

R. Nystrand  
F.-A. Pitten  
B. Wille  
M. Girndt

# Patienten mit Prionenerkrankungen an der Dialyse – eine Risikobewertung

## Patients with prion disease and dialysis – a risk assessment

**Summary** In the haemodialysis therapy blood is cleaned by dialysis extracorporeally. Due to this procedure a nosocomial transmission of bloodborne microbial pathogens is possible. However, the crucial question is, whether this situation results in a risk for the next patient and how the dialyser must be handled if it was used to treat a patient with a known prion disease. The procedures to inactivate prions in dialysers are very extensive compared to the common disinfection procedures. It is not possible to use an efficient method for the inactivation of prions to disinfect a dialyser, therefore a different strategy deal with dialysers must be applied, if the dialysers came into contact with patients suffering from a prion disease. Dialysis-institutions are recommended to develop a written handling instruction for the risk assessment in a "prion-situation". The handling of the dialysers may either be conservative (final rejection of the dialyser) or differentiated (application of available information and subsequent individual risk assessment). These alternatives are presented as recommendations.

**Keywords.** risk assessment, dialysis, dialyser, prion disease, nosocomial transmission.

**Zusammenfassung.** Bei der Hämodialysebehandlung wird Blut extrakorporal unter Verwendung von Dialysemaschinen gereinigt. Verfahrensbedingt ist eine nosokomiale Transmission von hämatogen übertragbaren Erregern dabei möglich. Die entscheidende Frage ist, ob sich aus dieser Situation ein Risiko für den nächsten Patienten ergibt und wie mit einem Dialysegerät umgegangen werden muss, das bei einem Patienten mit bekannter Prionen-Erkrankung eingesetzt wurde.

Die Verfahren zur Inaktivierung von Prionen sind im Vergleich zu den üblichen Desinfektions-Verfahren für Dialysegeräte sehr aufwändig. Da keine wirksame Methode zur Inaktivierung von Prionen zur Desinfektion von Dialysegeräten angewendet werden kann, muss eine andere Strategie für den Umgang mit Dialysegeräten, die in Kontakt mit an Prionen erkrankten Patienten gekommen sind, zur Anwendung kommen.

Dialyse-Einrichtungen sollten eine Verfahrensanweisung zur Risikoanalyse in einer „Prionen-Situation“ in ihrem Hygieneplan vorhalten.

Der Umgang mit Dialysegeräten kann entweder konservativ (Verwerfen des Gerätes) oder differenziert (Anwendung verfügbarer Informationen und Durchführung einer individuellen Risikobewertung) sein. Diese beiden Alternativen werden als Empfehlungen vorgestellt.

**Schlüsselwörter.** Risikobewertung, Dialysegeräte, Prionenerkrankungen, nosokomiale Übertragung.

## Einführung

In der Vergangenheit sind bereits Creutzfeldt-Jakob Erkrankungen (CJD) oder andere durch Prionen ausgelöste Krankheiten bei Patienten aufgetreten, die dialysepflichtig waren. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach dem Umgang mit den Dialysegeräten nach dem Einsatz bei einem Patienten mit einer Prionen-Erkrankung. Es wird davon ausgegangen, dass Prione vor allem im Hirn- und Nervengewebe vorkommen. Für die Dialyse von besonderer Bedeutung ist die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJD), da vier Fälle bekannt sind, bei denen eine Prionen-Übertragung durch Bluttransfusionen vermutet wird. Prionen sind Proteinmoleküle mit einer sehr stabilen Struktur, die schwer zu inaktivieren oder zu zerstören sind.

Verfahren zur Zerstörung von Prionen sind die Behandlung mit Chemikalien wie Natronlauge oder Hypochlorit bei einer hohen Temperatur oder das Autoklavieren mit Sattedampf bei 121 °C und 134 °C über längere Einwirkzeiten als üblich.

In der Routinebehandlung wird ein Dialysegerät nach Ende einer Behandlungssitzung durch Spülung mit Wasser und/oder geeigneten Desinfektionsmitteln, Heißdesinfektion und eine Wischdesinfektion der Oberflächen gereinigt und desinfiziert. Diese Maßnahmen sind nicht ausreichend gegenüber Prionen wirksam.

## Erkrankung durch Prionen

Es gibt eine Reihe Prionen-assoziiierter Erkrankungen, die für Menschen

**Tabelle 1.** Prionen-Erkrankungen des Menschen.

Erkrankung	Mechanismus der Pathogenese
Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJD) Sporadische CJD (sCJD)	unbekannter Mechanismus unbekannter Mechanismus; möglicherweise somatische Mutation oder spontane Konversion des PrP <sup>C</sup> zu PrP <sup>Sc</sup>
Familiäre CJD (fCJD) Iatrogene CJD (iCJD)	Keimzellenmutation in PrP-Gen Infektion durch kontaminierte Hornhaut oder Dura mater-Implantate, Hypophysen-Hormon oder neurochirurgisches Instrumentarium
Variante vCJD (vCJD)	Infektion vermutlich durch BSE-kontaminierte tierische Produkte und sekundäre Blutübertragung
Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) Fatal Familial Insomnia (FFI) Kuru	Keimzellenmutation im PrP-Gen Keimzellenmutation im PrP-Gen Infektion durch rituellen Kannibalismus

