

# Transfusion und Transplantation heute

Ein Berner Symposium (Emeritierung von Prof. Dr. med. Urs Nydegger), 27. April 2006

## Erythropoietin: novel approaches to neuroprotection in human brain disease

Hannelore Ehrenreich  
Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin,  
Göttingen, Deutschland

With the increased life expectancy in Western industrialized countries, the incidence and prevalence of brain diseases dramatically increase. Stroke and a wide spectrum of neuropsychiatric illnesses such as stroke, traumatic head injury, multiple sclerosis, and schizophrenia all lead to severe disability. However, targeted effective therapies for treatment of these diseases are lacking. Even more frustrating is the fact that we do not yet clearly understand the basic mechanisms underlying the disease processes in these conditions. We have been working on (1) the hypothesis of loss of neuronal function via final common deleterious pathways in this clinically very heterogeneous disease group, and (2) novel neuroprotective strategies targeting determinants of these common pathways. In our hands, erythropoietin (EPO) turned out to be a particularly promising candidate for neuroprotection in human brain disease. The "Göttingen EPO-Stroke Trial", a *proof-of-concept* study, represents the first effective use in man of a neuroprotective therapy in an acute brain disease while the experimental EPO therapy to combat cognitive decline in patients with schizophrenia will be introduced as an example of a successful neuroprotective strategy for a chronic brain disease.

## Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Immunschwäche

Tayfun Güngör, Reinhard Seger  
Abt. Immunologie/Hämatologie/KMT, Kinderspital,  
Universitäts-Kinderklinik, Zürich, Schweiz

Bei rezidivierenden und schwer zu behandelnden Infektionen sollte ein pri-

märer Immundefekt (PID) als Ursache abgeklärt werden. Etwa 3000 Menschen leiden in der Schweiz an einem PID, der in vielen Fällen nicht oder erst so spät diagnostiziert wird, dass bereits bleibende Organschäden vorliegen können. Da ein PID häufig keine eindeutigen Symptome aufweist, sondern sich beim Säugling und Kleinkind allein durch eine Infektanfälligkeit und eine Gedeihstörung manifestieren kann, ist die Diagnose der über 100 verschiedenen PID-Formen eine nicht leichte Aufgabe. In der Folge sind inadäquate oder zu spät eingeleitete Behandlungsversuche nicht selten. Die amerikanische Jeffrey Modell Foundation ([www.jmfworld.com](http://www.jmfworld.com)) hat 10 typische Warnzeichen eines Immundefektes zusammengestellt, die auf eine rechtzeitige Immundiagnostik hinweisen. Auch beim älteren Kind oder Erwachsenen ist die Erstmanifestation eines PID möglich, daher sollten diese Warnzeichen auch Nichtpädiater kennen. Ist ein Indexpatient in der Familie identifiziert, ist die Pränatalberatung oder auch die frühe Testung aller nachfolgenden Kinder ab der Geburt sinnvoll. Bei frühzeitiger Diagnose kann heute den meisten PID-Patienten durch ein individuell abgestimmtes Therapiekonzept (z.B. Immunglobulingaben, Knochenmarktransplantation, Antibiotika, Antimykotika, hämatopoietische Wachstumsfaktoren) kausal und langanhaltend geholfen werden.

## Erythropoietinstudien an der Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefässchirurgie, Inselspital Bern

Volkhard Göber, Jürg Schmidli, Behrouz Mansouri,  
Urs Nydegger, Thierry Carrel  
Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefässchirurgie,  
Inselspital Bern, Schweiz

## Hintergrund

Chirurgische Eingriffe an Herz und Aorta sind eine erhebliche Belastung

für den Patienten und ebenso eine Herausforderung für die Operierenden. Intraoperativer Blutverlust in der Chirurgie des Bauchaortenaneurysmas und Auswirkungen der zerebralen Ischämie bei chirurgischen Eingriffen an der thorakalen Aorta stehen mit im Vordergrund. Aufgrund neuester Erkenntnisse erscheint für diese potentiell lebensbedrohlichen, die Lebensqualität einschränkende Probleme sowohl die erythropoietische als auch die neuroprotektive Aktivität von Erythropoietin (EPO) als vielversprechender klinischer Ansatz zur Diskussion. Zusammen mit den Fortschritten zur extrakorporellen Kreislaufumleitung während des Eingriffs mittels des minimalen extrakorporellen Kreislaufs (MECC), welcher heute durch luftfreies Ansaugen des Wundblutes mit einer Cardiosmart®-Sonde ergänzt wird, entsteht so eine zunehmend von Fremdblut unabhängige Chirurgie der thorakalen Aorta und des Herzes.

