Autologes Nabelschnurblut

Luxusvorsorge oder weitsichtige Investition?

Elke Gossrau DRK-Blutspendedienst Berlin und Brandenburg gGmbH, Institut Berlin

In Deutschland bieten zur Zeit mehrere Firmen den Service an, bei der Geburt eines Kindes das Nabelschnurblut für den eigenen Gebrauch einzufrieren. Je nach dem ob man die Zellen 20 Jahre oder lebenslang einlagern möchte, kostet dies zwischen 1300 und 3300 Euro.

REGIO-NEWS ++ RE

Das Angebot erscheint reizvoll: Nabelschnurblut enthält Stammzellen, die ansonsten mit der Plazenta weggeworfen würden.

Deshalb lesen sich auch die Werbebroschüren der Anbieter wie eine frohe Botschaft. In einer langen Liste werden die Indikationen für die Transplantation von Nabelschnurblut aufgezählt. Ganz oben stehen dabei die verschiedensten Krebserkrankungen. Was nicht erwähnt wird ist, dass für die Therapie der meisten dieser Erkrankungen allogenes, also fremdes Material benötigt wird und dass es sich um Krankheiten handelt, die vorwiegend bei Erwachsenen vorkommen. Für deren Behandlung würde aber die Zahl der Blut bildenden Stammzellen im Nabelschnurblut in aller Regel nicht ausreichen.

Für die Therapie von Leukämie, der häufigsten Krebserkrankung bei Kindern, bringt bisher der Einsatz fremder Blut bildender Stammzellen die besten Heilungserfolge. Erst wenn sich kein allogener Blutstammzellspender findet, greifen die behandelnden Ärzte auf fremde Stammzellen aus Nabelschnurblut zurück. Solche Stammzelltransplantate werden in öffentlichen Nabelschnurbanken gelagert, wie es sie in Deutschland zum Beispiel an der Universität Düsseldorf oder beim DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen gGmbH im Institut Mannheim gibt.

Es kostet die Eltern keinen Euro das Nabelschnurblut ihres Kindes diesen Instituten zur Verfügung zu stellen und sie können anderen Kindern, die tatsächlich erkrankt sind, damit helfen.

Andere mögliche Einsatzfelder von Nabelschnurblut-Stammzellen werden zwar intensiv beforscht, stehen aber noch nicht für einen klinischen Routineeinsatz zur Verfügung. So vermuten Forscher, dass die ebenfalls im Nabelschnurblut vorkommenden mesenchymalen Stammzellen pluripotent sind, also in der Lage, sich in ganz verschiedene Gewebe des Körpers zu entwickeln. Ob sich die Zellen aus dem Nabelschnurblut jedoch solange aufbewahren lassen, bis ein Neugeborenes mit eigenen Stammzellen zur Bildung von Ersatzgewe-

ben behandelt werden muss, ist derzeit noch völlig unklar. Vielleicht kann man solche Bindegewebsstammzellen in Zukunft genauso gut aus anderen Geweben isolieren.

Zu Recht kann man deshalb die Frage stellen, ob die **prophylaktische Kryokonservierung von Nabelschnurblut** für einen möglichen späteren Eigengebrauch **Luxusvorsorge** oder doch eine weitsichtige Investition ist.

Dieses Thema bewegt auch viele Eltern in unserer Region. So wird der DRK-Blutspendedienst Berlin und Brandenburg, der für die Versorgung der Krankenhäuser mit Blutprodukten sowohl in der Stadt Berlin wie auch im Land Brandenburg zustän-



Punktion der V. umbilicalis 🔷

dig ist, häufig darauf angesprochen warum die Kryokonservierung und Lagerung von Nabelschnurblut nicht auch beim DRK-Blutspendedienst möglich ist. Es gibt in Berlin zwar eine Kryobank, in der Erythrozytenkonzentrate mit sehr seltenen Blutgruppenmustern gelagert sind, aber das Einfrieren von Nabelschnurblut wurde bei den Blutspendediensten des Deutschen Roten Kreuzes bewusst auf eine Einrichtung konzentriert. Diese Einrichtung ist bei unserer Mutterorganisation in Baden-Württemberg-Hessen angesiedelt.



Abnahme des Nabelschnurblutes ^

Wir geben deshalb Fragen, die uns zu diesem Thema gestellt wurden, weiter an den Leiter der Nabelschnurblutbank, Herrn Priv. Doz. Dr. med. Hermann Eichler, Ltd. Oberarzt am Institut für Transfusionmedizin und Immunologie des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg-Hessen, Fakultät für klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg.