**Tabelle 2.** Prionen-Erkrankungen der Tiere.

Erkrankung	Natürlicher Wirt	Mechanismus der Pathogenese
Scrapie Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE) Chronic Wasting Disease (CWD)	Schaf, Ziege, Mufflon Rinder Maultier, Wild, Elche	Infektion eines genetisch empfänglichen Schafs Infektion durch Prionen-kontaminierte Futtermittel Unbekannter Mechanismus; möglicherweise durch direkten Tierkontakt oder indirekt durch kontaminierte Futter- oder Wasserquelle
Exotic Ungulate Encephalopathy (EUE)	Nyala, Oryx-Antilopen, Kudu	Infektion mit BSE-kontaminierten Futtermitteln
Feline Spongiform Encephalopathy (FSE) Transmissible Mink Encephalopathy (TME)	Haus- und Wildkatzen Nerz (Zuchtform)	Infektion mit BSE-kontaminierten Futtermitteln Infektion mit Prionen-kontaminierten Futtermitteln

(Tabelle 1) und für Tiere (Tabelle 2) nachgewiesen wurden [5]. Als übertragbare Krankheiten sind dabei im vorliegenden Zusammenhang lediglich die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung sowie die vCJD von Bedeutung. Beide lösen eine schwere neurodegenerative Erkrankung aus, gegen die es keine Therapie gibt und die regelmäßig tödlich verläuft.

In Tabelle 3 ist die Inzidenz Prionen-assoziiierter Erkrankungen des Menschen angegeben (Hussein M F, Al-Jufarrej S I; Scientific Journal of King University, vol 5(2), p 139-166; Prion diseases: A Review II. Prion diseases in man and animals)

Es gibt Berichte über Prionen, die von einer Spezies auf eine andere Spezies

**Tabelle 3.** Erkrankungshäufigkeit.

Erkrankung	Inzidenz
CJD	1 pro 10 <sup>6</sup>
vCJD	1 pro 10 <sup>7</sup>
GSS	1-10 pro 10 <sup>8</sup>
FFI	40 Familien mit 100 Personen
Kuru	ausgelöscht

übertragen werden können. Am besten bekannt ist dies bei Menschen, die nach Verzehr BSE-infizierten Rindfleisches die vCJD erwarben.

Eine andere, ebenfalls orale Übertragung wurde von Eichhörnchen auf Menschen beschrieben [4]. Berichte über eine Übertragung von BSE auf ein Schaf durch Bluttransfusion [11] legen nahe, dass es auch Prionenerkrankungen des Menschen geben kann, die durch Blut übertragbar sind.

### Prionen

Bei Prionen handelt es sich um fehlkonfigurierte Proteine [21]. Sie stammen vom sog. Prionen-Protein (PrP<sup>C</sup>) ab, einem Molekül, das sich beim Gesunden an der Oberfläche neuronaler Zellen findet und dessen Funktion bisher nicht bekannt ist. Seine Struktur als Transmembranprotein mit G-Protein-Anker spricht für eine Bedeutung in der Signaltransduktion der Zellen. Das Molekulargewicht des PrP<sup>C</sup> ist 33.000 - 35.000 [19]. Die Abmessungen sind 10-20 nm x 100 - 200 nm [20]. Unter Bedingungen, die derzeit noch nicht

vollständig aufgeklärt sind, kann sich das normale Protein PrP in eine deformierte Variante PrP<sup>Sc</sup> verwandeln. Dieses deformierte Prionen-Protein führt in Kontakt mit anderen Prionen-Proteinen PrP<sup>C</sup> zu einer Umwandlung dieser (natürlichen) PrP<sup>C</sup> in PrP<sup>Sc</sup>. Die PrP<sup>Sc</sup>-Moleküle verklumpen und formen größere Aggregate mit einem hohen Molekulargewicht (2 Moleküle PrP<sup>Sc</sup> haben zusammen ein Molekulargewicht von etwa 70.000, drei Moleküle von 105.000 usw.). Auf diese Weise führt die Anwesenheit eines oder weniger krankhafter Prionen zur dauerhaften Neubildung weiterer deformierter Prionproteine und somit also zu einer Replikation eines Krankheitserregers, die bisher therapeutisch nicht zu stoppen ist [28].

