

Bluttransfusion in Zeiten von BSE und CJD



Dr. Georg Wittmann



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

Erkrankungen durch BSE-artige Erreger sind seit langem bekannt (Tabelle 1). Anfang 1985 tauchte eine neue mysteriöse Erkrankung bei Kühen in Großbritannien auf. Schreckhaftigkeit, Verhaltensstörungen und Ataxie wurden beobachtet. Es fanden sich Erscheinungen ähnlich einer Erkrankung bei Schafen – Scrapie. Schwammartige spongiforme Läsionen, Vermehrung der Gliazellen und Neuronenverlust kennzeichnen diese „Bovine Spongiforme Enzephalopathie“ (BSE). Die Zahl der an BSE erkrankten Rinder beträgt nunmehr mehr als 187 000. Seit dem Jahr 2000 sind auch Fälle in Deutschland bekannt, insgesamt zurzeit 245, das am meisten betroffene Bundesland ist mit 94 Fällen Bayern (Tabelle 2). Im Jahre 1996 wurden in Großbritannien erste Fälle einer neuen Variante der Creutzfeld-Jacob Erkrankung (vCJD) beschrieben, die in Zusammenhang mit den gehäuften BSE-Erkrankungsfällen gebracht wurde. Das Bundesgesundheitsministerium stellte am 16. Oktober 2001 den Bericht der Arbeitsgruppe „Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK (vCJD)“ des Arbeitskreises Blut am Robert-Koch-Institut vor. Aktuell liegen die kumulativen Erkrankungszahlen an vCJD bei 129 in Großbritannien, sechs in Frankreich, je einer in Irland, Italien, Kanada und USA. Im schlimmsten Fall ist in den nächsten 40 Jahren in Großbritannien mit 6000 Fällen und in Deutschland mit bis zu 600 Fällen von vCJD als Folge der Übertragung in der Nahrungskette von Tier zu Mensch zu rechnen. Die zusätzliche Gefahr der Übertragung von Mensch zu Mensch durch Transplantation von Organen und Transfusion von Blut und Blutprodukten wird bisher als gering, aber prinzipiell nicht ausgeschlossen, eingestuft.

Prion-Erkrankungen

Prion-Erkrankungen sind sowohl bei Tieren als auch bei Menschen auftretende übertragbare neurodegenerative Erkrankungen (Transmissible spongiforme Enzephalopathien, TSE). „Gesunde“ normale Prion-Proteine (PrP, PrP-cell, PrPc) sind offenbar hochkonservative Strukturproteine, die weitgehende Homologien zwischen den verschiedenen Spezies aufweisen. Übertragungen von

Spezies zu Spezies sind daher möglich. Beim Menschen wird PrP am kurzen Arm des Chromosom 20 durch das Prionprotein (PRNP) kodiert. Mutationen in diesem Gen können erbliche Prionkrankheiten verursachen. Der Polymorphismus des PRNP (zum Beispiel Codon129 für Methionin und Valin) kann das klinische und pathologische Erscheinungsbild der CJD beeinflussen und eventuell sogar die Empfänglichkeit eines Individuums für Prionkrankheiten bestimmen. Krankhafte Prion-Proteine (PrP-Scrapie, PrPsc) haben jedoch exakt die gleiche Aminosäuresequenz wie normale Prion-Proteine. Die Unterschiede liegen nicht in der Primärstruktur der Proteine, sondern in ihrer Konformation und ihrer Glykosylierung. PrPsc sind gegenüber Proteinase, die PrPc aufspalten können, resistent. Die monomeren PrPsc bilden Aggregate, die sich zu Amyloid orga-

nisieren, wobei mehrere verschiedene pathologische Konformationen (PrPsc1,2) möglich sind. Nach der Prionhypothese von Prusiner bildet dabei das PrPsc selbst das infektiöse Agens. Im so genannten Umfaltungmodell wandelt ein PrPsc-Molekül ein weiteres PrPc-Molekül autokatalytisch in ein PrPsc-Molekül um, wobei das PrPc-Molekül die Konformation des PrPsc annimmt. Im so genannten Nukleationsmodell bilden PrPsc-Moleküle Aggregate, an denen sich ähnlich einer Polymerisation PrPc anlagern und in PrPsc umwandeln. Überschreiten diese Aggregate eine bestimmte Größe, zerfallen sie in neue kleinere Untereinheiten, die ihrerseits Nukleationskerne bilden. Während die Übertragung zwischen verschiedenen Spezies längere Inkubationszeiten und geringe Infektionsraten aufweist (zum Beispiel Rind auf Mensch) gelingt die Verbreitung innerhalb einer Spezies leicht (zum Beispiel Schaf auf Schaf, Mensch auf Mensch).

