

2. Übertragbarkeit von Infektionserregern über allogene Knochentransplantate

L. Gürtler

Grundsätzlich können über Knochen alle Infektionserreger übertragen werden, die im Blut vorhanden sind, die sich im Nervengewebe, soweit im Knochen vorhanden, akkumulieren können und die als Anflugkeime bei der Exstirpation oder Implantation an den Knochen gelangen können.

Über Blut übertragbare Infektionserreger

Transfusionsrelevant sind in Deutschland derzeit die beiden Hepatitisviren HBV und HCV und das Immunschwächevirus (2). Wenn Patienten, z.B. nach Transplantation oder während der Tumorbehandlung, immunsupprimiert werden, dann sind auch das Parvovirus B19 und das Zytomegalievirus relevant (7). Andere Viren werden zwar mit dem Blut, z.B. über Blutkonserven, übertragen, führen aber entweder nicht zu einer chronischen oder schwerwiegenden Infektion oder die Immunität in der Bevölkerung ist so hoch, daß eine Infektion nicht übertragen wird.

Die übertragbaren Viren sind in den Tab. 2.1 u. 2.2 zusammengefaßt.

Tabelle 2.2 Über Blut übertragbare Infektionserreger: hüllenlose Viren

Parvovirus	Parvovirus B 19
Picornaviren	Enterovirus (mehr als 50 Spezies): • Hepatitis-A-Virus (HAV) • Coxsackievirus A, B (29 Spezies) • Echovirus (31 Spezies)
Caliciviren	Hepatitis-E-Virus (HEV)
Papovaviren	humanes Papillomvirus (HPV) Papovavirus (JC, BK)
Creutzfeldt-Jakob-Agens	

Umhüllte Viren

Die Infektion mit HHV-6 und -7 wird normalerweise in der Kindheit durchgemacht, es kommt zum flüchtigen Exanthem wie beim Exanthema subitum und die Infektion wird überwunden. Wie alle anderen Herpesviren bleiben auch HHV-6 und -7 lebenslang im Körper vorhanden, d.h., das menschliche Immunsystem kann eine komplette

Tabelle 2.1 Über Blut übertragbare Infektionserreger: umhüllte Viren

Herpesviren	Zytomegalievirus (CMV) humanes Herpesvirus Typ 6 (HHV-6) humanes Herpesvirus Typ 7 (HHV-7) humanes Herpesvirus Typ 8 (HHV-8) Epstein-Barr-Virus (EBV)
Retroviren	humanes Immunschwächevirus (HIV, HIV-1, HIV-2, HIV-O, HIV-U) humanes T-Leukämie-Virus (HTLV, HTLV-I, HTLV-II)
Hepadnaviren	Hepatitis-B-Virus (HBV) Hepatitis-D-Virus (HDV, nur zusammen mit HBV)
Flavi-/Pestiviren	Hepatitis-C-Virus (HCV) Frühsommermeningoenzephalitisvirus (FSME) Gelbfiebervirus Dengue-Fieber-Virus hämorrhagisches Fiebervirus (mehr als 20 Spezies) Hepatitis-G-Virus (HGV)

Elimination nicht vornehmen. Das EBV wird während der frühen sexuell aktiven Phase erworben, das CMV von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter. Während bei 35jährigen eine über 90%ige Immunität gegen EBV besteht, ist sie für CMV nur etwa 50%. HHV-8 ist das auslösende Agens oder ein bedeutender Kofaktor beim Kaposi-Sarkom, welches sich nur bei langdauernder Immunschwäche klinisch ausprägt (5).

HIV-1 und HIV-2 sind in Deutschland vorhanden, epidemiologisch bedeutend wird jedoch nur HIV-1 übertragen, da die HIV-2-Infektionen zahlenmäßig niedrig geblieben sind. Von HIV-1 ist ein weiterer Subtyp, O, gefunden worden, der heute testmäßig erkannt wird; das HIV-U steht für mögliche andere HIV-Varianten, die wahrscheinlich vorhanden sind, aber noch gefunden werden müssen (3). Die Prävalenz von HIV-1 in Deutschland liegt bei etwa 0,1%, in Großstädten bei bis zu 1%.

HTLV-I ist bedeutend in Ostasien, Zentralafrika und der Karibik und löst eine spastische Parese und eine Form der T-Zell-Leukämie aus. Die Prävalenz in Deutschland ist sehr gering, deswegen werden Blutkonserven bisher nicht landesweit getestet. Für HTLV-II fehlt bisher ein verursachtes Krankheitsbild. HIV und HTLV sind als retrovirale Infektionen immer chronisch. Die Viren persistieren lebenslang im Körper der Infizierten und werden mit Genitalsekreten und über Blut und Transplantate weitergegeben.