### Übertragung von Prionen

#### CJD

Die Übertragung von CJD (einschließlich familiärer CJD, sporadischer CJD) durch Medizinprodukte ist lediglich für neurochirurgisches Instrumentarium (mit

**Tabelle 4.** Risiko der CJD-Übertragung.

Risiko der Infektion	Gewebe	Bemerkungen
Hoch	Gehirn (inklusive Doramata) Rückenmark und Augen	nicht anwendbar in Dialyse
Niedrig	CSF, Leber, Lymphknoten, Nieren, Lunge, Milz, Plazenta, Geruchs-Epithel	nicht anwendbar in Dialyse
Kein Risiko	Periphere Nerven, Darm, Knochenmark, Vollblut, Leukozyten, Seren, Schilddrüse, Nebenniere, Herz, Skelettmuskel, Fettgewebe, Zahnfleisch, Prostata, Hoden, Tränenflüssigkeit, Nasenschleimhäute, Speichel, Sputum, Urin, Faeces, Samen, Vaginalsekret und Milch	Vollblut, Leukozyten und Serum kommen in Kontakt mit dem Dialysegerät und blutführenden Leitungssystemen

Referenz: Rutala W A, Weber D J (2010).

direktem Kontakt zu Hirngewebe) berichtet, welches nicht adäquat aufbereitet wurde [22]. Bezüglich der Dialyse stellt Arddino, MJ bereits 1998 fest: „Da das Haemodialyse-Equipment nicht in Kontakt mit Gewebe des Gehirns oder zentralen Nervensystems kommt, sollten die üblichen Standardverfahren zur Reinigung und Desinfektion mehr als ausreichend sein.“ [2].

Es gibt keinen Bericht über eine sporadische CJD-Übertragung im Zusammenhang mit der Wiederverwendung von Medizinprodukten, die zuvor mit Blut kontaminiert wurden oder für die Transfusion von Blutprodukten verwendet wurden [7].

Wie in Tabelle 4 dargestellt, kommt Gewebe, das in Kontakt mit dem Dialysegerät gelangt (wie Vollblut, Leukozyten oder Serum) bezüglich der Übertragung von CJD nicht in Betracht. Dies bedeutet, dass selbst im Falle eines Blutlecks im Dialysegerät keine Kontamination des Dialysegerätes mit deformierten Prionen PRP<sup>Sc</sup> zu erwarten ist.

In den WHO Infection Control Guidelines For Transmissible Spongiform Encephalopathies Section 5.2 (2003) [29] heißt es:

„Wie in Abschnitt 2.4.2 diskutiert, sind Blut und seine Bestandteile, obwohl in ihnen sehr niedrige Konzentrationen der Infektiosität mit TSE in experimentellen Modellen nachgewiesen wurden, bisher noch nie als Auslöser für irgendeinen Fall der CJD beim Menschen identifiziert worden und das trotz zahlloser umfangreicher Untersuchungen“. Die Auswertung ergab, dass die epidemiologische Evidenz größere Bedeutung hat und überzeugender ist als die experimentellen Ergebnisse. Daraus folgte die klare Feststellung, dass Blutproben von Patienten mit CJD nicht als infektiös angesehen werden

und daher auch keine besonderen Vorkehrungen bezüglich ihres Umgangs in klinischen Untersuchungslaboratorien für notwendig angesehen werden. In ähnlicher Weise, mit Ausnahme für CSF, enthalten andere Körperflüssigkeiten, Sekrete oder Exkrete keine Infektiosität und bedürfen daher keiner besonderen Vorsichtsmaßnahmen im Umgang im Labor (Abschnitt 2.4.2 Tabelle 2). Ein Review in Transfusion Vol. 49, August 2009 (Seite 47-49) [26] Supplement bestätigt, dass bisher keine Übertragung durch eine Transfusion für CJD berichtet wurde.

#### vCJD

vCJD ist genau wie CJD ein Proteinmolekül. Es ist an das lymphoretikuläre System gebunden und könnte daher auch andere Eigenschaften haben als CJD. vCJD ist selten. Von 1996 bis 2002 wurden weltweit 139 Fälle berichtet (129 im Vereinigten Königreich und 10 im Rest der Welt) (WHO, November 2002). Von 1994 bis 2010 wurden im Vereinigten Königreich 174 Fälle berichtet (die höchste Zahl von 29 in 1999 und 1-6 pro Jahr im Zeitraum 2006 bis 2010) [10]. Außerhalb des Vereinigten Königreiches wurden 49 Fälle berichtet, aber kein Fall hatte Bezug zu einer Bluttransfusion. In 2004 wurde ein Fall berichtet, bei dem eine Bluttransfusion als Übertragung vermutet wurde [17]. Bis 2011 wurden 4 Verdachtsfälle im Zusammenhang mit Bluttransfusionen berichtet (Health Protection Agency UK 01 June 2011). Das Auftreten einer vCJD Erkrankung bei einem Patienten mit Hämophilie läßt eine Übertragung durch Plasmaderivate möglich erscheinen [18]. Es wird vermutet, dass vCJD in einem Zusammenhang mit BSE steht (vermutlich übertragen durch Nahrungsmittel). Maßnahmen zur

Reduktion der BSE-Inzidenz werden daher auch die vCJD-Inzidenz beeinflussen.