Prion-Erkrankungen des Menschen

Sporadische und erbliche Formen der CJD sind relativ selten. Die sporadischen Formen (sCJD) treten weltweit mit einer Inzidenz von 0,5 bis 1 pro 1 Million Einwohner und Jahr auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt

Tabelle 1: Zeittafel

1732	Erstmalige Beschreibung von Scrapie bei Schafen
1920	Erstbeschreibung CJD – Hans Gerhard Creutzfeldt, Alfons Jakob
1957	Erstbeschreibung Kuru – Carlton Gajdusek
1974	Erstbeschreibung iatrogene CJD durch chirurgische Instrumente
1982	Prion-Hypothese – Stanley Prusiner
1985	Prionprotein-Gen (PrP-Gen) – Bruno Oesch
1986	Erste Fälle von BSE
1994	CJD-Meldepflicht
1996	Erstbeschreibung vCJD
2000	BSE in Deutschland
?	vCJD in Deutschland

Tabelle 2: Gemeldete BSE-Erkrankungsfälle (Stand: Mai 2003)

> 100 000	Großbritannien
> 1000	Irland
> 100	Frankreich, Portugal, Schweiz, Spanien, Deutschland, Belgien
> 10	Niederlande, Dänemark, Finnland, Slowakei
< 10	Dänemark, Japan, Polen, Tschechien, Slowenien, Österreich, Liechtenstein, Luxemburg, Griechenland, Israel

bei etwa 60 Jahren, Symptome sind Demenz und Myklonus, 80 % der Patienten versterben innerhalb eines Jahres. Etwa 10 bis 15 % der Patienten haben eine positive Familienanamnese. Verschiedene Mutationen sind beschrieben, beim Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) findet sich am häufigsten eine Mutation am Kodon 102. Von höherer Bedeutung sind die übertragbaren Formen der TSE beim Menschen.

Kuru ist eine im Fore-Volksstamm in Papua-Neuguinea verbreitete Erkrankung, die sich auf einen früher geübten kultisch bedingten Kannibalismus an verstorbenen Angehörigen gründet. Aufgrund der langen Inkubationszeit von bis zu etwa 40 Jahren treten hier noch weiterhin Neuerkrankungen auf, obwohl dieser kultische Kannibalismus weitgehend zurückgedrängt wurde.

Bei iatrogen übertragener CJD (iCJD) sind über 100 Fälle dokumentiert, in denen es zu einer Erkrankung nach Applikation von Wachstumshormonen kam, das aus menschlichen Leichen-Hypophysen gewonnen wurde. Ebenfalls sind mehr als 60 iCJD-Fälle nach Transplantation humaner Dura mater und nach Kornea-Transplantationen beschrieben. Ebenfalls sind Fälle durch neurochirurgische Instrumente oder wieder verwendbare intrazerebrale Elektroden beschrieben. Die beschriebenen Übertragungen deuten darauf hin, dass eine Gefahr vor allem bei direktem ZNS-Kontakt oder bei intramuskulärer Injektion nicht aber bei Transfusionen besteht (Tabelle 3).

Die neue variante Creutzfeld-Jacob-Erkrankung

Seit 1996 ist die vCJD als eigenständige klinische Entität beschrieben. Die Erkrankung betrifft hauptsächlich jüngere Erwachsene. Die ersten Anzeichen einer CJD sind eher unspezifisch: Abnahme der Leistungsfähigkeit, sozialer Rückzug, Gewichtsabnahme, Schlafstörungen sowie Anzeichen einer Depression. Innerhalb weniger Wochen verschlechtert sich der Allgemeinzustand. Ge-



Lagerschrank für Erythrozytenkonzentrate.

