

Besteht ein vCJK-Risiko bei Blutprodukten?

R. Seitz

**Abteilung Hämatologie/
Transfusionsmedizin**

Paul-Ehrlich-Institut

63225 Langen



Überblick

- 🔴 Verschiedene Formen von TSE
- 🔴 Prionen als Erreger
- 🔴 Empfänglichkeit für TSE
- 🔴 Verbreitung von BSE/vCJK; Daten zur Frage Übertragbarkeit durch Blut
- 🔴 Vorsichtsmaßnahmen
- 🔴 Ausblick

Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (TSE)

- 🔥 Tiere (vor allem Wiederkäuer), u.a.
 - ☑ Schafe, Ziegen (Traberkrankheit, Scrapie); > 200 Jahre bekannt
 - ☑ Rinder (Rinderwahnsinn, BSE), übertragen durch Kannibalismus („Tiermehl“, „Milchaustauscher“ ?)
- 🔥 Menschen
 - ☑ „sporadische“ Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (spCJK)
 - ☑ familiäre Formen (CJK, GSS, FFI)
 - ☑ übertragen durch Kannibalismus (Kuru)
 - ☑ übertragen durch medizinische Eingriffe
 - ☑ „Variante“ vCJK

Vergleich der TSE des Menschen

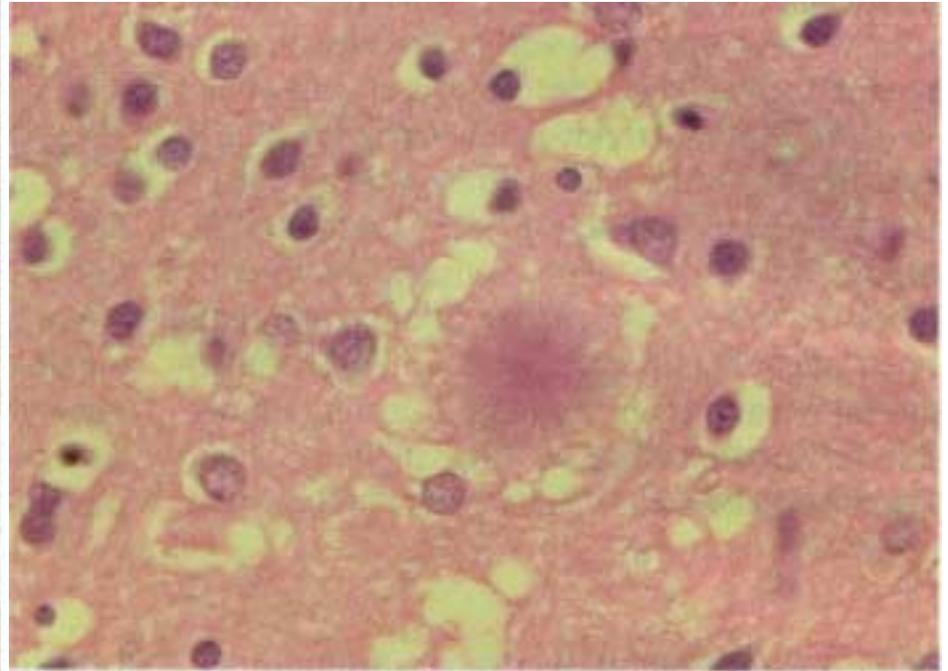
🔥 spCJK

- ☑ „alt“ (≈ 65 Jahre)
- ☑ Demenz,
Krämpfe,
Lähmungen
- ☑ „kurz“ (6 Monate)
- ☑ EEG typisch
- ☑ Histologie: keine
Plaques

🔥 vCJK („neu“)

