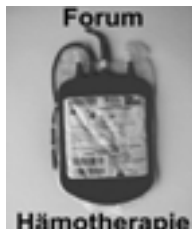


Sicherheit von Blutprodukten

Teil 1 – Infektionssicherheit



Dr. Franz Weinauer



Organisation der Manuskripte: Abteilung für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Universität Würzburg (Professor Dr. Markus Böck).

Mehrfach ist in den letzten Jahren durch so genannte „Skandale“ die Sicherheit in der Transfusion von Blutprodukten in Frage gestellt worden. Dabei ist nachweislich die Transfusion von Blut oder die Gabe von Medikamenten, die aus Plasma hergestellt werden, bezüglich der Gefahr der Übertragung viraler Erkrankungen so sicher wie nie zuvor. Die Diskrepanz ist nur mit der veränderten Wahrnehmung der Risiken in der Öffentlichkeit zu erklären.

Weitere Risiken, die wesentlich häufiger vorkommen als die sehr öffentlichkeitswirksamen HIV-Infektionen, sind Verwechslungen von Blutprodukten bei der Transfusion und sonstige Anwendungsfehler. Dazu kommen noch spezifische Risiken bei der Anwendung einzelner Produkte wie zum Beispiel allergische Reaktionen bzw. Antikörperbildung gegen bestimmte Bestandteile des transfundierten Blutprodukts (Antikörper gegen Erythrozytenantigene, Gerinnungsfaktoren, Leukozytenantigene, Sterilisationsprodukte). Diese Risiken werden in der Februar-Ausgabe des Bayerischen Ärzteblattes besprochen.

Der folgende Artikel soll einen Überblick über die tatsächlichen Infektionsrisiken geben und damit eine rationale Risikoabwägung der Anwendung der Blutprodukte ermöglichen.

Risikogruppen

Besonders in den achtziger Jahren wurde die rasante Ausbreitung der Immunschwächeerkrankung AIDS mit Bluttransfusionen in Verbindung gebracht. Tatsächlich sind jedoch weit über 90 % der Fälle nicht durch Blut (Erythrozytenkonzentrate), sondern durch Plasmaderivate (Faktor VIII und andere Poolpräparate) verursacht worden. Bei der Einschätzung des Risikos muss also zwischen den einzelnen Produkten (Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat, Plasma bzw. Plasmaderivate unterschieden werden (in Frage kommende Produkte siehe Tabelle 1).

Je nach Blutprodukt muss neben den geläufigen Infektionsrisiken (HIV-Infektion oder Hepatitis B bzw. Hepatitis C, Zytomegalie-

Virus) an weitere Infektionserreger gedacht werden wie zum Beispiel Hepatitis-A-Virus, Parvovirus B19, humanes T-lymphotropes Virus. Weiterhin kommen Viren in Frage, die äußerst selten bzw. nur für bestimmte Patienten eine Gefährdung darstellen (siehe Tabelle 2).

Daneben kommen noch Erreger in Frage, die bei der Anwendung von Produkten übertragen werden können, die nicht menschlichen Ursprungs sind (zum Beispiel bei porcinen Faktor VIII-Konzentraten mit dem Risiko der Übertragung des Schweine-Parvovirus, PPV).

Bis vor kurzem wurde das Risiko, durch eine Bluttransfusion eine schwere bakterielle Infektion – möglicherweise mit letalem Ausgang – zu erwerben, kaum wahrgenommen. Erst Ende der neunziger Jahre wurde in mehreren Veröffentlichungen auf die große Bedeutung bakterieller Infektionen bei der Bluttransfusion hingewiesen.

Nach einer Umfrage des Arbeitskreises Blut im Jahre 1999 betrug die durchschnittliche bakterielle Kontaminationsrate von Blutkomponenten in Deutschland 0,19 %. Dies be-

deutet natürlich nicht, dass diese initial festgestellte Verkeimung auch zu einer Schädigung des Patienten führt, aber je nach Menge und Art der Keime und nach den Lager- und Transportbedingungen der Blutprodukte (Erythrozyten, Thrombozyten) ist ein schwerwiegender Zwischenfall bei Transfusion dieser Produkte möglich.

