

Zur Übertragbarkeit von HIV-Infektionen durch allogene Transplantate

E. Wilmes*, L. Gürtler**, H. Wolf**

* Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Kastenbauer)

** Max-von-Pettenkofer-Institut der Universität München (Direktor: Prof. Dr. F. Deinhardt)

Das erworbene Immundefektsyndrom (AIDS) ist eine neue, sich vorzugsweise in Risikogruppen ausbreitende Form des sekundären Immundefekts, der sich nach einer Infektion mit dem HIV (früher LAV/HTLV III, ARV) entwickeln kann (Barré-Sinoussi und Mitarb., 1984; Popovic und Mitarb., 1983). Das klinische Bild erstreckt sich vom asymptomatischen Antikörper- bzw. Virussträger über eine chronische Lymphadenopathie bis hin zum manifesten T-Zelldefekt mit schwersten opportunistischen Erkrankungen (Hess und Mitarb., 1985; Murray und Mitarb., 1985; s. Abb. 1).

Da das HIV nicht nur durch Sexualkontakt, sondern auch durch Organspenden, Blut oder Blutprodukte übertragen werden kann, ist die Sicherheit von Transplantaten zum Gegenstand tiefgreifender Besorgnisse geworden. So sind beispielsweise über 50% der substitutionsbedürftigen Bluter über Faktor VIII- und IX-Konzentrate (in geringerer Zahl auch Faktov V und VII) infiziert worden, weshalb die Unterbrechung dieses Übertragungsweges unerlässlich wurde (L. Gürtler, 1986). Auch durch Nierentransplantationen sowie künstliche Inseminationen sind HIV-Infektionen bekannt geworden (C. Prompt und Mitarb., 1985; J. L'Age-Stehr und Mitarb., 1985; H. H. Neumayer und Mitarb., 1986; G. J. Stewart und Mitarb., 1985). Die Weltgesundheitsorganisation hat daher 1985 ein Screening aller Spender von Blut, Samen, Organen und Geweben empfohlen.

Wenig ist bisher über die Sicherheit allogener konservierter Transplantate bekannt, die routinemäßig und in großer Zahl in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Traumatologie, Neurochirurgie und Kieferchirurgie angewandt werden. In unserem Fach handelt es sich im wesentlichen um Gehörknöchelchen (cialitkonserviert oder lösungsmittelgetrocknet), allogene Rippenknorpel (cialitkonserviert), allogene lyophilisierte Dura mater cerebri, lösungsmittelgetrocknete Faszien und den Fibrinkleber (Abb. 2).

Abkürzungen

HIV	= Human-Immundefizienz-Virus
LAV	= Lymphadenopathy associated Virus
HTLV III	= Human-T-lymphotropic Virus Type III
ARV	= AIDS associated Retrovirus

Zusammenfassung

HIV-Infektionen können durch Blut und Blutprodukte, Samen oder Organtransplantate übertragen werden. Die WHO hat daher ein Screening aller Spender von Blut, Samen, Geweben und Organen empfohlen. Angehörige von Risikogruppen sollen von der Spende ausgeschlossen werden. Würde man diese Empfehlung auch auf cialitkonservierte Gehörknöchelchen anwenden müssen, so würde dies wohl das Ende dieser nach wie vor routinemäßig benutzten allogenen Transplantate in der Mittelohrchirurgie bedeuten.

Wir haben daher experimentelle Untersuchungen mit HIV-infizierten Gehörknöchelchen in Cialitlösung durchgeführt. Nach unseren Ergebnissen ist davon auszugehen, daß über eine Behandlung mit dieser Quecksilbersalzlösung eine Viruszerstörung stattfindet. Dasselbe gilt für die lösungsmittelgetrocknete Faszie wie für die in gleicher Weise konservierten Gehörknöchelchen. Einer weiteren Verwendung dieser allogenen Transplantate in bezug auf HIV-Infektion steht somit nichts entgegen.

Transmissibility of HIV Infections via Allogeneic Transplants

HIV-infections can be transferred by blood and blood products, semen or organ transplants. For this reason, the WHO recommended a screening of all donors of blood, semen, tissues and organs. Those who belong to high-risk groups should be excluded from donations. If this recommendation should be also applied to cialit preserved auditory ossicles, this would probably mean the end of allogeneic transplantations of middle-ear surgery which are being performed daily.

