

# Die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK)

**Epidemiologie, Erkennung, Diagnostik und Prävention unter besonderer Berücksichtigung der Risikominimierung einer iatrogenen Übertragung durch Medizinprodukte, insbesondere chirurgische Instrumente – Abschlussbericht der Task Force vCJK zu diesem Thema**

## 1 Epidemiologie, Erkennung und Diagnostik

### 1.1 Gesundheitspolitische Bedeutung

Die seit vielen Jahrzehnten bekannte, aber sehr seltene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit hat durch das Auftreten einer 1996 in England erstmals beschriebenen neuen Variante eine aktuelle gesundheitspolitische Bedeutung erlangt<sup>1</sup>. Diese Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit wird auf die Übertragung eines infektiösen Erregers auf den Menschen zurückgeführt, der über Nahrungsmittel, die aus BSE-erkrankten Rindern hergestellt wurden, aufgenommen wird.

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit wird zu einer Gruppe von Krankheiten gezählt, bei denen eine irreversible Schädigung des zentralen Nervensystems mit pathologischen (Prion-)Proteinablagerungen einhergeht. Eine spontane Heilung oder eine Therapie gibt es nicht. Die Erkrankungen enden immer tödlich. Sie können experimentell auch über Speziesgrenzen hinweg übertragen werden. Daher und wegen der spezifischen

pathologischen Veränderungen im Gehirn werden sie als transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE) bezeichnet. Zu den TSE zählen neben Erkrankungen beim Menschen wie der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK), dem Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS), der letalen familiären Insomnie (FFI) und Kuru auch vergleichbare Erkrankungen bei verschiedenen Tieren, u. a. Scrapie beim Schaf, die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) beim Rind, die transmissible Enzephalopathie der Nerze und die Chronic Wasting disease (CWD) der Wapitis, Weißwedel-, Schwarzwedel- und Großohrhirsche (Maultierhirsch) in Nordamerika.

Die auf BSE des Rindes zurückgeführte Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) des Menschen ist bislang (Stand: Januar 2002) in Deutschland noch nicht nachgewiesen worden. Mit dem Auftreten von Erkrankungsfällen muss jedoch auch in Deutschland gerechnet werden. Da über die Ausbreitungswege des neu aufgetretenen Erregers in menschlichen Populationen kaum Erkenntnisse vorliegen und möglicherweise Unterschiede zu den bisher bekannten Krankheiten (CJK, GSS, FFI, Kuru) bestehen, ist eine möglichst genaue und vollständige epidemiologische Erfassung auftretender Erkrankungsfälle von großer Bedeutung. Voraussetzung dafür sind die Erkennung des Krankheitsbildes durch den behandelnden Arzt, die Einleitung der notwendigen

diagnostischen Maßnahmen und die Meldung von Verdachtsfällen (s. unten 1.10 "Epidemiologische Erfassung").

### 1.2 Art und Eigenschaften des Erregers

Nach der Prion-Hypothese besteht das übertragbare Agens aus einer infektiösen, fehlgefalteten Form eines körpereigenen Proteins, dem Prionprotein. Das zelluläre Prionprotein wird hauptsächlich auf neuronalen und lymphatischen Zellen exprimiert. Die Vermehrung des Erregers erfolgt durch Umwandlung der normalen Struktur des Prionproteins in die fehlgefaltete Form, deren Auftreten mit Infektiosität bzw. mit der Erkrankung assoziiert ist. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese sind Mausstämme, denen das Prionprotein fehlt, experimentell nicht infizierbar. Nach der zuerst beim Schaf erkannten Erkrankung werden die TSE-Erreger auch häufig als Scrapie-Isoform des Prionproteins bezeichnet und der gesamte Formenkreis dieser Krankheitsbilder als Prionkrankheiten zusammengefasst.

Unabhängig davon, ob das fehlgefaltete Protein oder ein virusähnlicher Erreger die TSE-Erkrankungen induzieren, weisen TSE-Erreger ungewöhnliche Eigenschaften auf. Die Hitzeresistenz übertrifft die von bakteriellen Sporen deutlich. Ionisierende Strahlung, UV-Strahlung, fast alle Desinfektionsmittel, insbesondere solche mit Angriffspunkt

<sup>1</sup> Dem einleitenden Text liegen ein Beitrag von Frau PD Dr. I. Zerr vom Konsiliarlaboratorium für spongiforme Enzephalopathien (Klinische Diagnostik und Epidemiologie) in Göttingen sowie die Monographie von Hörnlimann et al. [1] und die Publikation von Prusiner [2] zugrunde.

an Nukleinsäuren sowie DNAsen und RNAsen, inaktivieren TSE-Erreger nicht. Zudem ist bisher keine messbare Immunantwort gegen den Erreger im infizierten Organismus beobachtet worden, wodurch die Diagnostik dieser Erkrankungen erschwert ist.

Die große Hitzestabilität bedingt, dass der Erreger bei den in der Speissherstellung üblichen Zubereitungstemperaturen nicht ausreichend inaktiviert wird. Zur vollständigen Inaktivierung ist bei einigen Erregerstämmen und hoher Ausgangsbelastung in organischem Material selbst eine Dampfsterilisation bei 134°C für 18 Minuten nicht ausreichend. Die hohe Widerstandsfähigkeit erfordert eine besondere Auswahl von Desinfektions- und Sterilisationsmaßnahmen, um eine Übertragung durch Medizinprodukte sicher ausschließen zu können (s. unten 2.1 "Hygienemaßnahmen").

### 1.3 Krankheitsverlauf der TSE

Die sporadischen Formen der CJK entstehen offensichtlich spontan direkt im Gehirn. Im Unterschied dazu nehmen übertragbare spongiforme Enzephalopathien der Tiere und wahrscheinlich auch des Menschen nach der Aufnahme einer ausreichenden Erregermenge über die Nahrung folgenden Verlauf: Der Erreger gelangt zunächst vermutlich über so genannte M-Zellen aus dem Darm in angrenzendes lymphatisches Gewebe. In der Folge tritt der Erreger in einigen Spezies (jedoch nicht nachgewiesen bei der BSE-Infektion des Rindes und bei den primär im ZNS entstehenden sporadischen Formen der CJK) in Milz und Lymphknoten auf. Nach experimenteller Infektion von Hamstern konnte gezeigt werden, dass der Erreger zunächst Nervengewebe befällt, das diese lymphatischen Organe versorgt. Alternativ oder zusätzlich können direkt Nervenbahnen befallen werden, die in der Mukosa des Darms enden. Die weitere Ausbreitung durch Aufsteigen über den Splanchnicus- oder den Vagusnerv führt schließlich zur Erkrankung des Gehirns.

Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Zahl der Erreger im Gehirn sehr stark zu, ohne sofort erkennbare Schäden oder Symptome zu verursachen. Im Zuge dieser Vermehrung bilden sich pathologische Proteinablagerungen, die überwiegend aus der fehlgefalteten Form des Prionproteins bestehen. Dieser Pro-

zess der Akkumulation von unlöslichem, aggregiertem Prionprotein wird begleitet von einer Aktivierung von Gliazellen (Gliose), die durch die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und neurotoxischen Faktoren gekennzeichnet ist. Ob die zunehmende Ablagerung des Prionproteins direkt neurotoxisch ist oder ob die Zerstörung des neuronalen Gewebes im ZNS (Neurodegeneration) eine Folge der Gliose ist, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. Mit der dringend notwendigen intensiven Erforschung der Vorgänge, die zur Neurodegeneration führen, könnten sich auch erste Ansatzpunkte zur Therapie der CJK und der vCJK ergeben.

Die CJK ist gegenwärtig nicht behandelbar und führt immer zum Tod des Patienten (in den meisten Fällen etwa sechs bis zwölf Monate nach Auftreten erster klinischer Symptome; die vCJK ist in der Regel durch längere Verläufe gekennzeichnet). Bei der vCJK sind, je nach genetischer Disposition des infizierten Individuums und der infektiösen Dosis, unterschiedliche, teilweise sehr lange Inkubationszeiten von bis zu mehreren Jahrzehnten nicht auszuschließen. Bisher zeigen alle vCJK-Patienten einen bestimmten Genotyp am Kodon 129 des Prionproteins, der nur bei etwa 40% der Normalbevölkerung gefunden wird. Unklar ist bisher, ob Personen mit anderem Genotyp erst später oder gar nicht erkranken.

Es gibt bisher keine routinemäßig einsetzbaren Testverfahren, mit denen früh eine gesicherte Diagnose am lebenden Tier oder beim Menschen während der Inkubationszeit, d. h. vor Eintritt von klinisch erfassbaren Symptomen, gestellt werden kann. Dies erschwert die Bekämpfung im Tierseuchenfall ungemessen, da Träger des infektiösen Agens nicht erkannt und ausgesondert werden können. Beim Menschen erschwert das Fehlen eindeutiger Testverfahren eine Klärung epidemiologischer Zusammenhänge und eine frühzeitige Bestätigung des klinischen Verdachts.

### 1.4 Epidemiologie

#### Sporadische CJK

Das allgemeine Interesse an der Häufigkeit der CJK erwachte primär mit der Entdeckung der Übertragbarkeit im Zuge der Kuru-Forschung. Frühere Studi-

en beschäftigten sich mit einem möglichen Zusammenhang zwischen Scrapie beim Schaf und der CJK beim Menschen, der nicht hergestellt werden konnte. Das Auftreten der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) und die Befürchtung, diese Rinderkrankheit könnte durch Verzehr von infektiösen Rinderprodukten auf den Menschen übergehen, schufen die Voraussetzung für europaweite epidemiologische Untersuchungen. Vorher waren weltweit fast ausschließlich Totenscheinstatistiken verfügbar, aus denen sich eine Gesamthäufigkeit der Erkrankten zwischen 0,1 und 1 pro Million Einwohner pro Jahr (=Mortalität) ergab. Eine systematische Erfassung der Inzidenz über längere Zeiträume gab es bisher nur aus Großbritannien. Retrospektive Untersuchungen wurden dort schon in den 70er-Jahren begonnen und nach Auftreten der BSE-Epidemie mit veränderter Erhebungsmethodik weitergeführt. In den früheren Untersuchungen, die vor allem Totenscheinstatistiken einschlossen, betrug die Inzidenz 0,31 bis 0,42/1 Mill. Einwohner. In den nachfolgenden prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass die Zunahme der erfassten Fälle – die Inzidenz lag jetzt bei 0,74/1 Mill. Einwohner – methodisch bedingt war. Ein Faktor war z. B. die verbesserte Diagnostik in der Altersgruppe der über 70-Jährigen. Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ist eine Erkrankung des mittleren bis höheren Lebensalters (Median in Deutschland: 67 Jahre). Jedoch können auch junge Patienten an einer sporadischen CJK erkranken. In Deutschland werden jährlich fünf bis sechs Patienten mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 50. Lebensjahr beobachtet.

#### Iatrogene CJK

Eine Weitergabe des Erregers von Mensch zu Mensch ist bisher (mit Ausnahme von Kuru, s. unten) nur iatrogen über direkten Kontakt mit infektiösem Gewebe nachgewiesen. Das Ausgangsmaterial sind Dura mater, Cornea und aus Leichenhypophysen extrahierte Wachstumshormone und Gonadotropine. In einigen Fällen erfolgte eine Übertragung durch nicht ausreichend aufbereitetes Operationsbesteck oder invasive EEG-Elektroden. So genannte Clusterbildungen, die spekulativ als Beleg eines gemeinsamen umweltbezogenen

Faktors interpretiert wurden, konnten nachträglich auf eine gemeinsame genetische Grundlage (Mutation im Prionproteingen) zurückgeführt werden, z. B. das häufige Vorkommen von CJK bei libyschen Juden. Die in der Literatur vereinzelt beschriebenen Fälle, die sich durch Kontakt mit CJK-Erkrankten infiziert haben sollen, waren Irrtümer oder erlauben keine statistisch abgesicherten Rückschlüsse auf eine Übertragung von Mensch zu Mensch.