## Methode

In der Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefässchirurgie sind zwei doppelblinde randomisierte kontrollierte klinische Studien initiiert worden:

- rH-u-EPO and its Neuroprotective Efficacy in Aortic Surgery using deep Hypothermic Circulation arrest (ASHCA) «EPONEPRE»;
- Minimierung des homologen Blutbedarfs in der Chirurgie von Bauchaortenaneurysmen (AAA-Chirurgie) durch optimierte Eisen- und Erythropoietinsubstitution im Rahmen der präoperativen Eigenblutspende (PABD).

## EPONEPRE

Hypothese: Die Gabe von EPO 12 Stunden vor und 24 Stunden nach dem Eingriff an der thorakalen Aorta unter Nutzung von ASHCA zeigt neuroprotektive Wirkung.

Je Gruppe (EPO bzw. Plazebo) sind 15 Patienten geplant. Nach dem Patienteneinschluss erfolgt eine neurokognitive Testung der selektiven Aufmerksamkeit, der kognitiven Flexibilität, des verbalen Flusses, des verbalen und nonverbalen Gedächtnisses, der psychomotorischen Leistungsfähigkeit und Konzentration. Weiterhin werden Depressionen und Angststörungen sowie der Ausbildungsstand erfasst. Vor der Entlassung des Patienten von der chirurgischen Station erfolgt die erste, anlässlich der ersten routinemässigen Nachkontrolle ungefähr drei Monate postoperativ die zweite neurokognitive Testung. Die Blutuntersuchungen umfassen neben den routinemässig kontrollierten hämatologischen, biochemischen und inflammatorischen Messwerten auch die Bestimmung der Serumkonzentrationen von Interleukin-8, Laktoferrin, S-100 Protein, Neutrophin und EPO. Die Auswertung der Daten nutzt den statistischen Vergleich der Patientengruppen untereinander (EPO vs. Plazebo) sowie der intraindividuellen Konzentrationsschwankungen vor und nach der Operation.

Diese Studie wird in der ersten Jahreshälfte 2006 abgeschlossen sein.

### Erythropoietin in der präoperativen Eigenblutspende vor AAA-Chirurgie

Es wurden mehrere Hypothesen formuliert:

- Eine PABD (preoperative autologous blood donation) senkt den Fremdblutbedarf.
- Die Substitution mit rH-EPO senkt den Fremdblutbedarf.
- Eine zusätzliche intravenöse Eisensubstitution begünstigt den präoperativen Hämoglobinstieg.
- Die Qualität des verwendeten frisch gefrorenen Plasmas erfüllt die geforderten Spezifikationen bis zum 42. bzw. bis zum 49. Tag.
- Die Substitution mit rH-EPO steigert den präoperativen Hämoglobingehalt.
- Die Nebenwirkungen der PABD sind in der rH-EPO-Gruppe weniger ausgeprägt, bei den Eisennebenwirkungen zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.
- Einzelne Erythrozyten- oder Retikulozytenindizes korrelieren mit den

Eisenparametern sowie mit dem Gewinn an Erythrozytenmasse, dem Transfusionsbedarf und dem Fremdblutbedarf.

- Einfache, präoperativ ermittelte Laboranalysen sind prädiktiv für den Transfusionsbedarf.
- Die Substitution mit rH-EPO steigert die subjektive Lebensqualität der Patienten nach der Operation.

Insgesamt ist der Einschluss von 75 Patienten in drei Gruppen vorgesehen. Je 25 Patienten erhalten:

1. peroral und intravenös eine rH-EPO- und eine Eisensubstitution;
2. peroral eine rH-EPO- und eine Eisensubstitution;
3. peroral Plazebo und eine Eisensubstitution.

Nach dem Patienteneinschluss wird die erste PABD fünf Wochen präoperativ durchgeführt, gefolgt von zwei weiteren im Abstand von einer Woche. Anlässlich der PABD, perioperativ und 30 Tage nach der Operation erfolgen die Kontrollen der hämatologischen Parameter. Weiterhin werden operationspezifische Daten (z.B. Blutverlust, Dauer der Aortenabklemmzeit, Intubationsdauer) erfasst. Die Auswertung der Daten wird im Gruppenvergleich vorgenommen.

