Bericht vom TSE-Meeting «Safety of Blood Components», Frankfurt/M., 21. März 2003

W.K. Roth

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Blutspendedienst Hessen des DRK, Frankfurt/M., Deutschland

Am 21. März 2003 fand in der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main ein TSE-Meeting statt, das sich zum zentralen Inhalt die Sicherheit von Blutkomponenten angesichts der Ausbreitung der transmissiblen spongiformen Enzephalopathie (TSE) gesetzt hat. Das international hochkarätig besetzte Treffen wurde von der Forschungsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienste gemeinsam mit dem Paul-Ehrlich-Institut und der DGTI organisiert. Die breite Trägerschaft der Veranstaltung war Programm, da auf diesem Symposium mit Hilfe der international ausgewiesenen Experten auf dem Gebiet von TSE und der varianten Form der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD; variant Creutzfeldt-Jakob disease) eine wissenschaftliche Grundlage für möglicherweise anstehende Entscheidungen im Blutspendewesen in Deutschland erarbeitet werden sollte.

Im ersten Beitrag von *Ray Bradley*, Guildford, privater BSE-Consulter und vor seiner Pensionierung im britischen Landwirtschaftsministerium beschäftigt, wurden die aktuellsten Entwicklungen bei der spongiformen Rinderenzephalopathie (BSE; bovine spongiform encephalopathy) in Europa und anderen Ländern vorgestellt. Die Daten stammen aus passiven und aktiven Überwachungsmaßnahmen in Großbritannien und Europa. Passive Überwachungsmaßnahmen umfassen obligatorische Meldungen von klinischen BSE-Zeichen bei lebenden Rindern durch Landwirte, Veterinäre, Viehhändler und Inspektoren. Die aktive Überwachung umfasst die obligatorische Durchführung von Schnelltests an ZNS-Gewebe post mortem bei geschlachteten oder gestorbenen Tieren, älter als 24 bzw. 30 Monate. Die Gesamtzahl an BSE-Fällen in Großbritannien belief sich bis 31. Dezember 2002 auf 178 847 Fälle. Trotz des Tiermehl-Fütterungsverbots 1988 gab es noch einen Anstieg der BSE-Fälle in Großbritannien bis 1992 auf maximal 36 682 pro Jahr. Dieser Anstieg ist auf die lange Inkubationszeit zurückzuführen, weswegen erst ab 1993 ein deutlicher Abfall aufgrund des Tiermehl-Fütterungsverbots zu er-

kennen ist. Ab 1. August 1996 wurde das Tiermehl-Fütterungsverbot auf alle Spezies erweitert. Danach ging die Zahl weiter signifikant zurück auf nur noch 430 Fälle im Jahr 2002. Neben diesen Zahlen für bestätigte Fälle gingen auch die Zahlen für klinische Verdachtsfälle in gleichem Maße seit 1993 zurück. In über 30% der Fälle waren Rinder im Alter von 4–6 Jahren betroffen. Bei Tieren im Alter von 1–3 Jahren trat nie BSE auf, wenn man die Daten der gesamten Epidemie zugrunde legt. Bei den Fällen, die im Jahr 2002 beobachtet wurden, waren in erster Linie Tiere mit einem Alter von 7–9 Jahren betroffen (35 bzw. 23%) während unter den Tieren zwischen 1 und 4 Jahren kein einziger Fall mehr auftrat. Bei Tieren im Alter von 5–6 Jahren war die Anzahl der BSE-Fälle auf <3% zurückgegangen. Die jüngsten und zweitjüngsten Rinder mit bestätigter BSE hatten im Jahr 2000 ein Alter von 40 und 42 Monaten, im Jahr 2001 von 42 und 56 Monaten und im Jahre 2002 von 52 und 65 Monaten. Die Wirksamkeit des Tiermehl-Fütterungsverbots für alle Spezies, das zum 1. August 1996 in Großbritannien in Kraft trat und erst zum 1. Januar 2001 im übrigen Europa, zeigt sich darin, dass erst nach dem Tiermehl-Fütterungsverbot für alle Spezies (nach dem 1. August 1996) keine BSE mehr bei Tieren auftrat, die nach diesem Fütterungsverbot geboren wurden. Der Hauptgrund, dass erst nach diesem umfassenden Tiermehl-Fütterungsverbot in Großbritannien kein Tier mehr mit BSE infiziert wurde, ist in der Kreuzkontamination zu finden, die durch Gerätschaften, die bei der Herstellung, dem Transport und der Lagerung von Tiermehl für andere Spezies benutzt wurden, entstand. Es gab noch 16 BSE-Fälle in Tieren, die nach dem umfassenden Tiermehl-Fütterungsverbot geboren wurden, und die als einzigen Risikofaktor nur die Größe der Tierherden pro County hatten und damit ein zufälliges Risiko widerspiegeln. Die mögliche Ursache hierfür ist wiederum Kreuzkontamination, möglicherweise durch importiertes Futter. Eine maternale Übertragung oder andere Quellen konnten ausgeschlossen werden.

