

Bedeutung der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakobschen-Erkrankung in der Transfusionsmedizin



Dr. med. Volkmar Schottstedt

Zentrallabor Hagen des
DRK-Blutspendedienstes West, Hagen

Zusammenfassung

Transmissible spongiforme Enzephalopathie wurde lange Zeit keine besondere Aufmerksamkeit in der Transfusionsmedizin gewidmet. Durch Ergebnisse tierexperimenteller Studien und die ersten Fälle wahrscheinlich durch Blutprodukte übertragener vCJK sind sie in den Focus gerückt. Trotz Unterbrechung der alimentären Infektionskette sind Infektionen durch Transfusionen noch möglich. Eine Abreicherung pathologischer Prionen erfolgt in unterschiedlichem Ausmaß bei der Herstellung von Plasmaderivaten. Die Entfernung der Prionen in labilen Blutkomponenten durch Filtration sowie ein Blutspenderscreening auf pathologische Prionen sind erfolgversprechend, jedoch noch nicht im transfusionsmedizinischen Alltag einsetzbar. Trotz derzeit nur eingeschränkter Möglichkeiten der Identifizierung von Risikospendern ist in Deutschland das Risiko einer transfusionsbedingten vCJK-Übertragung extrem gering.

Summary

There was not paid very much attention to transmissible spongiform encephalopathy (TSE) in transfusion medicine for a long time. Results of animal studies and first cases of vCJD, which are probably transmitted by transfusion, brought TSE into the focus. Despite interrupting of the alimentary prion infection chain transfusion transmission of vCJD is still possible. There is a more or less effective removal of prions during production processes of plasma derivatives. Removal of prions by filtration of labile blood components seems to be successful but it is not yet realized under routine conditions. Although the possibilities to identify donors at risk are limited, the probability of transfusion-transmitted vCJD is extremely small in Germany.

Einleitung

1986 wurde zum ersten Mal die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) bei Rindern in Großbritannien festgestellt (1). Der BSE-"Erreger" konnte durch 1985 in Großbritannien eingeführte Veränderungen bei der Herstellung von Tierkörpermehlen zu Futtermitteln u.a. aus an Scrapie verstorbenen Schafen oder an der sporadischen BSE erkrankten Rindern „überleben“. Die gewählten Druck- und Temperaturbedingungen reichten nicht aus, um das pathologische Agens zu vernichten (2). Damals war noch nicht klar, ob diese Erkrankung über die Nahrungskette auch in die menschliche Population als neue Variante der Creutzfeldt-Jakobschen Erkrankung (vCJK) einbrechen würde.

Nachdem jedoch das Risiko für den Menschen erkannt war, wurde versucht, durch Ausschluss von sogenannten Risikomaterialien aus der Nahrungskette die Übertragung auf den Menschen zu verhindern. Solche Risikomaterialien beim Rind sind vor allem Hirn, Rückenmark einschließlich der damit verbundenen Knochen und lymphatische Gewebe wie Tonsillen, Darm u.ä.. Außerdem werden alle Rinder, die 30 Monate und älter sind, vor der Verarbeitung auf BSE untersucht. Zusätzlich wurde die Verfütterung von aus warm-

blütigen Landtieren und Fischen stammenden Proteinen und Fetten, die bis dahin Bestandteil von Tierfuttermehl waren, verboten. Inwieweit die BSE-Erkrankung bei kleinen Wiederkäuern wie z.B. Schafen oder Ziegen für die menschliche Population eine Gefahr darstellt, kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Die Verteilung der pathologischen Prionen (PrPsc) beschränkt sich bei diesen Tieren nicht nur auf die genannten Risikomaterialien. PrPsc wurden z.B. bei Schafen in verschiedenen Geweben nachgewiesen (3).

Einteilung humaner Prionenerkrankungen

a) sporadisch auftretend

- sporadische Creutzfeldt-Jakob Erkrankung
- sporadische fatale Insomnie

b) genetisch bedingt

- familiäre Creutzfeldt-Jakob Erkrankung
- Fatale familiäre Insomnie
- Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom

c) infektiös

- Infektion human: Kuru, iatrogen
- Infektion bovin: Variante Creutzfeldt-Jakob Erkrankung