Die wohl größte Zahl iatrogener CJK-Fälle geht auf die Behandlung mit aus Leichenhypophysen hergestelltem Wachstumshormon und auf Verwendung von Dura mater zurück (Tabelle 1). Weltweit sind bisher 132 Fälle einer Infektion durch Wachstumshormonpräparate bekannt, die meisten in Frankreich (67 Fälle), 35 in Großbritannien und 28 Patienten, die in den USA hergestellte Präparate erhalten haben. Schätzungen zufolge könnte rund die Hälfte der zwischen März 1984 und März 1985 in Frankreich hergestellten Präparate kontaminiert gewesen sein. Die Infektiosität der Präparate, die nach den bis Mitte der 80er-Jahre üblichen Extraktionsverfahren hergestellt wurden, wurde im Tierexperiment bestätigt.

Die Übertragung der CJK durch Dura-mater-Transplantate ist gut belegt. In den meisten Fällen, in denen ihr Ur-

sprung zurückverfolgt werden konnte, handelt es sich um (lyophilisierte) Durapräparate zweier Firmen. Vor 1987 wurden die Präparate in einem Verfahren aufbereitet, das keine ausreichende Inaktivierung des Erregers von Prionkrankheiten gewährleisten konnte. Es existieren jedoch auch Einzelfallberichte über Erkrankungen nach Verwendung von nichtkommerziell hergestellten Produkten. Ein direkter Kontakt der Durapräparate mit der Hirnoberfläche ist offenbar nicht immer Voraussetzung für eine Krankheitsübertragung. So traten CJK-Fälle nach Duraverwendung in extrakraniellen Bereichen auf: z. B. nach einer orthopädischen Operation und nach Gefäßembolisationen.

**Genetisch bedingte Fälle**

Schon in frühen Studien wurde bei 5–10% der Patienten eine familiäre Häufung der Erkrankung erkannt. Bei Clustern von CJK in der Slowakei, Libyen und Israel ergaben molekularbiologische Analysen eine Mutation im Prionproteingen (*PRNP*), das auf dem kurzen Arm des Chromosoms 20 lokalisiert ist. In Familien mit erblichen Prionkrankheiten wurden insgesamt 21 verschiedene Punktmutationen und 13 verschiedene Insertionsmutationen im offenen Leserahmen des *PRNP* beschrieben. Die

Insertionsmutationen befinden sich in einer Oktapeptid-Repeat-Region in der N-terminalen Hälfte des Proteins, während die Punktmutationen in der C-terminalen Hälfte des Proteins konzentriert sind. Die häufigsten Mutationen betreffen das Kodon 200 (familiäre Creutzfeldt-Jakob-Krankheit), 178 (letale familiäre Insomnie, FFI) und 102 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom, GSS).

**Variante der CJK (vCJK)**

Während alle Fakten darauf hindeuten, dass Scrapie nicht auf den Menschen übertragbar ist, sprechen epidemiologische Zusammenhänge zwischen dem Auftreten der spongiformen Enzephalopathie beim Rind (bovine spongiforme Enzephalopathie, BSE) und dem Auftreten einer neuen Variante der CJK in Großbritannien sowie experimentelle Hinweise für eine Übertragbarkeit des BSE-Erregers auf den Menschen. Die Entstehung der BSE wird allgemein auf die Verfütterung von infektiösen Schlachtabfällen (so genannte Fleisch- und Knochenmehle) an Rinder zurückgeführt. Dabei könnte eine Übertragung eines Scrapie-Erregers auf Rinder stattgefunden haben. Möglich ist jedoch auch, dass BSE sporadisch in der Rinderpopulation vorkommt und durch Verfütterung kon-

Tabelle 1  
**Weltweit bekannte iatrogene CJK-Fälle (Stand 1. Mai 2000 [3])**

Infektionsweg	n	Erregereintritt ins ZNS	Inkubationszeit	Klinisches Bild*	Kodon 129 Genotyp homozygot
<b>Chirurgische Instrumente</b>					
Neurochirurgie	5	Intrazerebral	17 (12–28) Mo	vis/Dem/zereb	Nicht untersucht
Stereotaktisches EEG	2	Intrazerebral	16, 20 Mo	Dem/zereb	(1/2)
<b>Gewebetransplantationen</b>					
Cornea	3	Nervus opticus	16, 18, 320 Mo	Dem/zereb	(1/1)
Dura mater	112	Hirnoberfläche	6 (1,5–18) J	Zereb (vis/Dem)	81% (35/43)
<b>Gewebeextrakte</b>					
hGH <sup>o</sup>	132	Hämatogen (?)	12 (5–30) J	Zereb	79% (65/82)
Gonadotropine	4	Hämatogen (?)	13 (12–16) J	Zereb[horizontal: 2]	Nicht untersucht

\*Führende klinische Symptome und Ausfälle zu Beginn der Erkrankung, (Dem Demenz, zereb zerebellär, vis visuelle Störungen), <sup>o</sup>hGH Wachstumshormon (human growth hormone), J Jahre, Mo Monate.

taminierter Schlachtabfälle die Epidemie in Gang gesetzt wurde. Der erste BSE-Fall wurde im November 1985 in Großbritannien beobachtet. Den Höhepunkt erreichte die Epidemie im Januar 1993 mit über 1000 neuen BSE-Fällen pro Woche. Bis Juni 2001 wurden insgesamt 177.780 BSE-Fälle bestätigt.

Epidemiologische und tierexperimentelle, aber auch molekularbiologische Befunde weisen darauf hin, dass der BSE-Erreger auf den Menschen übertragbar ist. Die ersten epidemiologischen Hinweise (Auftreten eines bis dahin nicht bekannten Krankheitsphänotyps, Variante der CJK, vCJK) werden in der Zwischenzeit durch eine Reihe von Tierexperimenten gestützt: Makaken, denen BSE-erregerhaltiges Material intrazerebral inokuliert wurde, entwickeln ZNS-Veränderungen ähnlich denen der Variante der CJK. Physikochemische Eigenschaften des PrP<sup>Sc</sup> erhärten den Zusammenhang: PrP<sup>Sc</sup> der vCJK-Patienten unterscheidet sich im Glykolisierungsmuster nach Proteinase-K-Behandlung von dem der sporadischen CJK und ähnelt dem Muster, das bei BSE-Übertragung auf Mäuse entsteht. Der wohl überzeugendste Befund kam von der Arbeitsgruppe von [4, 5] am Department of Animal Health, Edinburgh: Es war schon aus früheren Studien bekannt, dass verschiedene Scrapie-Stämme sich durch ihr neuropathologisches Läsionsmuster und die Inkubationszeit bei Übertragung auf Mäuse unterscheiden. Im Tierexperiment wurde gezeigt, dass das neuropathologische Läsionsprofil sowie die Inkubationszeit der mit Hirngewebe der Variante der CJK (vCJK) und BSE intrazerebral inokulierten Mäuse identisch sind. Eine Reihe von

Experimenten mit transgenen Tieren erhärteten die Zusammenhänge.

Bisher (Stand: Januar 2002) sind in Großbritannien 104 Patienten an der neuen Variante der CJK verstorben, neun Erkrankungsfälle gelten derzeit als wahrscheinliche vCJK-Fälle (104+9). In Frankreich wurden vier und aus Irland bisher ein vCJK-Todesfall gemeldet. Seit 1995 war in Großbritannien eine Zunahme zu verzeichnen (Tabelle 2). Prognosen über die Zahl der zu erwartenden Opfer oder den Trend der weiteren epidemischen Entwicklung sind aufgrund der noch geringen Fallzahlen mit großen Unsicherheiten behaftet. Zu viele Faktoren sind unbekannt, wie die Inkubationszeit, Zeitpunkt der Erregeraufnahme oder Erregermenge, die zur Erkrankung führt.

Die Wahrscheinlichkeit für vCJK-Infektionen in Deutschland dürfte in direktem Zusammenhang zur Menge verzehrter BSE-erregerhaltiger Nahrungsmittel stehen. Zur retrospektiven Abschätzung dieser Gefährdung in Deutschland müsste untersucht werden, welche Nahrungsmittel in den letzten 20 Jahren potenziell BSE-erregerhaltig waren. In diesem Zeitraum lag eine BSE-Exposition der Bevölkerung vor

- durch Importe von Rindern bzw. Rindfleischprodukten aus UK von 1980–1996,
- durch entsprechende indirekte Importe aus UK über Drittländer,
- durch Importe aus anderen EU-Ländern mit eigener BSE-Problematik und
- schließlich durch unerkannte BSE-infizierte Rinder in Deutschland selbst.

## 1.5 Epidemiologie von BSE in Rinderbeständen

Mittlerweile ist BSE in unterschiedlichem Ausmaß in fast allen Ländern Europas einschließlich Deutschland aufgetreten. Die zukünftige Entwicklung der BSE-Epidemie in den einzelnen Ländern der EU bleibt abzuwarten. Ein Anstieg der Fallzahlen außerhalb von Großbritannien ist zunächst vor allem aufgrund verbesserter Diagnostik wahrscheinlich. Die Wirkung der im Dezember 2000 getroffenen Maßnahmen, etwa des Verfütterungsverbotens von Mehlen von Tieren an alle landwirtschaftlichen Nutztierarten, wird möglicherweise erst ab dem Jahr 2004 durch eine abnehmende Zahl an Erkrankungsfällen deutlich sichtbar werden, da lange Inkubationszeiten zu erwarten sind. Die Erfahrungen in Großbritannien zeigen, dass durch ein überwacht Verfüterungsverbot von Fleisch- und Knochenmehl die Fallzahlen tatsächlich drastisch gesenkt werden können.

Die ersten BSE-Fälle in anderen Ländern als Großbritannien waren in der Frühphase durch den Import infizierter Tiere oder durch den Einsatz erregerhaltiger Mehle von Tieren aus Großbritannien zu erklären. Mittlerweile dürfte es, nicht zuletzt durch die ungenügende Umsetzung und Kontrolle des EU-weiten Verfütterungsverbotens von Fleisch- und Knochenmehl an Wiederkäuer von 1994, in den meisten Ländern Europas zu einer autochthonen BSE-Epidemie gekommen sein. Außerhalb Europas ist BSE bislang nur in Einzelfällen bei aus Großbritannien importierten Rindern in Kanada, in Oman und auf

Tabelle 2

**Übersicht über die bekannt gewordenen Fälle von vCJK und BSE (Stand Januar 2002) in verschiedenen Ländern Europas (Quellen: [http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/bse/bse26\\_fr.pdf](http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/bse/bse26_fr.pdf); <http://www.cjd.ed.ac.uk/>; <http://www.invs.sante.fr>)**

		1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Großbrit.	vCJK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	10	10	18	15	28	20
Großbrit.	BSE	1	442	2473	7166	14294	25202	37056	34829	24290	14475	8090	4335	3197	2281	1425	1005
Irland	vCJK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Irland	BSE	0	0	0	10	13	15	17	16	18	15	74	80	83	95	149	246
Frankreich	vCJK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2
Frankreich	BSE	0	0	0	0	0	5	0	1	4	3	12	6	18	30	162	277
Deutschland	vCJK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deutschland	BSE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	125

den Falkland-Inseln aufgetreten. Ob durch aus der EU exportierte Mehle von Tieren und andere Futtermittel Infektionen in Ländern außerhalb der EU stattgefunden haben, ist unbekannt.