Während in Großbritannien die epidemiologische Kurve der Fälle eindeutig gegen Null geht, steigt sie in einigen Ländern Europas noch an, allerdings auf sehr viel niedrigerem Niveau. Für die Mehrzahl der europäischen Länder, außer der Republik Irland, Spanien und den Niederlanden ist von 2002 auf 2003 eine deutlich abnehmende Tendenz bei über 24 Monate alten Tieren, die pflichtgetestet wurden, zu erkennen. Damit scheint sich das europäische Fütterungsverbot ebenfalls positiv auszuwirken. Die Zahl der neuen BSE-Fälle von Tieren, die nach dem 1. August 1996 geboren wurden, ist in Großbritannien mittlerweile deutlich niedriger als in den Niederlanden, Italien, Belgien, Luxemburg, Spanien und Portugal. Insgesamt gesehen kann davon ausgegangen werden, dass das BSE-Risiko in Europa weiter abnimmt und, wenn die Maßnahmen strikt eingehalten und z.B. auch Risikomaterial sauber entfernt wird, BSE über kurz oder lang aus der Nahrungskette verschwindet.

Um so wichtiger erscheint es vor diesem Hintergrund, dass Maßnahmen ergriffen werden, um zu verhindern, dass die durch BSE-Prionen ausgelöste vCJD durch Bluttransfusionen übertragen wird.

Weltweit waren im März 2003 144 Fälle von vCJD bekannt geworden. Allein im Großbritannien waren es 134 Fälle, 6 Fälle in Frankreich und je 1 Fall in der Republik Irland, in Italien, in den USA und in Kanada. Außer den Fällen in Großbritannien und Frankreich handelt es sich bei den Fällen aller anderen Länder um importierte Fälle, d.h., die betroffenen Personen haben sich mit vCJD in England infiziert. Diese Zahlen, die *Robert George Will*, CJD Surveillance Unit, Western General Hospital, Edinburgh, in seinem Vortrag über vCJD präsentierte, zeigen insofern einen hoffnungsvollen Trend, als die jährlichen Todesfälle seit dem Höhepunkt 2000 deutlich abgenommen haben. Das Gleiche gilt auch für die Anzahl der erstmals beobachteten vCJD-Fälle pro Jahr. Eine abnehmende Tendenz konnte er in verschiedenen Modellrechnungen zeigen, indem er verschiedene Geburtskohorten zugrunde legte.

Weniger erfreulich ist die Tatsache, dass BSE-Prionen sowohl als vCJD als auch als sporadische CJD in transgenen Mäusen, die humanes Prionprotein exprimieren, propagiert werden können. Inwieweit dies für den Menschen relevant ist, ist noch offen. Die wichtigste Frage, mit der sich Will in seinem Vortrag beschäftigte, war die Übertragung der Prionerkrankung durch Bluttransfusion. Im Rahmen der Experimente der Arbeitsgruppe Hunter wurden 18 Spenderschafe mit BSE-Material gefüttert. Fünf Tiere entwickelten TSE zwischen 559 und 761 Tagen nach Fütterung. 24 Transfusionen wurden durchgeführt (17 mit Vollblut, 7 mit Buffy coat). Zwei Empfängertiere entwickelten am Tag 610 und 538 nach Transfusion klinische Symptome von TSE, 2 weitere Tiere entwickelten Verdachtssymptome. Damit ist im Tiermodell eindeutig gezeigt, dass vCJD durch Transfusion übertragen werden kann. Bei Menschen steht dieser Beweis bisher jedoch aus. Von den 134 vCJD-Fällen in Großbritannien waren 23 Blutspender. Bei 11 von