- ☑ „jung“ (≈ 28 Jahre)
- ☑ Psychosen,
Gefühls-,
Gangstörung
- ☑ „lang“ (13 Monate)
- ☑ MRT typisch
- ☑ Histologie: „floride“
Plaques

vCJD ist unterscheidbar von spCJD

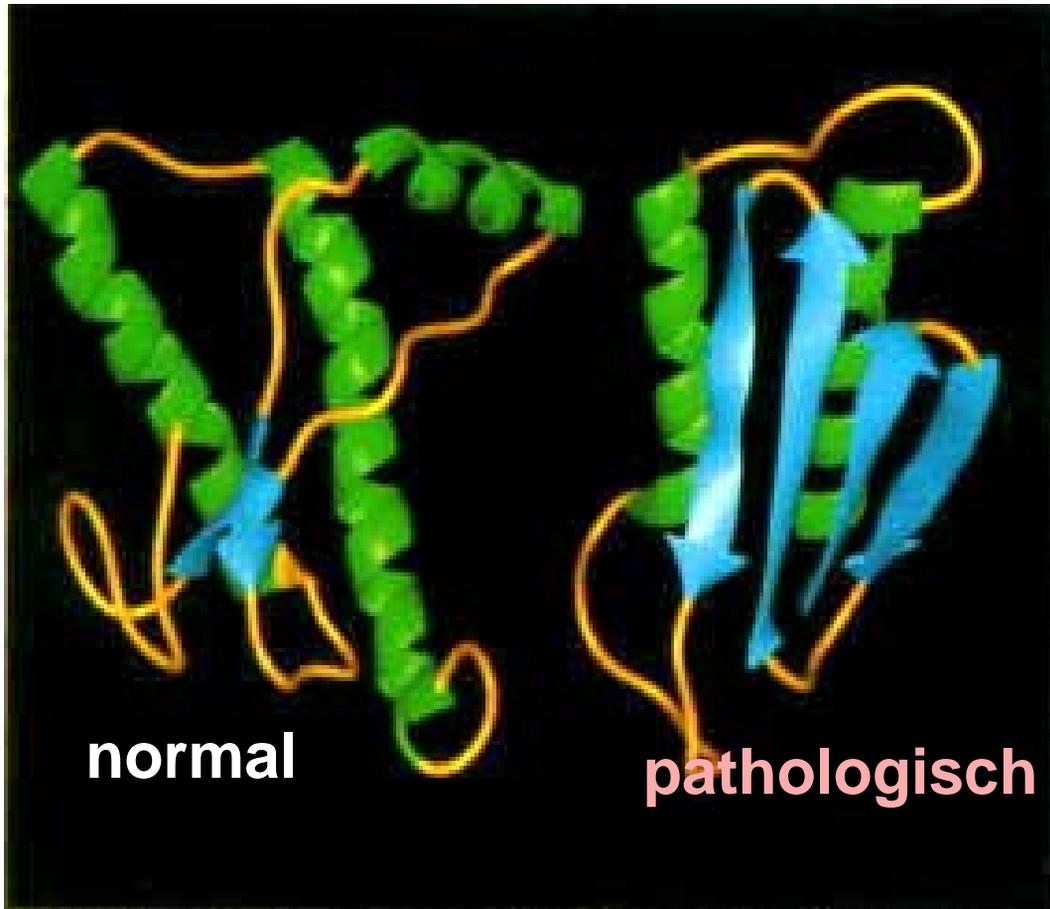


MRT (links); floride Plaque (oben)

Virus oder Prion ?

- 🔴 Bisher galt es als Dogma, dass ein Krankheitserreger Erbsubstanz enthalten muss
- 🔴 Bei TSE scheint das nicht zu gelten:
 - ☑️ „Erreger“ lässt sich reinigen, es ist aber keine Erbsubstanz (DNA oder RNA) zu finden
 - ☑️ „Erreger“ ist außerordentlich resistent, z.B. gegen Erhitzen, Säure, Strahlen und Abbau (z.B durch **Protease K**)
 - ☑️ Infektiosität nicht von TSE-Prionen (umgefalteter Form eines physiologischen Proteins) zu trennen

Räumliche Struktur von Prionen (Computer - Modell)