**BSE in Deutschland**

In Deutschland wurde die Verbreitung von BSE trotz des hohen Sicherheitsstandards bei der Herstellung von Tierkörpermehl sehr wahrscheinlich vor allem begünstigt durch die fortgesetzte Verwendung von

- ▶ potenziell stark erregerhaltigen Risikomaterialien (insbesondere Hirn und Rückenmark) für die Fleisch- und Knochenmehlherstellung,
- ▶ den bei diesem Prozess hergestellten Milchaustauschern und
- ▶ unzureichende Erregerinaktivierung bei der Knochenmehlproduktion.

Noch bis Mitte des Jahres 2000 wurden in Deutschland Knochenmehle und in der Tierfütterung verwendete Tierfette bei Temperaturen nicht über 100°C erzeugt. Trotz dieser Risikofaktoren sind zwischen 1986 und November 2000 in Deutschland nur sechs BSE-Fälle bekannt geworden, die alle bei aus Großbritannien (5) oder der Schweiz (1) eingeführten Tieren auftraten. Mit Einführung der BSE-Schnelltests hat sich diese Situation drastisch geändert. Seit Beginn der Testungen in großem Umfang im November 2000 werden laufend weitere Nachweise bei Rindern geführt. Die weitere Entwicklung der BSE-Fallzahlen in

Deutschland ist zurzeit nicht absehbar. Auf der Basis der momentan verfügbaren Zahlen ist in Deutschland von ca. 150 BSE-Fällen bei Schlachtrindern und verstorbenen Rindern auszugehen (Stand Januar 2002). Damit ist das Ausmaß der Epidemie bei deutschen Rindern deutlich geringer als in Großbritannien. Die im Jahr 2000 getroffenen Maßnahmen (s. unten) zur Eindämmung von BSE müssten spätestens in vier bis fünf Jahren eine deutliche Wirkung zeigen.

**1.6 Präventionsmaßnahmen zum Ausschluss infektiösen Materials aus der Nahrungskette**

Die Zunahme der BSE-Fallzahlen in Frankreich, Deutschland und anderen europäischen Ländern hat dazu geführt, dass in der zweiten Jahreshälfte 2000 EU-weit umfassende Maßnahmen beschlossen wurden, um so weit wie möglich auszuschließen, dass Risikomaterial in die menschliche Nahrungskette gelangt. Insbesondere das generelle Verbot der Verfütterung von Mehlen von Tieren an alle landwirtschaftlichen Nutztierarten (Ausnahme Fischmehlverfütterung an Geflügel) ist, wie die Erfahrungen in Großbritannien gezeigt haben, das einzige wirksame Instrument, um die weitere Ausbreitung der BSE zu verhindern. Der Verbraucherschutz wird zudem deutlich verbessert durch Entfernung von spezifiziertem Risikomaterial von Rindern, Schafen und Ziegen aus der Nahrungskette. Nach einer EU-Entscheidung vom März

2001 gelten bei Rindern als Risikomaterialien Schädel, einschließlich Hirn und Augen, Tonsillen, Wirbelsäule ausschließlich der Schwanzwirbel, aber einschließlich der Spinalganglien und des Rückenmarks von über zwölf Monate alten Rindern und der Darm vom Duodenum bis zum Rektum bei Rindern jeden Alters. Risikomaterialien sind ebenfalls Schädel, einschließlich Gehirn und Augen, Tonsillen und Rückenmark von Schafen und Ziegen, die über zwölf Monate alt sind oder bei denen ein bleibender Schneidezahn das Zahnfleisch durchbrochen hat, sowie die Milz von Schafen und Ziegen aller Altersklassen (Tabelle 3). Zur Intensivierung der BSE-Überwachung wurde die Einführung von BSE-Schnelltests zunächst für alle verstorbenen Rinder (Risikogruppe) beschlossen und dann auf alle Schlachttiere, die über 30 Monate alt sind (nach EU-Verordnung), ausgeweitet. Fleisch von nicht getesteten Schlachttieren im Alter über 30 Monate darf nicht mehr in die Nahrungskette gelangen. Deutschland hat das Testalter auf 24 Lebensmonate abgesenkt.

Aus diesen Maßnahmen resultiert mittlerweile ein mehrfaches Sicherungssystem mit den Ebenen Haltung (Herkunftsnachweis, kontrollierte Fütterung), BSE-Schnelltest und Elimination spezifizierter Risikomaterialien bei der Schlachtung. Milch, Milcherzeugnisse sowie Fleisch und die Fleischerzeugnisse dürfen als sicher gelten, sofern der Zusatz von oder die Kontamination mit ZNS (z. B. beim Schlachtvorgang) ausgeschlossen bleiben (s. Tabelle 3).

Tabelle 3

**Potenzielle TSE-Infektiosität von tierischen Organen [gemäß Scientific Steering Committee (SSC)]**

Infektiosität	Schafe, Ziegen	Rinder
HOCH	Gehirn, Rückenmark, Augen, Paravertebralganglien, Wirbelsäule (K), Milz, Kopf ohne Zunge (K), Lunge (K)	Gehirn, Rückenmark, Augen, Paravertebralganglien, Wirbelsäule (K), Dura mater (H, K), Hypophyse (H, K), Kopf ohne Zunge (K), Lunge (K)
MITTEL	Darm vom Duodenum bis Rektum, Mandeln, Plazenta, Uterus, fötales Gewebe (K), Nebenniere, Zerebrospinalflüssigkeit, Lymphknoten	Darm vom Duodenum bis Rektum, Mandeln, Milz, Plazenta, Uterus, fötales Gewebe (K), Nebenniere, Zerebrospinalflüssigkeit, Lymphknoten
NIEDRIG NICHT NACHGEWIESEN	Leber, Pankreas, Thymus, Knochenmark, Röhrenknochen, Nasenschleimhaut, periphere Nerven Skelettmuskel, Herz, Niere, Kolostralmilch, Milch, beim Zerlegen anfallendes Fett, Speicheldrüse, Speichel, Schilddrüse, Euter, Ovarien, Hoden und Nebenhoden, Knorpel, Kollagen, Haut, Haare, Blut, Fibrin, Serum, Harn, Gallenflüssigkeit, Kot	

H Humanmedizinischer Gebrauch, K hohe Infektiosität ergibt sich aus Gefahr der Kontamination mit ZNS.

## 1.7 Klinisches Bild und Differenzierung sporadische CJK/Variante CJK

Die frühen Symptome der sporadischen CJK sind unspezifisch. Häufig kommt es initial zu depressiv gefärbten Persönlichkeitsveränderungen, Schlafstörungen und Gewichtsabnahme. Die Einschränkung kognitiver Funktionen oder Verhaltensanomalien stellen das Leitsymptom bei vielen Patienten dar, jedoch kann die Erkrankung auch ausschließlich mit neurologischen Ausfällen, meist mit zerebellaren Störungen oder kortikalen Sehstörungen beginnen. Es kommt zu einer graduellen Verschlechterung der Gedächtnisleistungen und Ausfällen höherer kortikaler Funktionen, wie z. B. Rechen- und Schreibschwierigkeiten oder Wortfindungsstörungen. Das häufigste Zeichen einer zerebellaren Dysfunktion ist eine Gang- und Extremitätenataxie. Visuelle Störungen können als Doppelbilder oder Verschwommensehen, häufiger jedoch als eine kortikale Sehstörung mit Gesichtsfeldausfällen imponieren. Im Verlauf kommt es neben der Ausbildung einer rasch progressiven Demenz typischerweise zu Myoklonien (unwillkürlich einschließende Muskelzuckungen ohne Bewusstseinsverlust) und charakteristischen EEG-Veränderungen (sog. periodic sharp wave complexes), die häufig erstmals den Verdacht auf eine CJK aufkommen lassen. Typischerweise können Myoklonien durch laute Geräusche oder taktile Reize provoziert werden (startle response). Entsprechend dem Befall vieler Kern- und Bahnsysteme im zentralen Nervensystem treten pyramidale (spastische Paresen mit Pyramidenbahnzeichen) und extrapyramidale (rigorartige Tonuserhöhung) Störungen auf. Innerhalb weniger Wochen bis Monate entwickeln die Patienten einen akinetischen Mutismus. Dieser ist charakterisiert durch das Fehlen jeder Spontanbewegung, Sprachverlust und fehlende Reaktion auf Ansprache.

Bereits in früheren klinisch-pathologischen Studien sind verschiedene Verlaufsformen der CJK abgegrenzt worden, die jedoch einer neuen Klassifikation auf molekularer Grundlage weichen mussten. Bei sporadischer CJK kommen zwei verschiedene PK-resistente Fragmente mit unterschiedlicher Wanderungsgeschwindigkeit in der Gelelektrophorese vor (PrP<sup>Sc</sup>-Typ 1: 20,5

kDa, PrP<sup>Sc</sup>-Typ 2: 18,7 kDa). Die beiden Prionprotein-Isotypen 1 und 2 zusammen mit dem physiologischen Polymorphismus (Methionin/Valin) am Kodon 129 determinieren das klinische Erscheinungsbild und das pathologische Schädigungsmuster der CJK. So lassen sich auf diese Weise sechs verschiedene Phänotypen molekular charakterisieren (MM-1, MV-1, VV-1, MM-2, MV-2, VV-2). Die häufigsten CJK-Phänotypen beim Menschen sind nachfolgend dargestellt.

**MM-1/MV-1.** Patienten mit MM-1/MV-1-Phänotyp zeigen das typische Bild einer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Dies ist die am häufigsten vorkommende Form. Die Patienten haben eine relativ kurze Krankheitsdauer (Median fünf Monate), der Erkrankungsgipfel liegt im siebten Lebensjahrzehnt. Häufig beginnt die Erkrankung mit kortikalen Sehstörungen und ist durch eine rasch progrediente Demenz mit Myoklonien gekennzeichnet. Immunhistochemisch finden sich feingranuläre Prionproteinablagerungen in der Hirnrinde und im Kleinhirn mit synaptischem Ablagerungsmuster. Kortikale und zerebellare Strukturen sind überwiegend betroffen.

**VV-2.** Patienten, die dem VV-2-Typ zugeordnet werden, bilden die zweithäufigste Gruppe. Sie sind etwas jünger als MM-1/MV-1-Patienten und haben eine längere Krankheitsdauer. Häufig beginnt die Erkrankung mit einer progredienten Ataxie, und eine Demenz bildet sich oft erst spät aus. Neuropathologisch finden sich eine auffällige Beteiligung des Kleinhirns und des Hirnstamms sowie spongiforme Veränderungen in den tiefen Schichten der Hirnrinde. Immunhistochemisch werden häufig perineuronale Prionproteinablagerungen in den tiefen Schichten der Hirnrinde und grobgranuläre sowie plaqueartige Prionproteinablagerungen im Kleinhirn nachgewiesen.

**MV-2.** Die dritthäufigste Gruppe bilden Patienten mit MV-2-Phänotyp. Auffällig sind die lange Krankheitsdauer (Median 17 Monate) und das heterogene Krankheitsbild. In rund der Hälfte der Fälle steht eine demenzielle Entwicklung im Vordergrund, jedoch kann die Erkrankung auch mit einer Ataxie oder einem extrapyramidalen Syndrom beginnen. Neuropathologisch ist dieser Phä-

notyp durch so genannte Kuru-Plaques gekennzeichnet. Die Läsionen verteilen sich fokal im Kortex, sind aber auch in den Basalganglien, im Thalamus und Zerebellum zu finden.