Therefore, we carried out experimental examinations with HIV-infected auditory ossicles in cialit. According to our results, it can be assumed that a virus-destruction takes place via a cialit-treatment. The same applies to solvent-dried fascia as to auditory ossicles which have been preserved in the same way. Consequently, there is no objection to further application of these allogeneic transplants in respect to HIV-infections.

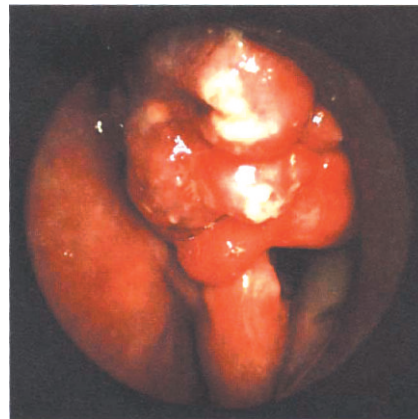


Abb. 1 Kaposi-Sarkom des Sinus piriformis

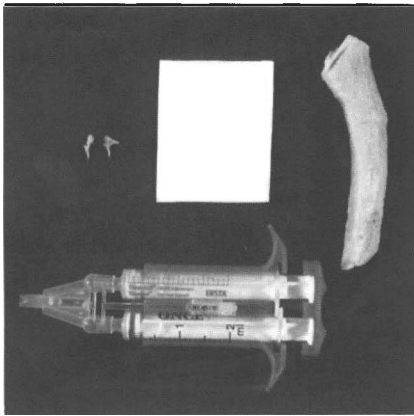


Abb. 2 Häufig verwendete allogene Transplantate

Ein Screening der Spender von Gehörknöchelchen wird unseres Wissens bisher nicht durchgeführt. Wir haben uns daher mit der Frage der Übertragbarkeit von AIDS durch verschiedene allogene Transplantate beschäftigt. Dazu wurden experimentelle Untersuchungen mit HIV-infizierten Gehörknöchelchen in Cialit durchgeführt.

Methodik

Es wurden 5×10^3 TCID (= tissue culture infectious dosis) von HIV genommen und zu je einem Gehörknöchelchen für 60 Minuten zugesetzt. Als Akzeptorzellen dienten H9-Zellen (10^6 /ml). Danach wurde das Gehörknöchelchen entweder direkt übertragen oder gewaschen oder für 30 Minuten mit Cialitlösung (Konzentration 1:2000) behandelt und dann zweimal mit PBS (phosphate buffered saline) gewaschen. Das Viruswachstum wurde durch Riesenzellbildung, durch Immunfluoreszenz der infizierten Zellen und in einem Virusantigen-ELISA nachgewiesen.

Tab. 1 Virusnachweis bei Cialit-Konservierung.

	7.	13.	22.	29.	41. Tag
1. Negativkontrolle, keine Viruszugabe	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
2. Virus allein	+	+	+	+	+
3. Virus + K, direkt übertragen	Ø	+	+	+	+
4. Virus + K, 60 min inkubiert, dann übertragen	+	+	+	+	+
5. Virus + K, 60 min inkubiert, zweimal mit PBS gewaschen, dann übertragen	0	+	+	+	+
6. Virus + K, 60 min inkubiert, 30 min in Cialit-Lösung gelegt, zweimal mit PBS gewaschen, dann übertragen	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

+ = positiver Virusnachweis
Ø = kein Virusnachweis
K = Gehörknöchelchen

Ergebnisse und Kommentar

– Cialitkonservierte Gehörknöchelchen:

Der früheste Virusnachweis war nach sieben Tagen möglich, das Wachstum wurde bis zum 41. Tag beobachtet. Nachdem auch nach dieser Zeit bei Zugabe von Cialitlösung kein Virus nachgewiesen werden konnte, ist davon auszugehen, daß über die Cialitbehandlung eine Viruszerstörung stattgefunden hat (Tab. 1).

– Zur Virussicherheit von *lösungsmittelgetrockneten Gehörknöchelchen* bzw. zur *Fascia lata*: Diese allogenen Transplantate werden in den letzten Jahren vermehrt an unserer Klinik eingesetzt.

Die von der herstellenden Firma (Pfrimmer-Viggo) verwandten Lösungsmittel, darunter 3%iges H_2O_2 und Aceton, sind in der angegebenen Dosierung gut geeignet, die meisten Viren und das HIV sicher zu zerstören.

– Die *lyophilisierte Dura mater cerebri* (Lyodura®) wird in der Traumatologie heute noch am häufigsten zum Verschluss von Liquorfisteln herangezogen. Auch hier dürfte nach unseren Erkenntnissen mit einer vollständigen Inaktivierung während des Herstellungsprozesses zu rechnen sein.