Abbildung 1



vCJK beim Menschen

Prionen kommen physiologisch in verschiedenen Organen und Geweben, jedoch in besonders hoher Konzentration im Gehirn vor. Sie haben vor allem zellprotektive Funktionen und spielen somit eine wichtige physiologische Rolle. Die Halbwertszeit beträgt nur wenige Stunden (4). Durch die Aufnahme von mit BSE kontaminierten Nahrungsmitteln gelangt der Erreger über den Gastrointestinaltrakt via die Nn. vagus et splanchnicus in das ZNS (5). Infolge einer durch diese PrPsc ausgelöste Konformationsänderung werden Prionen resistent gegen physiologische Abbauprozesse. PrPsc fördern nach der Art eines Dominoeffektes die Umwandlung physiologischer Prionen in ihre pathologische Form. Sie lagern sich u.a. als Plaques ab. Das Nervengewebe geht unter und es entstehen typische Hohlräume. Human Prionenerkrankungen sind heterogen (Abbildung 1).

Die vCJK beim Menschen unterscheidet sich gegenüber der sporadischen Form der CJK (sCJK) durch Bevorzugung jüngerer Altersgruppen (Durchschnittsalter 28 Jahre vCJK vs. 66 Jahre sCJK), längere klinische Verläufe (durchschnittlich 14 Monate vCJK vs. 4,5 Monate sCJK) und differente neurologische

Zahl der an vCJK Erkrankten (Juni 2009)

Land	Alimentäre Infektionen	Transfusionsassoziierte Infektionen	Davon mehr als 6 Monate Aufenthalt in UK (1980 -1996)
Vereinigtes Königreich (UK)	165	3	168
Frankreich	23	0	1
Spanien	5	0	0
Irland	4	0	2
USA	3	0	2
Niederlande	3	0	0
Portugal	2	0	1
Kanada	1	0	1
Italien	1	0	0
Japan	1	0	0
Saudi-Arabien	1	0	0

Tabelle 1

Befunde (6). Bisher sind insgesamt weltweit 212 klinische vCJK-Fälle (einschließlich 3 sehr wahrscheinlich transfusionsassoziierten klinischen Erkrankungen) diagnostiziert worden. In den letzten Jahren sind keine neuen Patienten mit einer für vCJK sprechende Symptomatik in Großbritannien registriert worden. Auf dem europäischen Kontinent haben vor allen Dingen Frankreich, Irland und Spanien z.T. deutliche Zuwächse in den letzten Jahren gehabt (siehe Tabelle 1). Die aktuellen Zahlen sind unter www.eurocjd.ed.ac.uk/vcjd-worldeuro.htm einsehbar (7). Erwartungsgemäß lässt sich nicht bei allen Fällen eine Verbindung zu einem längeren Aufenthalt in Großbritannien herstellen, so dass eine Infektion über importierte Nahrungsmittel wahrscheinlich ist.

Viele Jahre ging man davon aus, dass nur Personen, die im Codon 129 des Prionproteingens homozygot für Methionin (M/M) sind, an vCJK erkranken können. Damit

wären ungefähr 40% der kaukasischen Bevölkerung suszeptibel (Tabelle 2). Alle bisher durch klinische Symptome auffälligen VCJK-Patienten sind, soweit bestimmt, homozygot für Methionin.

Allerdings sind inzwischen auch asymptomatische Fälle bekannt geworden, bei denen der Nachweis von PrPsc positiv war, die jedoch heterozygot (Meth/Val) oder homozygot für Valin (Val/Val) sind. Bei diesen symptomlosen Personen wurden Prionen nur in lymphatischen Geweben (z.B. Tonsillen, Milz) nachgewiesen, jedoch nicht im Gehirn. Zur Einschätzung der Prävalenz der vCJK im Vereinigten Königreich haben Hilton und Mitarbeiter 12.674 chirurgisch entfernte Tonsillen oder Appendices von bezüglich vCJK symptomlosen Patienten untersucht. In 3 Fällen wurden PrPsc nachgewiesen. Bei zwei Fällen konnte der Genotyp des Priongens bestimmt werden. Beide Patienten waren homozygot für Valin (8,9).

Offen ist, ob durch die beschriebenen genetischen Varianten ein Schutz vor dem Ausbruch der Erkrankung besteht oder die Inkubationszeit nur deutlich länger ist. Damit verbunden ist die Frage, ob auch bei diesen Menschen während der Inkubationszeit PrPsc im Blut vorhanden sein können und damit potentiell via Transfusion übertragen werden (3,6).