In den Jahren 1994 und 1995 traten in Großbritannien und später in Frankreich erste Fälle einer bis dahin unbekannt Form der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (Variante, vCJK) auf. Die Patienten unterscheiden sich sowohl klinisch als auch histopathologisch von der sporadischen CJK-Form in folgenden Punkten (Tabelle 4):

1. Die Patienten sind ungewöhnlich jung und sterben im Median mit 28 Jahren an der Erkrankung (Altersspanne 14–75). Die sporadische Verlaufsform der CJK kommt demgegenüber unter dem 40. Lebensjahr außerordentlich selten vor.
2. Der klinische Verlauf weist einige Besonderheiten auf: Im Frühstadium stehen psychiatrische Auffälligkeiten (Verhaltensauffälligkeiten, Depression, Angstzustände) im Vordergrund. Früh im Verlauf der Erkrankung entwickeln einige Patienten distal betonte Dysästhesien, etwa fünf Monate später erste Anzeichen einer Demenz. Durchschnittlich sechs Monate nach Beginn der Erkrankung treten erste neurologische Ausfälle, z. B. Ataxie oder unwillkürliche Bewegungen, auf. Nach durchschnittlichem Krankheitsverlauf kommen Myoklonien oder choreatiforme Bewegungen hinzu, im Median nach zwölf Monaten sind die Patienten akinetisch mutistisch.
3. Die Krankheitsdauer ist mit etwa 14 Monaten (Median) fast doppelt so lang wie bei der sporadischen Verlaufsform.
4. Periodische scharfe Wellen (periodic sharp and slow wave complexes, PSWCs) im EEG werden nicht beobachtet.
5. Das neuropathologische Läsionsmuster ist durch extensive Ablagerungen des Prionproteins in verschiedensten Arealen des Gehirns charakterisiert. Zusätzlich finden sich floride Plaques (zentraler Prionproteinplaque, der von Vakuolen umgeben ist), wie sie bisher bei sporadischer CJK nicht beobachtet wurden. Nur in Einzelfällen wird von ähnlichen floriden Plaques bei iatrogener CJK nach Dura-mater-Transplantation berichtet.

Tabelle 4

**Typische Erscheinungsbilder der Variante im Vergleich mit der sporadischen CJK**

	Variante der CJK (vCJK)	Sporadische CJK
Todesalter	<30 Jahre	67 Jahre
Krankheitsdauer	14 Monate	7 Monate
Klinik bei Krankheitsbeginn	Dysästhesien, Verhaltensänderungen	Gedächtnisstörungen, Ataxie
EEG	Nicht typisch	66% PSWCs*
14-3-3 Protein im Liquor	45%	94%
Kernspintomographie	Hyperintensitäten im Thalamus, "pulvinar sign"	Hyperintensitäten in den Basalganglien
Neuropathologische Charakteristika	Floride Plaques, sonst wie sporadische CJK	Spongiforme Veränderungen, Gliose, Nervenzellverlust PrP <sup>Sc</sup> -Ablagerungen

\*PSWCs *periodic sharp and slow wave complexes*.

### 1.8 Ergänzende Untersuchungen und diagnostische und differenzialdiagnostische Kriterien

#### Elektroenzephalogramm (EEG)

Charakteristische EEG-Veränderungen bei CJK wurden erstmals in den 50er-Jahren beschrieben und werden bei ca. zwei Drittel der sporadischen CJK-Patienten im Verlauf der Erkrankung gefunden. Seitdem gelten periodische triphasische Komplexe (*periodic sharp and slow wave complexes*, PSWCs) als ein elektroenzephalographisches Muster, das wegweisend für die Diagnose sein kann. In der Frühphase der Erkrankung kann das EEG bilaterale Alpha-Aktivität mit generalisierten irregulären Einlagerungen von Theta- und Deltawellen zeigen. Zusätzlich treten intermittierend hochamplitudige rhythmische Deltawellen auf. Es zeigen sich keine Veränderungen durch Hyperventilation oder Fotostimulation. Bei einigen Patienten kommen periodische Komplexe zum Teil schon in der dritten Woche nach Beginn der Erkrankung vor; meist stellen sie sich jedoch erst im weiteren Verlauf ein. Bei einigen Patienten sind die periodischen Komplexe erst nach einer externen Stimulation, z. B. durch laute Geräusche, nachweisbar. In der Frühphase der Erkrankung korreliert der Nachweis von typischen EEG-Veränderungen nicht mit der Schwere des Krankheitsbildes, frühes Auftreten geht jedoch mit einer kürzeren Überlebenszeit einher. Die Hintergrundaktivität nimmt kontinuierlich ab und mündet im Spätstadium in eine isoelektrische Linie. Die periodischen Komplexe können mit dem Fortschreiten der Erkrankung wieder

verschwinden und korrelieren nicht mit Myoklonien.

#### Bildgebende Verfahren (Kernspintomographie, magnetic resonance tomography/MRT)

Unter den bildgebenden Verfahren gehört die Kernspintomographie heute zur Diagnostik rasch fortschreitender demenzieller Prozesse. Neben der Ausschlussdiagnostik können bei diesem Verfahren Befunde erhoben werden, die den klinischen Verdacht einer CJK stützen. Zusätzlich zu der häufigen unspezifischen Hirnatrophie imponieren in T<sub>2</sub>- und protonengewichteten Aufnahmen abnorme symmetrische Signalanhebungen in den Basalganglien. Diese MRT-Veränderungen sind in Einzelfällen schon einige Wochen bis wenige Monate nach Beginn der Erkrankung sichtbar, zum Teil auch schon vor der typischen klinischen Manifestation. Eine Mitbeteiligung des Kortex kann in Form von Signalanhebungen in flüssigkeitsunterdrückten Inversions-Recovery-Sequenzen (ein spezielles T<sub>2</sub>-gewichtetes Programm auch als FLAIR oder TIRN bezeichnet) oder diffusionsgewichteten Aufnahmen dargestellt werden. Das MRT trägt zur klinischen Differenzierung der Variante bei: Es werden stärkste Signalanhebungen im posterioren Thalamus gesehen.

#### Liquor cerebrospinalis

Die Standardparameter der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) sind bei Patienten mit Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in der Regel unauffällig. Es finden sich eine normale Zellzahl und in ca. einem Drittel der

Fälle nur eine gering bis mittelgradig erhöhte Eiweißkonzentration. Der Nachweis oligoklonaler IgG-Banden ist eine Ausnahme. Unter den zurzeit verfügbaren diagnostischen Tests stellt die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis jedoch das sensitivste Verfahren zur Untermierung einer klinischen Verdachtsdiagnose dar: Durch den raschen neuronalen Untergang bzw. astrozytäre Aktivierung kommt es zu einer erhöhten Konzentration bestimmter Proteine im Liquor. Proteine wie die neuronenspezifische Enolase (NSE), das S<sub>100</sub>-B-Protein, das Tau-Protein sind bei CJK in abnorm hohen Konzentrationen im Liquor gemessen worden. Erhöhte Konzentrationen dieser Eiweiße stellen einen Indikator für einen rasch destrukturierenden Prozess dar und helfen somit in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung der CJK von anderen neurodegenerativen Krankheiten, z. B. Morbus Alzheimer. Am wichtigsten ist zurzeit die Bestimmung der 14-3-3-Proteine im Liquor. Dieser Test hat in der Differenzialdiagnostik der Demenzen eine Sensitivität von 94% bei einer Spezifität von 93%. Der Nachweis der CJK-typischen Proteinase-K-resistenten Form des Prionproteins im Liquor würde einen diagnostischen Test zu Lebzeiten der Patienten ermöglichen, befindet sich jedoch erst in Entwicklung. Die fluoreszenzkorrelierte Spektroskopie ist eine für die Zukunft viel versprechende Methode. Allerdings gelang der Nachweis von pathologischen Prionproteinaggregaten bisher bei nur 20% der Erkrankten.

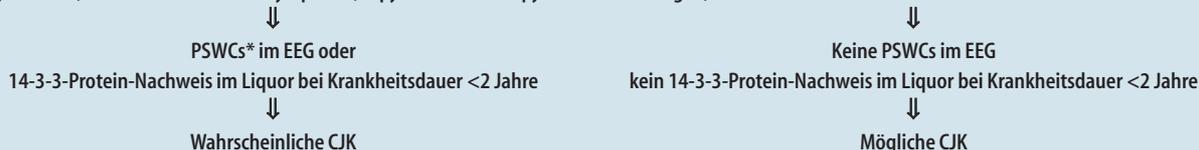
Das klinische Krankheitsbild bildet die Basis für die Diagnose einer sporadischen CJK. Von den diagnostischen Untersuchungen zu Lebzeiten der Patienten stellt die Liquoranalyse das zurzeit

Tabelle 5

**Erweiterte klinische diagnostische Kriterien für die sporadische CJK unter Einschluss biochemischer Parameter**

Progressive Demenz und mindestens zwei der folgenden vier klinischen Erscheinungsformen:

1. Myoklonien, 2. visuelle/zerebelläre Symptome, 3. pyramidale/extrapyramidale Störungen, 4. akinetischer Mutismus



\*PSWCs *periodic sharp and slow wave complexes*.

sensitivste Verfahren zur Untermauerung der klinischen Verdachtsdiagnose dar. Die klinischen Klassifikationskriterien einer CJK sind deshalb um die biochemischen Parameter erweitert worden (Tabelle 5). Mit zunehmendem Wissen und Erfahrungen mit dem neuen Krankheitsbild sind auch klinische Kriterien der Variante der CJK (vCJK) etabliert worden (Übersicht 1). Diese beinhalten neben einer Kombination klinischer Zeichen als einzige technische Untersuchung die Kernspintomographie, die in 78% den typischen Befund hyperintenser Signalanhebungen im Thalamus ergibt (Tabelle 6).

Tabelle 6

**Übersicht über die diagnostische Wertigkeit einzelner Verfahren bei der sporadischen CJK**

	n	Verfahren	Sensitivität	Spezifität <sup>1</sup>
<b>Liquoruntersuchung</b>				
14-3-3 Protein	1532	Western Blot	94%	93%
NSE >35 ng/ml	1276	ELISA	81%	92%
PrP <sup>Sc</sup>	34	FCS <sup>2</sup>	20%	100%
Kernspintomographie	208		63%	92%
EEG	805		66%	74%

<sup>1</sup>Bei für die Differenzialdiagnose relevanten Erkrankungen,

<sup>2</sup>Fluoreszenzkorrelationsspektroskopie.

## Übersicht 1

**Diagnostische Kriterien der vCJK**

I

- a) fortschreitende neuropsychiatrische Erkrankung,
- b) Krankheitsdauer >6 Monate,
- c) Ausschluss einer alternativen Diagnose durch Routineuntersuchungen,
- d) Ausschluss einer iatrogenen Erkrankungsform,
- e) kein Hinweis auf eine familiäre/genetische Prionerkrankung

II

- a) psychiatrische Symptome früh im Verlauf\*,
- b) persistierende schmerzhaft Dysästhesien\*\*,
- c) Ataxie,
- d) Myoklonien oder choreatiforme Bewegungen oder Dystonie,
- e) Demenz

III

- a) Das EEG zeigt keine typischen Veränderungen wie bei sporadischer CJK\*\*\* (bzw. kein EEG durchgeführt),
- b) Signalanhebungen im posterioren Thalamus (sog. pulvinar sign) im MRT

IV

Positive Tonsillenbiopsie\*\*\*\*

\* Depression, Angst, Apathie, Rückzug, Wahn,

\*\* Schmerzen und/oder Dysästhesien,

\*\*\* generalisierte triphasische periodische Komplexe mit einer Frequenz von ca. 1 pro Sekunde,

\*\*\*\* das Durchführen einer Tonsillenbiopsie wird nicht empfohlen im Rahmen der Routinediagnostik, auch nicht bei Patienten mit typischen EEG-Veränderungen. Sie kann sinnvoll sein bei Verdachtsfällen, bei denen das Krankheitsbild mit vCJK vereinbar ist und MRT keine bilateralen Signalanhebungen im posterioren Thalamus („pulvinar sign“) zeigt.