Interview

REGIO-NEWS ++ RE

- ssrau: Herr Eichler, Sie haben mehr als 2.000 Nabelschnurblute eingelagert. Bei welchen Erkrankungen kommen die eigenen Stammzellen aus dem Nabelschnurblut heute zum Einsatz?
- i hler: Autologe Stammzellen aus der Nabelschnur werden zur Zeit klinisch nicht eingesetzt, da es dafür keine medizinische Indikation gibt. Zum Beispiel wurden die von einem Kind in New York eingelagerten eigenen Nabelschnurblutzellen nicht transplantiert, obwohl das Kind viele Monate nach der Nabelschnurblut-Einlagerung an einer Leukämie erkrankte.
- ? ssrau: Genau dafür meinen Eltern, die Nabelschnurblut einfrieren lassen, Vorsorge zu treffen. Warum wurden die Stammzellen aus dem Nabelschnurblut nicht eingesetzt?
- i hler: Die Transplanteure haben dies aus zwei Gründen abgelehnt: Erstens weiß man heutzutage, dass bestimmte kindliche Leukämien schon vor der Geburt angelegt sein können. Dies konnte mit molekularbiologischen Untersuchungsmethoden an so genannten Guthrie-Test-Proben nachgewiesen werden.
- **? ssrau**: Können Sie kurz den Zusammenhang erklären?
- i hler: Um auf bestimmte angeborene Stoffwechselkrankheiten

zu testen, entnimmt man dem Neugeborenen einige Tropfen Blut. Bei der retrospektiven Untersuchung dieser Proben von Leukämiekindern hatte sich die Vermutung vieler Wissenschaftler bestätigt, dass die Veränderungen im Erbgut, die zur Entstehung der Leukämie geführt haben könnten, bei einigen Kindern schon bei der Geburt nachweisbar waren. Unter Umständen würde man bei einer Transplantation den Defekt erneut übertragen.

Der zweite Grund ist, dass bei einer autologen Transplantation der so genannte "graft versus leukemia"-Effekt fehlt. Werden fremde Blutstammzellen transplantiert, so kommt es zu einer Reaktion der Spender-T-Lymphozyten gegen das Empfängergewebe. Diese Immunreaktion ist wichtig für die Beseitigung des Tumors. Nicht nur Chemotherapie und Bestrahlung besiegen den Tumor, sondern auch das fremde - allogene -Transplantat ist an diesem Prozess aktiv beteiligt. Auch deshalb würde man für eine Leukämiebehandlung keine autologen Stammzellen einsetzen.

- **ssrau**: Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, einen fremden Stammzellspender für einen Patienten zu finden?
- i hler: Noch vor zehn Jahren gab es für Leukämiepatienten, die transplantiert werden mussten,

nur wenige freiwillige Fremdspender außerhalb der Familie. Inzwischen wurden große Anstrengungen unternommen, freiwillige Knochenmark- oder Stammzell-Spender zu rekrutieren. Mittlerweile haben sich viele Menschen als potentielle Spender typisieren lassen, deren Daten in verschiedenen Datenbanken zusammengefasst wurden. Für 60 Prozent aller Patienten lässt sich nun innerhalb von drei Monaten ein Spender finden, für 80 Prozent innerhalb von ca. 6 Monaten. Die restlichen 20 Prozent kommen für eine allogene tiefgefrorene Nabelschnurblut-Spende eines fremden Spenders in Frage. Wenn ein Patient sehr schnell transplantiert werden muss, bietet die Nabelschnurblut-Spende Vorteile. Innerhalb von wenigen Tagen steht ein Nabelschnurblut-Transplantat zur Verfügung, vorausgesetzt die Gewebemerkmale stimmen weitestgehend überein.

- rwachsene, die an Leukämie erkrankt sind werden häufig mit autologen peripheren Blutstammzellen behandelt. Könnte man dazu auch Stammzellen aus dem Nabelschnurblut verwenden?
- i hler: Autologe Zellen werden beim Erwachsenen zum Beispiel als Supportivtherapie beim Plasmozytom, bei Non-Hodgkin-Lymphomem und bei der chronisch myeloischen Leukämie eingesetzt. Die hämatopoetischen Stammzellen werden dazu nach einer medikamentösen Vorbehandlung zunächst aus dem Blut isoliert und eingelagert.

Anschließend erhalten die Patienten hohe Dosen Zytostatika und bekommen danach ihre eigenen Stammzellen reinfundiert, damit sich das Blut bildende System erholen kann. Dafür tiefgefrorene, eigene Stammzellen aus Nabelschnurblut zu verwenden wurde bisher nicht durchgeführt, da die Zahl der transplantierbaren Zellen zu gering ist und die Nabelschnurblut-Stammzellen im Vergleich zu den Stammzellen aus peripherem Blut etwas mehr Zeit benötigen, um die Blut bildende Funktion des Knochenmarkes wieder herzustellen. Die für den Patienten kritische Phase zwischen Chemotherapie und Rekonstruktion des Knochenmarkes wäre wahrscheinlich länger. Die bessere und bewährte Alternative ist die oben beschriebene autologe periphere Blutstammzell-Transplantation.