Diese Studie wird voraussichtlich 2007 abgeschlossen.

### AIDS, Tuberkulose und Malaria: Herausforderung für The Global Fund ([www.theglobalfund.org](http://www.theglobalfund.org))

Michel D. Kazatchkine  
Ambassadeur chargé de la lutte contre le VIH/SIDA et les maladies transmissibles, Paris, France

More than six million people in the developing world die, each year, of AIDS, tuberculosis and malaria, three diseases that are preventable and treatable. A number of factors, including the realization of the human, demographic, economic and societal impact of these pandemics, have led in recent shifts in paradigm with regard to the relationship between health and development. The world now realizes that health should not be considered anymore as a consequence of development, but as a factor for development, particularly through preservation of "human capital". Thus, the health sector, long considered as a non-profitable source of expenditure becomes in-

creasingly understood as a necessary investment. Policy makers and experts still rush to international pledging conferences to mobilize public revenue when a disease outbreak occurs. Yet, health needs to be recognized as a "global" issue regarding monitoring, surveillance and delivery of efficient disease control and new financing mechanisms and innovative policy tools need to emerge.

The Global Fund against HIV/AIDS, tuberculosis and malaria is one such new tool that was created by the international community four years ago to raise and disburse large and additional funds to achieve significant impact on the three diseases. It is a public private partnership with a unique mode of governance, that has now committed over 4 billions of USD to 330 programs in 130 countries worldwide. It has rapidly expanded to currently provide two thirds of external funds for the treatment of tuberculosis, nearly 60% of the funding for the prevention and treatment of malaria, and 25% of the funding for HIV/AIDS.

Analyzing the successes and challenges encountered by the Global Fund and other innovative initiatives (e.g. the international facility for immunization), will help assess which ones are ready to enter the policy mainstream.

### Zuckersüsse Forschung – Von den AB0-Blutgruppen bis zur Xenotransplantation

Robert Rieben, Urs Nydegger  
DKF, Universität Bern und Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefässchirurgie, Inselspital Bern, Schweiz

Neben Proteinen, Nukleinsäuren und Lipiden sind Kohlenhydrate die vierte Stoffklasse von Biomolekülen. Es handelt sich dabei um Aldehyde oder Ketone mit multiplen Hydroxylgruppen. Kohlenhydrate sind Energiespeicher, Brennstoffe und metabolische Intermediärkomponenten. Dank der Glykosylierung verlängert sich die Halbwertszeit wichtiger Proteine, zum Beispiel jene des Gerinnungsfaktors VIII und von Erythropoietin (Sialsäure), aber als solche an und für sich stellen Zuckermoleküle wichtige antigene Merkmale dar und bestimmen deren Spezifität bis ins feinste Detail-epitop. Als solche sind sie Andock-

stellen für Bakterien und Viren, aber auch Epitopmerkmale von AB0-Histoblutgruppen.

Unsere eigenen Arbeiten reichen bis 1985 zurück, als wir die natürlich vorkommenden Antikörper gegen A- und B-Merkmale nicht nur mittels Hämagglutination, sondern auch mittels der ELISA-Technologie nachzuweisen begannen. Ergänzt mit Arbeiten um die Seebach-Gruppe in Zürich (Stüssi et al.), welche die quantitative Abschätzung von Anti-A/-B auch mittels Zytofluorometrie durchführen, ergibt sich hier eine zukunftsreiche Methodik, um bei Transfusionen und Transplantationen über die AB0-Barriere die Reaktion des Empfängerimmunsystems auf eine parenterale Zufuhr von Zuckerantigenen genauer abschätzen zu können. Abstossungsreaktionen sollen dadurch früher erkannt und medikamentös kontrolliert werden können.