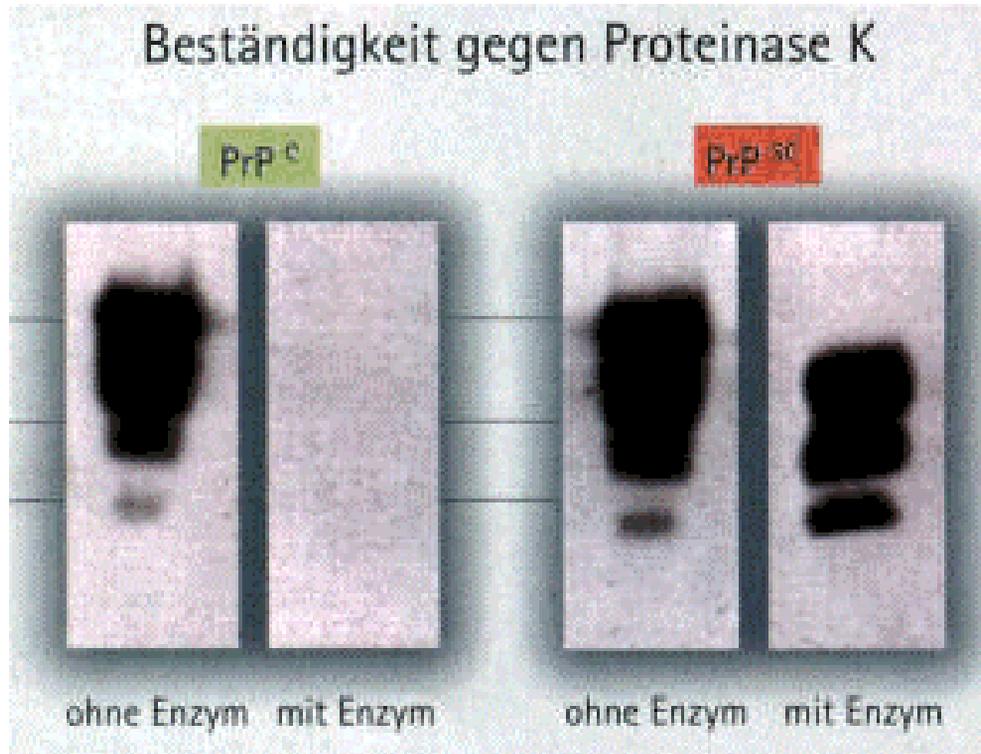


Aus:

DER SPIEGEL

25.12.2000

Proteinase K



M. Eigen: BSE und das Prionen-Problem.
Spektrum der Wissenschaft 4/2001

Es gibt zwei mögliche Stellen für eine Glykosylierung: Es können **0, 1, oder 2 Stellen glykosyliert** sein.

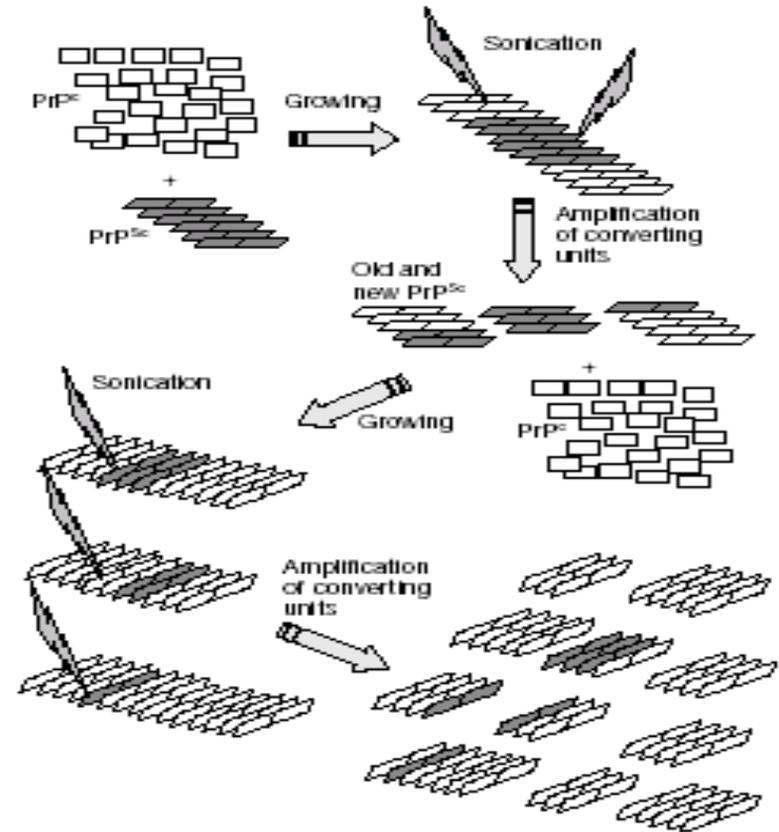
Es gibt **zwei verschiedene Schnittstellen** der Proteinase K