den 23 konnten die Spenden zurückverfolgt und 33 Empfänger identifiziert werden. 18 der 33 Empfänger sind bereits gestorben. Keiner hatte vCJD. 15 sind noch am Leben – ohne Zeichen von vCJD. Die Mehrzahl der Transfusionen liegen 1–7 Jahre zurück, eine Transfusion 9 Jahre, eine weitere 18 Jahre. Von den 134 Personen mit vCJD in Großbritannien erhielten 8 Bluttransfusionen von 115 Spendern. Keiner dieser Spender ist im vCJD-Register enthalten. Damit gibt es bisher keinen Hinweis, dass vCJD durch Bluttransfusionen übertragen wurde. Dies ist jedoch kein Beweis dafür, dass vCJD beim Menschen durch Blutprodukte nicht übertragen werden kann.

Der Vortrag von *Hans Kretzschmar*, Institut für Neuropathologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, beschäftigte sich mit den Problemen der In-vivo-Diagnostik der Prionerkrankung. Die Hauptschwierigkeiten bestehen darin, dass das infektiöse Prion-Agens keine amplifizierbare DNA oder RNA enthält, dass es eine sehr lange Inkubationszeit in Tiermodellen hat und dass es keine zuverlässigen und schnellen Zellkultursysteme gibt. Weiterhin ist von Nachteil, dass das infektiöse Agens auf das ZNS und das lymphoretikuläre System begrenzt ist. Für den Nachweis von Prionprotein im Blut müsste eine Sensitivität erreicht werden, mit der sich auch 1 pg/ml nachweisen ließe. Dabei ist nicht sicher, ob die Prionproteine frei im Blut zirkulieren, an Plasminogen gebunden sind, via B-Zellen transportiert werden oder über follikuläre dendritische Zellen und lymphatische Organe wie Peyersche Plaques und Milz ins ZNS gelangen. Die konventionellen Tests, wie Western-Blot und ELISA, bei denen die Proteinase-K-Resistenz des fehlgefalteten PRPsc ausgenutzt wird, sind nicht sensitiv genug und nur an ZNS-Gewebe durchführbar. Es gibt mehrere neue Ansätze, die vorgestellt wurden, aber selbst die von Saborio entwickelte Methode der «Protein Misfolding Cycling Amplification» reicht in der Sensitivität nicht aus, da bestenfalls 10-fache Amplifikationsraten erzielt werden können. Damit ist ein Test, der im Bluttransfusionswesen eingesetzt werden könnte, auch mit neuesten hochtechnischen Systemen laut Kretzschmar in absehbarer Zeit nicht verfügbar.

Die Frage der TSE-Infektiosität im Blut stand im Mittelpunkt des Vortrags von *Dominique Dormont*, Laboratoire de Neuropathologie, Experimentale et Neurovirologie, Commissariat à l'Energie Atomique, Fontenay-aux-Roses. Das Risiko hängt davon ab, wie hoch die Exposition mit humanen und tierischen TSE-Erregern ist, wie die Effizienz der intravenösen Routen zu bewerten ist, wie hoch die Infektiosität im Blut bezüglich Menge und Lokalisation ist und welche Pathogenese der Erkrankung zugrunde liegt. Zunächst stellte Dormont die neuropathologischen Befunde bei vCJD und danach die Organverteilung der verschiedenen Protease-resistenten Prionprotein-Formen in humanen Organen dar. Während bei gesunden Kontrollen und neurodegenerativen Erkrankungen außer TSE ebenso wie bei familiärer CJD und sporadischer CJD keine resistenten Prionproteine in der Milz, den Lymphknoten, den Tonsillen und den Appendices gefunden werden konnten, sind diese Organe bei vCJD massiv befallen, in der