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist relevant. Die Prävalenz ist etwa 1–5%, je nach untersuchtem Kollektiv. 10% der HBV-Infektionen verlaufen chronisch und führen dann zu Leberzirrhose und zum Leberzellkarzinom. Dauerempfänger von Blut oder anderen menschlichen Komponenten sind durch Impfung einfach schützbar. Das Deltavirus oder HDV braucht die Hülle des HBV zum Virusaufbau. Wenn jeder Spender, der HBV infiziert ist, ausgesondert wird, dann ist das HDV kein Problem. Klinisch aggraviert HDV die Symptome der HBV-Infektion. Eine Exposition gegenüber dem HBV kann durch die Messung von Anti-HBc, eine erfolgreiche Impfung durch Anti-HBs bestimmt werden.

Unter den Flaviviren oder diesen ähnlichen Viren ist nur das HCV klinisch relevant (6). Die Infektion verläuft zu über 60% chronisch mit den Komplikationen der Zirrhose und des Karzinoms. Die Prävalenz in der deutschen Bevölkerung liegt zwischen 0,5 und 1%. HCV kann eine lange serologische Latenz haben bis die Antikörper testmäßig erfaßbar sind und ist deswegen in der Vergangenheit wiederholt über Blut und Blutkomponenten übertragen worden. HCV ist gegen Äthanolkon-

zentrationen von 25% resistent, eine Konzentration, die HIV inaktiviert, allerdings das HBV auch nicht. HCV wird ab 65°C inaktiviert, HIV ab 60°C und HBV ab 80°C abhängig von der Zeit der Einwirkung. Wenn Hitze länger als 10 Stunden zugeführt wird, sog. Pasteurisierung, lassen sich bei 60°C alle 3 Viren inaktivieren.

Neu gefunden wurde das HGV (9). HGV kann in 3 verschiedene Viren oder Virusgruppen unterteilt werden, A–C, und ist dem HCV im Aufbau der Genomstruktur und einzelner Proteine ähnlich. HGV hat eine Prävalenz von etwa 3% in der deutschen Bevölkerung und bisher fehlt diesem Virus eine Assoziation mit einer Krankheit. Die anderen in dieser Reihe aufgeführten Viren sind theoretisch durch Blut übertragbar, jedoch nur in der akuten Phase, die klinisch mit Fieber und anderen Symptomen einhergeht und deswegen sind sie für diese Abhandlung ohne Bedeutung.

Hüllenlose Viren

Tab. 2.2 zeigt eine Übersicht über die hüllenlosen Viren. Die Einteilung der Viren in umhüllt (Tab. 2.1) und hüllenlos richtet sich nach dem Aufbau ihrer äußeren Membran. Die Einteilung ist für die Inaktivierung von Bedeutung, da die hüllenlosen Viren wesentlich umweltresistenter sind und auch durch Desinfektionsmaßnahmen langsamer inaktiviert werden.

Das Parvovirus ist relevant wenn keine Immunität besteht, die in der Kindheit durch Auftreten der Ringelröteln erworben wurde. Gefürchtet sind beim immungeschwächten Patienten die aplastische Krise der hämolytischen Anämie, die zum Tode führen kann (7). Bei etwa 70% der Erwachsenen besteht Immunität. Die Infektion wird dauerhaft überwunden, chronische Verläufe sind sehr selten. Die Prävalenz unter jungen Erwachsenen liegt bei unter 0,5%.

Picornaviren haben nur eine kurze virämische Phase in der sie über Blut übertragen werden können. Vermehrungsorte für HAV, Coxsackie- und Echoviren sind die Leber, für letztere auch der Muskel. Die HAV-Infektion verläuft selten tödlich, die Echovirusinfektion kann bei Myokardbefall fatal ausgehen. Die Infektionen hinterlassen lebenslange Immunität. Die Prävalenz der Picornavirusinfektionen liegen unter 0,1% in der Erwachsenenpopulation. Das Poliovirus spielt seit Einführung der Impfung keine Rolle mehr.