Daraus resultieren Muster mit drei Banden, die verschieden hoch liegen können, die zur Einteilung in „Typen“ verwendet werden

Protein-Misfolding Cyclic Amplification (PMCA)

Saborio GP, Permanne B,
Soto C:
Nature 411:810;2001

- Hirnhomogenate von Scrapie-Hamstern (Prionen) und normalen Hamstern (Quelle von PrP^c) in Zyklen inkubiert und mit Ultraschall behandelt
- Vermehrung von Prionen, ähnlich wie PCR



Vergleich der TSE des Menschen

🔴 spCJK

- ☑ Codon 129 Met/Met, Val/Val, wenig Met/Val
- ☑ keine Beteiligung des lymphatischen Systems
- ☑ „sporadisch“, somatische Mutation?

🔴 vCJK („neu“)

- ☑ bisher Codon 129 Met/Met
- ☑ Befall von Milz, Tonsillen
- ☑ wahrscheinlich Übergang von **BSE** auf Menschen über **kontaminierte Nahrung**

Empfänglichkeit für TSE

- 🔥 Speziesbarriere (z.B. für **BSE** auf Maus um Faktor 1000 mehr nötig als auf Rind); aber Adaptation möglich
- 🔥 Genetische Konstitution, z.B. Codon 129; bisher nur Met/Met an **vCJK** erkrankt (andere viel später oder gar nicht?)
- 🔥 Infektionsweg (intrazerebral, intravenös, oral)
- 🔥 infektiöse Dosis (Zusammenhang mit Erkrankungshäufigkeit und Inkubationszeit)
- 🔥 sicher auch weitere, bisher unbekannte Faktoren

„Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK“

- 🔴 Vom BMG wurden der Präsident des PEI Prof. Löwer und der Vors. des AK Blut Prof. Burger gebeten, ein Konzept für eine Gesamtstrategie zu entwickeln
- 🔴 Erarbeitung eines Papiers in einer Expertengruppe, Diskussion im AK Blut
- 🔴 Veröffentlichung des Papiers durch die Ministerin Ulla Schmidt am 16.10.2001
http://www.pei.de/pm/2001/14_2001.htm

Primärinfektionen aus der Nahrungskette

- 🔥 Es muss damit gerechnet werden, dass auch in Deutschland **vCJK** auftreten wird, allerdings in einem (auch im Vergleich zu **spCJK**) begrenzten Umfang
- 🔥 Abschätzung der Zahl der über die Nahrung Infizierten schwierig; Import von Risikomaterial und **BSE**-Belastung im Inland nicht genau erfasst
- 🔥 Ein Teil der Infizierten könnte Blut spenden, so lange die **vCJK**-Erkrankung noch nicht klinisch manifestiert ist