**Diagnose gesichert:** Ia und neuropathologische Bestätigung der vCJK  
(=spongiforme Veränderungen und extensive PrP-Ablagerungen mit floriden Plaques im Groß- und Kleinhirn).

**Diagnose wahrscheinlich:** I und mindestens 4/5 von II und III oder I und IV.

**Diagnose möglich:** I und IIIa und mindestens 4/5 von II.

Bedingt durch die unspezifische Symptomatik zu Beginn umfasst die Differenzialdiagnostik einer CJK eine Fülle neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder (Übersicht 2). Die wichtigste Differenzialdiagnose ist der Morbus Alzheimer. Insbesondere die schnell verlaufenden Formen lassen sich klinisch selten von einer CJK abgrenzen, insbesondere dann, wenn sie von Myoklonien begleitet werden. Der Nachweis des 14-3-3-Proteins im Liquor cerebrospinalis ist hilfreich in der Abgrenzung einer CJK von einem Morbus Alzheimer, da erhöhte Werte dieses Proteins nur in Ausnahmefällen beim Letzteren auftreten. Eine Demenz vom Lewy-body-Typ und vaskuläre Demenzen sind insbesondere bei älteren Patienten weitere häufige Differenzialdiagnosen, während bei jüngeren oft eine chronische Enzephalitis differenzialdiagnostisch in Frage kommt.

**Übersicht 2  
Differenzialdiagnosen der CJK**

Morbus Alzheimer,  
entzündliche ZNS-Krankheiten,  
vaskulär/hypoxische Enzephalopathie,  
Lewy-body-Demenz,  
Morbus Parkinson,  
kortikobasale Degeneration,  
Multisystematrophie,  
frontotemporale Demenz,  
Chorea Huntington,  
Motoneuronerkrankung mit Demenz,  
andere neurodegenerative Krankheiten,  
Hashimoto-Enzephalitis,  
paraneoplastische Enzephalitis, Tumor,  
Lymphom, Metastasen,  
metabolisch bedingte Krankheiten,  
Wernicke-Korsakow-Syndrom,  
Hydrozephalus,  
psychiatrische Krankheiten

**1.9 Therapeutische Möglichkeiten**

Für therapeutische Maßnahmen, die die Prognose und den Verlauf des Leidens verändern, liegen bisher nur einzelne Kasuistiken vor. Abgeschlossene kontrollierte Therapiestudien beim Menschen fehlen bislang. Zurzeit wird in der Neurologischen Universitätsklinik Göttingen mit Flupirtin eine Doppelblindstudie durchgeführt. Eine symptomatische Therapie existiert bisher nur für die

CJK-typischen Myoklonien, die in der initialen Krankheitsphase gut auf Clozapepam oder Valproat ansprechen. Eine kausale Therapie ist nicht bekannt. Amantadin, Amphotericin B und Interferon sind bei CJK unwirksam. Die im Tierversuch getesteten antiviralen und immunsuppressiven Substanzen (z. B. Kortikoide) oder Dextransulfat verlängerten lediglich die Inkubationszeit, hatten jedoch keinen Einfluss auf die Prognose. Andere Stoffgruppen wie Kongo-rot und Anthrazykline haben einen ähnlichen Effekt, sind jedoch sehr toxisch.

**1.10 Epidemiologische Erfassung**

Gemäß § 6 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sind der Verdacht, die Erkrankung und der Tod sowohl der sporadischen CJK als auch der Variante der CJK (vCJK) namentlich dem zuständigen Gesundheitsamt meldepflichtig.

Alle Verdachtsfälle sollten darüber hinaus auch dem Konsiliarlaboratorium für spongiforme Enzephalopathien (Klinische Diagnostik und Epidemiologie) an der Universitätsklinik Göttingen mitgeteilt werden, welches auch als Ansprechpartner in Fragen der Diagnostik und bei der differenzialdiagnostischen Abklärung zur Verfügung steht: Konsiliarlaboratorium für spongiforme Enzephalopathien, (Klinische Diagnostik und Epidemiologie), Neurologische Klinik und Poliklinik, Georg-August-Universität Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Tel.: 0551-39 66 36, Fax: 0551-39 70 20 (Frau PD Dr. I. Zerr).

**2 Prävention einer iatrogenen Übertragung**

**2.1 Hygienemaßnahmen zur Minimierung des Risikos einer iatrogenen Übertragung der vCJK durch potenziell kontaminierte Medizinprodukte**

Berichte über die iatrogene Übertragung des extrem resistenten Erregers der sporadischen Form der CJK [1, 6, 7, 8, 9], Auftreten einer neuen Variante der Krankheit [10] haben dazu geführt, dass das Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit externen Experten bereits in den Jahren 1996 und 1998 Empfehlungen zur „Desinfektion und Sterilisation von chirurgischen Instrumenten bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen“ (Bundesgesundhbl. 8/96, S. 282-

283) und zur „Krankenversorgung und Instrumentensterilisation bei CJK-Patienten und CJK-Verdachtsfällen“ erarbeitet hat (s. Bundesgesundhbl. 7/98, S. 279-285; <http://www.rki.de/INFEKT/BSE/CJK-ST.HTM>). Diese sind nach wie vor gültig.

Das Vorkommen autochthoner Fälle von mit dem BSE-Erreger befallenen Rindern in Deutschland und die Zunahme der Fälle von vCJK in Großbritannien sowie Fälle in Frankreich und Irland (s. Tabelle 2, <http://www.rki.de/INFEKT/BSE/BSE.HTM>; <http://www.doh.gov.uk/CJD/stats/jun01.htm> und [1]) gaben jedoch Anlass, die Praxis der Aufbereitung von Medizinprodukten unter diesem Aspekt erneut zu überdenken.

Bei der Analyse und Risikoabschätzung einer möglichen iatrogenen Übertragung der vCJK durch chirurgische Instrumente waren zunächst folgende grundlegende Überlegungen zu berücksichtigen:

- ▶ Aufgrund des zeitlichen Zusammenhanges der BSE-Epidemie in Großbritannien mit dem Auftreten der vCJK und vergleichbarer biochemischer und pathogenetischer Eigenschaften der Erreger muss von einer Übertragbarkeit des BSE-Erregers auf den Menschen ausgegangen werden [11, 12].
- ▶ Der Import von Rindfleisch und die autochthonen BSE-Fälle müssen auch in Deutschland eine alimentäre Exposition in der Vergangenheit vermuten lassen. Durch die bisher eingeleiteten Maßnahmen zur Vermeidung der Übertragung von BSE-Erregern auf den Menschen ist die Wahrscheinlichkeit einer Infektion auf diesem Wege zukünftig weitestgehend ausgeschlossen (s. Stellungnahme des Arbeitskreises (AK) Blut aus dem Jahr 2001; Epidemiologisches Bulletin Nr. 4/2001; Epidemiologisches Bulletin Nr. 8/2001).
- ▶ Krankheitssymptome der vCJK treten mit einer Latenz von mehreren Jahren oder Jahrzehnten auf. Ob es symptomlose Träger gibt, die zu Lebzeiten nicht erkranken, ist unbekannt.
- ▶ Der Nachweis von Erregern (Protease-resistentes Prionprotein) gelingt bei der sporadischen CJK nur in Nervengewebe, bei der vCJK wurde dieses Protein in Einzelfällen bereits vor Auftreten von Krank-

heitssymptomen, auch in lymphatischen Geweben (z. B. Appendix), nachgewiesen [13, 14, 15, 16, 17].

- Der Erreger weist eine hohe chemische und thermische Stabilität auf, und seine Inaktivierung erfordert besondere Maßnahmen [18,19,20,21,22].

Neben diesen grundlegenden Überlegungen waren bei der Analyse auch epidemiologische, diagnostische und pathogenetische Aspekte zu bedenken wie

- die Verbreitung von CJK und vCJK in der Bevölkerung,
- die Zuverlässigkeit, mit der mögliche oder klinisch wahrscheinliche Fälle identifiziert werden können,
- das Übertragungsrisiko in Abhängigkeit vom Krankheits-/Infektionsstadium und der Erregerlast in den betroffenen Organsystemen und
- die Effizienz verschiedener Übertragungswege.

Eine mathematisch fundierte Risikoanalyse und daraus abzuleitende Prognosen sind gegenwärtig aufgrund der noch unzureichenden Datenlage und der kleinen Fallzahlen mit großen Unsicherheiten behaftet (s. [23] und Bericht der AG "Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK" des Arbeitskreises [AK] Blut; 2001; [http://www.rki.de/GESUND/AKBLUT/BERICHT\\_AK-BLUT\\_GESAMTSTRATEGIE.PDF](http://www.rki.de/GESUND/AKBLUT/BERICHT_AK-BLUT_GESAMTSTRATEGIE.PDF)).

An der epidemiologischen Situation der übertragbaren spongiformen Enzephalopathien (TSE) des Menschen hat sich in Deutschland trotz aktiver Surveillance seit der Veröffentlichung der oben genannten Empfehlungen nichts wesentlich geändert. Vom Konsiliarlabor für TSE (Klinische Diagnostik und Epidemiologie) in Göttingen wurden seit 1994 pro Jahr zwischen 72 und 124 wahrscheinliche und gesicherte Fälle der sporadischen Form von CJK (ohne erkennbaren Trend) berichtet. Das entspricht einer Inzidenz von 1–1,5 Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr. Bei insgesamt fünf Fällen bestand ein Zusammenhang mit Transplantationen, vier von Dura mater und eine von Cornea.

Obwohl in Deutschland bisher kein Fall von vCJK bekannt geworden ist und auch aus epidemiologischen Überlegungen im Vergleich zu Großbritannien mit sehr viel weniger Übertragungen des BSE-Erregers auf den Menschen zu

rechnen ist (s. hierzu die Einschätzungen des AK Blut, 2001), wurde aufgrund der oben aufgeführten grundlegenden Aspekte diskutiert, in welcher Form einer Übertragung von Mensch zu Mensch durch potenziell kontaminierte invasive Medizinprodukte begegnet werden müsse [3, 24, 25, 26, 27]. Auf Einladung des Robert Koch-Institutes in Zusammenarbeit mit dem wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer wurde eine "Task Force vCJK" einberufen (Mitglieder s. 3), die hiermit ihre Überlegungen und Empfehlungen zur Minimierung des Risikos einer iatrogenen Übertragung der vCJK durch Medizinprodukte, insbesondere chirurgische Instrumente vorlegt.

## 2.2 Task Force vCJK

Ziel der Task Force war eine Situationsanalyse und die Erarbeitung von Empfehlungen für die Aufbereitung von Medizinprodukten unter Berücksichtigung der neuen Erkenntnisse über die vCJK. Untersuchungen zur Wirksamkeit von Desinfektions- und Sterilisationsmaßnahmen hinsichtlich der Inaktivierung von Prionen sind aufgrund der Eigenschaften dieser Proteine und der Pathogenese der Krankheit tierexperimentell schwierig und zeitaufwendig. Es ist daher nicht möglich, den Wissensstand zu diesem Thema rasch zu verbessern. Die Task Force vCJK gibt deshalb in diesem Bericht erste Empfehlungen ab, die sich auf den gegenwärtigen Kenntnisstand stützen. Dies bedeutet auch, dass die Empfehlungen bei Änderung von Rahmenbedingungen überarbeitet und aktualisiert werden müssen.

Über die Problematik wurden alle betroffenen medizinischen Fachgesellschaften<sup>2</sup> und die Hersteller von Medizinprodukten<sup>3</sup> schriftlich und in zahlreichen Vorträgen seit Februar 2001 informiert.