(Abteilung für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Würzburg)

dächtnisstörungen, Sprachstörungen und Störungen der Koordination und der Feinmotorik sind Anzeichen einer fortschreitenden CJD-Erkrankung. Wenige Wochen später entwickelt der Patient als weitere Symptome unwillkürliche Muskelzuckungen, Muskelsteifigkeit und Gehstörungen bis hin zur völligen Bettlägerigkeit. Der Tod tritt bei der sporadischen oder iatrogenen CJD häufig nach sechs bis acht Monaten ein, längere Verläufe sind aber beschrieben. Die neue Variante CJD führt nach ca. 14 Monaten zum Tode. Hier treten psychiatrische Auffälligkeiten als erste Zeichen auf, gefolgt von schmerzhaften Missempfindungen. Die sporadische CJD findet man normalerweise erst bei Patienten nach dem 60. Lebensjahr. Das Durchschnittsalter bei der neuen Variante CJD liegt hingegen bei 29 Jahren. Das Erkrankungsalter alleine reicht allerdings zur Unterscheidung der beiden Krankheiten nicht aus, da es eine breite Überlappung gibt: sCJD-Fälle treten auch bei unter 30-Jährigen auf, der bislang älteste vCJD-Erkrankungsfall war ein 74-jähriger Patient. Bisher sind alle Erkrankten am Kodon 129 des PrP-Gens homozygot für Methionin, weitere genetische Prädispositionen sind beschrieben. Ob auch Menschen mit einer anderen genetischen Ausstattung erkrank-

ken, und ob etwa dann längere Inkubationszeiten auftreten, ist noch unklar.

Die sichere Diagnose der CJD und die sichere Unterscheidung der neuen Variante CJD von der sporadischen CJD ist derzeit nur durch eine Gewebsuntersuchung des Gehirnes der Verstorbenen möglich. Histologisch ist das Bild durch Amyloid-Plaques gekennzeichnet. Die PrPsc finden sich dabei nicht nur im ZNS, sondern auch im lymphatischen Gewebe, vor allem Tonsillen, Appendix, Milz, Lymphknoten, B-Lymphozyten und Dendritischen Zellen. Bisher ist in Deutschland noch (!) kein Fall der vCJD beschrieben. Das Auftreten zehn bis zwölf Jahre nach Beginn der BSE-Krise, die typischen histopathologischen Veränderungen, Tierexperimente und das typische gleichartige Proteinmuster lassen es als gesichert erscheinen, dass es sich bei der vCJD um die menschliche durch die Nahrungskette übertragene Form von BSE handelt.

In Großbritannien wurde BSE bei ca. 183 000 Rindern diagnostiziert, Schätzungen gehen von einer Dunkelziffer bis zu über 750 000 Rindern aus. Der Erkrankungsgipfel wurde etwa 1992 erreicht. Insgesamt waren in

Tabelle 3: Prion-Erkrankungen des Menschen

Idiopathische sporadische Formen	klassische Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung (sCJD) sporadic fatal insomnia (SFI)
Hereditäre Formen	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) fatal familial insomnia (FFI)
Erworbenene Erkrankungen	iatrogene CJD (iCJD) Kuru (Neue) Variante der CJD (vCJD)

Tabelle 4: Gemeldete vCJD-Fälle (Stand: Mai 2003)

Großbritannien	129
Frankreich	6
Irland, Italien, Kanada, USA	je 1

Großbritannien bis zum Mai 2003 129 Todesfälle an vCJD gemeldet. Ausgehend von mathematischen Modellen, die eine Inkubationszeit zwischen 30 und 60 Jahren zugrundelegen, muss bis in das Jahr 2040 mit etwa 6000 CJD-Opfern in Großbritannien gerechnet werden. Überträgt man diese Vorgaben auf Deutschland, ergeben sich etwa 600 vCJD-Fälle. Diese Zahlen sind aber nur grobe Schätzungen anhand verschiedener mathematischer Modelle mit vielen unbekanntem Variablen und nicht gesichert (Tabelle 4).