[1] zeigten, dass der Höhepunkt für BSE in 1992 für das Vereinigte Königreich und in 2002 für andere Länder lag. Die Anzahl der vCJD-Fälle weltweit nimmt seit dem Jahr 2000 (30 Fälle) bis 2006 (etwa 15 Fälle) ab.

Nach Angaben der Health Protection Agency UK (2011-05-18) traten insgesamt 174 vCJD-Fälle in 17 Jahren (1994 bis 2010) auf. Der Höhepunkt wurde in 1999 mit 29 Fällen beobachtet, 2010 die niedrigste Zahl (keine Fälle). Vier Fälle standen in einem vermuteten Zusammenhang mit Bluttransfusionen im Zeitraum 2003 bis 2006 [6,8,9,14,17,30].

[12] zeigten, dass durch Bluttransfusionen eine Übertragung von Prionen sowohl für BSE als auch für Scrapie beobachtet werden kann [12]. Dies wurde in späteren Untersuchungen bestätigt, die zeigten, dass alle Blutbestandteile betroffen sein können [15].

#### Dialyse

Während einer Dialysebehandlung wird das Blut des Patienten mittels einmalig zu verwendender Plastikschräume in einen Dialysator geleitet, in dem es durch Hohlfasermembranen fließt, die von einer Dialyseflüssigkeit umspült werden. Die Hohlfasermembranen haben semipermeable Eigenschaften, so dass Wasser und gelöste Substanzen die Membran passieren können. Die Zellen des Blutes und nahezu alle Eiweißbestandteile verbleiben auf der Blutseite der Membranen. Bei dem Schlauchsystem und den Dialysatoren handelt es sich um ein blutseitig fast ganz geschlossenes System, das außen auf eine Dialysemaschine aufgesetzt wird. Bei den üblicherweise zur

dauerhaften Dialysebehandlung chronisch Nierenkranker eingesetzten Geräten wird die Dialyseflüssigkeit, die die Dialysemembran von der Außenseite umspült, im Inneren der Dialysemaschine durch Mischung von Reinwasser und Salzlösungen zubereitet und durch Leitungssysteme, Ventile und Pumpen in der Maschine wieder abgeleitet. Technisch bedingte Schwachstellen des Gesamtsystems Dialyse, durch die das Dialysegerät mit im Blut befindlichen Krankheitserregern kontaminiert werden könnte, sind:

1. Druckaufnehmeranschlüsse, durch die der Druck im Blutschlauchsystem über eine Luftsäule zwischen Blut und Druckaufnehmer gemessen wird. Entweicht die Luftsäule, kann Blut an den Druckaufnehmer geraten und diesen kontaminieren. Bei einer nachfolgenden Behandlung mit einem neuen Blutschlauchsystem könnte die Kontamination übertragen werden. Üblicherweise sind die Druckaufnehmeranschlüsse mit aufgesetzten Sterilfiltern versehen, die dies verhindern sollen.
2. Bei Verwendung von hochpermeablen Dialysatoren könnten infektiöse Partikel durch die intakte Dialysemembran treten (s. Diskussion weiter unten)
3. Bei Ruptur von Hohlfasern im Dialysator kann Blut auf die Dialysatseite gelangen und in den vom Dialysator wegführenden Teil des Hydrauliksystems in der Dialysemaschine gelangen.
4. Das größte Kontaminationsrisiko geht jedoch nicht von den Leitungssystemen der Dialysemaschine, sondern von deren äußeren Oberflächen aus. Erfahrungen zur Transmission viraler Erkrankungen in Dialyseeinrichtungen besagen, dass die größte Übertragungsgefahr von den Händen des Dialysepersonals ausgeht. Das Pflegepersonal punktiert den Dialyseshunt beim Patienten mit großlumigen Kanülen oder schließt die Schlauchsysteme an zentralvenöse Katheter an. Hierbei kann es zur Blutkontamination an den Handschuhen kommen, die bei Bedienung der Dialysemaschine auf das Tastenfeld übertragen werden. Von hier ist eine erneute Übertragung auf Hände des

Bedienpersonals – z.B. bei nachfolgenden Behandlungen – denkbar. Bei einer neuen Katheterkonnektion oder Shuntpunktion könnten Blutspritzer direkt zu einem nachfolgenden Patienten übertragen werden.