Übertragbarkeit von vCJK durch Blutprodukte

Die sporadische Form der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung wird nicht durch Transfusionen übertragen, wie durch frühere, aber auch aktuelle Studien gezeigt werden konnte. Es wird vermutet, dass die Menge der im Blut des noch symptomlosen Blutspenders zirkulierenden PrPsc für eine transfusionsassoziierte Infektion nicht ausreicht (6,10,11).

Aus einer Vielzahl Tierversuchen z.B. mit Nagetieren, Schafen, Kühen und Primaten ist jedoch bzgl. vCJK bekannt, dass eine Übertragung von BSE oder Scrapie mit zellulären Blutkomponenten, vor allem Buffy-Coat, möglich ist (12,13,14,15,16).

Besonders beeindruckend ist die von Houston und Kollegen über mehrere Jahre durchgeführte Studie mit Schafen. 15 Schafe wurden mit BSE infiziertem Rinderhirn gefüttert. Sie wurden als „Blutspender“ in der Inkubationsperiode genutzt (450 – 500 ml Blut pro Schaf). Von 22 entweder mit Vollblut oder Buffy-Coat transfundierten Schafen erkrankten 5 Tiere und bei weiteren 3 Schafen konnten pathologische Prionen ohne klinische Zeichen einer Erkrankung nachgewiesen werden. Dies entspricht einer Übertragungswahrscheinlichkeit von 36%. Ein ähnliches Experiment wurde mit Scrapie durchgeführt. Von 21 durch Vollblut oder Buffy-Coat infizierten Schafen entwickelten 9 klinische Symptome (43%). Da das Spenderblut in beiden Studien zu verschiedenen Zeitpunkten während der Inkubationsphase gewonnen wurde, konnte die Aussage getroffen werden, dass die Mehrzahl der Übertragungen durch in der 2. Hälfte der geschätzten Inkubationsperiode entnommenes Blut verursacht wurde (12,17,18).

Bisher sind insgesamt 5 humane, sehr wahrscheinlich transfusionsassoziierte vCJK-Fälle bekannt geworden, wovon bei zwei neurologisch unauffälligen Patienten die Diagnose erst post mortem durch den Nachweis von PrPsc in lymphatischem Gewebe gestellt wurde. Alle Fälle sind in Großbritannien aufgetreten.

Von 3 später an vCJK erkrankten Spendern stammende, nicht leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate wurden 3 Patienten transfundiert, die später selbst an vCJK erkrankten, sowie einem weiteren, bis zum Tod asymptomatischen Patienten mit post mortem erfolgtem PrPsc-Nachweis. Die Infektion des Patienten 3 und 4 erfolgte durch Erythrozytenkonzentrate desselben Spenders, was ein weiteres Indiz für die Übertragbarkeit von vCJK durch Blut ist. Diese Spenden lagen 6 Monate auseinander (Abbildung 2).

66 Patienten haben im Vereinigten Königreich labile Blutkomponenten von 18 Spendern erhalten, bei denen später eine vCJK diagnostiziert

Polymorphismus des Prionproteingens (3)

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

>
Tabelle 2



wurde. 29 dieser Patienten lebten (oder leben) noch mindestens 5 Jahre nach Transfusion (Stand August 2007). In dieser Gruppe sind auch die 4 Transfusionsempfänger mit späteren Zeichen einer Infektion enthalten (**s. Abbildung 2**). Damit beträgt die Übertragungswahrscheinlichkeit in dieser Untergruppe 4/29 oder knapp 14%. Bei der Bewertung der Zahlen ist zu berücksichtigen, dass bei den früher als 5 Jahre nach Transfusion verstorbenen Transfusionsempfängern eine potentiell übertragene vCJK klinisch und histologisch noch nicht erkennbar gewesen sein könnte (**6**).

Bisher ging die Fachwelt davon aus, dass durch Fraktionierungsprodukte eine Übertragung nicht sehr wahrscheinlich, aber auch nicht völlig ausgeschlossen ist (**3, 20**). Im Februar 2009 bestätigte die britische Gesundheitsbehörde offiziell, dass bei einem über 70 Jahre alten britischen hämophilen Patienten post mortem (nur) in der Milz PrPsc nachgewiesen wurden. Er ist nicht an vCJK verstorben und hat zu Lebzeiten keine neurologischen Auffälligkeiten aufgewiesen. Über den Genotyp seines Priongens ist bisher nichts bekannt. Dieser Patient hat u.a. Präparate einer Charge Faktor-VIII-Konzentrate erhalten, bei deren Herstel-

lung Plasma eines Spenders verwendet worden war, der 6 Monate nach der Spende an vCJK erkrankte.