Die relativ großen Diskrepanzen zwischen den in verschiedenen europäischen Ländern verwendeten oder vorgeschlagenen Strategien zur Risikominimierung und die nationalen Unterschiede in der Aufbereitung machen die einfache Übernahme einer dieser Strategi-

en unmöglich. Verschiedene Aspekte mussten bei der Formulierung von Empfehlungen für Deutschland berücksichtigt werden. Dazu gehören die Güte der wissenschaftlichen Grundlagen für die jeweiligen Maßnahmen, die Umsetzbarkeit solcher Maßnahmen im Alltag und die Auswirkungen einer generellen Umsetzung neuer Empfehlungen auf die Sicherheit der Patienten und die Kosten des Gesundheitswesens.

In Anbetracht der absehbaren Schwierigkeiten bei der Umsetzung strikter Dekontaminationsverfahren für eine Vielzahl von Medizinprodukten wird es notwendig sein, neue Empfehlungen schrittweise unter jeweiliger Berücksichtigung neuer Erkenntnisse aus Forschung und Praxis einzuführen und anzuwenden. Basis aller Maßnahmen ist die fachgerechte standardisierte Aufbereitung gemäß der gemeinsamen Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte zu den "Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten" (Bundesgesundheitsblatt November 2001, S 1115–1126).

## 2.3 Empfehlungen zur Minimierung des Risikos einer iatrogenen Übertragung der vCJK durch potenziell kontaminierte Medizinprodukte

Nach derzeitigem Kenntnisstand (Stand Januar 2002) erscheint ein gestuftes Vorgehen zur Risikominimierung einer Übertragung der vCJK bei der Anwendung von Medizinprodukten, insbesondere chirurgischen Instrumenten, begründet (Tabelle 7). Hierbei wird zunächst berücksichtigt, ob die Medizinprodukte

- bei Patienten angewendet werden, bei denen eine vCJK möglich oder klinisch wahrscheinlich ist, also ein erkennbares Risiko besteht.

Davon abzugrenzen ist

- die Berücksichtigung eines nicht unmittelbar erkennbaren Risikos, das sich aufgrund der obigen Überlegungen zur möglichen alimentären Exposition der Bevölkerung und der Inkubationszeit aus einem symptomlosen Trägerstatus oder einer unerkannten vCJK ergeben kann.

<sup>2</sup>Schreiben des RKI vom 26.2.2001 und 10.12.2001.

Schreiben des BfArM vom 30.4.2001.

Tabelle 7

**Übersicht über das gestufte Vorgehen zur Minimierung des Risikos einer Übertragung der vCJK durch potenziell kontaminierte Medizinprodukte**

**Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer iatrogenen Übertragung der vCJK durch potenziell kontaminierte Medizinprodukte**

Vorgehen bei erkennbarem Risiko (mögliche oder klin. wahrscheinliche vCJK)	Vorgehen bei nicht erkennbarem Risiko, z. B. symptomloser Trägerstatus
<b>Prozedere I</b>	<b>Prozedere II</b>
	Unkritische und semikritische Medizinprodukte
	Kritische Medizinprodukte Ohne Mit Kontakt mit ZNS, Auge, lymphatischem Gewebe

**a) Vorgehen bei erkennbarem Risiko (Prozedere I) – d. h. Vorgehen bei Patienten mit möglicher oder klinisch wahrscheinlicher vCJK gemäß den anerkannten diagnostischen Kriterien (s. oben):**

Um diese Patientengruppe zu identifizieren, wird auf die Beschreibung des klinischen Bildes und die differenzialdiagnostischen Möglichkeiten in den vorausgehenden Abschnitten dieses Berichtes und andere diesbezügliche Informationen für Ärzte [28] verwiesen. Alle Ärzte, insbesondere die Fachärzte für Neurologie, sollen über das Krankheits-

bild und die differenzialdiagnostischen Möglichkeiten informiert sein. Vor elektiven invasiven Eingriffen soll diese Problematik bei entsprechendem Verdacht (z. B. unklare Demenz, unklares psychiatrisches Krankheitsbild) ausdrücklich berücksichtigt werden, z. B. durch Rücksprache mit dem einweisenden Arzt oder dem Hausarzt oder durch ein neurologisches Konsil. Aufgrund des im Vergleich zur sporadischen Form der CJK andersartigen Verteilungsmusters des Erregers im Organismus und der Forderung, Kreuzkontaminationen anderer Medizinprodukte mit dem hochresistenten Erreger im Rahmen der

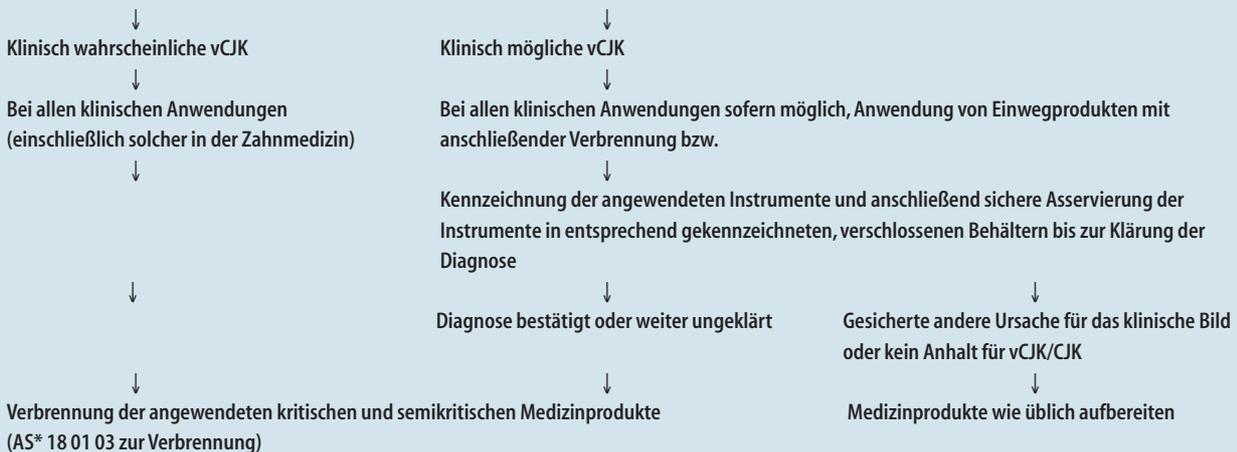
Aufbereitung weitestgehend zu vermeiden, wird das bei CJK empfohlene Vorgehen im Umgang mit Medizinprodukten nach Anwendung bei Patienten mit möglicher vCJK oder klinisch wahrscheinlicher Erkrankung an vCJK in Ergänzung zu den bestehenden Empfehlungen von 1998 zum Vorgehen bei CJK-Verdacht, wie im Fließschema (Tabelle 8) angegeben, modifiziert. Danach sollen kritische und semikritische Medizinprodukte (gemäß der Definition der gemeinsamen Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte zu den "Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten" (Bundesgesundheitsblatt November 2001, S 1115–1126) nach Anwendung bei diesen Patienten primär entsorgt werden.

Aufgrund des komplexen Aufbaus und des hohen Preises der Instrumente stellt der Einsatz flexibler Endoskope und bestimmter neurochirurgischer Instrumente in dieser Hinsicht ein besonderes Problem dar. Indikationen für eine endoskopische Untersuchung oder Intervention können beim vCJK-Kranken a) die endoskopische Implantation von Ernährungs sonden (perkutane endoskopische Gastrostomie, PEG) oder b) die

Tabelle 8

**Empfehlung zum Umgang mit Medizinprodukten bei elektiven Eingriffen an Patienten mit klinisch wahrscheinlicher oder möglicher Erkrankung an vCJK gemäß den allgemein anerkannten Kriterien zur Differenzialdiagnostik von CJK, vCJK, M. Alzheimer sowie Depression mit kortikalen Sehstörungen, peripheren Dysästhesien oder Myoklonien**

**Patient/in mit Hinweisen auf das Vorliegen einer vCJK**



\*Abfallschlüssel nach Europäischem Abfallkatalog.

Notfallendoskopie bei gastrointestinaler Blutung sein.

Für Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher Erkrankung wird in Zusammenarbeit mit verschiedenen Herstellern (Firmen Olympus, Fujinon und Pentax) ein Endoskop-Pool geschaffen. Für spezielle Eingriffe bei vCJK-Patienten können aus diesem Gerätesortiment (Gastroskope und Koloskope) Endoskope abgerufen werden. Die eingesetzten Endoskope werden anschließend zentral aufbereitet. Der bereits existierende Gerätepool in der Uniklinik Göttingen am Institut für Neuropathologie (Dr. Schulz-Schaeffer; Anschrift: Neurologische Klinik und Poliklinik, Georg-August-Universität Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Tel.: 0551-39 66 36; Fax: 0551-39 70 20) fungiert als zentrale Anlaufstation. Von dort erfolgen die Verschickung und die Aufbereitung nach speziellen Vorgaben, gegebenenfalls die Entsorgung. Die Mietkosten eines solchen Endoskopes gehen zu Lasten des Anwenders. Das bei dem Vorgang verwendete endoskopische Zusatzinstrumentarium (z. B. PEG-Material, Injektionsnadeln, Katheter) gilt als Einwegmaterial und wird verbrannt.

Ein ähnliches Vorgehen (d. h. gegebenenfalls zentrale Aufbereitung) könnte sich möglicherweise auch für andere Fachgebiete, wie z. B. die Neurochirurgie, als hilfreich erweisen.

Die im Flussdiagramm angegebene Asservierung von Instrumenten bis zur Bestätigung oder zum Ausschluss der Diagnose soll sorgfältig geplant an zentraler Stelle (z. B. in der Zentralen Sterilgut-Versorgungsabteilung (ZSVA), "Zentralsterilisation") erfolgen. Die Verdachtsdiagnose wird durch den zuständigen Arzt auf einem Formblatt (Instrumenten-Begleitschein) dokumentiert. Eine Ausfertigung ist den asservierten Instrumenten beizufügen, eine zweite ist in der Krankenakte abzulegen, eine dritte wird dem Krankenhaushygieniker/dem für die Hygiene Zuständigen zugeleitet. Die Instrumente werden auf Sieben in einem alkalibeständigen und dampfsterilisierbaren Behälter (z. B. V4A-Stahl, DIN-Werkstoffnummer 4401) mit dicht schließendem Deckel oder einem geeigneten Einwegbehälter trocken abgelegt. Der Behälter muss für diesen Zweck dauerhaft gekennzeichnet sein. Für die Ablage gelten folgende Regeln:

- ▶ Einwegprodukte zuvor aussondern und als Abfall (Abfallschlüssel 180103/C-Abfall) in sicherem Behälter zur Verbrennung geben,
- ▶ grobe Verschmutzungen der gegebenenfalls später aufzubereitenden Medizinprodukte vorsichtig entfernen,
- ▶ Verletzungen unbedingt vermeiden (keine Hand-zu-Hand-Übergabe von Instrumenten),
- ▶ Container und Siebe nicht überladen,
- ▶ Instrumente geordnet, mit geöffneten Gelenken bzw. Scharnieren ablegen,
- ▶ Container sicher verschließen (z. B. beidseitig verplomben) und
- ▶ Übergabe des Containers an die ZSVA/den Aufbereiter auf dem Begleitschein bestätigen.