- ssrau: Können die Patienten damit geheilt werden?
- i hler: Nein. Heilen kann man erwachsene Leukämie-Patienten in der Regel nur mit einer allogenen Transplantation, weil man auch bei ihnen den "graft versus leukemia"-Effekt braucht. Bei der Behandlung von kindlichen Leukämieformen sind dagegen allein durch medikamentöse Therapiestrategien Heilungen möglich.
- ? ssrau: Würde die Zahl der Zellen im Nabelschnurblut für die Transplantation eines Erwachsenen überhaupt ausreichen?

- i hler: Für die allogene Transplantation reicht nach den bisherigen Erfahrungen eine Nabelschnurblut-Präparation für ein Kind bis zu einem Körpergewicht von etwa 40 Kilogramm aus. Im Ausnahmefall kann man versuchen mit Nabelschnurblut-Spenden, die besonders viele Stammzellen enthalten, auch Erwachsene zu behandeln. Auch die gleichzeitige Transplantation mehrerer verträglicher Nabelschnurblut-Transplantate in einen Patienten wurde bereits erfolgreich durchgeführt.
- ? ssrau: Kann man die Stammzellen aus dem Nabelschnurblut vermehren?
- i hler: Es gibt erste Versuche, die diese Frage klären sollen. Dazu inkubiert man die Stammzellen in der Zellkultur mit Wachstumsfaktoren, um sie zu expandieren. Dabei werden die Vorläuferzellen für das Blut bildende System, die sogenannten hämatopoetischen Progenitorzellen, vermehrt. Bei dieser zurzeit wissenschaftlich untersuchten Therapieoption werden jedoch ausschließlich Stammzellen von fremden Spendern eingesetzt.



Gefülltes Beutelsystem '

R4

Das funktioniert im Prinzip und wurde experimentell bereits bei Erwachsenen eingesetzt. Tierversuche zeigen allerdings, dass das Potential der Zellen, im fremden Körper anzuwachsen, unter Umständen verringert ist. Es gibt noch keine gesicherten Erkenntnisse, ob die Expansion von Stammzellen aus dem Nabelschnurblut wirklich ein erfolgversprechendes Konzept für die klinische Anwendung beim Erwachsenen ist. Man kann niemandem mit gutem Gewissen versprechen, dass dies in zwanzig Jahren funktionieren wird. Es ist aber auch nicht auszuschließen.

Berlin, Brandenburg

- ssrau: Wird in Mannheim auch an Nabelschnurblut geforscht?
- i hler: Ja, zum Beispiel wird untersucht, wie sich aufgereinigte oder expandierte Stammzellen aus dem Nabelschnurblut im Tiermodell verhalten. Auch die Isolation von mesenchymalen Stammzellen aus Nabelschnurblut sowie deren positiver Effekt auf die Stammzelltransplantation werden gegenwärtig intensiv untersucht.
- ssrau: Wie lange kann man Nabelschnurblut-Stammzellen ohne Funktionseinbußen aufbewahren?

Präparation im Stammzell-Labor

- i hler: In einer Arbeit wurde nachgewiesen, dass sich die Zellen in ihrem Wachstumsverhalten auch nach fünfzehn Jahren noch nicht signifikant von den frisch eingefrorenen Zellen unterscheiden. Es gibt im Augenblick keinen Grund, daran zu zweifeln, dass man die Zellen auch länger ohne Funktionsverlust aufbewahren kann. Es hat jedoch noch niemand überprüft.
- ssrau: Könnte man die privat eingelagerten Nabelschnurblut-Stammzellen für die Therapie von Familienmitgliedern, zum Beispiel von Geschwistern, verwenden?
- **i hler**: Dafür brauchen die Stammzellpräparate eine Arzneimittelzulassung, wenn sie nicht primär gerichtet für einen bereits erkrankten Familienangehörigen hergestellt werden. Liegt diese Zulassung nicht vor, dürfen die Zellen nicht für andere Personen und damit auch nicht für Geschwister verwendet werden.
- ssrau: Sind die allogenen Transplantate, die in Mannheim lagern, zugelassen?
- i hler: Ja, wir haben eine Arzneimittelzulassung des Paul-Ehrlich-Institutes.
- ssrau: Gibt es Ausnahmen von der Zulassungspflicht?
- i hler: Ja, die so genannte gerichtete Spende. Wenn ein Kind erkrankt und die Mutter erneut schwanger ist, kann das Nabel-

- schnurblut des Säuglings nach den vorgeschriebenen Untersuchungen für das erkrankte Kind verwendet werden. Eine Herstellungserlaubnis ist jedoch in jedem Fall erforderlich.
- ssrau: Gibt es außer den hämatopoetischen Stammzellen noch andere im Nabelschnurblut?
- i hler: Ja. Es gibt auch noch mesenchymale Stammzellen; dies konnten wir vor kurzem nachweisen. Noch ist unklar, ob man daraus Gewebematerial für den eigenen Körper herstellen kann. Das ist ein faszinierendes Thema. Aber auch dieser Aspekt wäre für mich kein ausreichender Grund, autologes Material einzulagern. Zudem gibt es autologe Stammzellen auch in anderen Geweben beim Erwachsenen. Man scheint also nicht ausschließlich auf Stammzellen aus dem Nabelschnurblut angewiesen zu sein.
- ssrau: Macht die Spende des Nabelschnurblutes in eine öffentliche Bank Sinn?
- i hler: Es ist sinnvoll, in eine öffentliche Bank zu spenden, wenn die Gelegenheit dazu besteht. Das bedeutet, dass die Schwangere in einer Klinik entbinden muss, für die eine Herstellungserlaubnis für die Entnahme von Nabelschnurblut existiert. Weder Mutter noch Kind spüren etwas von dem Eingriff, und man tut Gutes.

