als idiopathische oder nach ihrem epidemiologischen Auftreten als sporadische Creutzfeldt-Jakob Erkrankung (sporadische CJK) bezeichnet. Für einen kleinen Teil der Fälle (<1%) kann eine Infektion als Ursache angenommen werden; dies sind die iatrogen übertragenen Fälle (iCJK) und die Fälle der neuen Variante der CJK (vCJK). In etwa 10% der Fälle wird eine Mutation des Prionproteingens (PRNP) als Ursache gefunden. Diese vererbten Krankheiten werden je nach klinischer und pathologischer Ausprägung als familiäre CJK (fCJK), als Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom (GSS) oder als tödliche familiäre Schlaflosigkeit ("fatal familial insomnia", FFI) bezeichnet. Bislang wurden 32 verschiedene Mutationen beschrieben, die mit familiärer CJK, GSS oder FFI assoziiert sind und autosomal dominant vererbt werden. Die Wahrscheinlichkeit eine Prionkrankheit zu entwickeln (Penetranz) liegt für den Träger einer solchen Mutation bei nahezu 100%. Das klinische und pathologische Bild kann von Patient zu Patient in Abhängigkeit von der jeweiligen Mutation erheblich variieren; generell kann festgestellt werden, dass klinisch untypischen Prionerkrankungsfällen häufig eine Mutation des PRNP zu Grunde liegt.

Neben der Detektion pathologischer Mutationen in den genetischen Fällen von Prionerkrankungen werden durch die genetische Analyse Polymorphismen in PRNP erfasst. Die meisten dieser Polymorphismen sind sehr selten und haben keinen er-

kennbaren Einfluss auf die Erkrankung. Einzig der Polymorphismus am Codon 129 von PRNP (entweder Methionin oder Valin) kann sowohl die Wahrscheinlichkeit zu erkranken als auch die Klinik und Pathologie der Erkrankung modulieren.

Die Analyse des PRNP bei allen Verdachtsfällen von Prionerkrankungen ist aus mehreren Gründen unabdingbar. Sie ist nötig, um Fälle vererbbarer Prionerkrankungen zu identifizieren. Da viele betroffene Familien sich der Tatsache einer Prädisposition für eine dementielle Erkrankung nicht bewusst sind, ist für die Identifizierung erblicher Fälle die bloße Befragung nach einer Familienanamnese nicht ausreichend. Umgekehrt gilt natürlich auch, dass erst nach dem Ausschluss einer Mutation in PRNP von einer sporadischen oder durch Infektion erworbenen Prionerkrankung gesprochen werden kann. Atypische Formen von Prionerkrankungen werden häufig durch Mutationen in PRNP verursacht und sind daher nur durch eine umfassende Untersuchung klinisch nicht wahrscheinlicher Fälle zu erfassen. Die Entdeckung neuer Mutationen könnte zu neuen Typen von Prionerkrankungen mit deutlich vom bekannten Spektrum unterscheidbarer Klinik und Pathologie führen. Das beste Beispiel bietet hierfür die FFI, die erst 1992 als erbliche Prionerkrankung erkannt wurde und mittlerweile von großer Bedeutung innerhalb der erblichen Prionerkrankungen ist. Auch bei den bekannten Mutationen führt jeder neu entdeckte Fall zu einem Zugewinn an Information über den Zusammenhang zwischen einer bestimmten Mutation und einem bestimmten klinischen und pathologischen Krankheitsbild. Die PRNP-Analyse ermöglicht auch die Unterscheidung von anderen dementiellen Krankheiten, die zu einem bestimmten Anteil familiär auftreten, wie vor allem den erblichen Formen der Alzheimer Krankheit. In jedem sporadischen Fall einer Prionerkrankung muss der Polymorphismus am Codon 129 von PRNP analysiert werden, da das klinische und pathologische Bild der sporadischen CJK von diesem Polymorphismus wesentlich beeinflusst wird. Schließlich erfordert auch die Diagnose der vCJK eine PRNP-Analyse, da eine pathogene Mutation, die zu einem der neuen Variante ähnelnden Krankheitsbild führen könnte, ausgeschlossen werden muss. Zudem muss der Polymorphismus am Codon 129 bestimmt werden, da dies ein wichtiger Parameter bei der Beurteilung und Einordnung der bisherigen Fälle der neuen Variante ist.

Anlage (F): Modellrechnung zum Ausschluss von Spendern mit Transfusionsanamnese

Das epidemiologische Modell (1) beschreibt auf der Grundlage der demographischen Situation in Deutschland die Ausbreitung einer Infektion, hier vCJK, aufgrund von Blutspenden, unter der Annahme, dass 2.000 Individuen während einer begrenzten Periode von 10 Jahren durch kontaminierte Nahrung infiziert wurden. Die Gesamtbevölkerung umfasst 80 Millionen. Die Modellparameter wurden aufgrund von vier Datensätzen geschätzt:

1. Die Spendeaktivitäten von 262.071 Spendern des DRK-Blutspendedienstes West, Hagen,
2. die 617 Kontrollen einer Fall-Kontroll-Studie über Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen an der Universität Göttingen,
3. die Altersverteilung von 1.343 Transfusionsempfängern am Universitätsklinikum Essen, und
4. eine longitudinale Studie aus Newcastle zum Überleben von 2.888 Patienten nach einer Bluttransfusion im Juni 1994.

Das altersstrukturierte Modell arbeitet mit einer Schrittweite von 2 Monaten und bezieht die nachfolgenden Rahmenbedingungen ein.

- Die vorgeschriebenen Altersgrenzen für Blutspender liegen zwischen 18 und 68 Jahren. Jeder Blutspender durchläuft eine aktive Phase der Spendeaktivität, deren Dauer vom Alter abhängt.
- Das Risiko, eine Transfusion zu erhalten, ist stark altersabhängig und hat einen Gipfel bei etwa 70 Jahren.
- Das Überleben nach einer Bluttransfusion ist ebenfalls stark altersabhängig. Die erhöhte Sterblichkeit von Transfusionsempfängern reduziert das Risiko der Weiterverbreitung durch Blutspenden.
- Das Modell berücksichtigt die aktuellen Sterberaten in der BRD.
- Für die Infektion wurde eine mittlere Inkubationszeit von 16 Jahren mit einer Standardabweichung von 4 Jahren angenommen.
- Das Modell erlaubt es, Spender mit einer Transfusionsanamnese auszuschließen. Es wird angenommen, dass 95% der Spender mit einer Transfusionsanamnese ausgeschlossen werden können.

Abbildung 1 zeigt die durch das Modell vorhergesagte, absolute Infektionsprävalenz als Funktion der Zeit. Die Prävalenz steigt während der 10-jährigen Periode alimentärer Infektionseinschleppung linear an und führt im Bevölkerungsanteil ohne Transfusionsanamnese maximal zu 1.434 Infizierten (Kurve A). Im Bevölkerungsanteil mit Transfusionsanamnese sind nach der Einschleppungsphase maximal 426 bzw. 504 Infizierte zu erwarten, abhängig davon, ob durch Blutspenden infizierter Spender keinerlei (0%, Kurve B) oder im ungünstigsten Fall ein grundsätzliches Infektionsrisiko (100%, Kurve C) angenommen wird. Die maximale Prävalenz ergibt sich in der deutschen Bevölkerung auf 1.860 bzw. 1.921 Infizierte, entsprechend ca. 24 Infizierte pro 1 Mio. Einwohner. (Der Maximalwert von 1.921 ist etwas kleiner als die Summe von 1.434 und 504, da die Maxima der Einzelkurven zu verschiedenen Zeiten erreicht werden.) Die Mehrzahl der durch Transfusionen verursachten Infektionen kann durch den Ausschluss von Spendern mit Transfusionsanamnese nicht verhindert werden, da sie durch Blut von alimentär infizierten Spendern infiziert wurden, die keine Transfusionsanamnese haben. Ein Ausschluss von Transfusionsempfängern kann also nur einen untergeordneten Präventionsbeitrag leisten (kaum unterscheidbarer Verlauf der Kurven C und D).

Unter der angenommenen Einschleppungsrate erfolgt nach dieser Zeit keine weitere Ausbreitung und die Prävalenz strebt durch die verringerte Lebenserwartung von vCJK-Erkrankten während der folgenden 20 – 30 Jahre wieder gegen Null. Selbst unter der Annahme, dass infizierte Blutspenden stets zur Infektion des Empfängers führen sollten (Infektionsrisiko 100%), erfolgt keine weitere Ausbreitung, die Abnahme in der Prävalenz ist lediglich verzögert, bedingt durch die Inkubationszeit der zusätzlich Infizierten (Kurve C). Der Ausschluss von Spendern mit Transfusionsanamnese kann auch im zuletzt angenommenen, äußerst pessimistischen Szenario nur einen geringen Präventionsbeitrag leisten (Kurve D). Dies zeigt sich auch in Abbildung 2, in der die jährliche Inzidenz von Todesfällen infolge von Infektionen gezeigt ist. Wegen der langen Inkubationszeit tritt die maximale Zahl vCJK-assoziierter Todesfälle erst etwa 23 Jahre nach Beginn der Infektionseinschleppung auf.