Aktuelle Lage in Deutschland

🔥 BSE

- ☑ Nach SSC geographical BSE risk (GBR) Kriterien wurde Deutschland in Klasse III eingestuft
- ☑ 6 klinische BSE Fälle 1992-1997, alle importiert
- ☑ Systematische Testung von Rindern seit 10/2000, bisher 242 positiv (Stand 01.03.2003), von insg. ca. 6.1 Millionen getesteten Rindern (*)

🔥 vCJD

- ☑ bisher kein Fall von vCJD entdeckt
- ☑ klinisches Überwachungssystem vorhanden

(*) <http://www.verbraucherministerium.de>

Übertragung von BSE/vCJD



- ✓ ~~Verbreitung von BSE unter Rindern durch kontaminiertes Futter~~
- ✓ ~~Primäre Infektion von Menschen über die Nahrungskette (SRM)~~
- 🔴 Gibt es eine **sekundäre Infektion**, z.B. über menschliches **Blut** ?

Ist vCJK durch Blut übertragbar ?

- 🔹 Bisher keine Übertragung von spCJK und vCJK durch Blut(produkte) beobachtet
- 🔹 Untersuchung von 33 verstorbenen Hämophiliepatienten in UK (zwischen 1962 und 1995 mit Konzentraten aus UK-Plasma behandelt): kein Hinweis für spCJK oder vCJK
- 🔹 im Gegensatz zu spCJK findet sich bei vCJK Infektiosität in lymphatischen Organen
- ➔ Übertragbarkeit nicht sicher ausgeschlossen; unbekanntes, hypothetisches (sicherheitshalber unterstelltes) Risiko

Infektiosität von Blut bei vCJK?

🔴 In zwei Arbeiten untersucht:

☑ Wadsworth JDF et al. Lancet 358:171-180;2001

4 vCJK-Pat., sensitiver Western-Blot

☑ Bruce ME et al. Lancet 358:208-209;2001

2 vCJK Pat., Bioassay (i.c. Injektion in RIII Mäusen)

🔴 Infektiosität

☑ findet sich in Hirn (sehr hoch), Tonsillen, Milz, Lymphknoten
(um Faktor 10^4 - 10^5 niedriger)

☑ findet sich nicht in Appendix, Blut (buffy coat), Plasma

➔ Wenn vorhanden, scheint Infektiosität im Blut bei
vCJK sehr niedrig zu sein

Das Schafexperiment

- 🔥 Transfusionsexperiment innerhalb einer Spezies
 - 🔥 „Spender“-Schaf oral infiziert (**BSE**), oder „natürliches“ (**Scrapie**)
 - 🔥 „Empfänger“-Schafe genetisch empfänglich
 - ☑ **BSE**: 2 gesicherte Fälle (+2 frühe Symptome) von 24 Empfänger-Schafen (17 Vollblut, 7 Buffy coat)
 - ☑ **Scrapie**: 4 klinische Fälle von 21 Empfänger-Schafen
- N Hunter et al. Journal of General Virology (2002), 83, Published ahead of print (16 July 2002)*

Vorsichtsmaßnahmen wegen des hypothetischen vCJK-Risikos von Blut

- 🔴 Angesichts der bestehenden Ungewissheiten erscheint es geboten, Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen
- 🔴 Diese hängen von den Umständen ab:
 - ☑️ “geographische” Verteilung von BSE and vCJK; UK, Rest von **Europa**, Übersee
 - ☑️ Versorgungslage
 - ☑️ Art des Blutproduktes; Blutkomponenten zur Transfusion, Plasmaderivate

Importe von Plasma und Produkten

- 🔴 Produkte aus UK sind und waren in Deutschland nicht zugelassen (traditionell Selbstversorgung der Briten)
- 🔴 Plasma und Zwischenprodukte zur Fraktionierung aus UK werden und wurden nicht eingeführt (belegt durch Chargenprüfung im PEI seit 1996)

Spenderauswahl

🔥 **Ausschluss von Spendern, nach Aufenthalt für ≥ 6 Monate zwischen 1980 und 1996 in UK**

- **Unterschiedliche Maßnahmen in verschiedenen Ländern**
- **Unterschiedlicher Effekt der „gleichen“ Kriterien**

	FRANCE		USA	
Cumulative stay in UK	% of donors concerned	% of exposure linked to stays in UK	% of donors concerned	% of exposure linked to stays in UK
= 6 months between start of 1980 and end of 1996	1.29%	63%	2.2%	87%

Spenderauswahl

🔥 Effekt variabler Definition der “erlaubten” Zeit in UK

Information taken from French analysis of cumulative exposure to the risk of BSE linked to stays in the UK^{5c}

Cumulative stay in UK (between start 1980 and end 1996)	% of donors concerned	% of exposure linked to stays in UK
= 3 months	2.28%	70.82%
= 6 months	1.29%	63.04%
= 1 year	0.71%	54.33%
= 5 years	0.12%	22.04%

It was concluded from the French analysis that to achieve a 90% reduction in the cumulative exposure to the risk of BSE linked to stays in the UK it would be necessary to exclude all donors who have spent more than 15 days in the UK (approximately 11% of donors).

Geographisches BSE - Risiko

Tabelle 4: BSE-Prävalenz zum Höhepunkt der BSE-Epidemie (gemeldete klinisch erkrankte Tiere)

Land	Jahr (Höhepunkt der Epidemie)	Anzahl Rinder mit klinischer BSE	Rinderbestand (Alter >2 Jahre) in 1000 Tiere im angegebenen Jahr	Prävalenz (BSE-Fälle pro 1 Million Tiere)	Bevölkerung (in Million)	klinische BSE-Fälle pro 1 Million Einwohner
UK	1992	36682	6196,1	5920	58,015	632
Portugal	1999	170	715,8	237	10,03	17
Schweiz	1995	68	810,3	84	7,166	6
Irland	1999	91	3853,9	24	3,753	24
Frankreich	2000	101	11033,0	9	59,329	1,7
Belgien	1998	6	1470,2	4	10,202	0,6

Quellen:

BSE-Fälle: OIE (http://www.oie.int/eng/info/en_esb.htm)

Rinder =2 Jahre (außer UK und Schweiz: Eurostat 2000)

UK: Abgeschätzt aus der Gesamtzahl der Rinder für 1992 (Fig. 2, Anderson et al. 1996, validiert für das Jahr 1985 mit den Angaben in SSC 2000f) und den für die Jahre 1996 bis 2000 gemittelten Anteil der Rinder =2 Jahre (Eurostat 2000)

Schweiz: Abgeschätzt aus der extrapolierten Gesamtzahl der Rinder (http://www.statistik.admin.ch/stat_ch/ber07/dufr07.htm) und den für UK für die Jahre 1996 bis 2000 gemittelten Anteil der Rinder =2 Jahre (Eurostat 2000)

Bevölkerungszahlen (z. jew. Höhepunkt der BSE-Epidemie): US Census Bureau; www.census.gov/ftp/pub/ipc/www/idbconf.html

CPMP Consideration of Country-based Exclusions; Plasma Products

- ... “It is recommended that donors who have spent a cumulative period of 1 year or more in the UK between the beginning of 1980 and the end of 1996 are excluded from donating blood/plasma for fractionation.” ...
- **Countries may still apply a stricter limit than 1 year for exclusion of donors for blood/plasma collected for fractionation within the country (e.g. 6 months) but will accept plasma-derived medicinal products from other countries provided that at least the one-year time limit is applied.**

http://www.pei.de/english/bse_blood_engl.pdf

Weitere Ausschlusskriterien?

- 🔥 In Diskussion in Europa (in Kraft in Frankreich): Ausschluss von Spendern, die selbst Bluttransfusionen erhielten;
Argument: „Recycling“ von vCJK ?
Probleme: Versorgung; Demotivation von Spendern
- 🔥 Grundsätzlich sind Ausschlusskriterien unspezifisch und wenig effizient
- 🔥 **Screeningtests** wären wesentlich

Ausschluss von Transfusions- Empfängern ?