Regel zu 100%. Wichtig sind auch Daten zum Vergleich der Infektiosität bei verschiedenen Applikationsrouten. Während bei intrazerebraler Inokulation eine einzige LD₅₀-Dosis ausreichend ist, um die Infektion zu manifestieren, werden bei intravenöser Applikation 10 LD₅₀-Einheiten, bei intraperitonealer Applikation 50 LD₅₀-Einheiten, bei subkutaner Applikation 25 000 LD₅₀-Einheiten und bei oraler Applikation 125 000 LD₅₀-Einheiten benötigt. Bei oraler Aufnahme weisen mögliche Infektionsrouten vom Intestinum direkt über den Vagusnerv bzw. von Peyerschen Plaques, Lymphknoten und Milz über das Splanchnicus-Nervensystem zum ZNS.

Um das Risiko einer TSE-Übertragung durch Bluttransfusionen festzustellen, werden verschiedene Methoden angewandt. Dazu gehören Fall-Berichte, Fall-Kontrollstudien, Routine-Überwachungsmaßnahmen und auch spezielle Studien und Tiermodelle. Für die nichtvariante, aber auch die variante Form von CJD gilt, dass bisher – die Untersuchungen gehen bis 1979 zurück – weder Hämophilie- noch Thalassämie- oder Sichelzellerkrankten erkrankten. Ähnliche Ergebnisse liegen für die Empfänger von Kryopräzipitat bzw. Faktorenkonzentraten vor. Vergleichbare Untersuchungen wurden mit Empfängern von Blutprodukten von Spendern gemacht, die später an CJD erkrankt sind. Keiner der Empfänger ist an einer CJD-ähnlichen Erkrankung gestorben, und bei denen, die überlebt haben, sind keine CJD-Manifestationen erkennbar. In Tierexperimenten konnte jedoch in verschiedenen Spezies durch Vollblut oder Blutkomponenten einschließlich Buffy coat animales TSE übertragen werden. Die Spezies umfassen, wie bereits vorher besprochen, Schafe, Mäuse, Ratten, Hamster, Meerschweinchen und, wie in neuen französischen Experimenten gezeigt, auch Affen. Interessant ist, dass Infektiosität im Hamstermodell während der gesamten Inkubationszeit im Blut nachgewiesen werden konnte. Die experimentellen Daten sprechen dafür, dass TSE-Infektiosität im Blut während der gesamten präklinischen Phase vorhanden ist, und dass die Infektion durch Transfusion übertragen werden kann, wobei sowohl im Plasma, als auch in weißen Blutzellen Infektiosität nachgewiesen werden konnte. Die Titer lagen sehr niedrig – bei 2–12 IU/ml. Aufgrund der Schafversuche kann davon ausgegangen werden, dass die Transmissionsrate über Transfusionen zwischen 20 und 30% liegen könnte. Diese Übertragungswahrscheinlichkeiten wurden im Hamstermodell bestätigt, wo sich die Infektiosität im Blut zu 25% auf rote Blutzellen, zu 30% auf Plasma und zu 45% auf Buffy coat verteilt. Bei Blutprodukten wie Kryopräzipitat und Faktorenkonzentraten scheint sich die Infektiosität von vCJD oder CJD durch den Produktionsprozess signifikant zu verringern, wie verschiedene Spiking-Experimente gezeigt haben. Das Fazit, das Dormont zog, war, dass, solange keine Screening-Tests für lebende Individuen zur Verfügung stehen, nur das Ausschalten von Übertragungsquellen ein möglicher Weg zur Elimination der Erkrankung ist. Dazu gehört nach seiner Ansicht auch die Vermeidung von Recycling der Erreger durch Ausschluss von transfundierten Blutspendern.