### Priontransmission durch die intakte Dialysemembran?

Im Wesentlichen werden zwei Typen von Dialysatoren eingesetzt, sog. „Low-Flux“- und „High-Flux“-Dialysemembranen. Zielsetzung bei der Dialysebehandlung ist, kleinmolekulare Stoffe mit hoher Permeabilität aus dem Blut zu eliminieren, dabei aber wichtige Funktionsproteine wie Albumin möglichst vollständig im Blut zu retinieren. Der molekulare Cut-off-Wert für eine Low-Flux-Dialysemembran liegt bei ca. 5 kDalton und für eine High-Flux-Dialysemembran bei 15-20 kDalton. Dies bedeutet allerdings nicht, dass Dialysemembranen für Prionproteine (33-35 kDalton) grundsätzlich undurchlässig wären. Die Durchlässigkeit für Proteine im Molekulargewichtsspektrum 20-66 kDalton hängt sehr von Membrantyp und Behandlungsparametern ab. Unter bestimmten, auch in der praktischen Dialyse erreichbaren Bedingungen kann jedoch eine recht erhebliche Proteinmenge im Dialysat aufgefunden werden. So führt eine 4 stündige Highflux-Dialyse (Polyflux 21H Filter) mit hohem Blutfluß und Ultrafiltrationsraten über 1100 ml/h zu einer Ausscheidung von bis zu 170 µg Immunglobulin k-Leichtketten (Molekulargewicht 22,5 kDalton) sowie detektierbarer Mengen Albumin (Molekulargewicht 66 kDalton) [16]. Sofern freie Monomere des krankhaften Prionproteins im Plasma vorkämen, wäre eine Transmission auf die Dialysatseite somit nicht völlig auszuschließen. Für die überwiegend vorkommenden höhermolekularen Multimere des PrP<sup>Sc</sup> ist jedoch eine völlige Undurchlässigkeit anzunehmen.

### Finden sich im Blut von vCJD infizierten Patienten freie PrP<sup>Sc</sup> Monomere?

Der oben diskutierte Infektionsweg durch die intakte Dialysemembran ist von Vorhandensein freier PrP<sup>Sc</sup>

Monomere im Blut infizierter Patienten abhängig. Ob dies so ist, kann derzeit nicht fundiert beantwortet werden. Allerdings läßt der Bericht über eine vCJD Erkrankung bei einem Hämophiliepatienten, der Plasmaderivate erhalten hatte [18], eine solche Möglichkeit offen.

### Blutleck im Dialysegerät

Im Falle einer Beschädigung der Dialysemembran kann ein Blutleck entstehen, so dass Blut in die Dialysierflüssigkeit gerät und damit in das Gerät transportiert wird. Die Flüssigkeit wird dann „stromabwärts“ in das Dialysegerät geleitet. Dialysegeräte sind mit einem Blut-Leckage-Alarm ausgestattet, der es ermöglicht, 1 ml Blut in 500 ml Dialysierflüssigkeit zu detektieren. Dies bedeutet, dass nur wenige ml Blut als Folge einer Blutleckage in das Dialysegerät gelangen können, bevor die Dialysesitzung wegen des Schadens einer Dialysemembran unterbrochen wird.

Auch wenn Rupturen der Dialysemembranen zu den äußerst seltenen Ereignissen bei der Dialysebehandlung gehören, so ist doch eine Kontamination der vom Dialysator wegführenden Leitungskomponenten für Dialysat in der Dialysemaschine vorstellbar. Dies würde in der Regel nicht zu einer Kontamination der Teile des flüssigkeitsführenden Systems führen, in dem frische Dialyseflüssigkeit bereit wird. Somit könnte ein infektiöses Agens zwar in einen Teil der internen Hydraulik gelangen, von dort aber nicht in Bereiche, die einen nachfolgenden Patienten gefährden können. Allerdings läßt sich eine sehr unwahrscheinliche Rückwärtskontamination innerhalb des Dialysegerätes auch nicht völlig ausschließen, da dies bei Gerätestillstand -reinigung oder -wartung geschehen könnte.

### Reinigung des Dialysegerätes

Die Reinigung des Dialysegerätes beinhaltet die Anwendung eines sauren Reinigers auf der Basis von Zitronensäure (Auflösen von Carbonaten). Diese Säurereinigung mit Zitronensäure wird üblicherweise in Kombination mit einer thermischen



Desinfektion bei 80° bis 90 °C ausgeführt. Für alkalische Reinigungsschritte sind Hypochlorit und Natriumcarbonat üblich (Lipide und Proteine).

Die alkalische Reinigung mit Natriumhypochlorit wird üblicherweise nicht mit einer thermischen Desinfektion kombiniert.

### Desinfektion des Dialysegerätes

Dialysegeräte werden durch Hitze oder chemische Verfahren desinfiziert. Verbreitet ist die thermische Desinfektion bei 80° bis 90 °C. Ein üblicher Desinfektionsvorgang ist innerhalb von 35 bis 45 Min. abgeschlossen und beinhaltet eine Kontaktzeit von 10 bis 20 min. Chemische Desinfektionsverfahren mit Hypochlorit oder Peressigsäure / Wasserstoffperoxidmischungen sind ebenfalls im Einsatz. Alle diese Verfahren bewirken eine Abtötung/ Inaktivierung von vegetativen Bakterien und behüllten Viren inkl. des Hepatitis-B- und -C-Virus.

### Verfahren für Prionen

Diese in der Dialyse üblichen Reinigungs- und Desinfektionsverfahren sind nicht imstande, Prionen-Proteine vollständig zu zerstören.

Verschiedene Autoren haben Inaktivierungsverfahren für Prionen [22–25,27] untersucht.