Die ABH-Antigene kommen nicht nur auf der soliden Oberfläche von Zellen

vor, sondern werden auch als lösliche Epitope, etwa als ABH selbst, Lewis (Le)<sup>x</sup>, silayl-Lex, Le<sup>a</sup> und Le<sup>x</sup>, im Plasma und in Körperflüssigkeiten wie Milch und Zysten nachgewiesen, dies vor allem bei Menschen, Schweinen und Pferden. Eine mit dem B-Antigen kreuzreagierende Gal- $\alpha$ -1-3Gal-Struktur (diGal) kommt als solche beim Menschen nicht in reiner Form vor, jedoch beim Schwein, weshalb wir Menschen mit unseren natürlich vorhandenen Anti-diGal-Antikörpern die in Grösse und Form zur Xenotransplantation eigentlich idealen Schweineorgane hyperakut abstossen.

Neuere Ergebnisse der internationalen Forschung machen sich die Modulation von Zuckermolekülen durch enzymatische Behandlungen zunutze. Mit Glykosidasen kann die Firma ZymeQuest ([www.zymequest.com](http://www.zymequest.com)) A- oder B-Typ-Erythrozyten in 0-Typ-Zellen umwandeln. Andererseits lassen sich A-, B- und 0-Typ-Plasmen in virtuelles AB-Plasma umwandeln, wenn A-, B-

und AB-Plasmen in geeigneten Mischverhältnissen zusammengeführt werden. In diesen von der Firma Octapharma unter dem Namen Uniplas<sup>®</sup> angebotenen frisch gefrorenen Plasmen erfolgt eine Reduktion der Anti-A/-B-Titer durch sterische Hinderung sowie durch Neutralisation mit löslichen Plasmaantigenen.

Die Fortschritte der Zuckerchemie und das verbesserte Verständnis der Interaktionen zwischen Zuckermolekülen und Immunsystemen halten wir für starke Säulen einer hoffnungsvollen Zukunft in der Transfusion und Transplantation.

#### **Uniplas<sup>®</sup> – Plasmatherapie über die AB0-Blutgruppenschanke hinweg**

Bjarte G. Solheim  
Oslo, Norwegen

Ernste, sogar tödliche Transfusionskomplikationen können die Folge von AB0-inkompatiblen Transfusionen sein. Heute sind in Ländern mit hohem transfusionsmedizinischem Standard

AB0-inkompatible Transfusionen und die sogenannte TRALI (transfusion-related acute lung injury) die wichtigsten transfusionsrelevanten Todesursachen. Eine TRALI kann durch die Verwendung von mit Solventien-Detergentien (SD) behandeltem Plasma (Octaplas®) verhindert werden [1]. Da heutzutage die Verwechslung der Hauptgrund für AB0-inkompatible Transfusionen ist, könnte diese Komplikation durch den Einsatz von universell brauchbarem Plasma umgangen werden. AB-Plasma lässt sich universell verwenden, die Frequenz von AB-Spendern beträgt in Europa aber nur etwa 4%.

Universalplasma kann durch die willkürliche Mischung vieler Plasmaeinheiten erzielt werden, da die im Plasma vorkommenden A- und B-Antigene die in der Mischung zugesetzten Anti-A- und Anti-B-Antikörper neutralisieren. So wurde schon im Zweiten Weltkrieg solches Plasma, das durch die Mischung von mehreren tausend Litern Plasma hergestellt worden war, von den Alliierten verwendet. Bis Anfang 1970 war solches Plasma für einen möglichen Katastropheneinsatz in lyophilisierten Portionen in Europa erhältlich. Da aber keine Methode für eine pathogene Inaktivierung existierte, stellte das Produkt eine grosse Gefahr für die Übertragung von Hepatitis dar.

Uniplas® ist ein SD-Plasma, das unabhängig von den AB0-Blutgruppen verwendbar ist. Das wird durch ein planmässiges Mischen von A-, B- und AB-Plasma während der Produktion von Octaplas® erzielt. Die Neutralisierung vom Anti-A und Anti-B führt weder zu einer Komplementaktivierung noch zur Bildung von Immunkomplexen im Endprodukt und beeinträchtigt auch nicht die Konzentration des Willebrand-Faktors. Auch die Konzentration anderer Plasmaproteine entspricht derjenigen im Octaplas®. Die FDA hat für Uniplas® eine Orphan Drug Licence für den Plasmaaustausch bei TTP (thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura) genehmigt. Uniplas® ist bisher in zwei kontrollierten klinischen Studien in Europa ausgewertet worden und wird in einer dritten Studie in Kanada bei Austauschtransfusionen bei TTP mit kryodepletiertem Plasma verglichen. In einer der zwei europäischen Studien