Übertragbarkeit von vCJD durch Blutprodukte

Im Gegensatz zur klassischen Form der CJD muss man bei der vCJD von einem veränderten Infektionspotenzial ausgehen. Ausgehend von der Tatsache, dass B-Lymphozyten bei infizierten Mäusen PrPsc enthalten und dadurch die Infektiosität im Experiment bei peripherer Inokulation bedingt ist, haben mehrere Länder, so auch Deutschland, die universelle Leukozytendepletion von Blutprodukten eingeführt. Die Frage nach der Infektiosität von Blut und Blutprodukten wird einheitlich beurteilt, da je nach im Laborversuch verwendeter Tierspezies, TSE-Erreger und Infektionsweg widersprüchliche Ergebnisse möglich sind. Lediglich im Mausmodell und bei Schafen ist bisher eine Übertragung durch intravenöse Gabe von Blut gelungen. Die bisherigen Experimente legen den Verdacht nahe, dass eine sekundäre Infektion nach Überspringen der Speziesbarriere mit verkürzter Inkubationszeit abläuft und der Hauptteil der infektiösen Agentien sich in Leukozyten und Thrombozyten befindet. Neuere Ergebnisse zeigen das PrPc auch im Plasma gefunden werden kann. Die gängigen Aufbereitungstechniken für Plasma gewährleisten in Experimenten eine Abreicherung von PrPsc-Proteinen in der Größenordnung von zwei bis drei Logstufen. Die minimale infektiöse Dosis an vCJD kann nur aus Tierexperimenten für den Menschen grob abgeschätzt werden. 10 000 PrPsc-Moleküle könnten bei intrazerebraler Applikation zur Infektion genügen, für die intravenöse Gabe werden die Zahlen auf 100 000 und bei der Nahrungsaufnahme auf 1 000 000 000 Moleküle geschätzt.

Insbesondere aber ist keiner der 29 Empfänger an vCJD erkrankt, die Blutkomponenten erhielten, die von Personen gespendet wurden, die später an vCJD verstarben.

Vorsorgemaßnahmen

Schon seit Jahren werden anhand standardisierter Fragenkataloge in Deutschland Blutspender von der Spende ausgeschlossen, bei denen Hinweise auf ein familiäres oder iatrogenes Risiko für CJD besteht. Überdies wer-

den auch Spender, die sich während der Hochphase der BSE-Epidemie in Großbritannien oder in Irland längere Zeit aufgehalten haben, von der Spende ausgeschlossen. Seit Oktober 2001 ist die universelle Leukozytendepletion von Blut und Blutprodukten in Deutschland Standard. Die Einfuhr von Blutplasma aus Ländern mit mehreren vCJD-Fällen wurde mittlerweile untersagt.

Das Risiko, dass eine mit vCJD infizierte Person zur Blutspende zugelassen wird, ist zurzeit für Deutschland nicht zu berechnen und allenfalls theoretisch möglich.

Weitergehende diskutierte Vorsorgemaßnahmen wären, dass alle Empfänger von Bluttransfusionen oder Blutkomponenten von der Spende ausgeschlossen werden sollten. Dies würde zu Spendeverlusten in der Größenordnung von etwa 5 % und zu erheblichen Versorgungsschwierigkeiten in Deutschland führen. Um das Risiko einer Weitergabe von CJD weiter zu minimieren, wäre es folgerichtig und anhand der vorliegenden Daten konsequent, für die Versorgungssituation aber fatal, alle Spender von der Spende endgültig auszuschließen, bei denen operative Eingriffe durchgeführt wurden, da Spendeverluste in der Größenordnung von bis zu 30 % zu erwarten wären. Diese Beispiele sollen zeigen,

dass wohlgemeinte Maßnahmen zur nochmaligen Reduzierung eines zurzeit nur theoretischen Risikos der vCJD-Übertragung zu drastischen Folgen in der Versorgungssicherheit mit Blut und Blutprodukten führen können.