- 🔥 In der Diskussion (in Kraft in Frankreich): Ausschluss von Spendern, die selber schon Bluttransfusionen erhalten haben ?
- 🔥 Argument: Man hofft, dass die Maßnahmen zur Eindämmung von BSE und Elimination von SRM weitere Infektionen via Nahrungskette verhindern, und auf lange Sicht BSE and vCJD ausrotten
- 🔥 Wenn Bluttransfusionen übertragen können, gäbe es eine Möglichkeit zu „**Recycling**“ von **vCJK** und somit Perpetuierung von vCJD in der Menschheit

Ausschluss von Transfusions- Empfängern? Probleme

- 🔥 Ausschluss nach Bluttransfusion, allen Blutprodukten ?
- 🔥 Blut**versorgung**, Verlust von besonders motivierten Spendern ? Eine Studie ergab, dass ca. 4% der Spender betroffen sein könnten. Aber relativ günstige Erfahrungen in Frankreich
- 🔥 Ab welchem **Zeitpunkt der Transfusion** sollte ein Ausschluss erfolgen ? Ab 1980 (wie Aufenthalt in UK) ?
- 🔥 Gibt es eine Möglichkeit, das hypothetische Risiko abzuschätzen, ob, wie viele und ab wann Menschen über Transfusionen infiziert sein könnten ?
- 🔥 Könnte ein **Modell** helfen, die potentielle Effektivität eines solchen Ausschlusses abzuschätzen ?

Herstellungsmethoden für Plasmaprodukte

- Herstellung von Plasmaprodukten: verschiedene **Reinigungsschritte** (z.B. Alkoholfällung, Säulen-Chromatographien, Nanofiltration) erbringen experimentell eine Abreicherung um mehrere Log-Stufen
- Die Wirksamkeit wurde mit verschiedenen Spike-Materialien und Nachweismethoden gezeigt.
 - ✓ *Foster et al. Vox Sang 78:86-95;2000;*
 - ✓ *Lee et al. Transfusion 41:449-455;2001;*
 - ✓ *Baron et al. Int. Sympos. „Blood Transfusion Safety - 2001“, PEI, 7 - 8 June 2001*

Plasmaderivate

- „Für die Plasmaderivate könnten die verschiedenen Herstellungsschritte das Potential haben, eine möglicherweise im Ausgangsmaterial vorhandene vCJK-Infektiosität erheblich zu reduzieren. Das Ausmaß dieser Risikominderung muss jedoch noch weiter untersucht und belegt werden. Verglichen mit den Blutkomponenten wird derzeit das Risiko einer Übertragung des vCJK-Erregers durch fraktionierte Plasmaprodukte als um Größenordnungen geringer eingeschätzt.“