wurde Uniplas® bei kardiochirurgischen Eingriffen bei offenen Herzoperationen [2, 3], in der anderen bei Leberresektionen [4] eingesetzt. Uniplas® bewährte sich in diesen zwei Studien als ein sicheres und effektives Produkt. Einzeldosen bis 50,7 ml/kg KG wurden mit gutem Resultat und ohne positive Antiglobulinreaktion oder Hämolyse in Patienten mit Blutgruppe A transfundiert. Es wurden weder Thromboembolien, Fibrinolyse oder virale Infektionen nach der Transfusion von Uniplas® beobachtet.

Die Kosten-Nutzen-Rechnung der Pathogeninaktivierung von Plasma fällt in Ländern mit hohem medizinischen Standard relativ ungünstig aus (rund 8 Millionen Euro pro gewonnenes Lebensjahr). Berechnet man aber den positiven Effekt von SD-Plasma auf die Verhinderung einer TRALI [5] und den Effekt von Uniplas® auf die Verhütung von AB0-inkompatiblen Transfusionen, sinkt der Preis pro gewonnenes Lebensjahr, abhängig vom Patientenalter, auf unter 30 000 (20jährige Patienten) bis 80 000 Euro (>65jährige Patienten).

#### Literatur

- 1 Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang* 2005;89:1–10.
- 2 Noddeland H, et al. Universal solvent/detergent-treated fresh frozen plasma (Uniplas) – rational and clinical properties. *Thrombosis Research* 2002;107:S33–7.
- 3 Tollofsrud S, et al. Intensive Care Med 2003;29:1736–43.
- 4 Solheim BG, et al. Universal fresh-frozen plasma (Uniplas): an exploratory study in adult patients undergoing elective liver resection. *Vox Sang* 2005;89:19–26.
- 5 Riedler GF, et al. Cost-effectiveness of solvent/detergent-treated fresh-frozen plasma. *Vox Sang* 2003;85:88–95.

#### Prion Safety of Products Derived from Human Blood

Tor-Einar Svae  
Head of Corporate Product Development,  
Octapharma PPGmbH, Vienna, Austria

The emergence of a new pathogen possibly transmissible by blood and its derivatives makes it necessary to review the safety profile of such products. In course of the last decade a cluster of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD), which is a novel human prion disease most likely caused by the infectious agent (prion) of bovine spongi-

form encephalopathy (BSE) through the food-chain, appeared in the United Kingdom (UK). Animal studies have demonstrated that vCJD can be transmitted through blood components and the identification of blood donors, who developed and died from this morbid and lethal disease post-donation, has led to questions about prion safety of the blood product supply. Three reports of possible transmissions of vCJD through blood components have emerged to date [1–3], all of them following the transfusion of non-leukocyte-depleted red blood cell concentrates (RBC). These allegations do not seem unreasonable when taking into consideration the lymphotropic behaviour of the incriminated pathogen, as non-leukodepleted RBC contains roughly 1.2–2.6 billions of leukocytes per treatment unit – depending on whether or not the buffy-coat has been removed. Two of the transmitted patients have passed away, one of them from vCJD – the other from a non-vCJD-related acute disorder; whereas the third case of possible transfusion-associated vCJD represents a small number of living individuals who are known to have received blood transfusion in the UK from a donor that later developed vCJD. UK is regarded as the high-risk country in terms of risk for contracting vCJD, a reputation given by the very high numbers of BSE among domestic cattle (182,626 – March 2006) and clinical cases of humans with vCJD. To date, 160 cases of vCJD have been identified in the UK (March 2006), out of which 23 are known to have donated blood before the diagnosis of vCJD. Altogether 66 recipients of vCJD-implicated blood donations (from 18 of the 23 incriminated donors) have been identified. Forty of these patients have diseased and the remaining 26 are still alive. No individuals have contracted vCJD outside the UK or after the use of e.g. plasma or derivatives thereof.