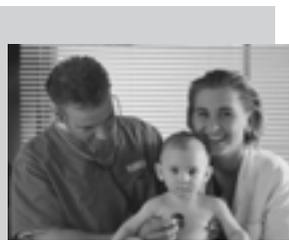
Labortest zur Erkennung der vCJD

Während die Möglichkeiten zur klinischen Diagnostik eines vCJD-Patienten voranschreiten (Protein-14-3-3 im Liquor, charakteristische EEG-Veränderungen, Kernspintomographie, Tonsillenbiopsie) und zumindest postmortal die Diagnose eindeutig und zweifelsfrei möglich ist, stehen zurzeit keine Labortests für Blutspender oder asymptomatische Patienten zur Verfügung (Stand Mai 2003). Für die Abreicherung von Prion-Proteinen bei der Herstellung von Plasmaderivaten stehen verschiedene Infektionsassays in Tiermodellen zur Verfügung, die aber noch extrem lange Auswertintervalle aufweisen. Die Einführung eines „Bluttestes“ zur Erkennung von Trägern der vCJD bereitet große Schwierigkeiten. Die derzeitigen Testmethoden können PrPsc mit hohem Laboraufwand bis zu einer Konzentration von etwa 1 pg/ml erfassen. Geht man von den oben genannten, geschätzten minimalen Infektionsdosen aus, benötigt man wahrscheinlich eine Sensitivität

ANZEIGE:



Interessengemeinschaft der medizinischen Berufe



Beratung, Finanzierungs- und Versicherungsvermittlung für Ärzte und Zahnärzte

Aktuelles Thema: Ärzte-Krankenversicherung müssen Sie mehr zahlen ?

Vergleichen Sie bitte!

Monatliche Krankenversicherungsbeiträge

Ihr Eintrittsalter	Kosten für den Arzt	Kosten für die Ärztin
10 Jahre	€ 43,-	€ 43,-
30 Jahre	€ 139,-	€ 208,-
40 Jahre	€ 180,-	€ 236,-
50 Jahre	€ 240,-	€ 293,-

Wir vertreten speziell die Interessen der Ärzte.

Fragen Sie uns

IMB ■ Rennweg 79 ■ 90768 Fürth
Telefon 09 11/72 94 00 – Gruppenvertrag
Telefax 09 11/72 16 42 – keine Wartezeit
e-mail: imb@odn.de – keine Untersuchung erforderlich
Internet: www.imb-haupt.de



Thrombozytenspende.

*(Abteilung für Transfusions-
medizin, Universitätsklinikum
Würzburg)*

im Bereich von unter 0,1 pg/ml, um die mögliche Infektiösität des untersuchten Materials nachweisen zu können. Teste ohne hohe Sensitivität wären wertlos, da sie nur einen Teil derjenigen erfassen würden, die die Infektion weitergeben könnten. Zudem ist eine hohe Spezifität hier aber ebenso entscheidend wichtig, da auch falsch positive Teste gravierende Folgen nach sich ziehen würden. Das geringste Problem wäre hier die Verknappung von Blutprodukten durch falsch positive Testergebnisse. Entscheidender wäre der Aufwand für die Abklärung zweifelhafter Befunde und die psychische Traumatisierung von Blutspendern, die bis zur Ausräumung der Verdachtsdiagnose mit der Möglichkeit einer fatalen und schicksalhaft verlaufenden neurologischen Erkrankung ohne Heilungsmöglichkeit konfrontiert wären. Bei auch nur einer Rate von einem falsch positiven Ergebnis auf 10 000 Teste wären bei etwa 5 000 000 Blutspenden im Jahr in Deutschland etwa 5000 Blutspender pro Jahr betroffen. Abschließend wären auch noch die Kosten für eine solche Testung für das Gesundheitssystem zu bedenken. Eine zusätzliche Testung mit Kosten in der Größenordnung von zum Beispiel 20 Euro belastet das Gesundheitssystem mit 100 000 000 Euro.

Folgerungen für den transfundierenden Arzt

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand ist die Wahrscheinlichkeit für die Übertragung von CJD durch Blut oder Blutprodukte in Deutschland nur theoretisch gegeben. Bezüglich seines Verhaltens bei Aufklärung und Therapie ist der transfundierende Arzt im Wesentlichen an das Transfusionsgesetz, die Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von

Blutprodukten, die Leitlinien und die Voten und Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut als antizipierte Sachverständigengutachten gebunden.