Allerdings hat der hämophile Patient noch andere Bluttransfusionen bekommen. Eine alimentäre Infektion kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Die Untersuchungen dauern noch an (**21**).

Auf Grund der Proteinnatur des „Erregers“ ohne spezifische Nukleinsäuremuster ist die Kausalität durch den Identitätsnachweis bei Spender und Empfänger nicht zu führen. Insofern wird der letzte Beweis der Übertragung der vCJK durch Blut im Einzelfall nicht möglich sein, insbe-

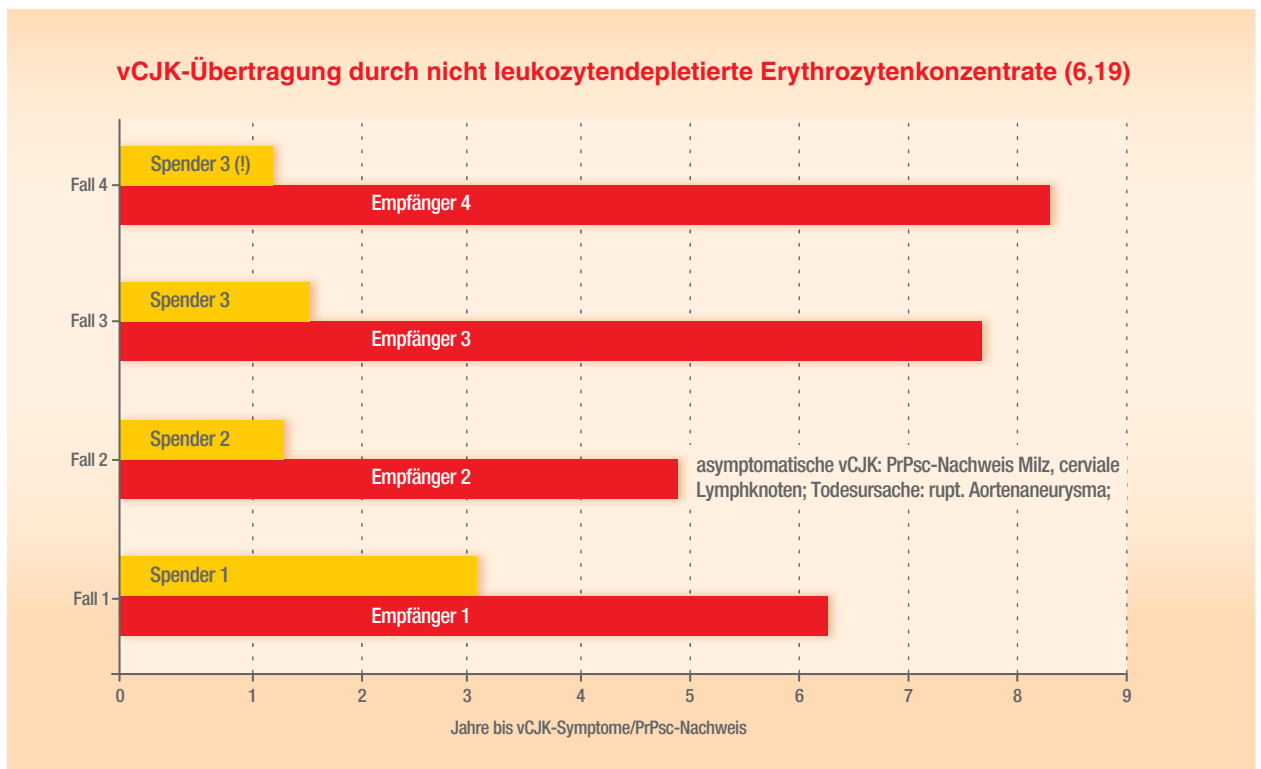


Abbildung 2

Indizien für Übertragbarkeit von vCJK durch Blutkomponenten

- Tierexperimentelle Befunde
- 4 Übertragungen bei nur 66 Patienten, die nicht leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate von Spendern mit späterer vCJK erhielten
- Infektion von 2 unterschiedlichen Patienten durch Blutkomponenten desselben Spenders
- 4 von 5 infizierten Patienten verstarben älter als 60 Jahre im Vergleich zu übrigen vor dem 40. Lebensjahr an vCJK Verstorbenen

sondere, wenn alimentäre Infektionsquellen nicht ausgeschlossen werden können. Trotzdem gibt es überzeugende Argumente, die für die Übertragbarkeit von vCJK durch Blutpräparate sprechen (**Abb.3**).