Bis zur Klärung der Diagnose (CJK/vCJK bestätigt, ungeklärt oder sicher ausgeschlossen) verbleibt das Instrumentarium an einem festgelegten Ort unter der Verantwortung einer festgelegten Person. Die Mitteilung der Diagnose erfolgt schriftlich durch den zuständigen Arzt und wird auf dem Begleitschein dokumentiert. Der zuständige Krankenhaushygieniker ist über den Vorgang zu informieren. Bei bestätigter oder abschließend ungeklärter Diagnose (CJK/vCJK) werden die angewendeten semikritischen und kritischen Medizinprodukte (s. „Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten“, Bundesgesundheitsblatt Nov. 2001, S 1115–1126) durch Verbrennung (AS 180103) entsorgt und vernichtet.

Ist eine Erkrankung an CJK/vCJK sicher ausgeschlossen worden, können die Instrumente wie üblich aufbereitet werden.

**b) Berücksichtigung des nicht erkennbaren Risikos durch symptomlose bzw. unerkannte Träger (Prozedere II; d. h. Vorgehen bei allen Patienten ohne ausdrücklichen Verdacht auf CJK/vCJK)**

Aufgrund der langen Inkubationszeit der vCJK, der bisher nicht ausreichend verlässlichen Diagnostik in vivo vor Auftreten von Krankheitssymptomen und der anfänglich uncharakteristischen Symptomatik kann über die Anzahl symptomloser Träger oder un-

erkannter Fälle gegenwärtig und in naher Zukunft keine Aussage gemacht werden (<http://www.doh.gov.uk/cjd/riskassessmentsi.htm>). Obwohl in Deutschland bisher keine vCJK-Fälle bekannt geworden sind (Stand Januar 2002) und auch aus epidemiologischen Überlegungen im Vergleich zu UK mit sehr viel weniger Übertragungen des BSE-Erregers auf den Menschen zu rechnen ist (s. die entsprechenden Überlegungen im Zusammenhang mit Blutprodukten, AK Blut), wurde aufgrund der oben aufgeführten grundlegenden Aspekte diskutiert, in welcher Form dieses zurzeit noch theoretische Risiko der iatrogenen Übertragung durch symptomlose Träger oder unerkannte Fälle von vCJK minimiert werden kann.

In Ergänzung zu den oben dargestellten Überlegungen ist hierbei auch zu berücksichtigen, dass nach den bisherigen Erkenntnissen zur Übertragung von TSE-Erregern auch der Infektionsweg eine Rolle spielt. Experimentell erwiesen sich die intrazerebrale und intraokulare Inokulation als am effektivsten, gefolgt von intravenöser und intramuskulärer Applikation [1, 3, 8, 9, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35]. Iatrogene Infektionen mit TSE-Erregern wurden bisher nur beobachtet, wenn Medizinprodukte zuvor bei CJK-Erregerträgern am Gehirn angewendet und anschließend unzureichend aufbereitet und insbesondere implantiert wurden oder bei der Anwendung von Präparaten, die aus ZNS-nahen Geweben (z. B. Wachstumshormon aus menschlichen Hypophysen, Dura mater oder Cornea) hergestellt wurden (Bundesgesundheitsbl. 7/98, [3, 8, 24, 25]). Auch bei der vCJK muss davon ausgegangen werden, dass das höchste Infektionsrisiko durch die Anwendung von Medizinprodukten, die am oder im Zentralnervensystem (einschließlich Auge) angewendet werden, besteht. Bereits in der Inkubationszeit ist allerdings auch eine Kontamination von Instrumenten durch Anwendung an lymphatischem Gewebe, z. B. Tonsillen, bei der vCJK (im Unterschied zur CJK) nach dem heutigen Kenntnisstand nicht auszuschließen.

Die besondere epidemiologische Situation der vCJK in Großbritannien (<http://www.doh.gov.uk/CJD/stats/juno1.htm>), der Nachweis des vCJK-Erregers in lymphatischem Gewebe, die Häufigkeit des Eingriffs und das jugendliche Alter der Patienten waren Anlass, dass

sich die Diskussion zur Minimierung einer iatrogenen Übertragung der vCJK in Großbritannien auf Instrumente, die bei Tonsillektomien und Adenotomien verwendet werden, fokussierte. Für diese Eingriffe durften in Großbritannien fortan nur noch Einwegprodukte verwendet werden. Zudem wurden die Wiederverwendung von Kontaktlinsen bei der Anpassung sowie die Aufbereitung von industriell entsprechend deklarierter Einwegprodukten untersagt (MDA DB2000/04; <http://www.doh.gov.uk/cjd/cjd1.htm>; <http://www.doh.gov.uk/cjd/cjguidance.htm>). Nachdem durch die mangelhafte Verfügbarkeit des entsprechenden Instrumentariums zunächst Engpässe in der operativen Versorgung bei Tonsillektomien und Adenotomien auftraten, wurde nach Bekanntwerden postoperativer Komplikationen (Nachblutungen) aufgrund der geringeren Qualität der verwendeten Einwegprodukte die Strategie im Dezember 2001 wieder verlassen ([http://www.doh.gov.uk/cm0/cm001\\_19.htm](http://www.doh.gov.uk/cm0/cm001_19.htm); Department of Health; CEM/ CMO/ 2001/19) und die Verwendung von Mehrweginstrumenten ausdrücklich ermöglicht.

In Frankreich wird, nicht zuletzt aufgrund der seit den 80er-Jahren dort

vermehrt aufgetretenen CJK-Fälle in Folge der Behandlung mit kontaminierten, aus menschlichen Hypophysen gewonnenen Wachstumshormonen und der bereits aufgetretenen Fälle von vCJK, für die Aufbereitung von Instrumenten, die mit Gewebe mit hoher Erregerlast in Kontakt kommen (ZNS, Auge, lymphatisches Gewebe), generell die Dampfsterilisation bei 134°C mit einer Haltezeit von 18 Minuten empfohlen (Circulaire DGS/5 C/DHOS/E 2no 2001-138 du 14 mars 2001). Das im distalen Ileum reichlich vorhandene lymphatische Gewebe begründet ein potenzielles Risiko einer iatrogenen Übertragung durch Biopsiezangen zur Entnahme entsprechenden Gewebes [12, 26, 27, 36]. In Frankreich wird gegenwärtig die Anwendung von Einwegbiopsiezangen für die Gewebentnahme im Gastrointestinaltrakt gefordert [36]. Es ist jedoch nicht bekannt, inwieweit diese Empfehlungen von den französischen Krankenhäusern tatsächlich umgesetzt werden können.

In der Schweiz wird für die Dampfsterilisation die generelle Anwendung von 134°C bei einer Haltezeit von 18 Minuten propagiert.

Das gegenwärtig unbekanntes Risiko einer Übertragung durch Anwen-

dung aufbereiteter Medizinprodukte, die bei symptomlosen oder unerkannten Trägern eingesetzt wurden, hängt grundsätzlich ab

a) von der Prävalenz der Krankheit und  
b) dem Zusammentreffen

- einer vorausgegangenen Kontamination (Eingriff an einem erregerrhaltigen Gewebe bei einem symptomlosen oder unerkannten vCJK-Träger),
- der nicht vollständigen Entfernung oder Inaktivierung (Dekontamination) der Erreger durch Reinigung/Desinfektion und gegebenenfalls Sterilisation und
- der schließlich zur Übertragung führenden Anwendung eines kontaminierten Medizinproduktes, welche von der Empfänglichkeit des Gewebes und der Dauer der Anwendung bestimmt wird.

Eine wissenschaftliche Risikoabschätzung zur Übertragung der vCJK durch chirurgisches Instrumentarium wurde vom britischen Gesundheitsministerium im März 2001 vorgelegt (<http://www.doh.gov.uk/cjd/riskassessmentsi.htm>). Die wesentlichen Parameter, die den statistischen Modellen zu Grunde liegen und die auch von den Mitgliedern der nationalen Task Force vCJK inhaltlich unterstützt werden, umfassen

- Annahmen über die Infektiosität verschiedener Gewebe,
- die Wirksamkeit verschiedener Dekontaminations- und Inaktivierungsverfahren<sup>4</sup> sowie
- die initiale Eiweißbelastung der gebrauchten chirurgischen Instrumente (Tabelle 9).

Unter Zugrundelegung der Annahmen zur Wirksamkeit der verfügbaren Dekontaminations- und Inaktivierungsverfahren [1, 19, 21, 37] muss davon aus-

<sup>4</sup>Unter Dekontamination im Sinne dieser Arbeit wird ein Verfahren zur Abreicherung/Reduktion von organischen Verunreinigungen und gleichzeitiger oder aufeinander folgender Inaktivierung von Infektionserregern im Rahmen einer standardisierten Reinigung/Desinfektion von Medizinprodukten, bevorzugt in Reinigungs-Desinfektionsanlagen, verstanden. Maschinelle Verfahren erlauben die quantitative Analyse und Validierung des Prozesses und die Ermittlung eines reproduzierbaren „Dekontaminationsfaktors“ (log Abreicherung).

Tabelle 9  
**Wichtige Parameter und Annahmen, wie sie im britischen Modell zur Risikobeurteilung verwendet wurden**

Parameter	Bemerkung	ID <sub>50</sub>	ZNS/Auge ID <sub>50</sub>	Tonsillen
		Durchschnittliche initiale Belastung eines Instrumentes mit organischem Material	10 mg	10 <sup>7</sup>
Dekontamination	Reduktionsfaktor			
Reinigung/Desinfektion	(verbleibende Infektiosität)		(100 bis 10 µg)	
Inaktivierung (Sterilisation)	Erste Reinigung	10 <sup>-2-3</sup>	10 <sup>5</sup> bis 10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> bis 10 <sup>3</sup>
	Weitere Reinigungen	10 <sup>0</sup> bis -2		
Inaktivierung (Sterilisation)	Reduktionsfaktor			
	(verbleibende Infektiosität)			
Anteil übertragenen Materials während eines einzelnen Einsatzes	Erstmalige Sterilisation	10 <sup>-3-6</sup>	0 bis 10 <sup>2</sup>	0 bis 10 <sup>1</sup>
	Nachfolgende Sterilisation	10 <sup>0</sup> bis -3		
Durchschnittlich verwendete Zahl während eines Eingriffes	Zeitabhängig? Gegebenenfalls vollständig bei Implantaten	10 <sup>0</sup> bis -1	0 bis 10 <sup>2</sup>	0 bis 10 <sup>1</sup>
	Im Durchschnitt aller Operationen	20	0 bis 10 <sup>3</sup>	0 bis 10 <sup>2</sup>
	Tonsillektomien	12		

Diesen theoretischen Überlegungen folgend, wären demnach Proteinrestbelastungen von <100 µg/Instrument nach Reinigung und eine Inaktivierungsleistung von mindestens 10<sup>-4</sup> ID<sub>50</sub> bei der Sterilisation anzustreben.

gegangen werden, dass die iatrogene Übertragung der vCJK bei bestimmten Eingriffen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eintreten könnte. Zu diesen gehören Eingriffe in Geweben, die zu einer initialen Erregerlast von  $10^5$  ID<sub>50</sub> (=Dosis, welche bei 50% der Versuchstiere zu einer Infektion führt) oder mehr auf den verwendeten Instrumenten führen können, da von der Annahme ausgegangen wird, dass mit der ersten Dekontamination eine Reduktion der Erregerlast von mindestens 5 Zehnerpotenzen zu erzielen ist. Diese Gewebe sind das ZNS, die hinteren Augenabschnitte und das organisierte lymphatische Gewebe.