Zu warnen ist vor der Verwendung von Geweben, die zur Konservierung nur eingefroren sind. HIV-Viren überdauern das Einfrieren und bleiben infektiös! Die Gefriertrocknung ist als einzige Maßnahme zur Konservierung nicht geeignet, Viren zu zerstören.

– *Fibrinkleber*: Übertragungen von HIV-Infektionen durch den Fibrinkleber sind bisher nicht bekannt geworden. Allerdings werden bei der Fibrinklebung wesentlich geringere Mengen von Gerinnungsfaktoren eingesetzt als beispielsweise bei den Hämophilen, die bis zu 1 l pro Jahr Faktor VIII-Konzentrate benötigen können. Aus Erfahrungen mit Drogenabhängigen muß man annehmen, daß schon kleine Blutmengen von 5 bis 20μ l zur Übertragung von HIV-Infektionen genügen.

Die Herstellerfirmen versuchen heute das Risiko auf ein Minimum zu reduzieren. So wird seit dem Frühjahr 84 eine Thermoinaktivierung durchgeführt, da man weiß, daß das HIV-Virus bei Temperaturen über 56° inaktiviert wird. Zusätzlich wird mit verschiedenen Verfahren zum Nachweis virus-spezifischer Antikörper ein Screening der Spender durchgeführt. Diese Methoden zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität (98,5% bzw. 99,5%) aus. Trotzdem bieten die Tests keine 100%ige Sicherheit, da sie in der Frühphase (noch keine Antikörper) und Spätphase (Antikörper-Antikörperkomplexe) der HIV-Infektion falsch-negativ ausfallen können.

Zusammenfassende Wertung

HIV-Infektionen durch die hier besprochenen allogenen Transplantate sind bei entsprechend effektiven Maßnahmen bei der Auswahl der Spender sowie bei Herstellung und Konservierung so gut wie ausgeschlossen. Ein aufwendiges Screening der Spender von Gehörknöchelchen oder Rippenknorpel ist nicht erforderlich.

Literatur

- (1) Barré-Sinoussi, F., J. C. Cherman, F. Rey, M. T. Nugyere, S. Chamaret, J. Gruet: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome AIDS. Science 225 (1984) 208–211

- (2) Gürtler, L.: Virusinaktivierte Hochkonzentrate: Produktionsverfahren und Sicherheit der Verhütung einer HIV-Infektion (im Druck)
- (3) Hess, G., K. H. Meyer zum Büschenfelde: Epidemiologie und Diagnostik des erworbenen Immundefektsyndroms. *Ärztebl. Rheinland-Pfalz* 38 (1985) 427–432
- (4) L'Age-Stehr, J., A. Schwarz, G. Ofermann, H. Langmaack, I. Bennhold, M. Niedris, M. A. Koch: HTLV-III-infection in kidney transplant recipients. *The Lancet* 62 (1985) 1361
- (5) Murray, H. W., J. K. Hillman, B. Y. Jacobs, L. W. Tyler, D. M. Donnelly, S. M. Carriero, J. H. Godbold, R. B. Roberts: Patients at risk for AIDS-related opportunistic infections. *New Engl. J. Med.* 313 (1985) 1504–1509
- (6) Neumayer, H. H., K. Wagner, S. Kresse: HTLV-III-antibodies in patients with kidney transplants or on haemodialysis. *The Lancet* (1986) 497
- (7) Popovic, M., M. G. Sarugadharan, E. Read, R. C. Gallo: Detection, isolation and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 224 (1983) 497–500
- (8) Prompt, C. A., M. M. Reis, F. M. Grillo, J. Kopstein, E. Kraemer, R. C. Manfro, M. H. Maia, J. B. Comiran: Transmission of AIDS virus at renal transplantation. *The Lancet* (1985) 672
- (9) Stewart, G. J., A. L. Cunningham, G. L. Driscoll, J. P. P. Tyler, J. A. Barr, J. Gold, B. J. Lamont: Transmission of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) by artificial insemination by donor. *The Lancet* (1985) 581–584

Prof. Dr. E. Wilmes
Klinik und Poliklinik für HNO-Kranke
der Universität München
Marchioninstr. 15
D-8000 München 70

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dr. med. L. Gürtler
Prof. Dr. H. Wolf
Max-von-Pettenkofer-Institut
der Universität München
Pettenkoferstr. 9 a
D-8000 München 2