Übertragungsrisiko

In verschiedenen Studien wurde versucht, die Inzidenz von vCJK in den nächsten Jahren und Jahrzehnten auch unter Berücksichtigung einer möglicherweise sehr langen Inkubationszeit abzuschätzen. Aus den Ergebnissen der britischen Untersuchung chirurgisch entnommener Tonsillen und Appendices wurde eine Prävalenz von 237 PrPsc-Trägern pro eine Million Einwohner (95% CI:49-792) berechnet (**8**). Unter Einbeziehung weiterer Faktoren wie Alter und Inkubationszeit wurden für das Vereinigte Königreich 205 bis 403 vCJK-Fälle prognostiziert (**22**). Kürzlich wurde ein Zwischenbericht der Untersuchung von mehr als 63.000 Tonsillen von Patienten unterschiedlicher Altersgruppen aus dem Anonymen Geweberegister des Vereinigten Königreiches publiziert. Bisher wurden in keinem Fall Prionen nachgewiesen. Die Studie wird bis

zur Untersuchung von 100.000 Tonsillen weitergeführt, um eine statistisch gestützte Aussage treffen zu können, ob das Risiko derzeit noch inapparenter Fälle bisher überschätzt wurde (**23**).

Problematischer gestaltete sich die Abschätzung in Frankreich auf Grund der kleinen Fallzahlen und des insgesamt geringeren alimentären Expositionsrisiko gegenüber dem Vereinigten Königreich (**24, 25**). Chadeau-Hyam und Alperovitsch gingen 2004 von weiteren 33 Fällen in Frankreich mit einem Schwerpunkt in der nach 1969 geborenen Bevölkerungsgruppe aus (**26**).

Die seit einigen Jahren umgesetzten Maßnahmen zur Vermeidung der Einschleppung von BSE über die Nahrungskette (z.B. Futtermittelzusammensetzung, BSE-Screening von Rindern, Ausschluss von Risikomaterialien) zeigen z.B. im Vereinigten Königreich Erfolg, wie an der in den letzten Jahren praktisch stagnierenden Zahl der registrierten Erkrankungen abzulesen ist. Eine nahrungsbedingte „vCJK-Pandemie“ erscheint unwahrscheinlich. In den Vordergrund treten mehr die Risiken der Übertra-

Abbildung 3

gung von Mensch zu Mensch durch Transfusionen, Transplantationen oder medizinische Instrumente (**27**).

Entscheidend für unser Fachgebiet ist die Frage, ob nach Unterbrechung der alimentären Infektionskette vCJK weiterhin durch Blutprodukte verbreitet werden kann. Wenn die transfusionsassoziierte vCJK eine Rolle für den Erhalt dieser Erkrankung in der Population spielt, muss auch diese Möglichkeit eliminiert werden – theoretisch am einfachsten durch den Ausschluss aller Blutspender mit einer Transfusionsanamnese seit Beginn der BSE-Infektionen. Trotz einer hohen Dunkelziffer nicht erfasster Blutspender (z.B. durch Nichtwissen, fehlende Erinnerung) würde allerdings damit die Blutversorgung in Deutschland durch Ausschluss von ca. 4% aller Blutspender wahrscheinlich zumindest zeitweise kollabieren (**3,28**).

Um die Wahrscheinlichkeit der transfusionsbedingten vCJK-Fälle für Deutschland verlässlich einschätzen zu können, wurde auf der Basis einer Fülle realer Daten unter Zugrundelegung von worst-case-Szenarien eine statistische Berechnung durchgeführt (**29**). Neu an dieser Studie war die komplexe Betrachtung des Einflusses des Zusammenspiels verschiedener Faktoren wie z.B. Spendefrequenz und Dauer, altersspezifische Mortalitätsraten,





Transfusionswahrscheinlichkeit und Lebensalter, Überlebenszeit nach Transfusion usw. (**Details s. 29**).