Alle Verfahren sind wesentlich aufwändiger als die sonst zur Desinfektion üblichen Verfahren für Dialysegeräte.

Typische Verfahren zur Inaktivierung von Prionen beinhalten folgende Schritte:

- Reinigung mit Natronlauge (1 M für 1 Stunde)
- Dampfsterilisation bei 134 °C für 18 Minuten
- Dampfsterilisation bei 121 °C für 1 Stunde

Derartige Desinfektionsverfahren sind an Dialysemaschinen nicht anwendbar, ohne die empfindliche Technik zu zerstören.

### Andere Prionen-Erkrankungen

Andere Prionen-Erkrankungen des Menschen wie GSS (Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom), FFI

(Fatal-Familial-Insomnia-Syndrome) und Kuru sind sehr selten und Prionen dieser Syndrome verhalten sich ähnlich wie CJD und vCJD.

### Risikoanalyse

Dialyseeinrichtungen sind gehalten, eine Risikoanalyse ihrer jeweiligen Situation durchzuführen. Sofern die Einrichtung kein Verfahren zur Risikoanalyse in ihrem Hygieneplan festgelegt hat, können andere Überlegungen angestellt werden. Es gibt unterschiedliche Verfahrensweisen, wie eine Risikoanalyse erarbeitet werden kann. Eine beruht auf den Prinzipien der ISO 14971:2007 „Medical devices – Application of Risk management to medical devices“ (ein Dialysegerät ist ein Medizinprodukt) oder dem HACCP-Konzept (Hazard Analysis of Critical Control Points).

### Diskussion

Das Auftreten von Prionenerkrankungen bei Patienten, die einer dauerhaften, in der Regel 3 mal wöchentlichen Dialysebehandlung unterzogen werden müssen, stellt eine außerordentlich komplexe Situation dar. Die nosokomiale Transmission von blutübertragbaren Erkrankungen durch die Dialyse ist bekannt. Sie stellte in der Frühzeit der Dialyse ein gewaltiges Problem dar, Endemien der Hepatitis B waren in Dialysezentren an der Tagesordnung. Zwischenzeitlich sind adäquate Hygienemaßnahmen etabliert, um derartige Infektionen zu vermeiden. Prionenerkrankungen, besonders die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung und die vCJD, unterscheiden sich von anderen blutübertragbaren Erkrankungen jedoch darin, dass ihre Übertragung durch herkömmliche Desinfektionsmaßnahmen nicht sicher zu verhindern ist. Darüber hinaus handelt es sich bei diesen Krankheiten um schwere, regelhaft tödlich verlaufende Infektionen, gegen die keine Therapiemöglichkeiten bestehen.

Nosokomiale Erregerübertragungen können in der Dialyseeinrichtung auf zwei Wegen erfolgen. Am häufigsten sind die Hände von Dialysepersonal und Patienten die Überträger. So konnte gezeigt werden, dass die Übertragung des Hepatitis C Virus in Dialysezentren

durch optimale Händehygiene und Oberflächendesinfektion der Dialysemaschinen komplett zu vermeiden war [13]. Erst in zweiter Linie kommt die Transmission durch gemeinsam verwendete Dialysemaschinen in Betracht. Hinsichtlich der Prävention der nosokomialen Infektion mit Prionen ist zunächst ein ganz wesentlicher Unterschied zwischen der CJD Infektion und der variant-CJD festzuhalten. Die Transmission von CJD Prionen ist ausschließlich für Instrumente beschrieben, die mit neuronalem Gewebe oder Dura mater Kontakt hatten. Somit darf nach heutigem Kenntnisstand davon ausgegangen werden, dass die Dialysebehandlung kein Risiko einer CJD Transmission beinhaltet.

Für die vCJD hingegen sind sehr selten Übertragungen durch Bluttransfusionen beschrieben, tierexperimentelle Daten sprechen ebenfalls dafür, dass dies möglich ist. Anhand der vorliegenden Erkenntnisse sind keine belastbaren Aussagen zur notwendigen infektiösen Dosis möglich.

Eine Transmission von Blutbestandteilen oder Prionen aus dem Blut durch Dialysebehandlung ist grundsätzlich denkbar. Somit muß die Risikobewertung für die vCJD anders ausfallen als bei CJD.