Annick Alperovich, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, versuchte in ihrem Vortrag die Entwicklung von vCJD in Frankreich aufgrund der geschätzten Exposition der französischen Population mit BSE vorherzusagen. Die wesentlichen Parameter, die das Expositionsrisiko der französischen Bevölkerung bestimmen, sind der Import von Rinderprodukten aus Großbritannien und anderen von BSE betroffenen Ländern (was vernachlässigt werden kann), die Häufigkeit von BSE in französischen Tieren und Reisen nach Großbritannien. Die Grundannahme beruht darauf, dass das Hauptrisiko, BSE-Prionen aufzunehmen, im Konsum von Rindfleischprodukten besteht, die Separatorfleisch (von Karkassen mechanisch abgetrennte Fleischreste) enthalten. Damit liegt das Hauptrisiko im Verzehr von Hamburgern und kann über die Menge an konsumierten Burgern bei den entsprechenden Geburtskohorten während der Hauptrisikojahre bestimmt werden. Aufgrund des Konsums von britischem Risikomaterial und Risikomaterial aus Frankreich selbst ist davon auszugehen, dass die Anzahl an vCJD-Fällen in Frankreich nie das Niveau von Großbritannien erreichen wird und man jetzt mit 6 vCJD-Fällen den Höhepunkt schon überschritten hat.

Der Vortrag von *Rainer Seitz*, Langen, im Paul-Ehrlich-Institut zuständig für die Sicherheit von Blutprodukten in Deutschland, beschäftigte sich primär mit der Fragestellung, ob die Sekundärinfektion durch menschliche Blutprodukte ein mögliches zukünftiges Risiko darstellt, wenn man davon ausgeht, dass BSE aus der menschlichen Nahrungskette durch die getroffenen Maßnahmen verschwindet. Seit Einführung des flächendeckenden BSE-Tests bei Rindern im Oktober 2000 sind in Deutschland (Stand 1. März 2003) unter 6,1 Millionen getesteten Tieren 242 positiv getestet worden. Das sehr effiziente klinische Überwachungssystem in Deutschland konnte bisher keinen einzigen vCJD-Fall ausfindig machen. Die bisherigen Maßnahmen, die Sicherheit der Blutprodukte betreffend, beinhalten: kein Import von Blutplasma und Blutprodukten aus Großbritannien, Rückruf von Produkten, falls ein an vCJD erkrankter Spender identifiziert wird, Ausschlusskriterien für Blutspender, falls in der Familie des Spenders CJD oder vCJD auftritt, Ausschluss von Spendern, die mit Wachstumshormonen behandelt wurden oder mit Cornea- und Dura-mater-Transplantaten versorgt wurden, Ausschluss von Spendern, die zwischen 1980 und 1996 kumulativ länger als 6 Monate in Großbritannien waren. Auch die Leukodepletion ist eine Maßnahme, die das vCJD-Risiko zu reduzieren in der Lage sein könnte. Falls die Behörde den Ausschluss von Transfusionsempfängern als Blutspender fordern würde, müssten mehrere Punkte beachtet werden: Gilt dies nur für Blutkomponenten oder für alle Blutprodukte? Wie hoch würde der Verlust an Blutspenden sein, da möglicherweise gerade Transfusionsempfänger sehr motivierte Blutspender sind (Studien für Deutschland zeigen, dass 4% der Spender ausgeschlossen werden müssten)? Welches Zeitlimit sollte für Transfusionsempfänger gesetzt werden – ähnlich wie für den Aufenthalt in Großbritannien ab 1980? Gibt es Möglichkeiten

ein solches Modell bezüglich seiner Wirksamkeit zu simulieren? Antworten auf diese Fragen wurden von Seitz nicht gegeben, das wäre auch mit dem gegenwärtigen Wissensstand sicherlich zu viel verlangt.