Wesentliche Kernaussagen der Studie sind: Die größte Transfusionswahrscheinlichkeit besteht ab dem 70. Lebensjahr aufwärts, also praktisch außerhalb des „spendertauglichen“ Alters. Durch die Mortalität innerhalb des 1. Jahres nach Transfusion wird die Wahrscheinlichkeit einer Blutspende durch die zuvor durch die Transfusion infizierte Person zwangsläufig reduziert. Selbst bei der Annahme einer 16-jährigen Inkubationszeit einer durch Transfusion übertragenen vCJK (= Zeitraum unerkannter Infektiosität des Transfusionsempfängers, der nach Genesung wieder Blut spendet) lassen sich auch bei Annahme ungünstigster Bedingungen nur ca. 2 vCJK-Fälle durch einen generellen Ausschluss von Spendern mit Transfusionsanamnese verhindern. Dieses Ergebnis rechtfertigt nicht den generellen Ausschluss dieser Blutspender (**29**).

Untersuchungen im Vereinigten Königreich mit einer gegenüber Deutschland weitaus schlechteren epidemiologischen Situation kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass bei realistischen Annahmen durch Transfusionen übertragene vCJK durch asymptomatische Blutspender nicht zu einer sich selbst erhaltenen



Verbreitung von vCJK in der Population führen werden (**30**). Die iatrogene Übertragung von vCJK durch mehrfach benutzte chirurgische Instrumente stellt besonders bei bestimmten Operationen (z.B. Tonsillektomie, Hirnchirurgie) im Vereinigten Königreich eine größere Gefahr dar (**31**).

Risikominimierende Maßnahmen in der Transfusionsmedizin

a) Spenderauswahl

Es gibt derzeit keine spezifischen Kriterien, um einen Risikospender zu erkennen. In Deutschland gelten folgende Ausschlusskriterien für Personen mit dem Risiko der Übertragung spongiformer Enzephalopathien (TSE):

- nach Behandlung mit aus

menschlichen Hypophysen gewonnenen Hormonen,

- nach Erhalt von Dura-mater- bzw. Korneatransplantaten,
- bei nachgewiesener oder einem Verdacht auf TSE (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder andere TSE),
- wegen eines familiären Risikos, eine TSE zu entwickeln (bekannte Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder eine andere TSE bei einem oder mehreren Blutsverwandten),
- nach einem Aufenthalt im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland von insgesamt mehr als 6 Monaten in den Jahren 1980–1996,
- nach einer Operation und/oder Transfusionen (Blutkomponenten) im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland nach dem 01.01.1980 (**32**)

In Frankreich (und einigen anderen Ländern) werden Spender erst nach einem kumulativen Aufenthalt von wenigstens 12 Monaten zwischen 1980 und 1996 im Vereinigten Königreich dauerhaft von der Blutspende zurückgestellt. In den USA führen bereits 3 Monate kumulativer Aufenthalt im Vereinigten Königreich zwischen 1980 und 1996 oder/und seit 1980 mindestens 5 Jahre Anwesenheit in Europa zu einem dauerhaften Spenderverbot **(33)**.

b) Prionenabreicherung

Durch das bei der Herstellung von Plasmaderivaten notwendige Poolen vieler Plasmen könnte durch ein PrPsc-haltiges Plasma der gesamte Pool kontaminiert werden. Die infektiöse Dosis wird auf der Basis tierexperimenteller Untersuchungen auf 2 – 30 infektiöse Einheiten pro ml geschätzt **(34)**. In verschiedenen experimentellen Studien wurde eine Abreicherung von PrPsc während der Prozessschritte bei der Herstellung von Plasmaderivaten beispielsweise durch die konventionelle Alkohol-Fraktionierung, Chromatographie oder durch Nanofiltration belegt. Verschiedene Arbeiten belegen, dass Albumin und sehr wahrscheinlich auch Immunglobuline kein Potential für eine vCJK-Übertragung haben. Für Gerinnungsfaktoren ist auf Grund der unterschiedlichen Produktions-

prozesse keine einheitliche Aussage möglich **(34,35,36,37)**. Der erste Fall mit dem Verdacht der Infektion über ein kontaminiertes Faktor-VIII-Konzentrat in Großbritannien führt zu keiner Änderung der Risikobewertung in Deutschland. Neben dem schon lange bestehenden Verbot der Verwendung von Plasma aus Großbritannien mussten alle Hersteller von in Deutschland eingesetzten Plasma-derivaten ihre Untersuchungsergebnisse zur Effizienz der Prionenabreicherung während des Produktionsprozesses dem Paul-Ehrlich-Institut zur Bewertung vorlegen **(38)**.

Durch die in Deutschland seit 2001 (primär aus anderen Gründen) eingeführte Leukozytenreduktion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten wird nach experimentellen Studien gleichzeitig eine Abreicherung der teilweise leukozytenassoziierten PrPsc erreicht **(39,40)**. Allerdings ist nicht klar, ob damit die infektiöse Dosis immer unterschritten werden kann, wenn auch bisher keine vCJK-Übertragungen durch leukozytendepletierte zelluläre Produkte bekannt geworden sind.