RΙ

Rückverfolgungsverfahren im Zeitraum 2002 bis 11/2004

REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ RI

Dipl.-Med. Uwe-Jens Fey DRK-Blutspendedienst Sachsen gGmbH, Institut für Transfusionsmedizin Chemnitz

Einleitung

Unter Rückverfolgungsverfahren versteht man im weitesten Sinne die Überprüfung eines Verdachtes, zum Beispiel der begründete Verdacht einer Infektion bzw. einer Erkrankung bei einem Blutspender oder einem Patienten, der Blutprodukte erhalten hat. Vorraussetzung für die Durchführung eines Rückverfolgungsverfahrens, insbesondere bei Blutprodukten, ist die lückenlose Dokumentation beginnend mit der Herstellung der Blutprodukte bis hin zur Anwendung der Blutprodukte beim Patienten. Es muss also gewährleistet sein, dass jedes Blutprodukt, ausgehend vom Spender bis hin zum Empfänger und umgekehrt, verfolgbar bzw. rückverfolgbar ist. Der Verbleib von Blutprodukten, die nicht angewendet bzw. vernichtet wurden, ist ebenso zu dokumentieren.

Im Transfusionsgesetz sind diese Dokumentationspflichten für die Spenderdokumentation im Paragraph 11 und die Dokumentation bei der Anwendung von Blutprodukten im Paragraph 14 festgelegt. Im vierten Abschnitt des Transfusionsgesetzes im Paragraph 19 ist der Ablauf des Verfahrens zur Rückverfolgung beschrieben. Eine weiterführende Beschreibung zur Durchführung von Rückverfolgungsverfahren findet sich im Votum 24 des Arbeitskreises Blut.

Rückverfolgungsverfahren können nur in enger Zusammenarbeit von pharmazeutischem Hersteller und Anwender der Blutprodukte erfolgreich durchgeführt werden. Sie dienen in erster Linie zur Aufklärung, Vermeidung und Erfassung von Infektionen bei der Herstellung bzw. Anwendung von Blutprodukten.

Im Oktober 2003 wurde durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in der Zeitschrift "Transfusion Medicine and Hemotherapy" erstmals ein Bericht zur Hämovigilanz in Deutschland im Beobachtungszeitraum von Januar 1995 bis Dezember 2002 veröffentlicht.

So wurden dem PEI in diesem Zeitraum 2.648 Verdachtsfälle von Virusübertragungen gemeldet, wobei

bis zum Jahr 1999 die Zahl der Meldungen pro Jahr leicht anstieg und danach wieder etwas abfiel. Als Verdachtsfälle von Virusübertragungen wurden neben HIV-, HBV- und HCV-Infektionen auch ein Fall einer EBV-, drei Fälle einer HGV-, 16 Fälle einer CMV- und 30 Fälle einer HAV-Infektion gemeldet.

Die Ergebnisse der Rückverfolgungsverfahren für HCV, HBV und HIV sind in Abbildung 1 dargestellt. In 20% der HCV-, in 11% der HBVund in 22% der HIV-Infektionen wurde das eingeleitete Rückverfolgungsverfahren als "nicht beurteilbar" oder zum Zeitpunkt der Auswertung als "noch nicht abgeschlossen" bewertet. Ein Rückverfolgungsverfahren hat einen positiven Ausgang, wenn a) bei Spender und Empfänger eine Gensequenzanalyse des Virus vorgenommen wurde und eine Homologie festgestellt werden konnte (gesicherter Zusammenhang), oder wenn b) ein zum Zeitpunkt der Spende negativ getesteter Spender serokonvertiert ist und der Empfänger in einem plausiblen zeitlichen Intervall zur

Gemeldete Verdachtsfälle von Virusübertragungen 1995 - 2002

REGIO-NEWS ++ RE

HCV gesamt	1460		
Kausalzusammenhang unwahrscheinlich	1055	72%	
Positiver Ausgang des Verfahrens	114	8%	
HBV gesamt	922		
Kausalzusammenhang unwahrscheinlich	788	86%	
Positiver Ausgang des Verfahrens	29	3 %	
HIV gesamt	222		
Kausalzusammenhang unwahrscheinlich	146	66%	
Positiver Ausgang des Verfahrens	27	12%	

Abbildung I

Transfusion akut erkrankt (wahrscheinlicher Zusammenhang) oder c) wenn ein zum Zeitpunkt der Spende negativ getesteter Spender serokonvertiert ist und der Empfänger seropositiv ist (möglicher Zusammenhang).