Auch im Vortrag von *Johannes Löwer*, Langen, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts, wurden Fragen und Probleme behördlicher Maßnahmen diskutiert und nochmals die aktuellen Zahlen bezüglich BSE und vCJD präsentiert, um eine Ausgangsbasis für die Risikoabschätzung und die zu treffenden Maßnahmen zu schaffen. Löwer belegte anhand von positiven Schnelltesten für BSE den rückläufigen Trend von BSE-Fällen im Jahre 2002 gegenüber 2001 für Gesamteuropa von 36,4 auf 31,6 Fälle pro Million getesteter Tiere. Während in den meisten Ländern Europas eine rückläufige Tendenz festzustellen war, stieg in Deutschland die Zahl der Fälle noch leicht von 14 auf 15,2 pro Million an, allerdings lag Deutschland mit dieser Zahl am hinteren Ende der betroffenen Länder. Nachdem laut Löwer die Nahrungskette als bisheriger Hauptüberträger von TSE auf den Menschen ausgeschlossen werden kann und medizinische Geräte und Produkte ebenfalls nicht zu den Hauptübertragungswegen zählen können, bleiben Transfusionen als einziger Übertragungsweg übrig, der dazu beitragen könnte, dass TSE im Menschen rezirkuliert und sich ausbreitet. Aber auch Löwer legte sich nicht fest, ob der Ausschluss von Transfusionsempfängern als Blutspender derzeit wissenschaftlich begründet, zweckdienlich und bezüglich der Blutversorgung vertretbar wäre.

Der Versuch von *Thomas Selhorst*, Wusterhausen, von der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, valide Daten über Handelsbeziehungen für Tierfutter und menschliche Nahrungsmittel aus Rindern zu liefern, war sehr ehrenwert, scheiterte letztlich aber daran, dass es entweder keine offiziellen Daten gibt oder inoffizielle Daten nicht zugänglich sind. Hierüber eine Risikoabschätzung zu versuchen, ist daher nicht möglich.

Angela Robinson, National Blood Authority, Watford, zeigte in ihrem Vortrag «TSE – Safety of Blood Components in UK» eine abfallende Tendenz für BSE unter britischen Rindern, mit dem Gipfel 1992/93. In Großbritannien wurden schon früh Maßnahmen gegen die Verbreitung von vCJD durch Transfusionen getroffen. So wurde im Februar 1998 nur noch importiertes Plasma für die Fraktionierung in Großbritannien zugelassen und im Juli 1998 die Leukodepletion für alle Blutprodukte in Großbritannien eingeführt. Es wird davon ausgegangen, dass die Leukodepletion bei Erythrozyten das Risiko um 50% reduziert, während sie keine Auswirkung hat auf die Übertragung durch Plättchen und gefrorenes Frischplasma. Damit wäre insgesamt eine Reduktion des Risikos um 36% zu erreichen. Robinson stellte interessante Berechnungen der Infektiosität von verschiedenen Blutkomponenten vor, wonach 2 ID₅₀ (infektiöse Dosis) zu einer sicheren Infektion führen. Danach hat Vollblut eine ID₅₀ von 900, Plasma von 480, Buffy coat von 201, Erythrozyten von 219 und leukodepletierte Erythrozyten von 2. Ein Pool von 4 Thrombozytenkonzentraten,

nicht leukoreduziert, hätte eine ID₅₀ von 20, der gleiche Pool leukoreduziert von 2. Leukozytenreduziertes Plasma hat immerhin noch eine ID₅₀ von 480. Folglich muss damit gerechnet werden, dass jede Komponente, jeweils bezogen auf eine intravenöse Verabreichung, von einem betroffenen Spender zu einer Infektion führt. Blutkomponenten werden als mit hohem bzw. mittlerem Risiko behaftet betrachtet, während IgG und bestimmte Gerinnungsfaktoren als mit mittlerem Risiko behaftet gelten und Albumin, Faktor IX und hoch gereinigter Faktor VIII hingegen eher ein niedriges Risiko bergen sollen.