Despite the overwhelming amount of research performed in the field of vCJD during the last years, there is still some uncertainty about the presence of the related pathogen in plasma of human beings and its transmissibility through leukocyte-free, high-purity plasma-derivatives such as coagulation factors,

inhibitors, immunoglobulins and albumin. The infectious agent of vCJD is an abnormal protein, which is very resistant in terms of inactivation when utilising techniques normally used for these biopharmaceuticals. Thus, the safety of these products in terms of prion infectivity is based on technologies used for harvesting and purification of the target proteins. Our studies have shown that the most prominent steps for removal of pathogenic prion proteins were protein precipitations/ extractions [mean reduction factor:  $2.7 \log_{10}$  ( $n = 12$ )], column purifications [ $2.4 \log_{10}$  ( $n = 19$ )] and filtration techniques [ $1.8 \log_{10}$  ( $n=9$ )]. The mean total reduction factor for the 13 manufacturing processes evaluated, representing 17 different Octapharma products, was  $6.9 \log_{10}$ . Provided that the pre-clinical plasma level of prion infectivity is roughly 2 iu/ml [4, 5] and taking into consideration the various manufacturing process details, prion reduction factors and dosage recommended for the different products, the estimated worst-case pathogenic prion protein particles per standard dose of all our plasma-derivatives was calculated according CPMP/ICH/295/95 (1997) to be in the range from  $\leq 3.8 \times 10^{-15}$  to  $\leq 7.6 \times 10^{-3}$  iu. If we look at these estimated values in perspective and try to relate them to different clinical settings, two interesting examples can be given. Assuming that prion infectivity can be accumulated over time and that 7 iu are by definition necessary to cause infection through the intravenous route [5], as many as 69 billion consecutive dosages of our hyperimmune anti-D product (Rhesonativ®) are needed to cause vCJD infection in one patient. As this product is used for anti-D prophylaxis in Rh(D) negative women, such a critical risk level can only be achieved provided that this single woman give birth to more than 10 times the World-population of 2006 – all being Rh(D) positive kids. Correspondingly, a haemophilia A patient would first approach the risk for contracting vCJD after having received 2.132 lifelong treatments utilising an aggressive prophylactic treatment regimen (15 IU/kg bodyweight 2–3 times per week for 70 years) with coagulation factor VIII (Octanate®). In both

scenarios one plasma unit from a sub-clinical vCJD donor will have to enter all these 1.2 million and 11.639 consecutive manufacturing batches, respectively, in order to pose the calculated risk. Taking into consideration the very low expected prevalence of such blood donors outside the UK, such a happening is very unlikely. The above cases show how minute the risk for transmission of vCJD is when state-of-the-art, high-purity plasma-derivatives are used in comparison to what seems to be the case for e.g. non-leukodepleted RBC.

#### Literatur

- 1 Llewelyn CA, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417–21.
- 2 Peden AH, et al. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004;264:527–9.
- 3 <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060209.asp#2>.
- 4 Cervenáková L, et al. Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vCJD and GSS strains of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 2003;43:1687–94.
- 5 Brown P, et al. Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Transfusion* 1999;39:1169–78.

#### Influenza A (H5N1): Auch noch ein Problem für das Blutspendewesen?

Werner Wunderli  
Nationales Zentrum für Influenza, Universitätsspital  
Genf, Schweiz

Epidemien verschiedenster Art treten weltweit immer wieder auf. Zum Teil ist der Mensch deren Verursacher. Das starke Wachstum der Bevölkerung hat klimatische Veränderungen zur Folge, welche ihrerseits die Fauna verändern. Aber auch der Welthandel und die grosse Mobilität erleichtern die Ausbreitung von Erregern. Es existieren aber auch noch zahlreiche unbekannte Faktoren, welche die Entstehung von Epidemien beeinflussen können. Wieweit ist nun das Blutspendewesen von solchen Ereignissen betroffen? Die zentrale Frage ist, ob solche Erkrankungen in der Population der Blutspender unbemerkt auftreten können. Dauert die Virämie vor oder nach der symptomatischen Phase an, besteht eine potentielle Gefahr der Übertragung durch Blutprodukte. Ein typi-

sches Beispiel ist das West-Nil-Virus, welches 1999 an der Ostküste in der Region von New York zum ersten Mal auf dem amerikanischen Kontinent auftrat. Innert weniger Jahre breitete sich die Epidemie über den ganzen Kontinent aus. Da die Virämie über längere Zeit persistieren kann, muss in den USA bei Spendern nach diesem Virus gesucht werden. In Europa stellt sich das Problem im Moment nicht, da eine andere Mückenart bei uns vorkommt und das Virus nicht vom Tier auf den Menschen überträgt. Deshalb kommt man im Moment in Europa damit aus, Spender, welche sich in Amerika aufgehalten haben, für eine gewisse Zeit auszuschliessen.