Bei der überwiegenden Mehrzahl der dem PEI gemeldeten Rückverfolgungsverfahren, bei denen der Verdacht einer Virusübertragung geäußert wurde, ließ sich die Virusinfektion nicht auf die angeschuldigte Transfusion zurückführen.

Vom Spender ausgehende Rückverfolgungsverfahren

Im Paragraph 19 Absatz 1 des Transfusionsgesetzes heißt es unter anderem: "Wird von einer Spendeeinrichtung festgestellt oder hat sie begründeten Verdacht, dass eine spendende Person mit HIV, mit Hepatitis-Viren oder anderen Erregern, die zu schwerwiegenden Krankheitsverläufen führen können, infiziert ist, ist die entnommene Spende auszusondern und dem Verbleib

vorangegangener Spenden nachzugehen.".

Im Abschnitt 1.1 des Votum 24 des Arbeitskreises Blut heißt es dazu: "Der Verdacht einer HIV-, HBV-oder HCV-Infektion beim Spender ergibt sich aus den Ergebnissen von Untersuchungen an Blut- und Plasmaproben, die anlässlich der Blut-, Plasma- oder Komponentenspende oder als Teil der Freigabe von Quarantäneplasma abgenommen oder auf spezielle Anforderungen gewonnen wurden. Anlass für die Un-

tersuchung von Blut- und Plasmaproben kann auch der Verdacht auf eine Infektion infolge anamnestischer Angaben, von Symptomen oder einer Erkrankung sein. Auch die Ergebnisse von Untersuchungen an Nachuntersuchungsproben können den Verdacht einer Infektion auslösen, z.B. infolge von Nachuntersuchungen bei nachträglichen Zweifeln an der Validität eines verwendeten Testsystems. Das Vorliegen eines begründeten Verdachtes wird im Abschnitt 1.2 wie folgt definiert: "Der begründete Verdacht einer Infektion besteht, wenn eine Probe mit reproduzierbar reaktivem Screeningtest in ergänzenden Tests bestätigt positiv oder unbestimmt reagiert."

Es ist ein Rückverfolgungsverfahren einzuleiten um die vorangegangenen Spenden zu ermitteln. Für die Ermittlung von Vorspenden gilt als Stichtag der Entnahmetag der Blutprobe des Spenders, in der das letzte Mal ein für die Infektion unauffälliger Befund erhoben wurde. Der Betrachtungszeitraum für die Ermittlung des Stichtages beträgt 5 Jahre vor dem Entnahmedatum der Spende oder Blutprobe, deren Untersuchungsergebnis den Verdacht einer Infektion ausgelöst hat. Es

werden die Spende vom Stichtag und alle dem Stichtag, bei HIV und HCV 12 Wochen sowie bei HBV 16 Wochen, vorausgehenden Spenden identifiziert. Für Plasma zur Fraktionierung gelten derzeit die "Notice for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products", d. h. 6 Monate. Noch in der Spendeeinrichtung vorhandene Blutprodukte des Spenders sind zu sperren. Außerdem ist umgehend eine Kontrolluntersuchung beim Spender durchzuführen. Die Einrichtungen, die aus den im Rückverfolgungszeitraum identifizierten Spenden Blutprodukte erhielten, werden umgehend informiert. Eventuell in den Einrichtungen noch vorhandene Blutprodukte werden gesperrt und die Empfänger transfundierter Blutprodukte ermittelt und nachuntersucht. Die in der Spendeeinrichtung vorhandenen Rückstellproben der identifizierten Spenden werden ebenfalls nachuntersucht. Es sollten dabei andere, als bei den ursprünglichen in der Routine verwendeten, Untersuchungsmethoden bzw. Testsysteme angewendet werden. Je nach Ergebnissen der Untersuchungen des Spenders, der Rückstellproben und der Empfänger der identifizierten Spenden wird das Rückverfolgungsverfahren abgeschlossen oder ausgeweitet.

Sowohl der Spender, als auch die Empfänger der identifizierten Spenden, sollen über die Untersuchungsergebnisse informiert und entsprechend beraten werden. Die zuständigen Behörden sind über die Durchführung und auch die Ergebnisse des Rückverfolgungsverfahrens zu unterrichten.

Im Zeitraum von 2002 bis November 2004 wurden im DRK-Blutspendedienst Sachsen gGmbH insgesamt 64 vom Spender ausgehende Rückverfolgungsverfahren eingeleitet. Dabei wurden 86 Spenden identifiziert und rückverfolgt. Zwei Rückverfolgungsverfahren wurden jeweils wegen einer Borreliose-Erkrankung beim Spender und ein Rückverfolgungsverfahren wegen einer akuten Toxoplasmose-Infektion beim Spender eingeleitet. Eine detaillierte Aufstellung findet sich in

Abbildung 2.

Alle Verfahren wurden abgeschlossen und es konnte jeweils eine vollständige Klärung erreicht werden. In allen Fällen wurde keine Infektionsübertragung nachgewiesen.