Um die Auswirkungen des Ausschlusses von transfundierten Spendern zu kalkulieren, wurden in Großbritannien intensive Spenderbefragungen durchgeführt. Werden nur bestätigte Transfusionen berücksichtigt, würden 3,2% der Spender bzw. 3,4% der Spenden verloren gehen. Bei Annahme einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Transfusion würden 7,7% der Spender und 8,2% der Spenden verloren gehen, bei einer mittleren Wahrscheinlichkeit einer Transfusion 11,4% der Spender und 12,6% der Spenden und bei einiger Wahrscheinlichkeit einer Transfusion beim Spender 14,5% der Spender und 15,8% der Spenden. Eine Studie, die an 51 000 Spendern Ende 2000 durchgeführt wurde, ergab, dass man im Schnitt 8% der Spender und 10% der Spenden verlieren würde, wenn transfundierte Spender ausgeschlossen würden. Um den Verlust wett zu machen, müssten 50–100% mehr Spender rekrutiert werden. Bei den Thrombozytapherese-Spendern muss mit einem Verlust von 10% gerechnet werden. Bei Einführung einer solchen Maßnahme muss man, selbst bei guter Vorbereitung, initial für mehrere Wochen mit einer deutlichen Verringerung des Spendenaufkommens rechnen, der ohne vorbereitende Maßnahmen durchaus gefährlich werden könnte. Eine Alternative wäre möglicherweise, dass man nur Kindern, die nach dem Januar 1996 geboren wurden, Blutkomponenten von nichttransfunden Spendern zur Verfügung stellt. Die Rationale hierzu wäre, dass diese Kinder noch nie in ihrem Leben mit BSE in der Nahrungskette konfrontiert wurden und eine normale Lebenserwartung nach der Transfusion haben. Ob jedoch diese Maßnahme einen signifikanten Einfluss auf die Epidemiologie haben würde, bleibt sehr fraglich und damit die Kosten-Nutzen-Analyse wahrscheinlich sehr ungünstig. Bei dieser Maßnahme würde sich jedoch der Bedarf von Erythrozyten mit nur 2,5% für Kinder unter 5 Jahren sehr in Grenzen halten. Ähnlich niedrig wäre der Bedarf für Thrombozyten und Frischplasma. Im August 2002 wurde entschieden, Kindern unter 6 Jahren nur noch importiertes frisch-gefrorenes Plasma aus den USA zu verabreichen. Zusätzlich wird jede Einheit noch Methylenblau-UV-inaktiviert. Da das Poolen von Thrombozyten das vCJD-Risiko um den Faktor 4 erhöht, soll stufenweise die Produktion von Apherese-Thrombozyten erhöht werden. Bemerkenswert ist, dass auch der optimale Einsatz von Blutprodukten mit einer 10%igen Reduktion des Blutverbrauchs, von 2002 beginnend, 50–60% der Infektionen verhindern könnte.

Interessant war in diesem Zusammenhang der Vortrag von *Gilles Folléa*, Etablissement Francaise du Sang, Nantes, der über die Erfahrung mit dem Ausschluss von transfundierten Blutspendern in Frankreich berichtete. Im Dezember 1996 verfügte der französische Gesundheitsminister den permanenten Ausschluss aller Empfänger von labilen Blutprodukten und unsicheren menschlichen Zellprodukten (Zellen, Organen, Geweben). Der Grund für die Maßnahme war jedoch nicht die Angst vor der Ausbreitung von vCJD, es ging vielmehr generell darum, die Sicherheit von Bluttransfusionen zu erhöhen. Im Einzelnen sollte damit die Übertragungskette durch Transfusionen von nicht nachweisbaren und unbekannten infektiösen Agenzien unterbrochen werden, ebenso wie dem Erscheinen neuer persistierender Infektionen ohne klinische Symptome vorgebeugt werden. Auch die mögliche Selektion von resistenten Nachfolgestämmen bei Weitergabe von Individuum zu Individuum sollte vermieden werden.