HEV verhält sich wie HAV. Die gute hygienische Situation des Trinkwassers in Deutschland hat zu

einer sehr geringen Übertragungsrate geführt. Meist werden die Infektionen aus dem Ausland eingeschleppt (4). Für epidemiologische Betrachtungen zur Übertragung über Transplantate sind beide Viren bedeutungslos. Auch die Papova- und Papillomaviren sind nur von theoretischem Interesse.

Creutzfeldt-Jakob-Agens

Außerhalb der Gruppe der hüllenlosen Viren steht das Creutzfeldt-Jakob-Agens, sei es nun ein Virus, Slow virus, ein prionassoziertes Viroid oder ein anderer Infektionserreger. Wie im Vergleich das Tollwutvirus (Rabiesvirus) ist das Creutzfeldt-Jakob-Agens streng an das Nervengewebe assoziiert und wird darüber und wahrscheinlich beim Tier auch über den Speichel übertragen (1). Eine Speziespezifität besteht nicht, ähnliche oder identische Erreger kommen bei Schaf und Rind (BSE) vor und lösen die spongiforme Enzephalitis aus. Die Inzidenz in der deutschen Bevölkerung ist etwa 1 in 1 Mio. Das Agens kann über keine der heute für biologisches Material verwendeten Inaktivierungsmaßnahmen inaktiviert werden, es müssen Hitze bei 134°C für etwa 30 Minuten und etwa 3 atü angewandt werden. Für alle bisher besprochenen Viren bestehen diagnostische Nachweisverfahren, für das Creutzfeldt-Jakob-Agens fehlen sie.

Bisher kann die Krankheit nur klinisch oder postmortal histologisch diagnostiziert werden. Die Übertragbarkeit der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ist einer der Gründe, warum alle Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten weder zur Blut- noch zur Organspende herangezogen werden dürfen.

Bakterien

Unter den über Blut übertragbaren Bakterien (Tab. 2.3) sind die Mykobakterien, Treponemen und Borrelien zu nennen. Wenn sie zirkulieren, bestehen am oder im Körper auch andere klinisch auffällige Zeichen. Yersinien und andere Enterobacteriaceae kommen bei überhöhtem Darmdruck in das Blut und werden dort meist innerhalb von Minuten abgefangen. Bei Lagerung bei 4°C können Yersinien sich noch vermehren und anreichert werden; deswegen sind sie für die Eigenblutspende von Bedeutung geworden.

An bakteriellen Anflugkeimen sind die Bakterien relevant, die beim Hospitalismus Probleme

Tabelle 2.3 Über Blut übertragbare Infektionserreger: Bakterien

Mycobacterium tuberculosis	Tuberkulose
Treponema pallidum	Syphilis
Borrelia burgdorferi	Erythema migrans, Arthritis, Bannwarth-Syndrom, Lyme-Krankheit
Yersinia	Sepsis, Arthritis
<i>Protozoen und Würmer:</i>	
Plasmodium	Malaria
Toxoplasma gondii	Toxoplasmose
Trypanosomen	Chagas-Krankheit, Schlafkrankheit
Mikrofilarien	Filariose

verursachen, da sie bei der Transplantation den Knochen kontaminiert haben können. Zu nennen sind:

- Pseudomonas aeruginosa,
- Staphylococcus aureus,
- Komplex der Keime des Staphylococcus epidermidis.

Bakterien der Mundhöhle sollten nicht Transplantate kontaminieren, ebenso nicht die Pilze Candida albicans oder Aspergilluspezies.

Die übrigen in Tab. 2.3 eingefügten Erreger sind nur ausnahmsweise in Deutschland zu beachten. Sie werden normalerweise ausgeschlossen, wenn die 6 bzw. 12 Monate Tropensperre eingehalten werden.

Infektionsverhütung

Spenderselektion

Zur Verminderung der Gefahr einer Infektionserregerübertragung gehört an erste Stelle die Spenderselektion über die klinische Symptomatik und Labordiagnostik. Das Auftreten von HIV hat gezeigt, daß Infektionserreger eine regionale Häufung haben und damit eine Regionalisierung von Spendern immer ein Beitrag zur Nichtverbreitung von Infektionserregern ist (8).

Klinische Symptomatik: Spender mit akutem oder rekurrenten Fieber, mit der Anamnese akuter oder chronischer Erkrankungen, die mit Infektio-

nen assoziiert sind, mit neurologischen Auffälligkeiten, mit trophischen Hautveränderungen, mit Hepatosplenomegalie, mit Leukozytose und mit Anämien sind auszuschließen. Familienanamnestische Aussagen sind nur partiell zuverlässig zu erhalten, trotzdem sollte die Tropensperre beachtet werden, auch häufige Reisen in Endemiegebiete der Hepatitis.