Prionenerkrankungen können längere Zeit unerkannt bestehen, bevor die Diagnose gestellt wird. Es gibt somit ein (minimales) Risiko, dass in Dialyseeinrichtungen bislang nicht diagnostizierte Patienten mit vCJD behandelt werden. Das Risiko ist analog den Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes zur Bluttransfusion [3] einzuschätzen und äußerst gering. Besondere Schutzmaßnahmen hinsichtlich unerkannter vCJD Fälle (bisher 219 Fälle weltweit) sind nicht erforderlich. Empfehlenswert ist lediglich, eine Nachverfolgbarkeit sicherzustellen, welcher Patient zu welchem Zeitpunkt mit welcher Dialysemaschine behandelt wurde. Sollte tatsächlich ein Patient mit vCJD mittels Dialyse behandelt worden sein, so ist eine Desinfektion des Gerätes mit etablierten Methoden derzeit nicht durchführbar. Dies betrifft sowohl die Oberflächendesinfektion als auch die Desinfektion der inneren Hydraulik. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese so kontaminiert würde, dass eine

nosokomiale Übertragung auf einen anderen Patienten die Folge wäre, ist extrem gering. Die Gerätehydraulik führt selbst kein Blut, dies wird in einmalig zu verwendenden Schlauchsystemen geführt. Eine Transmission durch innere Leitungssysteme setzt entweder das Vorhandensein monomerer PrP<sup>Sc</sup> Prionen im Plasma in relevanter Menge oder eine (sehr selten vorkommende) Ruptur von Dialysatorfasern voraus. Zusätzlich müsste es zu einer (ebenfalls seltenen) Rückwärtskontamination der Gerätehydraulik entgegen dem regulären Flüssigkeitsstrom kommen. Dies alles müsste dann zu einer erneuten Permeation von Prionen durch die Dialysemembran beim nachfolgenden Patienten führen, bei der infektiös relevante Mengen als Prionmonomeren übertragen werden. In Vergleich zu diesem Szenario erscheint die Oberflächenkontamination der Dialysemaschine ein eher denkbarer Infektionsweg.

## Empfehlungen

*Auf der Basis der in dieser Arbeit dargestellten Fakten werden die nachfolgenden Empfehlungen gegeben:*

## CJD

Bei CJD gibt es keine Hinweise auf eine Blutübertragbarkeit. Dialysegeräte kommen nicht mit neuronalem Gewebe in Kontakt. Somit ist ein relevantes Risiko bei diesen Erkrankungen nicht zu erkennen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass Prionen weder auf der Geräteoberfläche noch in der Dialyseflüssigkeit oder im Dialysegerät vorkommen. Die reguläre Reinigung (sauer oder alkalisch) sowie Desinfektion (thermisch oder chemisch) gemäß Herstellerangaben wird daher als hinreichend für das Flüssigkeitsleitungssystem angesehen. Die äußeren Oberflächen des Dialysegerätes müssen gemäß Herstellerangaben gereinigt und desinfiziert werden. Diese Maßnahmen dienen aber lediglich den allgemeinen hygienischen Anforderungen und sind nicht gegen die Prionenerkrankung wirksam.

## vCJD

### Konservativer Ansatz

Der konservative Ansatz besteht im Verwerfen des Dialysegerätes, da Reinigung und Desinfektion nicht geeignet zu sein scheinen, Prionen vollständig zu inaktivieren. Es gibt keine Validierungen für die Inaktivierung von Prionen. vCJD steht vermutlich in vier Fällen in einem Zusammenhang mit Bluttransfusionen.

### Gemäßigter Ansatz

Die Dialysemembran ist ein Hindernis für die Prionenübertragung, das Auftreten von Prionen im Dialysegerät ist unter allen vorstellbaren Bedingungen ein sehr unwahrscheinliches Ereignis. Eine Weiterverwendung von Dialysemaschinen bei anderen Patienten erscheint als grundsätzlich erwägenswerte Option, sofern eine optimale Vorgehensweise zum Schutz gegen die Erregerübertragung durch die Hände des Dialysepersonals etabliert ist.