Die gesicherten medizinischen Kenntnisse sprechen zurzeit gegen eine Aufklärungspflicht des Arztes. Die Frage, ob eine Aufklärungspflicht für alle theoretisch denkbaren Komplikationen besteht, ist diskussionsoffen. Eine Pflicht zur Aufklärung über fiktive Risiken ist jedoch zumindest dann hinreichend begründet, wenn „ernsthafte Stimmen in der medizinischen Wissenschaft auf bestimmte mit einer Behandlung verbundene Gefahren hinweisen, die nicht lediglich als unbeachtliche Außenseitermeinungen abgetan werden können, sondern als gewichtige Warnungen angesehen werden müssen“, so der Bundesgerichtshof (BGH) in einer Entscheidung vom 21. November 1995. Dies ist bei der vCJD leider zu bejahen. Die Übertragungsmöglichkeit von vCJD sollte daher in Patientenaufklärungsbögen – entsprechend kritisch kommentiert – aufgenommen werden. Bejaht man das Risiko und die Aufklärungspflicht über die Möglichkeit einer posttransfusionellen vCJD, müsste ebenso für die Operation selbst eine solche fiktive Risikoauflklärung erfolgen, da vor allem bei Operationen in der Neurochirurgie, der Augenheilkunde, der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und bei Operationen an lymphatischen Organen ein theoretisch begründetes, fiktives Restrisiko durch kontaminierte Operationsbestecke besteht.

Die einzige Möglichkeit, den eventuellen haftungsrechtlichen Folgen zu begegnen, ist neben der Aufklärung weiterhin die gesicherte strenge Indikation zur Gabe von Blut und Blutprodukten. Daneben sollte zumindest bei elektiven Eingriffen eine Intensivierung aller fremdblutsparenden Maßnahmen einschließlich der präoperativen Eigenblutspende angestrebt werden.

Zusätzliche Informationsmöglichkeiten

Gerade der Kenntnisstand in der Erforschung der menschlichen Prion-Erkrankungen schreitet rasch voran. Gute aktuelle Informationsquellen über die epidemiologische Situation, den Stand der Forschung und die daraus entstehenden transfusionsmedizinischen Fragen sind

- die Nationale TSE-Forschungsplattform www.tse-forum.de
- die BSE-Seiten des Paul-Ehrlich-Institutes in Langen www.pei.de/bse/bse_infos.htm
- die BSE-Seiten des Robert-Koch-Institutes in Berlin www.rki.de/INFEKT/BSE/BSE.HTM
- CJD Surveillance Unit, Edinburgh, United Kingdom www.cjd.ed.ac.uk

Zusammenfassung

Bisher ist in Deutschland kein Fall einer vCJD aufgetreten. Die Möglichkeit einer Übertragung von vCJD durch Blut und Blutprodukte ist theoretisch möglich, nach dem derzeitigen Kenntnisstand aber (noch) nicht bewiesen. Durch Einführung der generellen Leukozytendepletion, Zurückstellung von Spendern aus Risikogebieten und Unterbindung der Einfuhr von Blut und Blutplasma aus mit mehreren vCJD-Fällen betroffenen Ländern wurden prophylaktisch geeignete Maßnahmen eingeleitet. Ein zuverlässiger Labortest steht in nächster Zeit noch nicht zur Verfügung. Aufgrund der Rechtsprechung ist eine Aufklärung über das theoretische Risiko der vCJD-Übertragung anzuraten. Die beste Vorsorge beim Patienten ist die strenge Indikation zur Gabe von Blut und Blutprodukten und die Intensivierung fremdblutsparender Maßnahmen einschließlich der präoperativen Eigenblutspende.

Weiterführende Literatur beim Verfasser.

Anschrift des Verfassers:

*Dr. Georg Wittmann,
Abteilung für Transfusionsmedizin in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III – Großhadern –, Klinikum der Universität München, Marchioninistraße 15,
81377 München*