Wie steht es nun mit der Vogelgrippe oder genauer gesagt mit der Influenza A (H5N1). Wie der Name schon sagt, ist es ein Virus, welches zu den Influenza-A-Viren gehört und daher über eine grosse Anpassungsfähigkeit an neue Umweltbedingungen verfügt. Das Vogelgrippevirus besitzt das Hämagglutinin (Glykoprotein) vom Subtyp 5 und die Neuraminidase, auch ein Glykoprotein, vom Subtyp 1. Beide Proteine befinden sich an der Oberfläche des Virus. Die zwei Proteine spielen eine zentrale Rolle bei der Virusvermehrung. Beim Influenza-A-Virus (H5N1) existieren zwei verschiedene Formen von Viren. Die erste ist eine sogenannte wenig pathogene Form (LPAI). Die Infektion beim Huhn mit dieser Form verläuft wenig symptomatisch und bleibt daher oft unbemerkt. Dagegen verläuft die Infektion mit der zweiten, pathogenen Form (HPAI) sehr viel dramatischer und führt in Geflügelzuchten zu fast 100% zum Tod der Tiere. Ausgedehnte Untersuchungen zeigten, dass bei der Infektion mit dieser Form eine Dissemination stattfindet und das Virus in den Organen nachweisbar ist.

Wie verläuft aber die Erkrankung beim Menschen? Von den 194 von der WHO bestätigten Fällen sind 109 verstorben (Stand: 12. April 2006). Die Todesfallrate erscheint hoch. Bis jetzt gibt es keine zuverlässigen epidemiologischen Studien, welche zeigen, wie viele Personen wirklich infiziert worden sind, bei einer nachgewiesenen Exposition mit diesem Virus dabei aber nicht erkrankten.

Aus der Literatur kennt man vor allem den klinischen Verlauf von hospitalisierten Fällen aus Asien. Da das Virus sich bis jetzt nicht so an den Menschen angepasst hat, dass eine Übertragung von Mensch zu Mensch leicht erfolgt, muss die Infektion als ein Vorgang angesehen werden, welcher nur bei engem Kontakt mit infiziertem Geflügel möglich ist. Der Verlauf der Erkrankung gleicht derjenigen einer schweren Grippe, welche häufig von einer viralen Pneumonie begleitet ist und bei schweren Fällen zu einem ARDS führt [1]. Nach Uiprasertkul et al. vermehrt sich das Virus offenbar vorwiegend im Lungengewebe und im Darmepithel [2]. Ob es aber dabei zu einer disseminierten Infektion kommt,

ist noch unklar. Uiprasertkul et al. konnten ausserhalb der Lunge keine Virusvermehrung nachweisen. Dagegen beschrieben de Jong und Hien einen Fall, bei welchem im Liquor und auch im Blut das Virusgenom nachgewiesen werden konnte [3]. Im Moment liegen also widersprüchliche Beobachtungen vor.

Trotz der unklaren Datenlage können wir das Auftreten disseminierter Infektionen mit Influenza A (H5N1) nicht ausschliessen. Daher ist eine gewisse Vorsicht geboten. Das Virus könnte sich noch besser an den Menschen anpassen und leichter in der Bevölkerung zirkulieren. Im Moment gibt es aber keine Hinweise auf eine solche Entwicklung. Zum jetzigen Zeitpunkt ist

die Vogelgrippe eine Erkrankung, welche nur bei Personen auftritt, welche mit infiziertem Geflügel in engen Kontakt gekommen waren. Bei solchen Personen ist sicher Vorsicht angezeigt, und zudem müssen wir auch die weitere Entwicklung dieses Virus aufmerksam verfolgen.

---

#### Literatur

- 1 Beigel JH, Farrar J, Han HM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *NEJM* 2005;352:1374–85.
  - 2 Uiprasertkul M, Puthavathana P, Sangsriwut K, Pooruk P, Srisook K, Peiris M, et al. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1036–41.
  - 3 de Jong MD, Hien TT. Avian influenza A (H5N1). *J Clin Virol* 2006;35:2–13.
-