## Literatur

- [1] A. Aguzzi, M. Heikenwalder, M. Polymenidou, Insights into prion strains and neurotoxicity, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 8 (2007) 552–561.
- [2] M.J. Arduino, Emerging and Re-emerging Nosocomial infections in hemodialysis, *CDC Update, Dialysis Times* 5 (4) (1998) 1–6.
- [3] M. Beekes, Die variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, *Bundesgesundheitsblatt* (2010).
- [4] J.R. Berger, E. Waisman, B. Weisman, Creutzfeldt-Jakob disease and eating squirrel brains, *Lancet* 350 (9078) (1997) 642.
- [5] Center for Disease Control (CDC) USA, Quellenangabe? (2009).
- [6] G. Crohan, C. Llewelyn, J. MacKenzie, A. Kennedy, R. Will, P. Hewitt, Variant Creutzfeldt-Jakob disease in a transfusion recipient: coincidence or cause? *Transfusion* 50 (5) (2010) 1003–1006.
- [7] G. Fichet, et al., Prion inactivation using a new gaseous hydrogen peroxide sterilization process, *J. Hosp. Infect.* 67 (2007) 278–286.
- [8] Health Protection Agency UK, New case of transfusion associated vCJD in the United Kingdom, *Commun. Dis. Rep. CDR Wkly* (2006) 16 (serial online).
- [9] Health Protection Agency UK, "Variation CJD and blood" 01 June 2011.
- [10] Health Protection Agency UK Statistics Unit, Centre for Infections, "Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease diagnoses and deaths in the UK January 1994 – December 2010" 18 May 2011.
- [11] F. Houston, J.D. Foster, A. Chong, N. Hunter, C.J. Bostock, Transmission of BSE by blood transfusion in sheep, *Lancet* 356 (2000) 999–1000.
- [12] N. Hunter, J. Foster, A. Chong, S. McCutcheon, D. Parnham, S. Eaton, C. MacKenzie, F. Houston, Transmission of prion diseases by blood transfusion, *J. Gen. Virol.* 83 (2002) 2897–2905.
- [13] M. Jadoul, C. Cornu, d.S. van Ypersele, Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. The UCL Collaborative Group, *Kidney Int.* 53 (1998) 1022–1025.
- [14] C.A. Llewelyn, P.E. Hewitt, R.S. Knight, K. Amar, S. Cousens, J. Mackenzie, R.G. Will, Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion, *Lancet* 363 (2004) 417–421.
- [15] S. McCutcheon, A.R. Alejo Blanco, E.F. Houston, C. de Wolf, B.C. Tan, A. Smith, M.H. Groschup, N. Hunter, V.S. Hornsey, I.R. MacGregor, C.V. Pruse, M. Turner, J. C. Manson, All clinically-relevant blood components transmit prion disease following a single blood transfusion: a sheep model of vCJD, *PloS One* 2011 6 (8) (2011) e23169.
- [16] R. Ouseph, C.A. Hutchison, R.A. Ward, Differences in solute removal by two high-flux membranes of nominally similar synthetic polymers, *Nephrol. Dial. Transpl.* 23 (2008) 1704–1712.
- [17] A.H. Peden, M.W. Head, D.L. Ritchie, J.E. Bell, J.W. Ironside, Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient, *Lancet* 364 (2004) 527–529.
- [18] A. Peden, L. McCordle, M.W. Head, et al., Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia, *Haemophilia* 16 (2010) 296–304.
- [19] S.B. Prusiner, Prions causing degenerative neurological diseases, *Ann. Rev. Med.* 38 (1987) 381–398.
- [20] S.B. Prusiner, R. Gabizon, M.P. McKinley, On the biology of prions, *Acta Neuropathol.* 72 (4) (1987) 299–314.
- [21] D. Riesner, Biochemistry and structure of PrP<sup>C</sup> and PrP<sup>Sc</sup>, *Brit. Med. Bull.* 66 (2003) 21–33.
- [22] W.A. Rutala, D.J. Weber, Guideline for Disinfection and Sterilization of Prion-Contaminated Medical Instruments, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 31 (2010) 2.
- [23] D.M. Taylor, H. Fraser, L. McConnell, D.A. Brown, K.L. Brown, K.A. Lamza, G.R. Smith, Decontamination studies with the agents of bovine spongiform encephalopathy and scrapie, *Arch. Virol.* 139 (1994) 313–326.

- [24] D.M. Taylor, Inactivation of prions by physical and chemical means, *J. Hosp. Infect.* 43 (Suppl) (1999) S269–S276.
- [25] D.M. Taylor, Resistance of transmissible spongiform encephalopathy agents to decontamination, *Contrib. Microbiol.* 11 (2004) 136–145.
- [26] *Transfusion* Vol 49, August 2009 p 475–495, Supplement APPENDIX 2 Special Issue: Emerging Infectious Disease Agents and their Potential Threat to Transfusion Safety.
- [27] J.T. Walker, J. Dickinson, J.M. Sutton, P.D. Marsh, N.D.H. Raven, Implications for Creutzfeld-Jakob disease (CJD) in dentistry: a review of current knowledge, *J. Dent. Res.* 87 (6) (2008) 511–519.
- [28] J.C. Watts, A. Balachandran, Westaway D, The expanding universe of prion diseases, *PLoS Pathog.* 2 (2006) e26.
- [29] WHO Infection Control Guidelines For Transmissible Spongiform Encephalopathies Section 5.2 (2003).
- [30] S.J. Wroe, S. Pal, D. Siddique, H. Hyare, R. Macfarlane, S. Joiner, J.M. Linehan, S. Brandner, J.P. Wadsworth, P. Hewitt, J. Collinge, Clinical presentation and premortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report, *Lancet* 368 (2006) 2061–2067.

### Korrespondenzautoren

(1) Dr. Rolf Nystrand  
Bio-TeQ Nystrand Consulting  
by Gullbackegatan 12  
S-21230 Malmö  
Sweden

(2) PD Dr. med. Frank-Albert Pitten  
Institut für Krankenhaushygiene und  
Infektionskontrolle GbR  
Siemensstraße 18, 35394 Gießen  
Germany  
(3) Prof. Dr. med. Burkhard Wille  
hmi – hygiene – mikrobiologie –  
infectiologie  
Waldstraße 7  
35418 Alten-Buseck  
Germany  
(4) Prof. Dr. med. Matthias Girndt  
Klinik für Innere Medizin II  
Martin-Luther-Universität Halle-  
Wittenberg  
Ernst-Grube-Str. 40  
06120 Halle/S.  
Germany