Das Risiko eines solchen Ereignisses liegt dabei wesentlich höher als bei den vielbeachteten viralen Infektionen. Folgende Zahlen aus dem Robert Koch Institut (RKI) geben einen groben Anhaltspunkt für die Häufigkeit bakteriell bedingter Zwischenfälle nach Transfusion in Deutschland:

- 1:10 000 bakterielle Infektion,
- 1:20 000 transfusionsassoziierte Sepsis,
- 1:400 000 lebensbedrohliche Komplikation,
- 1:600 000 tödlicher Zwischenfall durch transfusionsbedingte Sepsis/Toxinschock.

Die Bedeutung bakteriell bedingter schwerer Transfusionszwischenfälle wird durch große nationale Studien in den USA (BaCon Studie) und in Frankreich (Bacthem Studie) belegt. Diese Studien sind so angelegt, dass sie vor allem die große Dunkelziffer nicht gemeldeter Fälle („under-reporting“) aufzeigen.

Bei der BaCon Studie wurden für den Zeitraum 1998 bis 2000 34 transfusionsbedingte Bakteriämien und neun Todesfälle berichtet.

Tabelle 1: Blutprodukte und Plasmaderivate

I. Produkte aus Einzelspenden	
EK (Erythrozytenkonzentrat)	
TK (Thrombozytenkonzentrat)	
Stammzellpräparat	
GFP (gefrorenes Frischplasma)	6 Monate Quarantänelagerung
II. Gepoolte Blutplättchenprodukte	
aus TRP (trombozytenreichem Plasma)	
aus BC (buffycoat)	
III. Produkte aus Plasma-Pools	
GFP	s. d. (solvent detergent)-Inaktivierung
Albumin	
Gerinnungspräparate	F VII, F VIII, vWF, F IX/PPSB, F XI, F XII
Fibrinkleber	(Fibrinogen, Faktor XIII, Fibronectin, Thrombin, Aprotinin)
Inhibitoren	AT III, Protein C und S, Alpha-1-Proteinaseinhibitor, C1 Esterasehemmer
Immunglobuline	
Fibrinolytika	Urokinase
Interferone	Alpha-, Beta-, Gamma-Interferon

Das Risiko einer transfusionsbedingten Bakteriämie lag für

Erythrozytenkonzentrate bei 0,21/1 Million Einheiten,

bei gepoolten Thrombozytenkonzentraten bei 10,64/1 Million Einheiten

und bei Einzel-Thrombozytenkonzentraten bei 9,98/1 Million Einheiten.

M.A. Blajchman (Kanada) gibt die Häufigkeit bakteriell bedingter septischer Zwischenfälle mit,

ca. 1:50 000 bei Thrombozytenkonzentraten und

ca. 1:500 000 bei Erythrozytenkonzentraten an.

Der Grund für die unterschiedlich hohen Risiken liegt in den unterschiedlichen Lager-temperaturen der beiden Produkte:

Erythrozyten werden bei + 4 °C (± 2 °C), Thrombozyten bei + 22 °C (± 2 °C) gelagert, mit den entsprechend „günstigeren“ Wachstumsbedingungen für eventuell vorhandene Keime.

Dagegen lag das Risiko, durch ein Erythrozytenkonzentrat eine HIV-Infektion zu erwerben, selbst vor dem Zeitraum der PCR-Testung bei ca. 1:1 Millionen bis 1:3 Millionen, bei Hepatitis B 1:50 000 bis 100 000 und bei Hepatitis C ebenfalls ca. 1:100 000.

Da seit 1. April 1999 als zusätzliche Untersuchung die HCV-PCR (Polymerase Kettenreaktion) vorgeschrieben ist, liegt das Restrisiko, trotz negativer Testung durch Blutprodukte infiziert zu werden, in Deutschland bei über 1:10 Millionen.

Als weitere Zusatzuntersuchung gegen Viren wird ebenfalls seit 1. April 1999 von vielen Blutspendediensten die Pool-PCR-Methode auch gegen Hepatitis B und HIV eingesetzt.