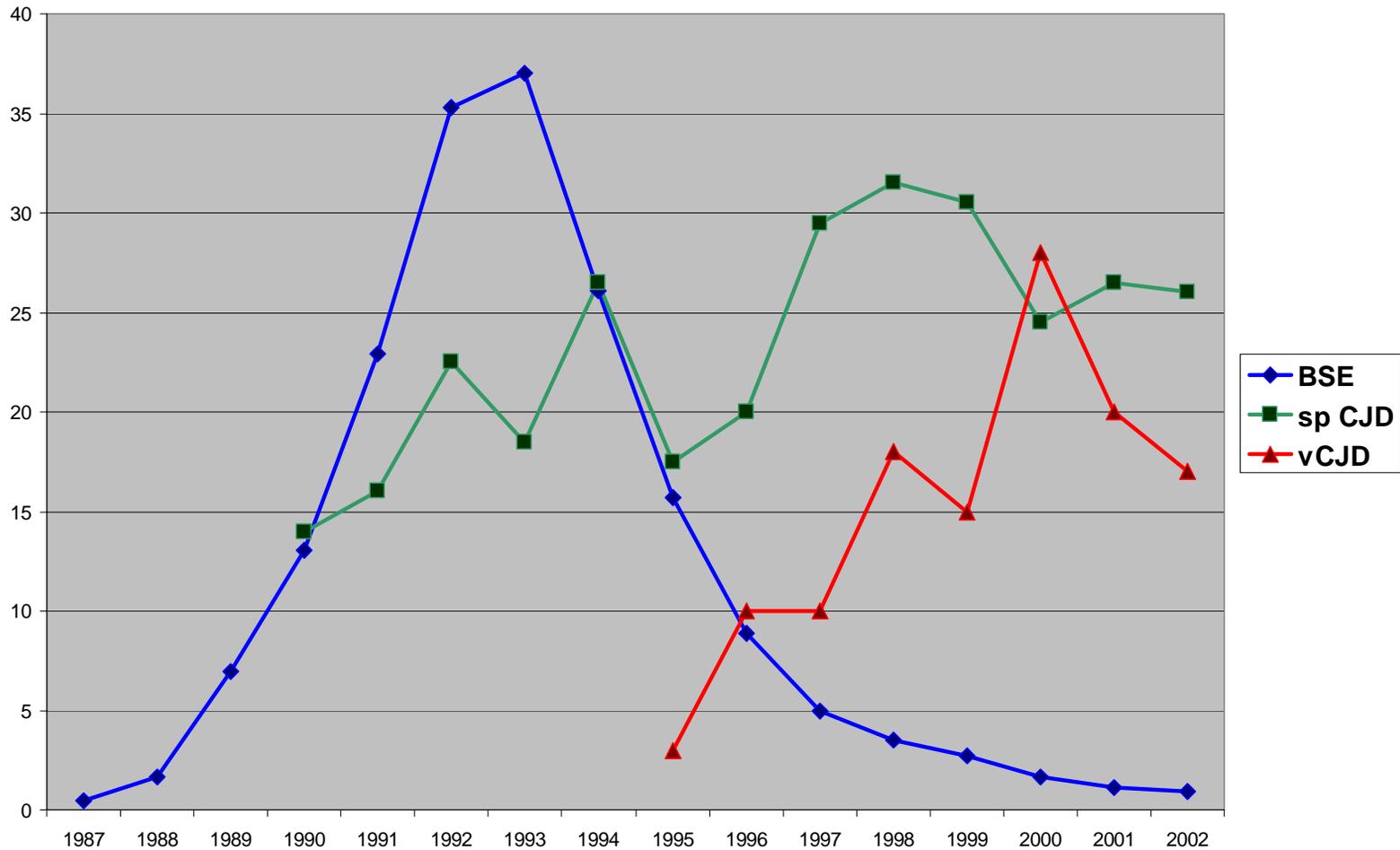
BSE beim Menschen: vCJD oder mehr ?

The EMBO Journal Vol.21 No. 23 pp. 6358–6366, 2002

BSE prions propagate as either variant CJD-like or sporadic CJD-like prion strains in transgenic mice expressing human prion protein

... “Surprisingly, however, BSE transmission to these transgenic mice, in addition to producing a vCJD-like phenotype, can also result in a distinct molecular phenotype that is indistinguishable from that of sporadic CJD with PrPSc type 2. These data suggest that more than one BSE derived prion strain might infect humans; it is therefore possible that some patients with a phenotype consistent with sporadic CJD may have a disease arising from BSE exposure.” ...

TSE in UK



Werte zur besseren Vergleichbarkeit umgerechnet:
BSE / 1000; spCJD / 2

Initiative for optimal Use

- 🔥 **A Blood product cannot transmit any disease, if it is not administered to a patient**
- 🔥 **Under the German EU-Presidency, 20 - 22 May 1999, Expert Meeting in Wildbad Kreuth: „Blood Safety in the European Community: An Initiative for Optimal Use“**