Rückverfolgungsverfahren - Spender (HCV, HBV und HIV) HCV 8 2002 **HCV** 2003 13 **HCV** bis 11/2004 9 **HBV** 2002 4 **HBV** 2003 I **HBV** bis 11/2004 0 HIV 2002 10 HIV 2003 4 HIV bis 11/2004 12 rückverfolgte Spenden 2002 29 rückverfolgte Spenden 2003 31 rückverfolgte Spenden bis 11/2004 23

Abbildung 2

Vom Empfänger ausgehende Rückverfolgungsverfahren

Unter anderem heißt es im Absatz 2 Paragraph 19 des Transfusionsgesetzes dazu: "Wird in einer Einrichtung der Krankenversorgung bei einer zu behandelnden oder behandelten Person festgestellt oder besteht der begründete Verdacht, dass sie durch ein Blutprodukt gemäß Absatz 1 Satz 1 infiziert worden ist.

muss die Einrichtung der Krankenversorgung der Ursache der Infektion unverzüglich nachgehen. Sie hat das für die Infektion oder den Verdacht in Betracht kommende Blutprodukt zu ermitteln und die Unterrichtungen entsprechend Paragraph 16 Absatz 2 vorzunehmen. Der pharmazeutische Unternehmer hat zu veranlassen, dass die spendende Person ermittelt und eine Nachuntersuchung empfohlen wird."

Weiterführende Regelungen zur Durchführung eines vom Empfänger ausgehenden Rückverfolgungsverfahrens finden sich im Votum 24 des Arbeitskreises Blut. Der begründete Verdacht einer HIV-, HBV- oder HCV-Infektion beim Empfänger durch Blut und Blutprodukte ergibt sich, wenn beim Empfänger eine Infektion nachgewiesen ist und ernstzunehmende Anhaltspunkte dafür bestehen, dass die Infektion durch verabreichte Blutprodukte übertragen wurde. Ergibt

sich bei einem Empfänger der Nachweis einer Infektion und der begründete Verdacht einer Übertragung durch Blutprodukte, wird vom behandelnden Arzt bzw. der Einrichtung zur Krankenversorgung gemeinsam mit dem Transfusionsbeauftragten ein Rückverfolgungsverfahren eingeleitet. Von dem behandelnden Arzt bzw. der Einrichtung zur Krankenversorgung werden alle dem Empfänger verabreichten Blutprodukte und die zugeordneten pharmazeutischen Unternehmer ermittelt. Die pharmazeutischen Unternehmer werden unverzüglich über den Infektionsverdacht und die verabreichten Blutprodukte unterrichtet. Der pharmazeutische Unternehmer führt das Rückverfolgungsverfahren fort und unterrichtet über das Ergebnis den verantwortlichen Arzt, der seinerseits den Empfänger sachgerecht unterrichtet und berät. Die Meldepflichten an die zuständigen Behörden über die Durchführung eines vom Empfänger ausgehenden Rückverfolgungsverfahrens sind sowohl von der Einrichtung der Krankenversorgung als auch vom pharmazeutischen Unternehmer zu beachten.

Der pharmazeutische Unternehmer, der die verabreichten Blut-

komponenten hergestellt hat, veranlasst, die zugehörigen Spender zu identifizieren. Eventuell vorhandene Präparate aus Spenden der implizierten Spender werden identifiziert, sichergestellt, ausgesondert und evtl. asserviert. Von identifizierten Spenden der verabreichten Blutkomponenten werden die früher erhobenen Laborbefunde anhand der Dokumentation überprüft. Die Spendeeinrichtung ermittelt, ob spätere Untersuchungen an dem/den Spender(n) eine entsprechende Infektion ausschließen oder unwahrscheinlich machen. Falls der Spender 12 Wochen oder später nach der Spende Anti-HIV, Anti-HCV und HCV-NAT negativ war, ist die verdächtige Spende als nicht infektiös hinsichtlich HIV und HCV zu werten. Falls der Spender 16 Wochen oder später Anti-HBc und HBsAg und HBV-NAT negativ war, ist die verdächtigte Spende als nichtinfektiös hinsichtlich HBV zu werten. Ist eine Infektion nicht ausgeschlossen, werden vorhandene Nachuntersuchungsproben der identifizierten Spenden der verabreichten Blutkomponenten auf das die Rückverfolgung auslösende Virus entsprechend untersucht. Liegen keine zur Abklärung beitragenden Untersuchungen vor, wird der Spender unverzüglich zu einer

Nachuntersuchung aufgefordert. Die Blutabnahme erfolgt so bald wie möglich. Liegt die implizierte Spende vom Zeitpunkt der neuerlichen Probennahme weniger als 12 Wochen bei HIV und HCV bzw. 16 Wochen bei HBV zurück, muss zusätzlich zu dieser Probe eine weitere Blutprobe zu einem Zeitpunkt 12 Wochen bei HIV- und HCV-Infektion und 16 Wochen bei HBV nach der implizierten Spende genommen werden. Wird ein Spender identifiziert, bei dem der begründete Verdacht einer Infektion besteht, muss ein von diesem Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren entsprechend durchgeführt werden. Falls keine Untersuchungsergebnisse ermittelt werden können, wird das vom Spender ausgehende Rückverfolgungsverfahren ebenfalls eingeleitet.