Eine Übersicht über das Infektionsrisiko bei Einzelspenden (Vollblutspenden) ohne die neu eingeführte PCR-Testung und ohne Einsatz von Inaktivierungsmaßnahmen zeigt Tabelle 3.

Bei dem ebenfalls aus Einzelspenden gewonnenen Blutplasma ist durch die so genannte Quarantänelagerung (frisch entnommenes Plasma darf frühestens nach sechs Monaten und nach erfolgter Wiedertestung des Spenders mit negativem Resultat freigegeben werden) die Ausgabe eines infektiösen Produkts sehr unwahrscheinlich. Durch die wiederholte Testung nach sechs Monaten ist die dia-

Tabelle 2: Transfusionsrelevante Erreger

Erreger	Genom	Hülle	Max. Virämie-Titer ID/ml Serum	Bemerkung	Autor
HIV	RNA	ja	4,5 x 10 ⁴ ≤ 1,1 x 10 ⁵	RNA Kopien/ml (1,8 x 10 ³) HIV Virionen/ml Plasma	Kerkhofen et al 1994 (8) Piatak et al 1993
HBV	DNA	ja	10 ⁸		Bournof T. 1992 (9)
HCV	RNA	ja	2 x 10 ³ – 1 x 10 ⁸ 1 x 10 ⁵	RNA Genom RNA Genom	Brillanti et al 1991 (7) Numate et al 1993 (10)
HAV	RNA	nein	10 ⁵		Cohen IL et al 1989 (6)
B19	DNA	nein	10 ¹¹ 2,4 x 10 ⁴ – 5 x 10 ¹⁰	Partikel/ml Serum c. viraler DNA	Pattison 1991 (12) McOmish 1993 (13)
Papovavirus		nein			
Echovirus		nein			
Coxsackie		nein			
EBV	DNA	ja			Alfieri C. et al 1996 (17)
HTLV I/II	DNA	ja			
CMV (HHV5)	DNA	ja		vorwiegend zellgebunden	Britt W. J. 1996 (20)
HHV 6	DNA	ja			
HHV 7	DNA	ja			
HHV 8	DNA	ja			Kühn J. E. 2000 (50)
West Nil Virus					Brand J. 2002
TTV	DNA	nein			
Bakterien					
Pilze					
Protozoen					
Prionen					

Tabelle 3: Infektionsrisiko bei Einzelspenden (ohne Inaktivierungsmaßnahmen)

Virus	Seroprävalenz in % nach Rabenau	Restrisiko EIA Testung ohne PCR	Land	Autor
HIV	0,005 – 0,1	1:1,5 Mill. 1:493 000 1:1 Mill.	D USA D	Leitlinien 1996 Schreiber G. B. 1996 D. Glück et al 1997
HBV		1:100 000 1:34 000 ≤ 1:50 000	D USA D	Leitlinien 1995 Schreiber G. B. 1996 D. Glück et al 1997
HCV	0,2 – 0,4	1:150 000 1:103 000	D USA	Leitlinien 1996 Schreiber G. B. 1996
HAV	> 40			
B19	15 – 30	1:33 000 – 1:50 000	F	Lefrere et al 1996
VZV	> 90			A. Schmidt 1998
CMV	≈ 50			
HTLV	< 0,001	1:641 000	USA	Schreiber G. B. 1996
EBV	> 80			
Bakterien		EK: 1:2273 (0,044 %) TK (Pool): ≤1:188 – 1:1428 (0,07 % – 0,534 %)	Kanada	Blajchman M. A. 1994 Högmann CF 1994
Prionen				

gnostische Lücke, die in der zeitverzögerten Bildung von Antikörpern nach Infektion besteht, nahezu ausgeschlossen. Dass jedoch auch damit keine (bezahlbare) 100%ige Sicherheit zu erreichen ist, zeigt ein Fall aus dem Jahr 1998, bei dem nach Gabe von quarantänegelagerten Frischplasmen, die in einem privaten Plasmapherese-Institut in

Deutschland (ohne PCR-Testung der Spender) hergestellt wurden, sechs Empfänger mit Hepatitis C infiziert wurden.