Von verschiedenen Firmen wird an der Entwicklung spezieller „Prionenfilter“ vor allem für Erythrozytenkonzentrate gearbeitet, die PrPsc vollständig zurückhalten sollen. Es werden Abreicherungen von 3 – 4

log-Stufen erreicht. Dabei wird im Wesentlichen durch spezielle chemische Eigenschaften der Filter, durch Verwendung von für Prionen spezifische Liganden oder Polymere versucht, vor allem PrPsc zu binden. Die Ergebnisse sind vielversprechend, wenn auch teilweise von Rückschlägen begleitet **(27,33,41)**.

c) Blutspenderscreening

Die Konzentration von PrPsc im peripheren Blut ist sehr niedrig. Auf Grund von Ergebnissen aus Tierexperimenten muss eine Nachweisgrenze von 0,1 – 1 pg PrPsc pro ml angestrebt werden **(33)**. Ein Testsystem muss daher eine sehr hohe Sensitivität haben. Erschwerend kommt hinzu, dass chemisch idente, nur räumlich anders angeordnete physiologische Prionen im Überschuss im Blut vorliegen.

Falsch positive Testergebnisse sind auf Grund der infausten Prognose der Erkrankung und derzeit fehlenden Bestätigungstesten soweit irgend möglich zu vermeiden. Deshalb müssen Testsysteme auch hoch spezifisch sein.

Außerdem sollen Testsysteme für ein Screening vieler Blutspenden automatisierbar sein. Die Ergebnisse müssen spätestens innerhalb einer Arbeitsschicht vorliegen.



Etablierte immunohistopathologische Verfahren an Gewebeproben scheiden für das Blutspenderscreening aus. Inzwischen sind eine Vielzahl von Testprinzipien veröffentlicht worden, von denen nachfolgend einige beispielhaft genannt werden. Sie erfüllen jedoch die oben genannten Anforderungen noch nicht vollständig.

Confirmation dependent Immunoassays (CDI) verwenden einen monoklonalen Antikörper, der an die physiologische Form der Prionen in nativer und denaturierter Form bindet, jedoch an PrPsc erst nach Denaturierung. Je mehr PrPsc vorhanden ist, desto größer ist die Signalzunahme nach Denaturierung. Dieses Verfahren ist doppelt so sensitiv wie etablierte Western-Blot-Techniken (33,42).

Beim **Epitop-Protection-Assay (EPA)** werden durch eine chemische Behandlung die Antigene physiologischer Prionen für die eingesetzten monoklonalen Antikörper dauerhaft maskiert. Die entsprechenden Antigene von PrPsc sind auf Grund der anderen räumlichen Struktur vor dieser artifiziellen Modifizierung geschützt. Erst nach einer Desaggregation liegen sie offen und können jetzt im Gegensatz zu den maskierten Epitopen der physiologischen Prionen durch monoklonale Antikörper nachgewiesen werden (33, 42).

Ein weiteres interessantes Verfahren ist die **Protein misfolding cyclic amplification (PMCA)**, eine Art PCR für PrPsc. Hierbei wird die Fähigkeit von PrPsc genutzt, die Umwandlung physiologischer Prionen in ihre pathologische Isomerstruktur anzustoßen mit der Folge der Vermehrung von PrPsc. Unter entsprechenden Reaktionsbedingungen werden diese Vermehrungszyklen weit über 100-mal wiederholt. Die Sensitivität soll das 6.600-fache von Standardmethoden betragen. Allerdings dauert der Test mehrere Tage (43, 44). Kürzlich wurde eine Modifikation der Testdurchführung mit einer Verkürzung der Reaktionszeit zwei bis drei Tage beschrieben. (45)

Es gibt noch eine Reihe weiterer Testprinzipien (Übersicht bei 42, 46,47,48,49).