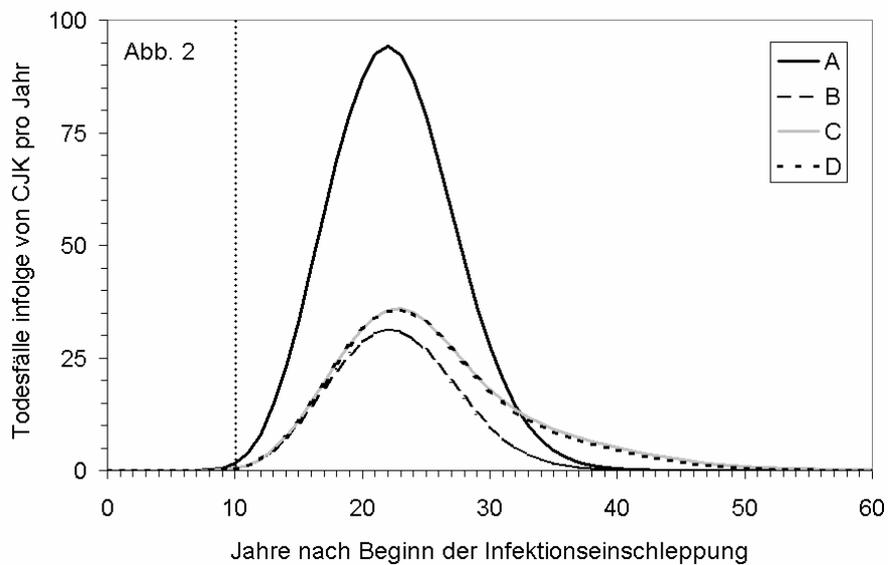
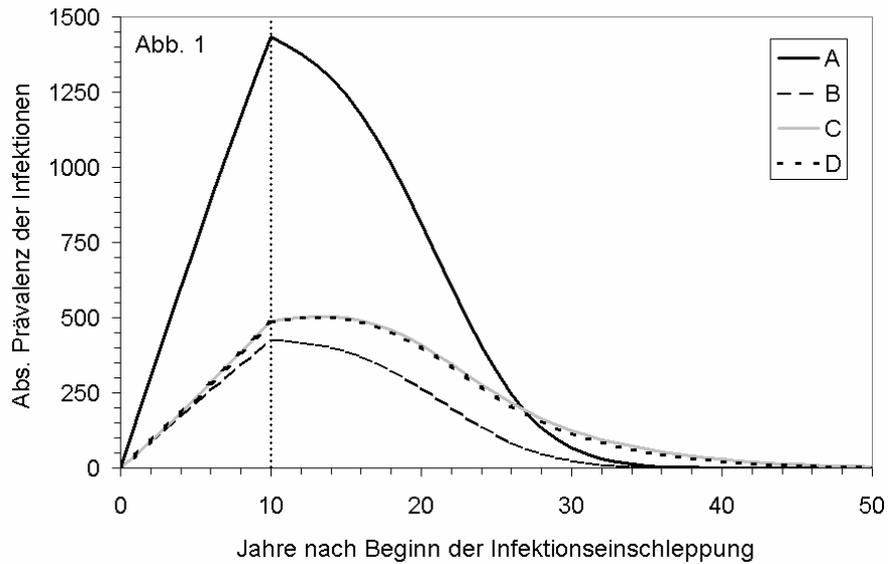


Abb. 1 und 2. Die vertikale Linie kennzeichnet das Ende der alimentären Einschleppungsphase. Die Kurven zeigen Prävalenz (Abb. 1) bzw. Inzidenz der Todesfälle (Abb. 2) für folgende Personengruppen:

Kurve **A**: Nicht-Empfänger (Personen *ohne* Transfusionsanamnese, Ansteckung daher nur über alimentärem Wege möglich).

Kurve **B**: Empfänger (Personen *mit* Transfusionsanamnese), wenn eine Übertragung durch Transfusion nicht möglich ist (Infektionsrisiko 0%, daher - wie in Kurve A - Ansteckung nur über alimentärem Wege möglich).

Kurve **C**: Empfänger, wenn infizierte Blutspenden stets zur Infektion von Empfängern führen (Infektionsrisiko 100%). Aus der Differenz zu Kurve B ist ersichtlich, dass die Mehrzahl von Infektionen nicht durch Blutspenden, sondern über den alimentären Weg erzeugt wurde.

Kurve **D**: wie Kurve C, jedoch unter Ausschluss von Spendern mit Transfusionsanamnese.

Abbildung 3 vergleicht die Inzidenz von alimentär infizierten Todesfällen (Kurve E) mit jenen, die unter maximalem Infektionsrisiko von Blutspenden hervorgerufen werden können (Kurve F). Transfusionsassoziierte Todesfälle treten infolge der Inkubationszeit sehr viel später als alimentär infizierte Todesfälle auf. Innerhalb der gezeigten 50 Jahre sind 172 transfusionsassoziierte Todesfälle zu erwarten. In diesem Zeitraum könnten durch Ausschluss von Spendern mit Transfusionsanamnese jedoch maximal 15 Fälle verhindert werden, also ca. 1 Fall in 3 - 4 Jahren. Von den 2.000 alimentär infizierten erwarten wir ohne Infektiosität von infizierten Spenden insgesamt 1.557 vCJK-Fälle, bei 100% Infektiosität dagegen 1.729 Fälle. Durch Ausschluss von etwa 20% der Spender würden weniger als 1% der Fälle vermieden werden können.

Abbildung 4 erklärt, warum der Ausschluss von Spendern mit Transfusionsanamnese die Inzidenz von Todesfällen nur schwach beeinflusst:

- Die Mehrzahl der infizierten Spender wurde über den alimentären Weg infiziert und hat *keine* Transfusionsanamnese (Kurve A). Diese Gruppe wird vom Ausschlusskriterium "Spender *mit* Transfusionsanamnese" nicht erfasst und kann die Infektion weiterhin übertragen.
- Infizierte Spender *mit* Transfusionsanamnese können ausgeschlossen werden, stellen aber nur einen kleineren Anteil unter den infizierten Spendern dar (Kurve B bzw. C). Der Anteil von Spendern, der durch Transfusionen infiziert sein könnte, ist sehr klein (Differenz der Kurven C und B).

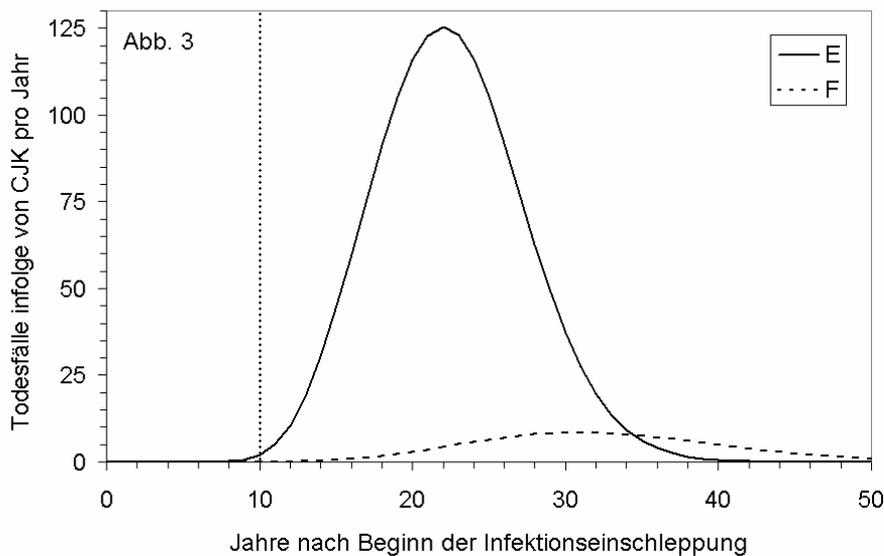


Abb. 3:
 Kurve E: Todesfälle infolge von CJK, die nur über den alimentären Weg infiziert werden konnten (Summe der Kurven A + B in Abb. 2).
 Kurve F: Todesfälle infolge von CJK, die durch infektiöse Blutspenden (Infektionsrisiko 100%) infiziert wurden (Differenz der Kurven C - B in Abb. 2). Die vertikale Linie kennzeichnet das Ende der alimentären Einschleppungsphase.

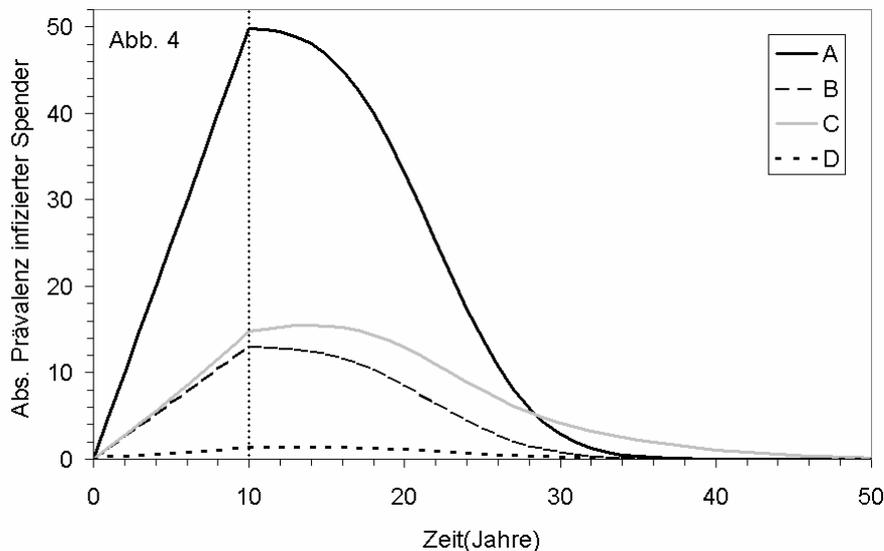


Abb. 4:
 Kurve A: Prävalenz von infizierten Spendern *ohne* Transfusionsanamnese (Ansteckung nur über alimentärem Weg möglich).
 Kurve B: Prävalenz von infizierten Spendern *mit* Transfusionsanamnese, wenn eine Übertragung durch Transfusion nicht möglich ist (Infektionsrisiko 0%, daher - wie in A - Ansteckung nur über alimentärem Wege möglich).
 Kurve C: Prävalenz von infizierten Spendern *mit* Transfusionsanamnese, wenn infizierte Blutspenden stets zur Infektion führen (Infektionsrisiko 100%). Aus der Differenz zu Kurve B ist ersichtlich, dass die Mehrzahl von Infektionen nicht durch Blutspenden, sondern über den alimentären Weg erzeugt wurde.
 Kurve D: Wie Kurve C, jedoch unter Ausschluss von Spendern mit Transfusionsanamnese. Hierbei handelt es sich um 5% Spender mit Transfusionsanamnese, die laut Modellannahmen nicht ausgeschlossen wurden. Die vertikale Linie kennzeichnet das Ende der alimentären Einschleppungsphase.