Eine Reihe von Maßnahmen in der Spenderauswahl und in der Blutentnahme sollen die Wahrscheinlichkeit solcher Zwischenfälle verringern (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Maßnahmen zur Erhöhung der Infektionssicherheit von Blutprodukten

Standardisierung der Arbeitsvorgänge (SOP, QC) Validierung und wiederholte Revalidierung der Gesamtmaßnahmen	
Einzelmaßnahmen	
Spenderauswahl	Befragung, Ausschluss von Risikogruppen, Klinische Untersuchung, Selbstausschluss, Look Back, Verwurf der ersten 15 ml Blut bei Punktion
Serologische Labortests	Anti-HIV 1/2, HBs-Ag, anti-HCV, GPT (ALT) optional: anti-HBc
PCR	HCV optional: HIV, HBV
Quarantäne	FFP 6 Monate, Source-Plasma 2 Monate
Leukozytendepletion	
Kombination von Virusinaktivierungsmaßnahmen	siehe Liste
Qualitätskontrolle (QC) Hersteller: Anwender:	Bewertung der virusreduzierenden Wirkung: Virusreduktionsfaktor nach Paul-Ehrlich-Institut Transfusionskommission und Meldepflicht nach dem Transfusionsgesetz

Tabelle 5: Schritte zur Virusinaktivierung

1. In Plasmaprodukten

Thermische Inaktivierung:

- in wässrigem Milieu (Pasteurisierung)
- Inaktivierung durch trockene Erhitzung
- Dampfbehandlung

Kaltsterilisation mit Beta-Propiolacton und gleichzeitiger UV-Bestrahlung

Solvent/Detergent – Behandlung zum Beispiel TNBP/Tween 80

Alkoholische Fällung (Cohnfraktionierung)

Lyophilisation

Immunoaffinitätsreinigung

Proteinreinigungsschritte (zum Beispiel Affinitätschromatographie, Nanofiltration, Ammoniumsulfatpräzipitation)

UV/Methylenblau

Nanofiltration (wirksam auch gegen BSE)

2. In zellulären Produkten (EK, Thrombozytenkonzentrat)

Photometrische Inaktivierung aller DNA-RNA-haltigen Zellen (Viren, Bakterien, Protozoen und Leukozyten) zum Beispiel Psoralene S 59,8-Mop

Tabelle 6: Angabe von Gesamtreduktionsfaktoren (in Plasmapools)

Gesamt-reduktion	HIV	(HCV) BVDV	(HBV) HSV1	(HAV) Polio	B19	Hersteller
IX Berinin HS [®]	2 ≥ 2,8	≥ 11,9	≥ 16,2	≥ 13,8		Armour
AT III Kybernin HS [®]	≥ 18,2	≥ 14,1	≥ 12,7	≥ 18,2	k. A.	
Human Albumin 5 %	≥ 19,5	≥ 12,4	≥ 13,9	≥ 12,3		
AT III Alpha [®]	≥ 11,7	≥ 8,1	≥ 8,1	≥ 6,0 (SU 40)		Grifols
F VIII Profilate [®]	≥ 10,5	≥ 8,4	PRV BNV ≥ 7,6 ≥ 19	HAV Polio ≥ 5,8 ≥ 9,2	3,5	
F VIII Octanate [®]	≥ 11,9	≥ 13,4	≥ 12,8	≥ 12,6	k. A.	Octapharma
Ig Polyglobulin [®] 5 %	≥ 22,8	≥ 11,5	≥ 17,9	≥ 8,3		Bayer
F VIII Hemofil [®]	≥ 16,4	FSMEV ≥ 18,5	PRV ≥ 12,8	ERV HAV ≥ 11,5 ≥ 5,8	k. A.	Baxter/ Immuno
AT III	≥ 13,3	FSMEV ≥ 10,3	PRV ≥ 14,6	ERV HAV ≥ 13 ≥ 5,4	k. A.	
Albumin	≥ 17,0	FSMEV ≥ 15,4	PRV ≥ 14,6	ERV HAV ≥ 12,6 ≥ 5,2	k. A.	Baxter/ Immuno