Um die Mindestanforderungen an Tests unter den gegebenen Rahmenbedingungen zu definieren, sind technische Spezifikationen auf EU-

Ebene erarbeitet worden (mündl. Mitteilung Blümel, PEI). Problematisch bei allen Testen ist, dass die Validierung wegen der stark eingeschränkten Verfügbarkeit von Probenmaterial von vCJK-Patienten mit meist mit tierischem Gewebematerial gespickten Blutproben erfolgen muss. Die Vergleichbarkeit zu in der symptomlosen Inkubationsphase entnommenen humanen Blutproben kann daher in der Regel nicht direkt bewiesen werden. An der Etablierung eines standardisierten Panels mit tierischem und teilweise humanem Gewebematerial wird gearbeitet (50, 51). Kürzlich wurde bekannt, dass es erstmals gelungen ist, in einer Zellkultur PrPsc zu produzieren, was eine Validierung und Vergleichbarkeit von Testen erheblich vereinfachen würde (52).

Zurzeit steht noch kein für das Blutspenderscreening geeignetes Testsystem zur Verfügung. Der wahrscheinlich am weitesten entwickelte Test hat eine Rate falsch positiver



Resultate von 0,06% (mdl. Mitteilung Willkommen). Konkret bedeutet dies beispielsweise bei einem großen Blutspendedienst mit einem Untersuchungsaufkommen von 4.000 Blutspenden pro Tag, dass täglich 2 bis 3 Spender auffallen. Aufgrund der rechtlichen Vorgaben müssen diese Blutspender trotz der extrem geringen Wahrscheinlichkeit eines richtig positiven Ergebnisses über den Befund mit ärztlicher Beratung und Aufklärung über mögliche Konsequenzen bis hin zur Information ihrer behandelnden Ärzte in Kenntnis gesetzt werden. Es kann den betroffenen Personen derzeit weder eine Bestätigungsdiagnostik noch eine therapeutische Option angeboten werden. Ebenfalls werden gemäß Transfusionsgesetz Look-Back-Maßnahmen in erheblichem Ausmaß notwendig (42). Die medico-legalen Aspekte sind ausführlich von Dewitz dargestellt und diskutiert (53).

Vor der Einführung eines Blutspenderscreenings auf PrPsc ist ein Konsens von Experten und Politik zur Spenderinformation und zu Look-Back-Maßnahmen einschließlich der Information von Empfängern von Blutkomponenten bei reproduzierbar positiven Testergebnissen ohne derzeit verfügbare Bestätigungsdiagnostik wünschenswert. Dabei kann auf Erfahrungen aus dem Vereinigten Königreich zur Information von Per-

sonen über ein potentielles vCJK-Risiko zurückgegriffen werden (54, 55). Entsprechend dem aktuellen Wissensstand sollte dieser Standpunkt regelmäßig einer kritischen Prüfung unterzogen werden.

Zusammenfassung

Zurzeit ist das Risiko der Übertragung einer vCJK durch Blutkomponenten in Deutschland statistisch kaum fassbar. Es ist aber nicht ausgeschlossen, dass transfusionsassoziierte vCJK in Deutschland auftreten können. Im Einzelfall wird nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Kausalität nachzuweisen sein, da im Gegensatz z.B. zu viralen Infektionen kein genetischer Vergleich des „Erregers“ bei Spender und Empfänger möglich ist. Außerdem kommen neben Transfusionen auch andere Übertragungswege in Betracht.

Die Einführung eines Blutspenderscreenings ist auf Grund der nach wie vor infausten Prognose von vCJK dringend wünschenswert. Allerdings müssen dafür hochsensitive und –spezifische, für eine schnelle und automatisierte Durchführung geeignete Screeningteste zur Verfügung stehen. Weiterhin sind Bestätigungsteste notwendig. Durch eine Vernichtung von Spenden mit repro-

duzierbar positivem Screeningergebnis könnte eine mögliche vCJK-Übertragung verhindert werden. Auf Grund der ethischen Probleme bei der Information über positive Testergebnisse mit derzeit unklarer Bedeutung ist ein Konsens der Politik und Fachgremien notwendig, der Regeln für die Aufklärung der betroffenen Spender und Durchführung von Look-Back-Maßnahmen einschließlich der Information von Empfängern festlegt.

Offen bleibt zur Zeit die Frage, ob im Prionproteingen nicht für Methion homozygote PrPsc-Träger vor dem Ausbruch der Erkrankung geschützt oder ob sie während einer langen Inkubationszeit „infektiös“ sein können und damit vCJK durch ihre Blutspenden übertragen werden kann.

Die zukünftige Inzidenz von vCJK sowie mögliche Zusammenhänge mit Transfusionen sind weiterhin aufmerksam zu beobachten, um daraus ggf. weitere Maßnahmen zur Vermeidung transfusionsassoziiierter vCJK abzuleiten.

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk.de/blutspende