Die hier gewählten Annahmen überschätzen das tatsächliche Infektionsrisiko in Deutschland beträchtlich. Da sich eine auf alimentärem Wege eingeschleppte Infektion in der Bevölkerung nicht halten kann, besteht nach der Unterbrechung dieses Übertragungsweges auf lange Sicht kein weiteres Risiko. Wegen der geringen Prävalenz von etwa 24 Infizierten pro 1 Mio. (s. o.) kann man die hier vorausgesagten Verläufe linear reduzieren, wenn man von deutlich geringeren Prävalenzen ausgeht. In Deutschland dürfte die tatsächliche Prävalenz von alimentär Infizierten um mindestens den Faktor 10 geringer sein. Die oben genannten Zahlen dürften sich demnach um den entsprechenden Faktor reduzieren.

Eine detaillierte Modellbeschreibung mit allen Parameterwerten und Zahlenangaben über die zu Grunde liegenden Datenquellen wurde zur Veröffentlichung eingereicht (Dietz et al., 2006, zur Veröffentlichung eingereicht).

Anlage (G): Ausschluss von Transfusionsempfängern: Abschätzung der Folgen

Zur Klärung der Frage, wie viele Personen aus dem deutschen Blutspenderkollektiv frühere Bluttransfusionen angeben bzw. nicht ausschließen können, ist im Januar/Februar 2001 eine Befragung von 4.838 Spendern in Deutschland durchgeführt worden.

Die Studie beschränkte sich auf die Fragen nach Blut- oder Plasmaübertragungen (Blut(Zellen), Blutplasma, Blutplättchen, Eigenblut, Blutaustausch) im Zeitraum nach 1980, da eine Vorbefragung ergeben hatte, dass mit einer Befragung nach der gesamten Palette der Blutprodukte keine verwertbaren Ergebnisse zu erzielen waren.

Der Studienbericht von Storch und Schindel wurde am 01.03.2001 dem Arbeitskreis Blut vorgelegt: bis zu 4% der Personen, die als Mehrfachspender mehr oder weniger regelmäßig Blut spenden (nach der Studie 2 – 3-mal pro Jahr), wären von der Rückstellmaßnahme betroffen.

Abschätzung der Folgen eines Ausschlusses von 4% der Spender

Für die Abschätzung des Versorgungsrisikos stehen Zahlen aus dem Jahr 2003 (DRK-Statistik, StKB-Statistik) zur Verfügung. Es werden die abgegebenen Produkte aus eigener Herstellung berücksichtigt.

Erythrozytenkonzentrate DRK			3.119.135
Erythrozytenkonzentrate StKB			956.839
		Summe	<u>4.075.974</u>
GFP/VIP	aus Vollblut	250 ml* Einheiten DRK	467.244
GFP	aus Vollblut	250 ml* Einheiten StKB	492.932
GFP/VIP	aus Apherese	250 ml* Einheiten DRK	183.992
GFP	aus Apherese	250 ml* Einheiten StKB	190.276
		Summe	<u>1.334.444</u>
			(333.611 l)

*um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen, erfolgte Umrechnung auf eine "Standardeinheit" von 250 ml

Apherese-Thrombozytenkonzentrate DRK			46.576
Apherese-Thrombozytenkonzentrate StKB			160.104
		Summe	<u>206.680</u>

Plasma zur Fraktionierung DRK (Angabe in Litern)	984.780 l
Plasma zur Fraktionierung StKB (Angabe in Litern)	179.370 l
Summe	<u>1.164150 l</u>

Abkürzungen: DRK = Deutsches Rotes Kreuz; StKB = Staatlich-Kommunale Blutspendedienste;
GFP = Gefrorenes Frischplasma; VIP = Virusinaktiviertes Plasma

a) Auswirkungen auf Vollblutspender/-spenden

Ausgehend davon, dass Vollblutmehrfachspender durchschnittlich 2-mal pro Jahr spenden, fehlen bei einer Spenderrückstellung von 4% ebenfalls 4% der jährlich entnommenen Spenden. Das entspricht:

- 163.039 Erythrozytenkonzentraten
- 38.407 GFP/VIP (250 ml Einheiten) aus Vollblut
- 40.048 Liter Plasma zur Fraktionierung*

*aus Vollblutspenden gewonnenes Plasma zur Fraktionierung (DRK: 875.800 l + StKB 125.392 l) = 1.001.192 l, davon 4% 40.048 l

Wenn aufgrund des abnehmenden Bedarfes des Plasmas zur Fraktionierung angenommen wird, dass die Anzahl der zu kompensierenden freigegebenen Vollblutspenden durch die Anzahl der daraus herstellbaren Erythrozytenkonzentrate und GFP bestimmt wird, müssen 163.039 Vollblutspenden im Jahr von Neuspendern geleistet werden. Daraus ergibt sich die Frage, wie viele Spendewillige erstmals motiviert werden müssen, um diese Spendenzahl zu leisten (Annahme: Der Anteil der Wiederholspender, die ihre Spendenzahl pro Jahr erhöhen, ist zu vernachlässigen. Mehrfachspender leisten eine Spende im 1., die zweite Spende im 2. Halbjahr.) Dabei müssen folgende Kenngrößen berücksichtigt werden:

- Rückstellquote erschienener Erstspendewilliger: 18,6% (59.734 von 320.370 erschienenen Erstspendewilligen – Statistischer Jahresbericht 2003 DRK BSD) + 4% durch Transfusionsanamnese = 22,6%
- Sperrungen durch Laborbefunde: 1%
- Nur ca. ein Drittel der Erstspender spenden ein zweites Mal (Erhebungen DRK BSD West)

Innerhalb der ersten 6 Monate nach Einführung der Rückstellung von Spendern mit Transfusionsanamnese müssen neben den zur Kompensation der "normalen" Spenderausfälle erforderlichen Erstspendern ca. 106.700 zusätzliche Erstspendewillige zur Vollblutspende motiviert werden (106.700 – 25.181 (23,6 %) = rund 81.520, entspricht 50% der 163.039 zu kompensierenden Vollblutspenden).

Zwei Drittel der rund 81.520 (geeigneten) Neuspender leisten keine zweite Spende. Daher müssen in den Monaten 6 – 12 nochmals 54.346 geeignete Spenden von Erstspendern geleistet werden, was unter Berücksichtigung der Rückstellquote von 23,6% ca. 71.200 weiteren Erstspendewilligen entspricht.

Es werden daher in einem Jahr ca. 177.900 zusätzliche Erstspendewillige benötigt, um die Versorgung im gleichen (zurzeit nicht in jedem Fall ausreichenden) Umfang aufrecht zu erhalten. Das sind über 50% mehr Erstspendewillige, als bei den DRK-BSD in einem Jahr registriert werden (320.370 Erstspendewillige im Jahr 2003).

Damit müssen in den ersten 12 Monaten nach Einführung der Rückstellung bei Transfusionsanamnese insgesamt ca. 500.000 Erstspendewillige für Vollblutspenden neu gewonnen werden. In der Bundesrepublik Deutschland sind derzeit ca. 2,2 Mio. Spender aktiv. Das heißt, dass knapp ein Viertel dieser Spender ersetzt werden müssen.

Die Gesamtzahl der zur dauerhaften Kompensation eines Spenderverlustes von 4% Dauerspender benötigten zusätzlichen Erstspender kann überschlagsweise ermittelt werden: Ca. drei Viertel der Erstspendewilligen sind als Spender geeignet. Von diesen leisten nur ca. 1/3 eine Zweitspende (hier unterstellt, sie werden Dauerspender). Danach werden (3:4:3=) ein Viertel der Erstspendewilligen zu Dauerspendern. Daraus folgt, dass für einen rückgestellten Dauerspender 4 Erstspendewillige geworben werden müssen. Bei 163.039 fehlenden Vollblutspenden, die von 81.520 Dauerspendern geleistet wurden, müssen zur dauerhaften Kompensation insgesamt über 326.000 neue zusätzliche Erstspendewillige geworben werden.