k. A. = keine Angaben

Zusätzlich besteht bei Plasmaprodukten, die aus Pools (Mischung von großen Mengen an Plasma) hergestellt sind, der Vorteil, dass durch so genannte Virusinaktivierungsschritte (Abreicherung von infektiösem Virusmaterial durch Anwendung von Hitze und/oder chemischen Mitteln) möglicherweise bei der Testung nicht entdeckte umhüllte Viren zu einem hohen Maße abgetötet werden (bis zu acht bis zehn Abreicherungsfaktoren – siehe Tabelle 5 und 6). Die Tabelle 6 zeigt bei einigen ausgewählten Produkten verschiedener Hersteller die Effekte dieser Virusabreicherung.

Der entscheidende Nachteil dieser Pools ist, dass durch die große Spenderzahl pro Pool (oft mehrere tausend) nicht inaktivierbare und/oder zurzeit noch nicht bekannte Infektionsüberträger sehr schnell verbreitet werden könnten (wie es schon bei Beginn der HIV-Epidemie der Fall war).

Ein weiterer Nachteil all dieser Verfahren ist, dass so genannte nackte Viren (nicht umhüllte Viren) – wie das Hepatitis-A-Virus oder Parvovirus B19 – durch diese Maßnahmen nur unzureichend erfasst werden. Wenn kein ausreichender Titer an neutralisierenden Antikörpern vorhanden ist, kann es – wie in der Vergangenheit mehrfach geschehen – zur Infektion einer größeren Anzahl von Patienten kommen. Dies sind jedoch sehr seltene Ereignisse. So wurden zum Beispiel in den USA im Jahr 1998 bei ca. 15 Millionen Bluttransfusionen nur sechs Fälle von Hepatitis A gemeldet.

Andererseits sind aus dem gleichen Land bei der Anwendung von IgG-Immunglobulinpräparaten (1995) 112 HCV-Infektionen bekannt geworden. Eine Übersicht publizierter Fälle zeigt Tabelle 7.

Als theoretische Gefahr bei der Anwendung von Blutprodukten ist auch die nicht ausschließbare Übertragung von Prionen – den Erregern der Variante der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (vCJD) – zu erwähnen. Diese Erkrankungen wurden bisher beim Menschen noch nie nachweislich durch Blut oder Blutprodukte übertragen. Die bekanntesten Übertragungen der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung durch die Gabe von aus menschlichem Hirngewebe gewonnenen Medikamenten bzw. Hirnhaut-Transplantaten ist nicht auf vCJD übertragbar. Veröffentlichungen aus jüngster Zeit haben aber die grundsätzliche Möglichkeit der Übertragung von Prionen über Blut und Blutkomponenten im Tiermodell (Schaf) belegt (vorläufige Daten schließen sogar die Übertragung durch zellfreie Produkte nicht mehr aus).

Tabelle 7: Veröffentlichte Fälle von Virusübertragung durch Plasmaproducte (nach 1990)

Präparat	Infektion/Virus	Anzahl inf. Pers.	Land	Kommentar	Jahr	Autor
PPSB	HIV	11			1990	Rabenau (19)
F VIII	HAV	80	Belgien, D		1991	Rabenau (19)
F VIII	B19				1992	Rabenau (42)
F VIII	HAV		Italien		1992	Manucci P. M. (29)
GFP	HIV	2	D	Pooling vor EIA	1993	Simm M. (24)
PPSB	HBV	>30			1994	Rabenau (19)
IgG (IGIV)	HCV	112	USA	FDA Statistik ¹⁾	1995	Yu MW (39)
F VIII	HAV	9	Südafrika		1995	Kedda MA (20)
F VIII	HAV	29	Irland		1995	Johnson (26)
F VIII	B19		GB		1996	Ragni MV
					1996	Lee TT
F VIII	HAV	4	USA		1998	Soucie (48)
F IX	HAV	2	USA		1998	Soucie (48)
CHNH	HGV		Italien		1998	De Filippi F. (49)
F VIII	HAV	6	D		1999	Chudy M. (26)

¹⁾In 111 Fällen war das Produkt einer Firma betroffen, das vom Markt genommen wurde.