Die Maßnahme des Spenderausschlusses wurde graduell im April 1997 eingeführt und für das gesamte Land zum 15. September 1997 abgeschlossen. Das Projekt wurde vorbereitet durch quantitative Abschätzung des möglichen Verlusts und qualitative Abschätzung der Aufnahme der Maßnahme durch die Spender, die Entnahmeteams und die Öffentlichkeit. Begleitmaßnahmen, die getroffen wurden, waren Informationen von Spendern und Spenderorganisationen, Spender-Werbekampagnen und Ausbildung der Entnahmeteams. Die Frequenz der Spender mit einer zurückliegenden Bluttransfusion ist zwischen den einzelnen Blutspendediensten sehr unterschiedlich gewesen und reichte von 1,9 bis 5,9%. Im Schnitt lag sie bei Mehrfachspendern bei 3,7%, bei Neuspendern bei 3%. Männer hatten zu 2% und Frauen zu 5,3% bereits Transfusionen erhalten. Die Anzahl der verlorenen Spenden pro Jahr lag zwischen 1,4 und 6,7%. Bei der Beratung der abgewiesenen Spender wurde empfohlen, zur Abklärung des Serostatus einen Hausarzt aufzusuchen. Nicht betroffen von den Maßnahmen des Ausschlusses sind Spender, die Blutprodukte wie Albumin oder Immunglobuline erhalten haben, Spender mit autologer Transfusion oder solche, die mit einer seltenen Blutgruppe transfundiert wurden, Sexualpartner und Verwandte von ausgeschlossenen Spendern, Spender, die nosokomialen Risikofaktoren wie invasiver Chirurgie, Endoskopie usw. ausgesetzt waren, sowie Spenden, die nicht für therapeutische Maßnahmen verwendet wurden. Frühere Produkte, die

von transfundierten Spendern hergestellt worden waren, wurden weder rückverfolgt noch zurückgerufen.

Auch 5 Jahre nach Einführung der Maßnahme ist die Rückstellungsrate relativ hoch geblieben, ohne Tendenz, sich zu verringern. Es gibt bisher keine Daten über einen messbaren Einfluss auf die Sicherheit der Blutspenden durch die getroffenen Maßnahmen. Allerdings war die Akzeptanz bei den Spendern, den Ärzten und der Öffentlichkeit zufrieden stellend.

Der letzte Beitrag des Symposiums von *Klaus Dietz*, Institut für Medizinische Biometrie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, hatte zum Ziel, die Auswirkungen des Ausschlusses von Transfusionsempfängern als Blutspender zu modellieren. Das vorläufige Modell, auf das sich die Kalkulation stützt, war eine Prävalenz von 1 positiven Person in 5×10^6 Individuen in der Bundesrepublik Deutschland (Gesamtzahl positiver Personen 400).

Der Ausschluss von Spendern würde bei einer Infektiosität von 1 (dem Worst-case-Scenario) nach einem minimalen Anstieg während der ersten 50 Jahre dazu führen, dass nach 100 Jahren der gleiche Stand erreicht wäre wie ohne Ausschluss und nach 300 Jahren die Prävalenz um eine Log-Stufe zurückgegangen wäre. Die Datenlage ist für eine schlüssige Aussage zu schwach, und es müssen unbedingt weitere Daten von den Blutspendediensten gesammelt werden. Schlüsselparameter sind neben spender- und überlebensbezogenen Daten Transfusionsraten und Infektiosität pro Transfusion. Am Tag nach dem Meeting berieten Vertreter des Paul-Ehrlich-Instituts, der Forschungsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienste und der DGTI im kleinen Kreis über die Ergebnisse und diskutierten mögliche Schlussfolgerungen und Maßnahmen. Einstimmig wurde folgende Empfehlung ausgesprochen: Kindern, die nach dem September 2000 (dem Inkrafttreten des Beschlusses der EU-Kommission, die Tiermehlfütterung an Wiederkäuer zu verbieten) geboren wurden, kein Blut von Transfusionsempfängern zu transfundieren. Weiterhin wurde beschlossen, bei Erstspendern alle Transfusionsempfänger auszuschließen. Mehrfachspender sollen, wie bisher, nur zeitlich nach Transfusionen zurückgestellt werden. Um die Wirksamkeit und Auswirkungen der Maßnahmen zu modellieren, wird eine Studiengruppe gegründet, die die von Dietz geforderten Zahlen und Daten erheben soll.