In dieser Modellrechnung sind beispielsweise die nur temporären Rückstellungen mit einer Spende im gleichen Jahr mangels Zahlenmaterial nicht berücksichtigt. Ebenso fließt nicht die ggf. differente Häufigkeit der Spendefrequenz der Spender der StKB ein. Allerdings sind auch andere, die Zahlen ungünstig beeinflussende Faktoren nicht eingerechnet, wie z. B.:

- "Alte" Mehrfachspender bei den DRK BSD spenden durchschnittlich mehr als 2-mal pro Jahr.
- Transfusionsempfänger spenden mehr (und damit häufiger?) als Spender, die keine Transfusion erhalten haben (Studie Institut für Transfusionsmedizin Münster, DRK BSD West).
- Motivierte Spender, die selbst in der Vergangenheit auf Transfusionen angewiesen waren, gewinnen häufig aufgrund ihrer persönlichen Erfahrungen Neuspender aus dem Verwandten- und Freundeskreis. Wenn diese Art Werbung

wegfiele, wäre ein weiterer derzeit nicht quantifizierbarer Spenderverlust zu erwarten.

- Neugewonnene Dauerspender spenden weniger als 2-mal pro Jahr (Erhebung DRK BSD West).

Es handelt sich daher um eine konservative Berechnung.

b) Apherese-Thrombozytenkonzentrate

Ausgehend davon, dass Thrombapheresemehrfachspender durchschnittlich 12-mal pro Jahr geschätzt 1,5 Thrombapheresen (Kombination aus Einzel-, Doppel-, selten Dreifachapheresen) spenden, wurden die im Jahr 2003 abgegebenen 206.680 Apheresekonzentrate von 11.482 Spendern gewonnen. Bei einer Rückstellung von 4% dieser Spender (459 Spender) fehlen $459 \times 1,5 \times 12$, d. h.

8.262 Apherese-Thrombozytenkonzentrate

Unter Zugrundlegung der bei Vollblutspenden beschriebenen Berechnung sind rechnerisch über 1.800 neue Spender zu gewinnen. Der Aufwand zur Kompensation ist jedoch erheblich höher als bei Vollblutspenden, da durch den außerordentlichen Polymorphismus des HLA-Systems ein Vielfaches von 1.800 Spendern gewonnen und typisiert werden muss, um die "ausgefallenen HLA-Muster" zu ersetzen.

c) Gepoolte Thrombozytenkonzentrate

Da die Zahl der abgegebenen gepoolten Thrombozytenkonzentrate auch noch bei Ausfall von 4% der Spenden herzustellen wäre, werden hier keine Auswirkungen resultieren.

d) GFP/Plasma zur industriellen Weiterverarbeitung

Inwieweit der Plasmabedarf nicht mehr gedeckt werden kann, ist aufgrund der strenger gewordenen Indikationsstellung für GFP und dem sinkenden Bedarf der Industrie an Plasma schwer einzuschätzen. Gravierende Versorgungslücken werden bei GFP jedoch nicht erwartet, zumal der Anteil des aus Vollblut hergestellten GFP gesteigert werden kann und dafür bei Bedarf wegen einer Transfusionsanamnese rückgestellte Dauerspender z. T. als Plasmapheresespender für Plasma zur Fraktionierung gewonnen werden könnten. Dem steht allerdings im Moment die Tendenz zur Schließung von industriellen Plasmapheresezentren in Deutschland entgegen.

Anlage (H): Bisher getroffene Maßnahmen zur Verhinderung der Verbreitung von vCJK und anderen humanen TSEs über Arzneimittel einschließlich Blutprodukte (Auswahl)

- Juli 1990 Die Empfehlungen aus VK zur Vermeidung von BSE-Infektionen durch Arzneimittel wurden an die Behörden der Bundesländer mit der Bitte um Veranlassung in eigener Zuständigkeit gegeben.
- Aug. 1990 Einleitung von Stufenplanverfahren (Stufe I) durch Bundesgesundheitsamt und Paul-Ehrlich-Institut. Aufforderung an die Unternehmer, die für die Beurteilung der Qualität und der Unbedenklichkeit erforderlichen Informationen für die von Schaf und Rind stammenden Arzneimittel zu übermitteln.
- Juli 1991 Einleitung der Stufe II des BGA-Stufenplanverfahrens, Bekanntmachung von konkret erforderlichen Risikoabwehrmaßnahmen. Diese umfassen z. B. die Auswahl der Spendertiere und der verwendeten Organe sowie Maßnahmen, um einen etwa nicht anderweitig ausschließbaren Erregergehalt im Ausgangsmaterial bei der Herstellung von Arzneimitteln zu entfernen (abzureichern).
- Sept. 1991 Bekanntmachung der "Empfehlungen zur Minderung des Infektionsrisikos durch Zoonoseerreger und sonstige Erreger von Tierinfektionen bei der Herstellung von Arzneimitteln (Zoonosen-Empfehlungen)" durch den Bundesminister für Gesundheit. Diese Empfehlungen enthalten einen Abschnitt zur Vermeidung des Risikos einer Übertragung von BSE bzw. Scrapie.
- Dez. 1991 Verabschiedung des EU-Leitfadens: "Guidelines for minimizing the risk of transmission of agents causing spongiform encephalopathies via medicinal products" (TSE-Leitfaden: II/3298/91). Der Leitfaden betrifft vor allem Materialien von Rind, er wird in der gesamten EU bei der Beurteilung von Arzneimitteln angewendet.

Febr. 1994 Bekanntmachung der "Sicherheitsanforderungen an Arzneimittel aus Körperbestandteilen von Rind, Schaf oder Ziege zur Vermeidung des Risikos einer Übertragung von BSE bzw. Scrapie" durch das BGA.

Mit dieser Bekanntmachung wurde ein Konzept zur quantitativen Einschätzung des Risikos vorgestellt, dass die Anwendung eines Arzneimittels eine BSE-Infektion überträgt. Dabei wurden sechs Faktoren berücksichtigt:

1. Herkunft und Haltung der Tiere
2. Art der verwendeten Körperbestandteile
3. Eingesetzte Verfahren zur Entfernung oder Inaktivierung von BSE-Erregern
4. Gesamtmenge an tierischem Ausgangsmaterial zur Produktion einer Tagesdosis
5. Anzahl an Tagesdosen pro Jahr bei einer typischen Therapie entsprechend der Indikation für das Arzneimittel
6. Applikationsart

Für jeden dieser Parameter wurde eine in Richtung auf höhere Sicherheit weisende Skala erstellt, auf der die einzelnen Plätze durch Nummern gekennzeichnet sind, die den Exponenten der Zehnerpotenzen an höherer Sicherheit gegenüber dem "worst case" entsprechen. Alle Arzneimittel waren auf den sechs Skalen den jeweils für sie zutreffenden Plätzen zuzuordnen. Die Summe der sechs Skalenplätze = Exponenten musste mindestens 20 betragen, weil das (wie an einem Eichexperiment gezeigt wurde) bedeutet, dass das Risiko einer Arzneimittel-induzierten BSE-Infektion dann unter 1:1 Million und Jahr liegt, nämlich dem "normalen" CJK-Risiko.

Einige Firmen haben aufgrund dieses "20-Punkte-Schemas" ihre Arzneimittelherstellung sicherer gemacht, andere mussten auf ihre Arzneimittel verzichten.

Juni 1994 Bekanntmachung über die "Registrierung, Zulassung und Nachzulassung von Arzneimitteln" (Sicherheitsanforderungen an Arzneimittel aus bestimmten Körperbestandteilen oder -produkten von Rind, Schaf und Ziege zur Vermeidung des Risikos einer Übertragung von BSE bzw. Scrapie); "Aufruf Nr. 1 zum Einreichen von wissenschaftlichem Erkenntnismaterial" durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

- März 1996 Veröffentlichung der AMG-TSE-Verordnung (BAnz. Nr. 63, S. 3817 f): Diese Verordnung schließt Stoffe, Zubereitung aus Stoffen oder Gegenstände, die von in UK oder Portugal getöteten Rindern stammen, bei der Herstellung von Arzneimitteln aus. Außerdem wird "Risikomaterial" (Schädel/ Gehirn, Augen, Mandel, Rückenmark; nicht Unterkiefer und Zungenbein) von über 12 Monate alten Rindern, Schafen oder Ziegen ausgeschlossen. Einige Produkte (Talg, Gelatine, Aminosäuren, Peptide, Kollagen) können unter bestimmten Bedingungen aus den "Risikoländern" stammen.
- Die überarbeiteten Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie) regeln den Ausschluss von der Blutspende von Personen, die Hypophysenhormone humanen Ursprunges oder Dura mater- oder Cornea-Transplantate erhalten haben, oder in deren Familie CJK aufgetreten ist. Des Weiteren sollen Empfänger von Seren tierischen Ursprungs und von Blutkomponenten für 6 Monate nicht Blut spenden.
- Febr. 1998 Empfehlung des Ausschusses für Fertigarzneimittel (CPMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), Blutprodukte zurückzurufen, sollte sich herausstellen, dass einer der Spender, dessen Spende zum Ausgangsmaterial beigetragen hatte, später an der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJK) erkrankt ist. Wegen des Risikos, dass dadurch insbesondere bei Arzneimitteln, die Albumin als Stabilisator enthalten, Versorgungsengpässe auftreten können, wird empfohlen, kein Albumin aus Ländern zu verwenden, in denen eine Reihe von vCJK-Fällen aufgetreten ist. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gibt daraufhin keine Chargen mehr frei, bei deren Herstellung Blutplasma aus UK benutzt wurde.
- Juli 1998 Inkrafttreten des Transfusionsgesetzes (vom 06. Juli 1998): Angabe des Herkunftslandes bei Arzneimitteln aus humanem Blutplasma zur Fraktionierung in der Packungsbeilage (Änderung des Arzneimittelgesetzes); gesetzliche Verankerung des Arbeitskreises Blut als Beratungsgremium, der 1. regelmäßig den Wissenstand zur Frage einer Übertragung u. a. von vCJK durch Blut verfolgt und 2. entsprechende Stellungnahmen erarbeitet.