Laborparameter: Erhöhte Transaminasen, beschleunigte Blutkörperchensedimentation, Hypergammaglobulinämie, unreife Formen von Leukozyten und Erythrozyten im Differentialblutbild, Antikörper gegen HIV, HBV und HCV sind Ausschlußgründe für die Entnahme eines Transplantats.

Inaktivierung

Wenn möglich, sollte jedes Transplantat einem Prozeß unterzogen werden, der eine Abreicherung von vorhandenen Infektionserregern ermöglicht. Jede Inaktivierung hat ihre Limitierung: bei Vollblut ist das beispielsweise nicht möglich, aber bei Blutkomponenten wie γ -Globulin; Nieren können nicht inaktiviert werden, wohl aber Knochen und wie in den anderen Beiträgen beschrieben, kann mit γ -Bestrahlung oder mit Hitzebehandlung bis 80°C eine sichere Inaktivierung von HIV und HCV und eine Verminderung von HBV um mehr als 3 log 10 Stufen (99,9%) erreicht werden. Die Inaktivierung des Knochens führt zu einer Zerstörung von Zellen und Matrixgewebe und der Zugewinn an Infektionssicherheit ist der Einwachsgüte und Festigkeit des Transplantats gegenüberzustellen.

Chemische Mittel, wie die Einwirkung von Äthanol oder Detergenz mit und ohne Zusätzen wie Tri-n-butyl-phosphat oder β -Propio-lacton, haben im Knochen besonders in der Substantia compacta keine Eindringtiefe und können deswegen nicht verwendet werden. Äthylenoxid kann verwendet werden, hat aber den Nachteil der langen Auslüfzeit und der Toxizität, wenn noch Gas im Gewebe vorhanden ist. Die Keramisierung ist

ein sicheres thermisches Verfahren, um Infektionserreger und Gewebeantigene zu zerstören, wenn die Funktionalität dieses Keramikknöchens die Transplantation gestattet.

Die zukünftige Möglichkeit der Verwendung allogenen Knochenmaterials wird von der Qualität zur Deckung des Knochendefekts, von der Infektionssicherheit und von Ersatzmaterialien abhängen, die als Alternativen zur Verfügung stehen. Je weniger Infektionen über die Knochen transplantation vorkommen, um so weniger werden gesetzliche Einschränkungen eingeführt werden, die diese Form der Rekonstitution funktioneller Defekte unterbinden.

Literatur

- 1 Brown, P., C. J. Gibbs, P. R. Johnson, D. M. Asher, M. P. Sulima, A. Bacote, L. G. Goldfarb, D. C. Gajdusek: Human spongiform encephalopathy: the National Institute of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann. Neurol.* 35 (1994) 513 – 529
- 2 Gürtler, L.: Blood borne viral infections. *Blood Coagulation Fibrinolys* 5 (1994) 5 – 10
- 3 Hu, D. J., T. J. Dondero, M. A. Rayfield, J. R. George, G. Schochetman, H. W. Jaffe, C. C. Luo, M. L. Kalish, B. G. Weniger, C. P. Pau, C. Schable, J. W. Curran: The emerging genetic diversity of HIV. The importance for global surveillance for diagnostics, research and prevention. *J. Amer. med. Ass.* 275 (1996) 210 – 216
- 4 Khuroo, M. S., S. Kamili, S. Jameel: Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 345 (1995) 1025 – 1026
- 5 Moore, P. S., Y. Chang: Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. *New Engl. J. Med.* 332 (1995) 1181 – 1185
- 6 Peol, V. D. C. L., H. T. Cuypers, H. W. Reesink: Hepatitis C virus six years on. *Lancet* 344 (1994) 1475 – 1479
- 7 Schwarz, T. F., G. Jäger: Hämatologische Bedeutung der Parvovirus-B19-Infektion. *Dtsch. med. Wschr.* 118 (1993) 873 – 877
- 8 Walker, D. H., A. G. Barbour, J. H. Oliver, R. S. Lane, J. S. Dumler, D. T. Dennis, D. H. Persing, A. F. Azad, E. McSweeney: Emerging bacterial zoonotic and vector-borne diseases. Ecological and epidemiological factors. *J. Amer. med. Ass.* 275 (1996) 463 – 469
- 9 Zuckerman, A. J.: Alphabet of hepatitis viruses. *Lancet* 347 (1996) 558 – 559