Im Zeitraum von 2002 bis November 2004 wurden im DRK-Blutspendedienst Sachsen gGmbH insgesamt 17 vom Empfänger ausgehende Rückverfolgungsverfahren eingeleitet. Dabei wurden 144 Blutprodukte mitgeteilt und rückverfolgt. Eine detaillierte Aufstellung findet sich in *Abbildung 3*.

Rückverfolgungsverfahren - Empfänger (HCV, HBV und HIV) HCV 2002 5 HCV 2003 3 **HCV** bis 11/2004 0 **HBV** 2002 5 HBV 2003 2 HBV bis 11/2004 2 HIV 2002 0 HIV 2003 0 HIV bis 11/2004 0 rückverfolgte Blutprodukte 2002 70 rückverfolgte Blutprodukte 2003 37 rückverfolgte Blutprodukte bis 11/2004 37

Abbildung 3

Alle Verfahren wurden abgeschlossen und es konnte jeweils eine vollständige Klärung erreicht werden. Bei zwei Verfahren wurde jeweils ein Spender identifiziert, bei dem der begründete Verdacht einer Infektion bestand und nachweisbar war. In beiden Fällen handelte es sich um eine HBV-Infektion. Im Ergebnis der durchgeführten Rückverfolgungsverfahren ließ sich in dem einen Fall ein wahrscheinlicher Zusammenhang und in dem anderen Fall ein gesicherter Zusam-

menhang der Infektion beim Empfänger und der stattgehabten Transfusion nachweisen. Bei allen anderen Rückverfolgungsverfahren konnte eine Infektionsübertragung durch die angeschuldigten Blutprodukte ausgeschlossen werden. Im Folgenden soll auf die beiden "positiven" Rückverfolgungsverfahren noch etwas näher eingegangen werden.

Im April 2002 wurde uns die Hepatitis-B-Erkrankung einer Patientin gemeldet. Es wurden uns zwei Erythrozytenkonzentrate und zwei gerinnungsaktive quarantäne-gelagerte Plasmen mitgeteilt, die der Patientin während ihres stationären Aufenthaltes im Sommer 2001 transfundiert wurden. Wir führten das eingeleitete Rückverfolgungsverfahren fort und ermittelten die Spender der mitgeteilten Blutkonserven. Bei drei Spendern ließ sich eine Hepatitis-B-Infektion sicher ausschließen.

Beim Spender eines der involvierten gerinnungsaktiven quarantänegelagerten Plasmen fanden sich bei der Untersuchung der Rückstellprobe der vierten Folgespende ein positiver Anti-HBc-Befund und ein Anti-HBs-Titer von 195 IE/l. Anti-HBc-IgM, HBsAg und HBV-Einzel-PCR waren negativ. Daraufhin untersuchten wir die Rückstellproben der drei anderen Folgespenden einschließlich der angeschuldeten Spende. Bei der angeschuldeten Spende ergaben die Nachuntersuchung einen negativen Befund in der HBV-Einzel-PCR, beim Anti-HBc gesamt und IgM, beim HBsAg und beim Anti-HBs. Bei der Untersuchung der Rückstellprobe der Folgespende (reichlich 6 Monate später) war die HBV-Einzel-PCR positiv mit 150 Genomäquivalenten/ml, Anti-HBc gesamt und IgM waren positiv, HBsAg war negativ und der Anti-HBs-Titer war 3 IE/l. Der Spender gab bei der nachträglichen Befragung an, dass er sich im Zeitraum zwischen der angeschuldeten Spende und der Folgespende auch krank gefühlt hatte und arbeitsunfähig war.

Wir leiteten daraufhin, entsprechend den Festlegungen im Votum 24 des Arbeitskreises Blut und im Transfusionsgesetz, ein vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren ein. Eine weitere HBV-Übertragung bei den rückverfolgten Blutprodukten konnte aber nicht nachgewiesen werden.

Bei den von uns durchgeführten Untersuchungen der erkrankten Empfängerin ließen sich keine Viren mehr nachweisen, so dass eine vergleichende Virussequenzanalyse zwischen Empfängerin und Spender leider nicht möglich war.

Eine Überprüfung der ursprünglich erhobenen Befunde, die auch zur Freigabe des quarantänegelagerten gerinnungsaktiven Plasmas führten, ergaben regelrechte Verhältnisse einschließlich PCR-Pool-Testung. Allerdings hat eine Pool-PCR bei weitem nicht die Empfindlichkeit wie eine HBV-Einzel-PCR, wobei 150 Genomäquivalente/ml auch an der Nachweisgrenze der HBV-Einzel-PCR liegen.

