



Stellungnahme des Hohen Gesundheitsrates zum realen Übertragungsrisiko der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) infolge einer Transfusion von Plasmaderivaten menschlichen Ursprungs (HGR 8097)

(vom Übergangsgremium am 09.11.2005 für rechtsgültig erklärt)

I. Ersuchen:

Der Hohe Gesundheitsrat erhielt am 13. Dezember 2004 ein Stellungnahmeersuchen vom Kabinett des Ministers (vgl. Angabe a) zum realen Übertragungsrisiko der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) infolge einer Transfusion von Blutprodukten menschlichen Ursprungs und vor allem von stabilen Plasmaprodukten.

Dieses Ersuchen wurde während der Sitzungen der Arbeitsgruppe "Inaktivierung der Prionen" vom 23. Dezember 2004, 3. Februar 2005, 2. Juni 2005, 1. September 2005 und 13. Oktober 2005 besprochen. Inzwischen wurden zwei Stellungnahmen (HGR 8048/2 und 8048/3) abgegeben zu zwei Ersuchen bezüglich der potentiell zur Reduzierung des vCJD-Übertragungsrisikos durch Blut und Blutprodukte zu ergreifenden Maßnahmen.

Die vorläufige Stellungnahme der Mitglieder der Arbeitsgruppe "Inaktivierung der Prionen" wurde während der Sitzung vom 13. Oktober genehmigt. Anschließend wurde sie am 9. November 2005 vom Gremium des HGR für rechtsgültig erklärt. Während der Sitzung vom 8. Dezember 2005 wurde eine Motivierung bezüglich der zur Rückverfolgbarkeit gemachten Empfehlung der Stellungnahme hinzugefügt.

II. Stellungnahme:

Zusammenfassung

Aufgabe

1. Ermitteln des realen Übertragungsrisikos des vCJD-Erregers bei der Verwendung von Plasmaderivaten.
2. Empfehlen von Maßnahmen hinsichtlich der zu behandelnden Patienten.
3. Empfehlen von Maßnahmen bezüglich der Spenderkandidaten für Blut, Organe, Gewebe und Zellen, die derartige Produkte erhalten haben sollten.
4. Abschätzen der Auswirkungen dieser Patienten für die Mitarbeiter aus dem Gesundheitswesen, wie Ärzte, Chirurgen, Zahnärzte und Krankenschwestern.

Aufgabe 1

Der Hohe Gesundheitsrat (HGR) stellt fest, dass sich das reale mit der Verwendung von Plasmaderivaten behaftete Risiko einer Übertragung des vCJD-Erregers aufgrund des mangelhaften Erkenntnisstandes über den Erreger, seine Physiopathologie und seine Übertragungsweise schwer einschätzen lässt.

Die zur Wirksamkeit der während der Fraktionierung des Plasmas verwendeten Trennungverfahren durchgeführte Evaluierung hat erwiesen, dass die meisten Plasmaderivate Schritten zur Minderung der Infektiosität unterzogen werden. So

--	--	--

Hoher Gesundheitsrat

wurde in einer experimentellen Simulation der Fraktionierung von Albumin eine sehr hohe Infektiositätsminderung erzielt.

Der Hohe Gesundheitsrat vertritt unter Berücksichtigung der vielen verbleibenden Fragen die Meinung, dass das reale Übertragungsrisiko zwar sehr gering ist, sich aber weder ausschließen noch quantifizieren lässt.

Der HGR bedauert die in unserem Land vorliegende mangelnde Aufsicht und Rückverfolgbarkeit der Plasmaderivate. Der HGR empfiehlt, eine vollständige Rückverfolgbarkeit vom Spender zum Empfänger und umgekehrt für alle Plasmaderivate außer denen, die als Excipients verwendet werden, vorzuschreiben.

Aufgabe 2

Der HGR hebt hervor, dass eine sorgfältige Wahl der Indikationen eine wesentliche Rolle beim Einschränken der Verwendung von Blutprodukten spielt.

Aufgabe 3

Die Anwendung der bereits vom HGR empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen genügt zur Gewährleistung einer maximalen Absicherung, ohne dass es dabei zu einer Gefährdung der Blut- und Selbstversorgung kommen sollte. Diese Vorkehrungen beziehen sich auch auf Zell-, Gewebe- oder Organspender.

Aufgabe 4

Eine Beschreibung der für Mitarbeiter aus dem Gesundheitswesen geltenden Vorsichtsmaßnahmen befindet sich in der Broschüre "Recommandations pour la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles (maladie de Creutzfeldt-Jakob) en milieu hospitalier" (d.h. "Empfehlungen zur Vorbeugung der Übertragung transmissibler spongiformer Enzephalopathien (Creutzfeldt-Jakob Krankheit) in Krankenanstalten").

Das reale Übertragungsrisiko der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) infolge einer Transfusion von Plasmaderivaten menschlichen Ursprungs

1. Einleitung.

Allem Anschein nach ist das Entstehen der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) einer Übertragung über kontaminierte Nahrung des die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) verursachenden Erregers auf den Menschen zuzuschreiben. Die Aussetzung an dieser Nahrung war im Vereinigten Königreich am bedeutendsten, und in diesem Land hat es folglich weitaus mehr vCJD-Fälle (> 150 Patienten) gegeben als in jedem anderen. Außerhalb des Vereinigten Königreichs haben einige Länder einen vereinzelt Fall der Krankheit gemeldet, in Frankreich hingegen wurde ca. ein Zehntel der im Vereinigten Königreich gemeldeten Fälle registriert. Außer den gegen eine nahrungsbedingte Infektion ergriffenen Maßnahmen wurden in vielen Ländern auch Vorsichtsmaßnahmen ergriffen um einer potentiellen zusätzlichen Übertragung bei ärztlichen und zahnärztlichen Behandlungen oder bei Bluttransfusionen und Gewebe- oder Organtransplantationen entgegen zu treten.



Hoher Gesundheitsrat

Was die Bluttransfusion anbelangt, wird das Plasma von aus dem Vereinigten Königreich stammenden Spendern seit 1998 nicht mehr fraktioniert, da die Chargen der Plasmaderivate in der Regel sehr groß sind und erhebliche logistische Probleme entstehen, wenn sie zurückgerufen werden müssen. Andererseits unterscheiden sich Modellierungen der Übertragung des vCJD-Erregers durch Plasmaderivate (Angaben g und h) darin, welche Hypothesen zur Infektiosität verwendet wurden und ob verschiedene Faktoren zur Reduzierung dieser Infektiosität berücksichtigt wurden. Laut britischer Sachverständiger waren die Hämophiliepatienten, die Blutgerinnungsfaktoren erhalten haben, „at risk“ (d.h. einem Risiko ausgesetzt, vgl. Angabe g), während nach Auffassung der französischen Experten die Hämophiliepatienten den Schwellenwert für Infektiosität (Angabe h) nicht erreicht haben. Dabei soll darauf hingewiesen werden, dass die Berechnung der britischen Behörden bei der Fraktionierung der Plasmaderivate keine Faktoren zur Infektiositätsminderung durch Trennung und Retention berücksichtigt. Das Plasma der französischen Spender wird weiterhin zu Plasmaderivaten fraktioniert.

Im Laufe der letzten Jahre hat der HGR mehrere Stellungnahmen abgegeben, die darauf abzielen, die Übertragung von Krankheitserregern, wie Prionen, einzudämmen. Bezüglich des vCJD-Erregers sind diese Stellungnahmen als Vorsichtsmaßnahmen aufzufassen, da bislang kein einziger Fall der vCJD-Krankheit in der belgischen Bevölkerung aufgetreten ist.

Da sich kein Verfahren zur Inaktivierung des vCJD-Erregers auf Blutprodukte anwenden lässt, wurden Maßnahmen ergriffen, die durch Eignungskriterien für Spender und die Absicherung der Blutkomponenten eine Minderung des Risikos erstreben.

In Stellungnahme 8048/5 wurden der Wert der Ausschlusskriterien für Blutspender und die gekannten Eigenschaften der Prion-Infektiosität für verschiedene Blutprodukte gründlich überarbeitet in Hinblick auf die Absicherung der Blutprodukte menschlichen Ursprungs, und vor allem die Absicherung der Plasmaderivate. Die vom HGR empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen zielen darauf ab, den nachfolgenden Risikofaktoren entgegen zu treten: CJD-Krankheitsfällen in der Familie, Behandlung mit aus menschlichem Hypophysengewebe extrahierten Hormonen, Empfängern eines Hornhaut- oder Dura-mater-Transplantats, und Vermeidung von Plasmapools. Es wurde eine Vorsichtsmaßnahme hinzugefügt, die sich spezifisch auf den vCJD-Erreger bezieht: der Ausschluss von der Blutspende für alle Personen, die sich zwischen 1980 und 1996 insgesamt 6 Monate oder länger in Großbritannien aufgehalten haben.

Im Jahre 2003 wurde in Großbritannien ein erster möglicher Fall vorgefunden, in dem vCJD durch eine Transfusion von Blut übertragen wurde, bei dem keine Leukozytendepletion stattgefunden hatte. Infolgedessen hat der HGR auch die komplette Leukozytendepletion aller Blutkomponenten empfohlen (HGR 8048/4). Überdies ist der HGR der Auffassung, dass Spender, denen im Vereinigten Königreich nach 1980 eine Transfusion von Blutkomponenten verabreicht wurde, auf Dauer von der Spende ausgeschlossen werden sollen (HGR 8048/5).



Hoher Gesundheitsrat

2. Ermitteln des realen Übertragungsrisikos des vCJD-Erregers bei der Verwendung von Plasmaderivaten.

Beim Ermitteln des vCJD-Übertragungsrisikos während des Verabreichens von Plasmaderivaten sind viele Faktoren zu berücksichtigen. Dabei handelt es sich vor allem um:

1. seine Prävalenz nach geographischer Herkunft der Spender;
2. die Wirksamkeit des Spender-Fragebogens (d.h. der vorsichtshalber verwendeten Ausschlusskriterien und der Veränderung dieser Kriterien im Laufe der Zeit);
3. die relative Infektiosität der unterschiedlichen Blutprodukte;
4. die durch die unterschiedlichen Fraktionierungsschritte erzielte Minderung der Infektiosität (Präzipitation, Trennung, Aufreinigung);
5. die Verwendung von Plasmaderivaten.

Dennoch lässt sich das reale Risiko für den vCJD-Erreger aufgrund mangelhafter Daten zu den nachfolgenden Faktoren schwer einschätzen:

1. dem geringst erforderlichen Infektionstiter;
2. der Dauer der Inkubationszeit (d.h. der asymptomatischen Phase);
3. der Menge der vCJD-Erreger im Blut oder im Plasma;
4. der Variationen in der je nach Verlauf der Krankheit vorhandenen Infektiosität;
5. der je nach Art des Blutprodukts tatsächlich vorhandenen Infektiosität;
6. der wechselnden Infektiositätsminderung bei jedem Zubereitungsschritt für Plasmaderivate;
7. der Arten und Mengen der dem Patienten verabreichten Produkte.

Für die vorliegende Stellungnahme hat der HGR zur Abschätzung der Wirksamkeit der Trennungsvorgänge beim Mindern oder Beseitigen der mit der Anwesenheit von Prionen verbundenen Infektiosität, die Daten aus der wissenschaftlichen Literatur und aus bestimmten internen Berichten der Plasma-Industrie überprüft (Angaben b-h). Der HGR stellt aufgrund der Evaluierung dieser Daten fest, dass in den sog. "spiking" Experimenten eine Vielzahl verschiedener Erreger der transmissiblen spongiformen Enzephalopathie ('brain homogenate', Mikrosomen, PrP^{Sc}, ...) und Auffindungsverfahren (Western blot, bioassay, ...) verwendet werden. Diese Experimente zeigen, dass die meisten Plasmaderivate bei der Fraktionierung Schritten zur Minderung ihrer Infektiosität unterzogen werden. Dabei ist die bei der experimentellen Simulation der Albumin-Fraktionierung erhaltene Infektiositätsminderung beträchtlich (über 4 Log₁₀ für bestimmte Schritte).

Angesichts der vielen obengenannten Unklarheiten ist das reale Übertragungsrisiko zwar sehr gering, es lässt sich allerdings weder ausschließen noch quantifizieren.

Folglich empfiehlt der HGR, eine vollständige Rückverfolgbarkeit vom Spender zum Empfänger und umgekehrt für alle Plasmaderivate außer denen, die als Excipients verwendet werden, vorzuschreiben. Derzeit ist die Rückverfolgbarkeit nämlich vom Spender zum Endprodukt und umgekehrt möglich. Die Rückverfolgbarkeit zwischen dem Empfänger und dem verabreichten Produkt hingegen ist nicht gewährleistet, bzw. sogar ausgeschlossen. So stellt Albumin als Excipients das geringfügigste Risiko dar



Hoher Gesundheitsrat

und bietet darüber hinaus noch den Vorteil, in kleinen Mengen verabreicht werden zu können.

Aus diesem Grund hatte der HGR in seiner Stellungnahme 8048/3 empfohlen, für jedes einzelne Zubereitungsverfahren für Plasmaderivate eine Risikoanalyse durchzuführen. Die EMEA hat diesbezüglich Empfehlungen für die Produzenten veröffentlicht (Angabe d), die allerdings daran erinnern, dass derzeit keine definitive Richtschnur gegeben werden kann.

3. Maßnahmen hinsichtlich der zu behandelnden Patienten.

Der HGR hebt hervor, dass eine sorgfältige Wahl der Indikationen von wesentlicher Bedeutung ist beim Einschränken der Verwendung von Blutprodukten.

4. Maßnahmen bezüglich der Spenderkandidaten für Blut, Organe, Gewebe und Zellen, die derartige Produkte erhalten haben sollten.

Die bezüglich der Spenderkandidaten zu ergreifenden Maßnahmen werden unter Punkt 2 und 3 und in den Stellungnahmen Nr. 8048, 8048/5 und 8048/3 des HGR dargelegt.

Diese Vorkehrungen beziehen sich auch auf Zell-, Gewebe- oder Organspender.

5. Abschätzen der Auswirkungen dieser Patienten für die Mitarbeiter aus dem Gesundheitswesen, wie Ärzte, Chirurgen, Zahnärzte und Krankenschwestern.

Eine Beschreibung der für Mitarbeiter aus dem Gesundheitswesen geltenden Vorsichtsmaßnahmen befindet sich in der Broschüre "Recommandations pour la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles (maladie de Creutzfeldt-Jakob) en milieu hospitalier" (d.h. "Empfehlungen zur Vorbeugung der Übertragung transmissibler spongiformer Enzephalopathien (Creutzfeldt-Jakob Krankheit) in Krankenanstalten") (HGR 7276).

III. Zusammensetzung der Arbeitsgruppe, die an der Abgabe dieser Stellungnahme teilgenommen hat:

- Accoe Walter
- Baele Philippe
- Ballyn Geert
- Bontez Walter
- Cras Patrick
- De Mol Patrick
- Faber Chantal
- Ferrant Augustinus
- Gérard Michèle
- Lambermont Micheline
- Latinne Dominique
- Muylle Ludo
- Quoilin Sophie
- Renders Wim
- Sondag-Thull Danièle



Hoher Gesundheitsrat

- Thomas Isabelle
- Van Everbroeck Bart
- Verschraegen Gerda
- Voets Ellen

Der Vorsitz dieser Arbeitsgruppe wird von Herrn P. CRAS geführt, das wissenschaftliche Sekretariat von Herrn R. HÜBNER.

IV. Literaturverzeichnis:

- a) Brief von Herrn R. Demotte, Minister der Sozialen Angelegenheiten und der Volksgesundheit (mit Aktenzeichen), vom 13/12/04 an Herrn G. De Backer, den Vorsitzenden des HGR.
- b) CPMP Discussion Paper «*The investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to vCJD risk*», November 2003, EMEA/CPMP/BWP/5136/03.
- c) CHMP Position Statement «*Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products*», June 2004, EMEA/CPMP/BWP/2879/02/rev1.
- d) CHMP «*Guideline on the investigation of manufacturing processes for Plasma-Derived Medicinal Products with regard to vCJD risk*», October 2004, EMEA/CPMP/BWP/5136/03.

Wissenschaftliche Angaben:

- e) «*Removal of TSE agents from blood products*», Vox Sanguinis, Vol. 87 (Supplement 2):7-10, 2004.
- f) «*Removal of Prions by Plasma Fractionation Processes*», Transmissible Spongiform Encephalopathies Advisory Committee, FDA, 10/02/03.
[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3923S1_13_files/frame.htm]
- g) «*Risk Assessment of Exposure to vCJD infectivity in Blood and Blood Products*», February 2003, Det Norske Veritas Consulting.
[http://www.dnv.com/binaries/vCJD_Update_Report_tcm4-74414.pdf]
- h) «*Evaluation du risque de transmission de l'agent de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses composants*», Aktualisierung November 2004, AFSSAPS.