- Sept. 1999 Verabschiedung der Richtlinie 1999/82/EG vom 09.09.1999 (Abl. 243 vom 15.09.1999, S. 7), ergänzt 75/318/EWG: Spezielle Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung spongiformer Enzephalopathien tierischen Ursprungs. Die Richtlinie ergibt die Verbindlichkeit des im April 1999 überarbeiteten "TSE-Leitfadens" CPMP/BWP/1230/98: "Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy via medicinal products". Betrifft europäische Zulassungsverfahren.
- Es muss nachgewiesen werden, dass Arzneimittel sowie Ausgangs- und Zusatzstoffe kein TSE-Risiko tragen. Die Beurteilung erfolgt insbesondere nach (1) Herkunft der Tiere, (2) Art der verwendeten Organe, (3) Kapazität des Herstellungsprozesses zur Inaktivierung/Entfernung des TSE-Erregers. Die Leitlinie schließt alle Tierarten, welche sich auf natürlichem Weg mit TSE infizieren, ein.
- Die Anwendung des überarbeiteten "TSE-Leitfadens CPMP/BWP/1230/98" erfolgt ab 01.07.2000 bei Neuanträgen. Der Nachweis der Übereinstimmung mit dem TSE-Leitfaden ist bis 01.03.2001 für alle Arzneimittel zu bringen.
- Dez. 1999 Resolution AP-CSP (99)5:
Eingang des "TSE-Leitfadens" in die Europäische Pharmakopöe
Resolution AP-CSP (99)4:
Einrichtung des Zertifizierungssystems bei der EDQM auf die Konformitätsprüfung mit der Monographie "Produkte mit dem Risiko der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie" ("TSE-Zertifizierung"). Die Hersteller können Produkte im Rahmen dieses Zertifizierungssystems begutachten lassen. Inhaltlich entspricht die Begutachtung dem Leitfaden CPMP/BWP/12308/98.
- Juli 2000 Bekanntmachung der überarbeiteten Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Die Kriterien für einen Ausschluss von der Blutspende werden u. a. ausgedehnt auf Personen, die an der neuen Variante der CJK leiden bzw. in deren Familie diese Krankheit aufgetreten ist sowie auf Empfänger von Xenotransplantaten.

- Sept. 2000 Bescheid zur Einführung der Leukozytendepletion von zellulären Blutprodukten, u. a. zur Minimierung des theoretischen Risikos einer vCJK-Übertragung durch Blut. (Bekanntmachung des PEI vom 18. August 2000 über die Ergebnisse des Stufenplanverfahrens zur Einführung der Leukozytendepletion von zellulären Blutprodukten zur Transfusion (Bundesanzeiger Nr. 174 vom 14.09.2000)).
- Nov. 2000 Bekanntmachung des PEI vom 03. November 2000 (BAnz. Nr. 30, S. 2146) zur Umsetzung der Richtlinie 1999/82/EG. Aufforderung an die Hersteller, Unterlagen einzureichen, welche die Konformität mit dem aktualisierten TSE-Leitfaden belegen.
- Nov. 2000 Empfehlung des AK Blut zum Ausschluss von Blutspendern, die sich mindestens ein halbes Jahr zwischen 1980 und 1996 in Großbritannien aufgehalten haben.
- Dez. 2000 Bekanntgabe des Ausschlusses von Spenden aus Ländern, in denen mehrere Fälle von vCJK auftreten (Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des PEI vom 29. Dezember 2000 über die Zulassung und Registrierung von Humanarzneimitteln sowie über die Sicherheit verkehrsfähiger Humanarzneimittel, Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II hier: Humanarzneimittel, die unter Verwendung von Blut, Gewebe, Körpersekret oder Körperflüssigkeit vom Menschen hergestellt werden, zur Veröffentlichung beim Bundesanzeiger).
- Jan. 2001 Anhörung zur beabsichtigten Maßnahme des Ausschlusses von Personen als Spender, die sich mindestens ein halbes Jahr zwischen 1980 und 1996 in Großbritannien aufgehalten haben (Bekanntmachung des PEI und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 10. Januar 2001 über die Zulassung und Registrierung von Humanarzneimitteln sowie über die Sicherheit verkehrsfähiger Humanarzneimittel; Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II hier: Ergänzung der Maßnahme im Bescheid vom 29. Dezember 2000 für Humanarzneimittel, die unter Verwendung von Blut, Gewebe, Körpersekret oder Körperflüssigkeit vom Menschen hergestellt werden (BAnz Nr. 21, S. 1422).
- Jan. 2001 Entscheidung der Kommission vom 27. Dezember 2000 zur Änderung der Entscheidung 2000/418/EG zur Regelung der Verwendung von bestimmtem Tiermaterial angesichts des Risikos der Übertragung von TSE-Erregern (Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, L 1/21, 04.01.2001).

- März 2001 Gemeinsamer Standpunkt (EG) Nr. 8/2001 vom Rat festgelegt am 12. Februar 2001 im Hinblick auf den Erlass der Verordnung (EG) Nr. .../2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom ... mit Vorschriften zur Verhütung, Kontrolle und Tilgung bestimmter transmissibler spongiformer Enzephalopathien (Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, C 88/1, 19.03.2001).
- Mai 2001 Verordnung (EG) Nr. 999/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2001 mit Vorschriften zur Verhütung, Kontrolle und Tilgung bestimmter transmissibler spongiformer Enzephalopathien (Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, L 147/1, 31.05.2001).
- Mai 2001 Verordnung zum Verbot der Verwendung bestimmter Stoffe zur Vermeidung des Risikos der Übertragung transmissibler spongiformer Enzephalopathien durch Arzneimittel (Arzneimittel-TSE-Verordnung) vom 09. Mai 2001 (Bundesgesetzblatt Jahrgang 2001 Teil 1 Nr. 21, ausgegeben zu Bonn am 14.05.2001).
- Okt. 2001 Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human – und Tierarzneimittel (EMEA/410/01 Rev. 1 – Mai 2001) verabschiedet durch den Ausschuss für Arzneispezialitäten (CPMP) und den Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) (Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, C 286/4, 12.10.2001).
- April 2002 Die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) – Epidemiologie, Erkennung, Diagnostik und Prävention unter besonderer Berücksichtigung der Risikominimierung einer iatrogenen Übertragung durch Medizinprodukte, insbesondere chirurgische Instrumente – Abschlussbericht der Task Force vCJK zu diesem Thema (Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 45:376-394, 2002)
- Juni 2003 Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: BSE und die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK): Merkblatt für Ärztinnen und Ärzte "Hygienische Aspekte" (<http://www.bundesaerztekammer.de>)
- Juni 2003 Verordnung (EG) Nr. 1139/2003 der Kommission vom 27. Juni 2003 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 999/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates in Bezug auf Überwachungsprogramme und spezifiziertes Risikomaterial (Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, L 160/22, 28.06.2003).

- Jan. 2004 Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human – und Tierarzneimittel (EMEA/410/01 Rev. 2 – Oktober 2003) angenommen vom Ausschuss für Arzneispezialitäten (CPMP) und den Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) (Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, C 24/6, 28.01.2004). Diese Leitlinien gelten ab 01.07.2004.
- März 2004 Dauerausschluss von Blutspendern wegen der Gefahr der Übertragung einer TSE, nach Dura mater Transplantation, nach Behandlung mit humanen Hypophysenhormonen, bei familiären TSE-Erkrankungen (Richtlinie 2004/33/EG der Kommission vom 22. März 2004 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich bestimmter technischer Anforderungen für Blut und Blutbestandteile (Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, L 91/25, vom 30.03.2004)).
- Juni 2004 Revision des Leitfadens der EMEA (CHMP Position statement on Creutzfeldt-Jakob Disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products (EMEA/CPMP/BWP/2879/02/rev 1))
- Aug. 2004 Gemeinsamer Bescheid des BfArM und des PEI vom 13. Juli 2004 zur Änderung des gemeinsamen Bescheides vom 29.12.2000 betr. Ausschluss von Personen mit Aufenthalt im Vereinigten Königreich wegen des Risikos der Übertragung von vCJK durch Blutkomponenten (BAnz Nr. 151, S. 18081, 13.08.2004).
- Okt. 2004 Leitfaden der EMEA zur Untersuchung der Wirksamkeit der Herstellungsschritte von Plasmaprodukten (CHMP Guideline on the investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to vCJD risk (EMEA/CPMP/BWP/5136/03)).
- Okt. 2004 Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln (Abwehr von Arzneimittelrisiken – Anhörung zu einer Maßnahme zur Risikovorwarnung über die Zulassung und Registrierung von zellulären Blutprodukten und gefrorenem Frischplasma, Stufe II) vom 29. September 2004 (BAnz Nr. 204, S. 22405, 27.10.2004).

März 2005 Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln (Abwehr von Arzneimittelrisiken – Bescheid vom 07. Februar 2005 betreffend Vollblut, zelluläre Blutkomponenten (ausgenommen Nabelschnurblut) und Plasma zur Transfusion: Ausschluss von Spendern, bei denen nach dem 01. Januar 1980 im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland eine oder mehrere Operationen und/oder Transfusionen durchgeführt wurden, sowie Aufnahme eines Hinweises in der Fach- und Gebrauchsinformation unter Nebenwirkung. (BAanz Nr. 55, S. 4195, 19.03.2005).

Anlage (I): Literatur

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Risk analysis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission by blood and blood products. Report 2000; 1-21

AFSSAPS, Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jacob par produits de santé et par les tissus et fluides d'origine humaine, actualisation des données du rapport du groupe ad hoc de décembre 2000 rapport de février 2004. (<http://agmed.sante.gouv.fr/html/13/13000.htm>).

Alpérovitch A, Zerr I, Pocchiari M, Mitrova E, de Pedro Cuesta J, Hegyi I, Collins S, Kretschmar HA, van Duijn C, Will RG. Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1999; 353: 1673-1674

Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM, Woolhouse ME, Watt CJ, Udy HJ, MaWhinney S, Dunstan SP, Southwood TR, Wilesmith JW, Ryan JB, Hoinville LJ, Hillerton JE, Austin AR, Wells GA. Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature* 1996; 382 (6594): 779-788

Andreoletti O, Berthon P, Marc D, Sarradin P, Grosclaude J, van Keulen L, Schelcher F, Elsen JM, Lantier F. Early accumulation of PrP^(Sc) in gut-associated lymphoid and nervous tissues of susceptible sheep from a Romanov flock with natural scrapie. *J Gen Virol* 2000; 81(Pt 12): 3115-3126

Andreoletti O, Berthon P, Levavasseur E, Marc D, Lantier F, Monks E, Elsen JM, Schelcher F. Phenotyping of protein-prion (PrP^{Sc})-accumulating cells in lymphoid and neural tissues of naturally scrapie-affected sheep by double-labeling immunohistochemistry. *J Histochem Cytochem* 2002; 50(10): 1357-1370

Arbeitskreis Blut. Aktuelle Empfehlungen zur autologen Hämotherapie (Votum 32). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2005; 48: 700-702

Arbeitskreis Blut. Vorgehenesweise bei Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) im Zusammenhang mit Blut, Plasma und Blutprodukten (Votum 33). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2006; 49: 396-398

Benestad SL, Sarradin P, Thu B, Schonheit J, Tranulis MA, Bratberg, B. Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98. *Vet Rec* 2003; 153: 202-208

Bertram J, Mielke M, Beekes M, Lemmer K, Baier M, Pauli G (2004): Inaktivierung und Entfernung von Prionen bei der Aufbereitung von Medizinprodukten - Ein Beitrag zur Prüfung und Deklaration geeigneter Verfahren. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2004; 47: 36-40

Biacabe AG, Laplanche JL, Ryder L, Baron, T. Distinct molecular phenotypes in bovine prion diseases. *EMBO reports* 2004; 5: 110-114

Bieschke J, Giese A, Schulz-Schaeffer W, Zerr I, Poser S, Eigen M, Kretzschmar H. Ultrasensitive detection of pathological prion protein aggregates by dual-color scanning for intensely fluorescent targets. PNAS 2000; 97: 5468-5473

Blood Safety in the European Community: An Initiative for Optimal Use, Conference Proceedings, W. Schramm (ed.), European Commission, Strasbourg 2000

Bradley: Experimental transmission of bovine spongiform encephalopathy. In: Court L; Dodet B (eds.) Transmissible subacute spongiform encephalopathies: prion diseases. Elsevier, Paris 1996; 51-56

Brandel JP, Preece M, Brown P, Croes E, Laplanche JL, Agid Y, Will R, Alperovitch A. Distribution of codon 129 genotype in human growth hormone-treated CJD patients in France and the UK. Lancet 2003; 362: 128-130

Brown P. Donor pool size and the risk of blood-borne Creutzfeldt-Jakob disease. Transfusion 1998; 38: 312-315

Brown P, Cervenakova L, McShane LM, Barber P, Rubenstein R, and Drohan WN. Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. Transfusion 1999; 39: 1169-1178

Brown P, Cervenakova L, and Diringer H. Blood infectivity and the prospects for a diagnostic screening test in Creutzfeldt-Jakob disease. J. Lab Clin Med 2001; 137:5-13

Bruce ME. Strain Typing Studies of Scrapie and BSE. In: Baker HF and Ridley RM (eds.) Totowa, New Jersey: Humana Press Inc 1996; 223-236

Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConenell I, Drummond D, Suttie A, McCardle L, Chree A, Hope J, Birkett C, Cousens S, Fraser H, Bostock CJ. Transmissions to mice indicate that the 'new variant' CJD is caused by BSE agent. Nature 1997; 389: 498-501

Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW. Detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity in extraneural tissues. Lancet 2001; 358(9277): 208-209

Bruce ME, Boyle A, Cousens S, McConnell I, Foster J, Goldmann W, Fraser H. Strain characterization of natural sheep scrapie and comparison with BSE. J Gen Virol 2002; 83, 695-704

Bundesärztekammer. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 2., überarbeitete Auflage, Deutscher Ärzteverlag, 2001

Bundesärztekammer und Paul-Ehrlich-Institut. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes (Novelle 2005), BAnz 209a, 5. November 2005

Buschmann A, Groschup MH. Highly bovine spongiform encephalopathy-sensitive transgenic mice confirm the essential restriction of infectivity to the nervous system in clinically diseased cattle. *J Infect Dis* 2005; 192: 934-942

Cai K, Miller JLC, Stenland CJ, Gilligan KJ, Hartwell RC, Terry JC, Evans-Storms RB, Rubenstein R, Petteway SR, Lee DC. Solvent-dependent precipitation of prion protein. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1579: 28-35

Capraro L, Nuutinen L, Myllyla G. Transfusion thresholds in common elective surgical procedures in Finland. *Vox Sang* 2000; 78: 96-100

Casalone C, Zanusso G, Acutis P, Ferrari S, Cappucci S, Tagliavini F, Monaco S, Caramelli M. Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: Molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *PNAS* 2004; 101: 3065-3070

Castilla J, Saa P, Hetz C, Soto C. In vitro generation of infectious scrapie prions. *Cell* 2005; 121: 195-206

Cervenakova L, Yakovleva O, McKenzie C, Kolchinsky S, McShane L, Drohan WN, Brown P. Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vCJD and GSS strains of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 2003; 43: 1687-1694

Chadeau-Hyam M, Alperovitch A. Risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease in France. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 46-52

Clarke P, Ghani AC. Projections of the future course of the primary vCJD epidemic in the UK: inclusion of subclinical infection and the possibility of wider genetic susceptibility. *J R Soc Interface* 2005; 2(2): 19-31

Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variations and the aetiology of the 'new variant' CJD. *Nature* 1996; 383: 685-690

Collinge J. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1999; 354: 317-323

Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components (Recommendation No. R (95) 15) Council of Europe Publishing, Strasbourg, wird jährlich aktualisiert

De Bosschere H, Roels S, Vanopdenbosch E. Atypical case of bovine spongiform encephalopathy in an East-Flemish cow in Belgium. *J Appl Res Vet Med* 2004; 2: 1-3

Dietz K, Raddatz G, Wallis J, Müller N, Zerr I, Lefèvre H, Duerr HP, Seifried E, Löwer J. How much would the exclusion of transfusion recipients from donating blood reduce the spread of vCJD?, 2006 (zur Veröffentlichung eingereicht)

Diringer H. Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1996; 347: 1332-1333

DNV Consulting, 2003 Risk Assessment of vCJD Infectivity in Blood. http://www.dnv.com/binaries/AppII_tcm4-74416.pdf

EMA/410/01 Rev. 2: Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products, (Adopted by CPMP/CVMP October 2003), <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

EMA/410/01 Rev. 3: Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products, (Released for consultation June 2004), <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

European Commission; Directorate C7 – Risk assessment (SCENIHR/003/05). Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR): Opinion on the Safety of human-derived Products with regard to Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (Adopted by the SCENIHR during the 7th plenary meeting of 28-29 September 2005)

Editorial team. New case of transfusion-associated vCJD in the United Kingdom. *Eurosurveillance* weekly 2006; 11(2)

Foster PR. Assessment of the potential of plasma fractionation processes to remove causative agents of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfus Med* 1999; 9(1): 3-14

Foster PR, Welch AG, McLean C, Griffin BD, Hardy JC, Bartley A, MacDonald S, Bailey AC. Studies on the removal of abnormal prion protein by processes used in the manufacture of human plasma products. *Vox Sang* 2000; 78: 86-95

Foster PR, Griffin BD, Bienek C, McIntosh RV, MacGregor IR, Somerville RA, Steele PJ, Reichl HE. Distribution of a bovine spongiform encephalopathy-derived agent over ion-exchange chromatography used in the preparation of concentrates of fibrinogen and factor VIII. *Vox Sang* 2004a; 86: 92-99

Foster, P.R. Removal of TSE agents from blood products. *Vox Sang* 2004b; 87 (suppl. 2): S7-S10

Fraser H, Bruce ME, Chree A, McConnell I, Wells GA. Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice. *J Gen Virol* 1992; 73(8): 1891-1897

Frey L, Messmer K. Blood replacement in elective surgery: results of the Sanguis Study. *Infusionsther. Transfusionsmed.* 1993; 20 Suppl 2: 12-15

Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Hagenaars TJ, Anderson RM. Estimation of the number of people incubating variant CJD. *Lancet* 1998; 352(9137): 1353-1354

Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000; 406(6796): 583-4

Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Updated projections of future vCJD deaths in the UK. *BMC Infectious Diseases* 2003; 3: 4

Glock B, Winter M, Rennhofer SO, Brunholzl E, Troscher D, Reisacher RB, Mayr WR. Transcript level of erythroid differentiation-related factor, a candidate surrogate marker for transmissible spongiform encephalopathy diseases in blood, shows a broad range of variation in healthy individuals. *Transfusion* 2003; 43: 1706-1710

Green AJ, Thompson EJ, Stewart GE, Zeidler M, McKenzie JM, Macleod M-A, Ironside JW, Will RG, Knight RS. Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 744-748

Gregori L., McCombie, N., Palmer D., Birch, P., O Sowemino-Coker S., Giulive A., Rohwer R.G. Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood. *Lancet* 2004a; 264: 529-531

Gregori L, Maring J. A., MacAuley C., Dunston B., Rentsch M., Kempf C., Rohwer R. G. Partitioning of TSE infectivity during ethanol fractionation of human plasma. *Biologicals* 2004b; 32: 1-10

Gretzschel A, Buschmann A, Eiden M, Ziegler U, Lühken G, Erhardt G, Groschup MH. Strain typing of german transmissible spongiform encephalopathies field cases in small ruminants by biochemical methods. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2005; 52(2): 55-63

Harney MS, Ghani AC, Donnelly CA, Walsh RM, Walsh M, Howley R, Brett F, Farrell M. vCJD risk in the Republic of Ireland. *BMC Infect Dis.* 2003; 26; 3(1): 28

Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group.* *N Engl J Med* 1999; 340: 409-417

Herzog, C, Salès, N., Etchegaray N., Charbonnier A., Freire S., Dormont D., Deslys, J-P., Lasmésaz, C.I. Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection. *Lancet* 2004; 363: 422-427

Hill AF, Desbruslais M, Joiner Sidle KS, Gowland I, Collinge J, Doey LJ, Lantos P. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997; 389: 448-450, 526

Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, Jackson G, Rossor MN, Thomas DJ, Frosh A, Tollef N, Bell JE, Spencer M, King A, Al-Saarj S, Ironside JW, Lantos PL, Collinge J. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999; 353: 183-189

Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Penney M, Ritchie D, Ironside JW. Accumulation of prion protein in tonsil and appendix: review of tissue samples. *BMJ* 2002; 325(7365): 633-634

Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Ritchie D, Penney M, Hegazy D, Ironside JW. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004; 203(3): 733-739

Hsich G, Kenney K, Gibbs Jr. CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996; 335: 924-30

Hunter N, Foster J, Chong A, McCutcheon S, Parnham D, Eaton S, MacKenzie C, Houston F. Transmission of prion diseases by blood transfusion. *J Gen* 2002; 83: 2897-2905

Ironside JW, McCardle L, Horsburgh A, Lim Z, Head MW. Pathological diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *APMIS* 2002; 110: 79-87

Ironside JW, Head MW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood and blood products. *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl 4): 64-69.

Jacobi C, Arlt S, Reiber H, Westner I, Kretzschmar HA, Poser S, Zerr I. Immunoglobulins and virus-specific antibodies in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 185-190

Kretzschmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, Tateishi J. Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 913-920

Kretzschmar HA. Die Pathologie und Genetik der Prionkrankheiten beim Menschen. In: Hörnlimann B, Riesner D, Kretzschmar H (hrsg.), *Prionen und Prionkrankheiten*. Berlin/New York: de Gruyter, 2001; 207-224

Lasmézas CI, Deslys JP, Demaimay R, Adjou KT, Lamoury F, Dormont D, Robain O, Ironside J, Hauw JJ. BSE transmission to macaques. *Nature* 1996; 381: 743-744

Lasmézas CI, Fournier JG, Nouvel V, Boe H, Marce D, Lamoury F, Kopp N, Hauw JJ, Ironside J, Bruce M, Dormont D, Deslys JP. Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agents to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease: implications for human health. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4142-4147

Lee DC, Stenland CJ, Hartwell RC, Ford EK, Cai K, Miller JL, Gilligan KJ, Rubenstein R, Fournel M, Petteway SR Jr. Monitoring plasma processing steps with a sensitive Western blot assay for the detection of the prion protein. *J Virol Methods* 2000; 84(1): 77-89

Lee, DC., Stenland CJ, Miller JCL., Cai K., Ford E., Gilligan KJ., Hartwell RC., Terry JC., Rubenstein R., Fournel M., Petteway SR. A direct relationship between partitioning of the pathogenic prion protein and transmissible spongiform encephalopathy infectivity during the purification of plasma proteins. *Transfusion* 2001, 41: 449-455

Lemmer K, Mielke M, Pauli G, Beekes M. Decontamination of surgical instruments from prion proteins: in vitro studies on the detachment, destabilization and degradation of PrP^{Sc} bound to steel surfaces. *J Gen Virol*. 2004; 85(Pt 12): 3805-3816

Levy SR, Chiappa KH, Burke CJ, Young RR. Early evolution and incidence of electroencephalographic abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurophysiol* 1986; 3: 1-21

Lezmi S, Martin S, Simon S, Comoy E, Bencsik A, Deslys J P, Grassi J, Jeffrey M, Baron T. Comparative molecular analysis of the abnormal prion protein in field scrapie cases and experimental bovine spongiform encephalopathy in sheep by use of Western blotting and immunohistochemical methods. *J Virol* 2004; 78: 3654-3662

Llewelyn CA, Hewitt PA, Knight RSG, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417-421

Löwer J. Die Risikoeinschätzung einer Übertragung von Prionkrankheiten durch Blut, Augenhornhaut und Hirnhaut. Hoernlimann B, Riesner D Kretschmar H. 440-455. 30-6-2001. Walter de Gruyter Berlin - New York. Prionen und Prionkrankheiten. 30-6-2001. Report

Lynch TJ, Weinstein MJ, Tankersley DL, Fratantoni JC, and Finlayson JS. Considerations of pool size in the manufacture of plasma derivatives. *Transfusion* 1996; 36: 770-775

McBride PA, Schulz-Schaeffer WJ, Donaldson M, Bruce M, Diringer H, Kretschmar HA, Beekes M. Early spread of scrapie from the gastrointestinal tract to the central nervous system involves autonomic fibers of the splanchnic and vagus nerves. *J Virol* 2001; 75(19): 9320-9327

Meissner B, Köhler K, Körtner K, Bartl M, Jastrow U, Mollenhauer B, Schröter A, Finkenstaedt M, Windl O, Poser S, Kretschmar HA, Zerr I. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology* 2004; 63: 450-456

Miele G, Manson J, Clinton M. A novel erythroid-specific marker of transmissible spongiform encephalopathies. *Nat Med* 2001; 7: 361-364

Morrison JC, Sumrall DD, and Chevalier SP. The effect of provider education on blood utilization practices. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1240-1245

Nonno R, Esposito E, Vaccari G, Conte M, Marcon S, Di Bari M, Ligios C, Di Guardo G, Agrimi U. Molecular analysis of cases of Italian sheep scrapie and comparison with cases of bovine spongiform encephalopathy (BSE) and experimental BSE in sheep. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4127-4133

Notari S, Capellari S, Giese A, Westner I, Baruzzi A, Ghetti B, Gambetti P, Kretschmar HA, Parchi P. Effects of different experimental conditions on the PrP^{Sc} core generated by protease digestion: Implications for strain typing and molecular classification of CJD. *J Biol Chem* 2004; 279: 16797-16804

Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretschmar HA. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224-233

Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW: Preclinical vCJD after blood transfusion in PRPN codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 264: 527-529

Reichl, H. E., Forster P. R., Welch A. G., Li, Q., MacGregor, I. R., Somerville R., A., Fernie, K., Steele P., J., Taylor, D. M. Studies on the removal of a bovine spongiform encephalopathy-derived agent by process used in the manufacture of human immunoglobulin. *Vox Sang* 2002; 83: 1497-1500

Ricketts MN, Brown P. Transmissible spongiform encephalopathy update and implications for blood safety. *Clin Lab Med* 2003; 23: 129-137

Robert Koch-Institut und Paul-Ehrlich-Institut. Bericht der Arbeitsgruppe Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK vom August 2001

Saborio GP, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature* 2001; 411: 810-813

Safar JG, Geschwind MD, Deering C, Didorenko S, Sattavat M, Sanchez H, Serban A, Vey M, Baron H, Giles K, Miller BL, Dearmond SJ, Prusiner SB. Diagnosis of human prion disease. *PNAS* 2005; 102: 3501-3506

Schreuder BE, van Keulen LJ, Vromans ME, Langeveld JP, Smits MA. Tonsillar biopsy and PrP^{Sc} detection in the preclinical diagnosis of scrapie. *Vet Rec* 1998; 142 (21): 564-568

Schulz-Schaeffer WJ, Tschoke S, Kranefuss N, Droese W, Hause-Reitner D, Giese A, Groschup MH, Kretzschmar HA. The paraffin-embedded tissue blot detects PrP^(Sc) early in the incubation time in prion diseases. *Am J Pathol* 2000; 156: 51-56

Scott MR, Will R, Ironside J, Nguyen HO, Tremblay P, DeArmond SJ, Prusiner SB. Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 15137-15142

Soto C. Diagnosing prion diseases: needs, challenges and hopes. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 809-819

Stack MJ, Chaplin MJ, Clark J. Differentiation of prion protein glycoforms from naturally occurring sheep scrapie, sheep-passaged scrapie strains (CH1641 and SSBP1), bovine spongiform encephalopathy (BSE) cases and Romney and Cheviot breed sheep experimentally inoculated with BSE using two monoclonal antibodies. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002; 104: 279-286

Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretzschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 702-708

Stenland, CJ, Lee DC, Brown, P., Petteway SR, Rubenstein R. Partitioning of human and sheep forms of the pathogenic prion protein during the purification of therapeutic proteins from human plasma. *Transfusion* 2002; 42: 1497-1500

Task Force vCJK. Abschlussbericht: Die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK). Epidemiologie, Erkennung, Diagnostik und Prävention unter besonderer Berücksichtigung der Risikominimierung einer iatrogenen Übertragung durch Medizinprodukte, insbesondere chirurgische Instrumente. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2002; 45: 376-394

Tateishi J, Kitamoto T, Ishikawa G, Manabe S. Removal of causative agent of Creutzfeldt-Jacob disease (CJD) through membrane filtration method. Membrane 1993; 18: 357-362

Tateishi J., Kitamoto T., Mohri S., Satoh, S., Satoh T., Sherpherd A., MacNaughton M.R. Scrapie removal using Plaonva[®] virus removal filters. Biologicals 2001; 29: 17-25

The Sanguis Study Group. Use of blood products for elective surgery in 43 European Hospitals. Transf Med 1994; 4: 251-268

Thuring CM, Erkens JH, Jacobs JG, Bossers A, van Keulen LJ, Garssen GJ, van Zijderveld FG, Ryder SJ, Groschup MH, Sweeney T, Langeveld JP. Discrimination between scrapie and bovine spongiform encephalopathy in sheep by molecular size, immunoreactivity, and glycoprofile of prion protein. J Clin Microbiol 2004; 42, 972-980

Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, Meissner B, C. N, Kretzschmar HA, Knauth M, Zerr I. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. Brain 2005; 128: 2026-2033.

UK Health Protection Agency, Press Release 09.02.2006
(www.who.int/csr/don/2006_02_08/en/index.html)

Van Holten R.W., Autenrieth S.M. Evaluation of depth filtration to remove prion challenge from an immune globulin preparation. Vox Sang 2003; 85: 20-24

Vey M., Baron H., Weimer, T., Gröner, A. Purity of spiking agent affects partitioning of prions in plasma protein purification. Biologicals 2002; 30: 187-196

Wadsworth JD, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslais M, Luthert PJ, Collinge J. Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. Lancet 2001; 358(9277): 171-180

Wells GA, Scott AC, Johnsonn CT, Gunning RF, Hancock RD, Jeffrey M, Dawson M, Bradley R. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. Vet Rec 1987; 121(18): 419-420

Wells GA, Hawkins SA, Green RB, Austin AR, Dexter I, Spencer YI, Chaplin MJ, Stack MJ, Dawson M. Preliminary observations on the pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): an update. Vet Rec 1998; 142(5), 103-106

WHO. Global Surveillance, Diagnosis and Therapy of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies: Report of a WHO Consultation 1998

WHO. The Revision of the Variant Creutzfeldt-Jakob (vCJK) Case Definition. Report of a WHO Consultation 2001

Wilesmith JW, Ryan JB, Atkinson MJ. Bovine spongiform encephalopathy: studies on the epidemiological origin. *Vet Rec* 1991; 128(9): 199-203

Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-925

Will RG, Knight RS, Zeidler M, Stewart G, Ironside JW, Cousens SN, Smith PG. Reporting of suspect new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1997; 349: 847

Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, Mackenzie J, Estibeiro K, Green AJ, Knight RS. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575-582

Will RG. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull* 2003; 66: 255-265

Yakolewa O., Janiak, A., McKenzie C., McShane, L., Brown, P., Cervenakowa L. Effect of protease treatment in variant Creutzfeldt-Jakob disease mice. *Transfusion* 2004; 44: 1700-1705

Zerr I, Bodemer M, Otto M, Poser S, Windl O, Kretzschmar HA, Gefeller O, Weber T. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by two-dimensional gel electrophoresis of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1996; 348: 846-849

Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, Windl O, Kretzschmar HA, Weber T. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1998; 43: 32-40

Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RSG, Bernheimer H, Cardone F, Delasnerie-Lauprêtre N, Cuadrado Corrales N, Ladogana A, Fletcher A, Bodemer M, Awan T, Ruiz Bremón A, Budka H, Laplanche JL, Will RG, Poser S. Analysis of EEG and C5F 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55: 811-815

Zerr I, Poser S. Clinical diagnosis and differential diagnosis of CJD and vCJD. With special emphasis on laboratory tests. *APMIS* 2002; 110: 88-98

Informationen im Internet

Bundesministerium für Gesundheit:
<http://www.bmg.bund.de>

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz:
<http://www.verbraucherministerium.de>

Institut de veille sanitaire, Frankreich (u. a. Anzahl von vCJK-Fällen):
<http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm>

Monthly creutzfeldt jakob disease statistics:
<http://www.dh.gov.uk>

Nationales Referenzzentrum für die Surveillance humaner spongiformer Enzephalopathien, Göttingen
<http://www.cjd-goettingen.de>

Nationales Referenzzentrum für die Surveillance humaner spongiformer Enzephalopathien, München
<http://www.znp-muenchen.de>

Paul-Ehrlich-Institut:
<http://www.pei.de>

Robert Koch-Institut:
<http://www.rki.de>

Stellungnahmen des Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices der Europäischen Kommission:
http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/scmp/scmp_en.htm

Stellungnahmen des Scientific Steering Committee der Europäischen Kommission:
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html

The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit (VK):
<http://www.cjd.ed.ac.uk>

Weltgesundheitsorganisation (WHO):
http://www.who.int/topics/creutzfeldtjakob_syndrome/en/

Anlage (J): Glossar

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé; französische Arzneimittelbehörde
A-TK	durch Apherese gewonnenes Thrombozytenkonzentrat
BSD	Blutspendedienste
BSE	Bovine spongiforme Enzephalopathie; degenerative neurologische Erkrankung beim Rind, die durch Prionen ausgelöst wird
CDI	"conformation-dependent immunoassay"; Test zum Nachweis von PrP ^{Sc}
CJK	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit; TSE-Erkrankung des Menschen; durch Medikamente übertragbar (iatrogen) oder sporadisch auftretend
Codon	Abfolge von drei Nukleotiden eines Gens, die eine bestimmte Aminosäure eines Proteins festlegen
Cornea	Hornhaut des Auges
DNA	Desoxynukleinsäure (Material des Genoms (Chromosomen))
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
Dura mater	äußere straffe Hüllhaut des Zentralnervensystems
EDF	Erythroider Differenzierungsfaktor; möglicher Surrogatmarker für TSE
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	"fresh frozen plasma"; Plasma zur Transfusion
GBR	"geographisches BSE-Risiko": Einstufung von Ländern in eine von vier Risikoklassen (GBR I – IV) durch den Wissenschaftlichen Lenkungsausschuss der Europäischen Kommission
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker; TSE-Erkrankung des Menschen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
heterozygot	verschiedene Kopien (Allele) eines Gens im doppelten (diploiden) Chromosomensatz eines Individuums
HIV	humanes Immundefizienz Virus (Erreger von AIDS)
homozygot	gleiche Kopien (Allele) eines Gens im doppelten (diploiden) Chromosomensatz eines Individuums
IE	infektiöse Einheit
i.v.	intravenös
i.z.	intrazerebral
Kuru	TSE beim Menschen; durch Kannibalismus (Verzehr von Verstorbenen) ausgelöst

M	Methionin
PMCA	"protein misfolding cyclic amplification"; Verfahren zur Vervielfältigung von PrP ^{Sc} im Reagenzglas
Prion	infektiöses Protein, das TSE-Erkrankungen auslöst
PrP	Prion-Protein
PrP^c	zelluläre, nicht pathogene Form des Prion-Proteins (c=cellular)
PrP^{Sc}	pathogene Form des Prion-Proteins (Sc=Scrapie)
QP	Quarantäne-Plasma
RNA	Ribonukleinsäure; u.a.: exprimierter Zustand eines Gens
SCMPMD	"Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices"; Wissenschaftlicher Ausschuss für Arzneimittel und Medizinprodukte der Europäischen Kommission
Scrapie	TSE-Erkrankung des Schafes
SD-P	mit Solvent/Detergens behandeltes Plasma
SRM	spezifizierte Risikomaterialien; Materialien des Rindes, in denen der BSE-Erreger in hohen Konzentrationen nachweisbar ist (u. a. Hirn, Rückenmark)
SSC	"Scientific Steering Committee"; Wissenschaftlicher Lenkungsausschuss der Europäischen Kommission
StKB	Staatlich-Kommunale Blutspendedienste
TK	Thrombozytenkonzentrat
TSE	Transmissible (übertragbare) spongiforme Enzephalopathie; Oberbegriff für von Prionen ausgelöste neurologische Erkrankungen
V	Valin
vCJK	Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit; 1996 erstmals beschriebene TSE bei Menschen, die durch den BSE-Erreger ausgelöst wurde
VB-TK	aus Vollblut hergestelltes Thrombozytenkonzentrat
VK	Vereinigtes Königreich (Großbritannien, Nordirland)
Xeno-transplantat	von einem artfremden Spender stammendes Organ oder Gewebe als Transplantat (z. B. Spender: Schwein; Empfänger: Mensch)