Zusammenfassung

Die Gabe von Blut und Blutprodukten ist nicht risikolos, aber verglichen mit anderen (alltäglichen) Lebensrisiken oder medizinischen Eingriffen sehr risikoarm. Der Aufwand, um dieses Risiko bezüglich viraler Infektionen weiter zu minimieren, ist enorm. Es kostet zum Beispiel die zusätzlich zur HIV-Antikörpertestung von den meisten Blutspendediensten bereits freiwillig durchgeführte HIV-PCR-(Pool-)Testung ca. 20 Millionen Euro pro verhindertem HIV-Fall. Dabei liegt das Restrisiko, durch eine Bluttransfusion HIV infiziert zu werden, auch ohne PCR-Testung in Deutschland bei nur noch

ca. 1:2 Millionen. Mit dieser Testung bei ca. 1:12 Millionen.

Eine rationale Kosten-Nutzen-Abwägung zeigt, dass bei den derzeitigen Kosten eine weitere Testausweitung nicht sinnvoll erscheint. (Nach einer Modellrechnung einer niederländischen Arbeitsgruppe würde selbst die zurzeit noch extrem teure Durchführung einer Einzel-PCR das Risiko in Europa nicht auf Null senken, sondern auf ca. vier HCV- und 0,03 HIV-Fälle pro zehn Millionen Erythrozytentransfusionen).

Würden wir einen entsprechenden Aufwand für ähnlich geringe Risiken auch in anderen

medizinischen oder sonstigen Bereichen betreiben, wäre unser Gesundheitswesen schon heute nicht mehr finanzierbar.

Wir haben mit der Testung unseres Blutes gegen virale Infektionsmarker sicher einen Punkt erreicht, bei dem andere Risiken – wie zum Beispiel bakterielle Infektionen der Produkte, das Verwechslungsrisiko von Blutprodukten bei der Herstellung oder bei der Anwendung und immunologische Reaktionen (zum Beispiel die transfusionsinduzierte akute Lungeninsuffizienz, TRALI) – größere Aufmerksamkeit und einen größeren Anteil an unseren finanziellen Aufwendungen verdienen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Blut und Blutprodukte bezüglich der Übertragung viraler Infektionen sicherer sind denn je. Einer erhöhten Aufmerksamkeit bedürfen Maßnahmen zur Vermeidung der bakteriellen Verkeimung von Erythrozyten und Thrombozyten bei den Herstellern sowie die Erkennung von transfusionsbedingten bakteriellen Infektionen in der Klinik.

Von größter Bedeutung für die Sicherheit der Transfusion ist die gesicherte und streng gestellte Indikation und vor allem eine gute Logistik und Qualitätskontrolle bei der Herstellung und Anwendung von Blutprodukten.

Literatur beim Verfasser.

*Anschrift des Verfassers:
Dr. Franz Weinauer, Ärztlicher Direktor
BSD/BRK, Institut Nürnberg, Heimerich-
straße 57, Haus 35, Klinikum Nord,
90419 Nürnberg*

ANZEIGE:



DGfAN

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR AKUPUNKTUR UND NEURALTHERAPIE e. V.

Komplexe praxisorientierte Ausbildung in unseren Kursen

Akupunktur

mit Examen und Diplom für Grund- und Vollausbildung.

In 1 Jahr zum A-Diplom – In 3 Jahren zum B-Diplom

Kursort: Aparthotel Wurzbach/Thür.

Kursleitung: Dr. med. Reinhart Wagner

Geschäftsstelle · Mühlweg 11 · 07368 Ebersdorf/Thür. · Tel. (03 66 51) 5 50 75 · Fax 5 50 74
e-mail: DGfAN@t-online.de · Internet: <http://www.dgfan.de>

Neuer Kurszyklus
Kurs 01/02 – 20. bis 23.02.03

Fordern Sie unser Kursangebot an: