



Stellungnahme des Hohen Gesundheitsrates zum Übertragungsrisiko der vCJD-Krankheit bei der Transfusion von Plasmaderivaten (HGR 8048/5).

(vom Übergangsgremium am 09.11.2005 für rechtsgültig erklärt)

I. Ersuchen:

Bei der vorliegenden Stellungnahme handelt es sich um eine Überarbeitung der die nachfolgenden Eigenschaften aufweisenden Stellungnahme Nr. 8048/2 des Hohen Gesundheitsrates (Angabe a):

Am 21. November 2004 überreichte Herr Bontez dem Hohen Gesundheitsrat ein Stellungnahmeersuchen von Herrn Cuypers (vgl. Angabe b) zum Übertragungsrisiko der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) bei der Transfusion von Plasmaderivaten, die aus Plasmapools hergestellt werden, die das Plasma eines vermutlich an vCJD erkrankten Spenders enthalten.

Dieses Ersuchen wurde während der am Vormittag vom 21. November 2004 gehaltenen Sitzung der Arbeitsgruppe "Blut und Blutprodukte" diskutiert. Der Hohe Gesundheitsrat fasste allerdings den Entschluss, beim Abgeben einer Stellungnahme bezüglich dieses Ersuchens die Mitglieder der Arbeitsgruppe "Inaktivierung der Prionen" hinzuzuziehen. Die Arbeitsgruppe "Inaktivierung der Prionen" tagte vier Mal zum Besprechen dieses Themas (am 23. Dezember 2004, 3. Februar 2005, 2. Juni 2005 und 1. September 2005). Inzwischen wurde aufgrund der Dringlichkeit der Angelegenheit am 23. November 2004 eine vorläufige Stellungnahme (HGR 8048/3) abgegeben bezüglich eines ähnlichen Ersuchens vom Kabinett des Ministers. Der Hohe Gesundheitsrat erhielt darüber hinaus am 13. Dezember 2004 ein zusätzliches Ersuchen vom Kabinett des Ministers zum realen Übertragungsrisiko der vCJD-Krankheit infolge einer Transfusion von Plasmaderivaten menschlichen Ursprungs (HGR 8097).

Die vorläufige Stellungnahme der Mitglieder der Arbeitsgruppe « Inaktivierung der Prionen » wurde in der Sitzung vom 1. September 2005 genehmigt, und am 14. September 2005 vom Gremium des Hohen Gesundheitsrates für rechtsgültig erklärt.

Während der Sitzung vom 8. Dezember 2005 hat die Arbeitsgruppe « Inaktivierung der Prionen » eine Abänderung der Stellungnahme Nr. 8048/2 des Hohen Gesundheitsrates genehmigt. Zu diesem Anlass wurde während der Sitzung eine Motivierung bezüglich der zur Rückverfolgbarkeit gemachten Empfehlung der Stellungnahme hinzugefügt.

II. Stellungnahme:

Zusammenfassung

Aufgabe

1. Evaluierung des Vorschlags, Personen von der Blutspende auszuschließen, die mit Plasmaderivaten behandelt worden sein könnten, um auf diesem Wege eine Reduzierung des Risikos zu erzielen, dass das vCJD-Agens infolge einer Verabreichung dieser Blutprodukte übertragen werden könnte.
2. Evaluierung der Notwendigkeit, weitere Vorsichtsmaßnahmen zur Eindämmung der transfusionsbedingten Übertragung des vCJD-Agens zu ergreifen.
3. Evaluierung der vorgeschlagenen Kommunikationsstrategie, d.h. Informierung des Ärztstandes im breiten Sinne.

--	--	--



Aufgabe 1

Der Hohe Gesundheitsrat (HGR) stellt fest, dass kein einziges europäisches Land den Ausschluss von mit Plasmaderivaten behandelten Spendern in die Praxis umgesetzt hat. Andererseits genügt die Anwendung der bereits vom HGR empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen, um eine maximale Absicherung zu gewährleisten, ohne dass es dabei zu einer Gefährdung der Blut- und Selbstversorgung kommen sollte.

Der Hohe Gesundheitsrat vertritt die Meinung, dass es keinen Anlass dafür gibt, mit Plasmaderivaten behandelte Personen von der Blutspende auszuschließen. Er hält es auch nicht für notwendig, Spenderkandidaten dauerhaft auszuschließen, die eine Transfusion von Blutkomponenten erhalten haben. Der HGR ist dennoch der Auffassung, dass Spender, denen nach 1980 im Vereinigten Königreich eine Transfusion von Blutbestandteilen verabreicht wurde, endgültig von der Spende ausgeschlossen werden sollen.

Aufgabe 2

Der HGR bedauert die in unserem Land vorliegende mangelnde Aufsicht und Rückverfolgbarkeit der Plasmaderivate. Zur Zeit ist die Rückverfolgbarkeit nur vom Spender zum Endprodukt und umgekehrt möglich: Die Rückverfolgbarkeit vom Patienten zum verabreichten Produkt hingegen ist nicht gewährleistet, während sie vom Produkt zum Patienten gar ausgeschlossen ist. Der HGR empfiehlt, eine vollständige Rückverfolgbarkeit vom Spender zum Empfänger und umgekehrt für alle Plasmaderivate außer denen, die als Exciplens verwendet werden, vorzuschreiben.

Aufgabe 3

Der HGR vertritt die Meinung, dass Krankenhäuser und Blutspendeeinrichtungen über die Existenz des "CJD Überwachungsnetzwerkes" informiert werden sollen. Er schlägt vor, dass dieses Netzwerk systematisch die Patienten, die entweder Blutprodukte gespendet oder erhalten haben, identifiziert und dass diese Informationen mit dem jeweiligen Blutspendezentrum getauscht werden. Eine neue Aufklärungskampagne kann für alle betroffenen Ärzte von Nutzen sein.

Das Übertragungsrisiko von vCJD bei der Transfusion von Plasmaderivaten

1. Einleitung.

Nachdem ein zweiter Fall von möglicher bluttransfusionsbedingter vCJD-Übertragung im Vereinigten Königreich aufgetreten ist (Angabe g), haben mehrere europäische Länder zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen ergriffen, um die Versorgung von Blutkomponenten und Blutprodukten sicher zu stellen. Dieser zweite Fall weist einige Eigenschaften auf, die zu dem Schluss führen, dass das blutbedingte Übertragungsrisiko der vCJD-Krankheit wahrscheinlich größer ist, als bisher angenommen wurde. Alle Patienten, die die Krankheit entwickelten, waren bislang homozygot für Methionin am Codon-129 des Prion-Proteingens. Doch der betroffene Patient war heterozygot und wies überhaupt keine Symptome der Krankheit auf. Dies



Hoher Gesundheitsrat

wirft wiederum die Frage auf, ob heterozygote Personen die Krankheit erst nach einer längeren Inkubationszeit entwickeln, ob bei ihnen die Krankheit in subklinischer Weise verläuft oder ob sie völlig unempfindlich für die Krankheit sind. In der aktuellen Lage bedarf die Situation allerdings einer Neuevaluierung, da die Mehrheit der Bevölkerung den heterozygoten Genotyp aufweist.

Darüber hinaus weist die Tatsache, dass die defekten Prionproteine nur in der Milz und den Lymphknoten vorgefunden wurden, und nicht in den Tonsillen oder im Lymphgewebe des Darms, eher darauf hin, dass es sich in diesem Fall um eine intravenöse Infizierung handelt, nicht um eine Ansteckung über die Nahrungsaufnahme. Doch Gewissheit darüber, dass es sich statt einer nahrungsbedingten Ansteckung in der Tat um eine Übertragung durch Blutbestandteile handelt, gibt es freilich nicht.

Die Daten zu den beiden wahrscheinlichen Fällen von bluttransfusionsbedingter vCJD-Übertragung beim Menschen (im Dezember 2003 und Juli 2004 im Vereinigten Königreich) beziehen sich ausschließlich auf Übertragung durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, d.h. durch zelluläre Komponenten.

Angesichts der durch Infektionskrankheiten dargestellten Herausforderung hat der HGR in der Absicht, die potentielle Bedrohung zu reduzieren, die diese Krankheiten für die Blutsicherheit und die Sicherheit der Blutprodukte bedeuten, im Laufe der letzten Jahre mehrere Stellungnahmen abgegeben, die darauf abzielen, einer möglichen bluttransfusionsbedingten Übertragung von Krankheitserregern entgegen zu wirken.

Obwohl bislang kein einziger vCJD-Fall in der belgischen Bevölkerung aufgetreten ist, kann diese Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden und sind diese Stellungnahmen als Vorsichtsmaßnahmen aufzufassen.

Alle Stellungnahmen des HGR zur Einschränkung der bluttransfusionsbedingten Übertragung von Krankheitserregern sind weiterhin begründet um eine maximale Absicherung zu gewährleisten, ohne dass es dabei zu einer Gefährdung der Blut- und Selbstversorgung kommen sollte.

Derzeit wird in Belgien die potentielle Übertragung der vCJD-Krankheit durch mehrere Ausschlusskriterien für Spender auf ein Minimum reduziert:

1. Spezifische Vorsichtsmaßnahmen bezüglich des vCJD-Agens.

Alle Personen, die sich zwischen 1980 und 1996 insgesamt 6 Monate oder länger in Großbritannien aufgehalten haben, werden von der Blutspende ausgeschlossen. (HGR 4818)

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 die komplette Leukozytendepletion aller Blutkomponenten (d.h. der roten Blutkörperchen, der Blutplättchen und des für Transfusionen bestimmten Plasmas) empfohlen (HGR 8048-4). Durch den Königlichen Erlass vom 1. Februar 2005 wird sichergestellt, dass die Leukozytendepletion aller Blutkomponenten systematisch vorgenommen wird.



2. Vorsichtsmaßnahmen gegen Prionkrankheiten.

Blutspenden werden ausgeschlossen bei:

- Personen mit Anzeichen der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und ihren Familienmitgliedern,
- Spendern, die mit aus menschlichem Hypophysengewebe extrahierten Hormonen behandelt wurden,
- Personen, die ein Hornhauttransplantat erhalten haben,
- Spendern, die ein Dura-mater-Transplantat erhalten haben,
- Personen, bei denen eine Kraniotomie vorgenommen wurde,
- den Empfängern eines Allotransplantats von Trommelfell- und Gehörknöchelchenkettchen.

3. Maßnahmen zur Eindämmung der Verbreitung von Krankheitserregern.

Die an Krankenhäuser gelieferten Blutkomponenten entstammen ausschließlich in Belgien abgenommenen Spenden (Selbstversorgung).

Bereits 2002 hat der HGR empfohlen (HGR 7662), bei der Zubereitung von virusinaktiviertem Frischplasma keine Plasmapools mehr zu verwenden, sondern das virusinaktivierte Frischplasma einer Virusinaktivierung pro individuelle Einheit zu unterziehen. Grund dafür ist die Tatsache, dass die Verwendung von Pools die Anzahl der Empfänger steigert, die aufgrund der Anwesenheit einer infizierten Spende im Pool angesteckt werden können (HGR 8093).

2. Notwendigkeit und Wirksamkeit des Ausschlusses von Blutspendern, die mit Plasmaderivaten behandelt worden sein könnten.

Bestimmte europäische Länder, worunter Frankreich, das Vereinigte Königreich, Irland, Portugal, die Niederlande und die Schweiz, haben vorsichtshalber Personen von der Spende ausgeschlossen, die eine Transfusion von Blutkomponenten erhalten haben (Angaben c und d). Kein einziges Land, hingegen, hat den Ausschluss von mit Plasmaderivaten behandelten Spendern in die Praxis umgesetzt. In Belgien beantworten ca. 8,2% der Spender die Frage, ob sie jemals eine Transfusion dieser Komponenten erhalten haben, mit "ja". Laut des Königlichen Erlasses vom 1. Februar 2005 beträgt die Ausschlussdauer für das Spenden von Blutkomponenten derzeit 6 Monate, bzw. mindestens 4 Monate bei negativer NAT-Testung für Hepatitis C. Diese Maßnahme betrifft die Vorbeugung von Virenübertragungen, wie z.B. der Übertragung von HCV.

In seiner Stellungnahme (HGR 8048-4) zum Übertragungsrisiko der vCJD-Krankheit bei Bluttransfusionen, hatte der HGR den Vorschlag geäußert, eine Risikoanalyse durchzuführen. Dieses Risiko wird u.a durch die Art des Produkts bestimmt. Dabei werden Plasmaderivate als die Blutprodukte mit dem geringsten



Übertragungspotential für das vCJD-Agens betrachtet. So besitzt Plasma eine Infektiosität, die sich mit der von zellularen Komponenten (die Leukozyten enthalten) vergleichen lässt, doch sind bei seiner Fraktionierung (Angaben e-f und h-k) noch zusätzliche Reinigungsschritte erforderlich. In Großbritannien wurden mehrere Hunderte Hämophiliepatienten Blutgerinnungsfaktoren ausgesetzt, die aus einem Plasmapool zubereitet wurden, wovon einige Spender vCJD-Träger sind. Bislang hat jedoch kein einziger dieser Hämophiliepatienten die Krankheit entwickelt.

Der Ausschluss von mit Plasmaderivaten behandelten Patienten wird nicht empfohlen, da der Infektiositätstiter des vCJD-Agens für diese Derivate sehr gering ist. Die Zubereitungsverfahren für Plasmaderivate beinhalten einige Schritte, die das vCJD-Agens beseitigen. Darüber hinaus würde ein solcher Ausschluss die Zahl der verfügbaren Spender dermaßen reduzieren, dass es zu Versorgungsproblemen kommen würde. Hinzu kommt noch, dass sich die Spender nicht immer bewusst sind, dass sie mit solchen Produkten behandelt worden sind. So ist ihnen nicht immer klar, dass es sich bei Produkten wie Tetanus-Gammaglobulinen tatsächlich um Plasmaderivate handelt.

Die einzige Studie, die sich damit befasst hat, inwiefern der Ausschluss von mit Blutkomponenten behandelten Patienten auch wirksam ist, hat erwiesen, dass sich hierdurch in Deutschland (mit 80 Millionen Einwohnern) innerhalb von 10 Jahren nur ein einziger vCJD-Fall verhindern lasse (Angabe 1).

Infolgedessen ist der HGR der Auffassung, dass es keinen Anlass dafür gibt, Personen von der Spende auszuschließen, die mit Plasmaderivaten behandelt worden sind. Er hält es auch nicht für notwendig, Spenderkandidaten dauerhaft auszuschließen, die eine Transfusion von Blutkomponenten erhalten haben. Der HGR ist dennoch der Auffassung, dass Spender, denen im Vereinigten Königreich nach 1980 eine Transfusion von Blutbestandteilen verabreicht wurde, endgültig von der Spende ausgeschlossen werden sollen.

3. Notwendigkeit weiterer Vorsichtsmaßnahmen zur Eindämmung der bluttransfusionsbedingten Übertragung des vCJD-Agens.

Bislang wurde bei Hämophiliepatienten kein einziger Fall von durch Übertragung via Plasmaderivate verursachter vCJD oder sporadischer CJD-Krankheit gemeldet. Dennoch werden diese Personen in verschiedenen Ländern seit den tragischen Vorfällen, bei denen Blutprodukte mit HIV-1 und HCV infiziert wurden, eng begleitet. Es erscheint unabdingbar, eine anhaltende Hämo- und Pharmakovigilanz durchzuführen, damit jede potentielle Übertragung entdeckt werden kann. Leider kann die Rückverfolgbarkeit der Plasmaderivate nicht mehr gewährleistet werden, seitdem sie von den Krankenhausapotheken als Arzneimittel geliefert werden.

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 nur vom Spender zum Endprodukt und umgekehrt möglich: Die Rückverfolgbarkeit vom Patienten zum verabreichten Produkt hingegen ist nicht gewährleistet, während sie vom Produkt zum Patienten gar ausgeschlossen ist. So stellt Albumin als Excipients



Hoher Gesundheitsrat

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

4. Wert der vorgeschlagenen Kommunikationsstrategie: Informierung des Ärztestandes.

Der HGR ist der Auffassung, dass Krankenhäuser (Ärzte aus der Abteilung für Krankenhaushygiene, Sterilisationsabteilungen...) und Blutspendeeinrichtungen über die Existenz des "CJD Überwachungsnetzwerkes" informiert werden sollen.

Da das Netzwerk nicht systematisch prüft, welche CJD-Patienten Blutprodukte gespendet oder erhalten haben, schlägt der HGR vor, dass diese Informationen künftig gesammelt und mit dem jeweiligen Blutspendezentrum getauscht werden.

Eine neue Aufklärungskampagne kann für alle betroffenen Ärzte von Nutzen sein.

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
- 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) « *Stellungnahme zum Übertragungsrisiko der vCJD-Krankheit bei der Transfusion von Plasmaderivaten* », HGR Nr. 8048/2.
- b) Brief von Herrn D. Cuypers, Vorsitzendem des FÖD Volksgezundheit, Sicherheit der Nahrungsmittelkette und Umwelt (Aktenzeichen DC/CDC/WB/0404), vom 16/10/04 und an Herrn G. De Backer, den Vorsitzenden des HGR, adressiert.
- c) Umfrage EC Public Health and Risk Assessment « *Precautionary measures against vCJD transmission by blood* », European Commission Health and Consumer Protection Directorate-General, Oktober 2004, 13 Seiten.
- d) Pressemitteilung « *Durcissement des critères applicables aux dons de sang* », Swissmedic Journal, Vol. 8:763, 2004.



Hoher Gesundheitsrat

- e) 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.
- f) CHMP Position Statement «*Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products*», June 2004, EMEA/CPMP/BWP/2879/02/rev1.

Wissenschaftliche Angaben:

- g) «*Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient*» Lancet, Vol. 364:527-529, 2004.
- h) «*Factor VIII and transmissible spongiform encephalopathy: the case for safety*» Hemophilia, Vol. 8:63-75, 2002.
- i) «*Removal of TSE agents from blood products*» Vox Sanguinis, Vol. 87 (Supplément 2):7-10, 2004.
- j) «*Impacts and Concerns for vCJD in Blood Transfusion: Current Status*» Current Molecular Medicine, Vol. 4:361-373, 2004.
- k) «*The modern landscape of transfusion-related iatrogenic Creutzfeldt-Jacob disease and blood screening tests*» Current Opinion in Hematology, Vol. 11:351-356, 2004.
- l) «*Modelling of effects of the exclusion of transfusion recipients*» TSE - Safety of Blood Components Meeting, PEI, 21/03/03. [e-mail von Prof. Klaus Dietz an das wissenschaftliche Sekretariat des HGR]