In der Bewertung der Befunde ist davon auszugehen, dass sich der Spender zum Zeitpunkt der angeschuldeten Spende in der so genannten "diagnostischen Fensterphase" befand, in der eine Infektion zwar schon übertragen werden kann, aber eben noch nicht durch entsprechende Testverfahren nachweisbar ist.

Im anderen Fall wurde uns im November 2003 der Verdacht einer durch Bluttransfusionen verursachten Hepatitis-B-Infektion bei einem hämatologisch-onkologischen Patienten gemeldet. Es wurden uns alle Blutkonserven, die der Patient bis zum Zeitpunkt der Meldung bisher erhalten hatte, mitgeteilt. Es handelte sich um 22 Erythrozytenkonzentrate und 2 quarantänegelagerte gerinnungsaktive Plasmen. Wir führten das eingeleitete Rückverfolgungsverfahren fort und ermittelten die Spender der mitgeteilten Blutkonserven.

Bei einem Spender fanden wir bei der Untersuchung der Rückstellprobe der Folgespende des angeschuldeten Erythrozytenkonzentrates eine positive HBV-Einzel-PCR mit 16 Genomäquivalenten/ml, einen postiven Anti-HBc-Befund und einen Anti-HBs-Titer von 17 IE/l. HBsAg, Anti-HBc IgM und Anti-HBs waren negativ.

Wir leiteten daraufhin, entsprechend den Festlegungen im Votum 24 des Arbeitskreises Blut und im Transfusionsgesetz, ein vom SpenSachsen

R8

der ausgehendes Rückverfolgungsverfahren ein und untersuchten alle noch verfügbaren Rückstellproben mittels HBV-Einzel-PCR. Außerdem bestimmten wir Anti-HBc und HBsAg. Die PCR war in fast allen Rückstellproben positiv mit einem wechselnden Titer von minimal 16 bis 81 Genomäquivalenten/ml. Das Anti-HBc war bei allen positiv und das HBsAg immer negativ. Es wurden alle 15 Spenden des Spenders rückverfolgt, wobei die Nachuntersuchung bei vier Empfängern einen positiven Anti-HBc-Befund ergab. Eine mögliche HBV-Übertragung lässt sich nicht mit Sicherheit ausschließen.

Beim Spender wurde außerdem eine Kontrolluntersuchung durchgeführt, die die in den Rückstellproben gefundenen Ergebnisse bestätigten. Der Spender gab an, nie eine Gelbsucht gehabt zu haben. Er erinnerte sich beim näheren Befragen daran, dass ca. 1950 in seiner Familie eine Gelbsucht auftrat, woran auch ein Geschwisterkind verstarb.

Im Rahmen der Untersuchungen zu dem Rückverfolgungsverfahren führten wir eine vergleichende Virussequenzanalyse vom Spender und dem Empfänger, von dem das Rückverfolgungsverfahren ursprünglich ausging, durch. Die ausgetesteten 402 Basenpaare im S-Gen und 353 Basenpaare im C-Gen zeigten eine volle Übereinstimmung zwischen Empfänger und Spender, so dass die Übertragung der HBV-Infektion durch die Transfusion bewiesen wurde.

Zusammenfassung

Das vom Arbeitskreis Blut empfohlene Rückverfolgungsverfahren stellt ein bewährtes Verfahren mit hoher Compliance dar. Durch Maßnahmen wie zum Beispiel die ärztliche Spenderauswahl, eine hochsensitive und qualitätsgesicherte Infektionsdiagnostik, Quarantänelagerung von gerinnungsaktivem Plasma für die klinische Anwendung, Virusinaktivierung von Plasma für die Herstellung von Plasmaderivaten und auch die Leukozytendepletion werden Infektionsübertragungen durch Blutprodukte weitestgehend verhütet. Mit der Einführung von geeigneten Nukleinsäure-Amplifikationstechniken für den direkten Nachweis der Nukleinsäure transfusionsrelevanter Viren konnte die "diagnostische Fensterphase" weiter verkürzt werden. So ist bei entsprechendem Virustiter mittels PCR eine HIV-Infektion bereits nach 11 Tagen, eine HCV-Infektion nach 23 Tagen und eine HBV-Infektion nach 35 Tagen nachweisbar. In der Auswertung der DRK-Forschungsgemeinschaft für die Jahre 1999 bis 2003 ist das Restrisiko bei Transfusionen von Blutprodukten nach Einführung der PCR in Deutschland für Hepatitis C 1: 20 Mio., für HIV 1: 18 Mio. und für Hepatitis B 1: < 500.000.

Die Sicherheit von Blutprodukten hat in Deutschland einen sehr hohen Stand erreicht. Aber auch andere Erkrankungen wie zum Beispiel SARS und West-Nil-Virus-Infektionen haben heute eine Bedeutung bei Transfusionen – weitere können folgen. Man muss dabei bedenken, dass die Sicherheit von Blutprodukten auch immer mehr kostet und diese Kosten dann auch von den Anwendern der Blutprodukte mitgetragen werden müssen.