Tabelle 9 enthält entsprechende Angaben zu den im Modell verwendeten Annahmen, wie z. B. die initiale Eiweißbelastung chirurgischer Instrumente, die Wirksamkeit der einzelnen Aufbereitungsschritte und den Anteil von verbliebenem Eiweiß auf den Instrumenten, welcher auf weitere Patienten übertragen werden könnte. Die von diesen Annahmen ausgehenden mathematischen Modelle bildeten die Grundlage für die in Großbritannien gewählte Vorgehensweise, welche für bestimmte Eingriffe, namentlich besonders häufig an Geweben mit potenziell höherer Konzentration pathologischen Prionproteins durchgeführten wie der Tonsillektomie und Adenotomie, die Verwendung von Einwegprodukten forderte. Bei der Aufbereitung von Instrumenten, welche in Geweben mit niedrigerem Risiko eingesetzt werden, wird die Anwendung optimierter Dekontaminationsverfahren empfohlen.

Dieser britischen Risikoanalyse zufolge wird das Maximum möglicher iatrogener Übertragungen, die mit Eingriffen an lymphatischen Geweben, insbesondere an den Tonsillen, zusammenhängen könnten, in Großbritannien um 2005 erwartet. Aufgrund der Pathogenese der Erkrankung wäre das größte Ausmaß iatrogener Übertragungen in Zusammenhang mit neurochirurgischen Eingriffen und Eingriffen am Auge entsprechend zeitlich verschoben um 2015 zu erwarten. Die Gesamtzahl von Infektionen, die auf eine iatrogene Übertragung zurückgeführt werden können, wird auf 5–10% der alimentär erworbenen Infektionen geschätzt.

Aufgrund der biochemischen Eigenschaften des Erregers sind von den gegenwärtig in der Aufbereitung von

Medizinprodukten eingesetzten Verfahren nur solche gegen TSE-Erreger wirksam, die

- ▶ zu einer mechanischen Reduzierung (Abreicherung) infektiösen, organischen Materials oder
- ▶ zu einer Instabilisierung der Proteinstruktur führen.

Trockene Hitze, Alkohole und Aldehyde haben eine fixierende, aber keine ausreichende inaktivierende Wirkung gegen die Erreger in organischem Material. Wirksam sind insbesondere Proteine destabilisierende Agenzien wie hochalkalische Lösungen (z. B. NaOH), bestimmte oxidierende Substanzen, Guanidinthiocyanat und die Dampfsterilisation, insbesondere bei 134°C (Tabelle 10, [1, 19, 21]).

Insbesondere die Untersuchungen zur Inaktivierungskinetik von [18, 20, 21] waren für die französische Empfehlung Anlass, die 18-minütige Dampfsterilisation bei 134°C als wirksames Verfahren generell zu propagieren. Allerdings zeigen diese Arbeiten auch die Begrenzungen des Verfahrens hinsichtlich des Überdauerns einer Teilpopulation der Erreger in organischem Material. Die Reduktion der Erregerlast in entsprechend behandelten Organhomogenaten reicht von ca. 3 bis zu 7 log Einheiten (bei Einwirkung von Satttdampf bei 134°C mit einer Haltezeit von 18 Minuten). Dekontaminationsexperimente bei 121°C und

einer Haltezeit von 20 Minuten haben noch weniger einheitliche Ergebnisse erzielt, sodass dieses Verfahren als alleinige Maßnahme nicht als effektiv gelten kann [1, 18, 19, 20, 21, 38, 39, 40]. Es muss auch erwähnt werden, dass die Empfindlichkeit von TSE-Erregern in organischem Material gegenüber Satttdampf stammabhängig ist und die BSE-Erreger, insbesondere nach vorheriger Antrocknung oder bei Einbettung in Fett, eher hitzeresistent sind.

Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung der Dekontaminationsverfahren, die der Sterilisation vorausgehen.

Gut untersucht ist in diesem Zusammenhang die inaktivierende Wirkung von NaOH und NaOCl [1]. Der Effekt beruht auf einer pH-abhängigen Instabilisierung der Proteinstruktur. Während NaOCl wegen seiner stark korrosiven Eigenschaften für eine generelle Anwendung bei chirurgischen Instrumenten nicht in Frage kommt, ist der Einsatz alkalischer Reiniger durchaus üblich und in der Regel nur bei bestimmten aluminiumhaltigen Instrumenten, Optiken und bei bestimmten Verklebungen sowie bei mangelhafter Neutralisation in der Augenheilkunde potenziell problematisch.

## 2.4 Schlussfolgerungen

Aus den dargelegten Überlegungen leiten sich gegenwärtig die folgenden Schlussfolgerungen ab. Bei Änderung

Tabelle 10

### Wirksamkeit verschiedener bei der Aufbereitung von Medizinprodukten eingesetzter Verfahren zur Dekontamination von Instrumenten bzw. Inaktivierung von Prionen

Mindestens partiell wirksame Verfahren/Mittel	Unwirksame Verfahren/Mittel
Sorgfältige (insbesondere alkalische <sup>5</sup> ) Reinigung*	Alkohol
1 M NaOH* mindestens 1 h, 20°C	Aldehyde; Formaldehyd-Gas
2,5–5% NaOCl* mindestens 1 h; 20°C	Ethylenoxid-Gas
(mindestens 20.000 ppm Chlorgehalt)	
≥ 4 M GdnSCN* mindestens 30 Minuten; 20°C	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Dampfsterilisation	Phenole
	Iodophore
	HCl
	Trockene Hitze
	UV-Strahlung
	Ionisierende Strahlung

\*Auf die Notwendigkeit einer sorgfältigen Nachspülung zur Entfernung schädlicher Rückstände wird ausdrücklich hingewiesen.

der epidemiologischen Situation können gegebenenfalls ergänzende Empfehlungen notwendig werden.

Als Risikogewebe gelten insbesondere ZNS einschließlich Auge (insbesondere hintere Abschnitte) und alle lymphatischen Gewebe, insbesondere Milz, Lymphknoten, submuköses lymphatisches Gewebe im unteren Gastrointestinal- und oberen Aerodigestivtrakt (z. B. Tonsillen). Wegen der sich hieraus ergebenden Vielzahl potenziell betroffener Eingriffe (Kontakt mit eröffnetem lymphatischem Gewebe) und Fachgebiete (z. B. auch Abdominalchirurgie, Gynäkologie, Kinderchirurgie etc.) wurde von den Mitgliedern der Task Force

angestrebt, ein generell anzuwendendes Aufbereitungsverfahren zu empfehlen, das auch dem nicht direkt erkennbaren Risiko einer iatrogenen Übertragung der vCJK durch asymptomatische oder unerkannte Träger aufgrund rein präventiver Überlegungen Rechnung trägt, ohne den üblichen Ablauf der Aufbereitung wesentlich zu verändern.

Die Aufbereitung von Medizinprodukten soll dementsprechend grundsätzlich auf der Basis der gemeinsamen Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vom November

2001 (Bundesgesundheitsblatt November 2001, S 1115–1126) erfolgen und wenigstens zwei auch für die Dekontamination/Inaktivierung von Prionen (zumindest partiell) geeignete Verfahren kombinieren. Als solche kommen für thermostabile Medizinprodukte (Tabelle 11a) bevorzugt infrage:

- Maschinelle (validierte) Reinigung/Desinfektion in einem Dekontaminationsautomaten unter Einbeziehung eines Reinigungsschrittes im alkalischen Milieu (> pH 10<sup>5</sup>) bei einer erhöhten, Proteine nicht fixierenden Prozesstemperatur [z.B. 55°C; je nach verwendetem Reiniger kann

Tabelle 11

**Generelles Vorgehen bei der Aufbereitung von Medizinprodukten auf der Grundlage der Anlage zur Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention "Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten" vom November 2001, Bundesgesundheitsblatt S 1115–1126: a) Thermostabile (dampfsterilisierbare) Medizinprodukte; b) Thermolabile (nicht dampfsterilisierbare) Medizinprodukte**

a) Thermostabile (dampfsterilisierbare) Medizinprodukte

1. Nichtfixierende Vorbehandlung/Vorreinigung

Medizinprodukte der Gruppen **Semikritisch A, Kritisch A und B1**  
Direkter Kontakt mit ZNS, Augenhintergrund, eröffnetem lymphatischen Gewebe möglich (bzw. aus Gründen der Praktikabilität alle Instrumente)  
2. Optimierte (validierte) maschinelle, alkalische Reinigung/Desinfektion<sup>2</sup>, ggf. Ultraschallbehandlung<sup>3</sup>

Medizinprodukte der Gruppen **Semikritisch A und Kritisch A<sup>1</sup>**  
Kein direkter Kontakt mit ZNS, Augenhintergrund, eröffnetem lymphatischen Gewebe  
2. Optimierte, standardisierte manuelle Reinigung/Desinfektion (z. B. auch pH-neutral) möglich, ggf. Ultraschallbehandlung

3. Dampfsterilisation bei 134°C; Haltezeit mind. 5 Minuten

Ggf. Dampfsterilisation bei 134°C, Haltezeit 18 Minuten, insbesondere in HNO<sub>3</sub>, Augenheilkunde und Neurochirurgie, insbesondere wenn maschinelle alkalische Reinigung nicht zuverlässig möglich ist

Dampfsterilisation bei 121°C; Haltezeit mind. 20 Minuten möglich

<sup>1</sup>Gemäß der Definitionen der Anlage zur Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention "Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten" vom November 2001, <sup>2</sup>z. B.: vorspülen, alkalisch reinigen (pH > 10, bei erhöhter Temperatur, z. B. 55°C), zwischenspülen, thermisch desinfizieren/nachspülen, <sup>3</sup>Beachtung der Angaben der Hersteller der Medizinprodukte und der geeigneten Reiniger.

b) Thermolabile (nicht dampfsterilisierbare) Medizinprodukte

**Semikritisch B<sup>1</sup>**

Definitionsgemäß kein direkter Kontakt mit ZNS, Augenhintergrund, eröffnetem lymphatischen Gewebe

**Kritisch C<sup>1</sup>**

Kein direkter Kontakt mit ZNS, Augenhintergrund, eröffnetem lymphatischen Gewebe, Ileum

Bestimmungsgemäßer direkter Kontakt mit ZNS, Augenhintergrund, eröffnetem lymphatischen Gewebe, Ileum

1. Nichtfixierende Vorbehandlung/Vorreinigung

2. Optimierte, standardisierte manuelle Reinigung/Desinfektion (z. B. auch pH-neutral), ggf. Ultraschallbehandlung

2. Optimierte maschinelle, alkalische Reinigung/Desinfektion, ggf. Ultraschallbehandlung

3. Ggf. geeignete Sterilisation oder abschließende Desinfektion (auch unter Einbeziehung von Aldehyden nach nichtfixierender Reinigung)

3. Geeignete Sterilisation

Die erneute Anwendung dieser Medizinprodukte ist im Detail zu klären (Risikoanalyse); in der Regel Wiederverwendung nur, wenn keine operationstechnisch gleichwertigen Einwegprodukte verfügbar sind

Z. B. flexibles Endoskop, (endoskopisches Zusatzinstrumentarium: s. thermostabile Medizinprodukte Gruppe Kritisch B!)

<sup>1</sup>Gemäß der Definitionen der Anlage zur Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention "Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten" vom November 2001.

die Temperatur bis zu 93°C (z.B. bei stark alkalischen Reinigern) betragen] und anschließender thermischer Desinfektion/Nachspülung,

- bei kritischen Medizinprodukten, gefolgt von einer abschließenden Dampfsterilisation bei 134°C mit einer Haltezeit von mindestens 5 Minuten. Falls dies nicht möglich ist (bzw. alternativ bei Medizinprodukten der Gruppen "Semikritisch A" und "Kritisch A" ohne direkten Kontakt mit ZNS, Augenhintergrund oder eröffnetem lymphatischem Gewebe), bei 121°C mit einer Haltezeit von mindestens 20 Minuten.

Medizinprodukte, die nicht, nicht zuverlässig oder nicht sicher (z. B. wegen der Gefahr der Verätzung bei Eingriffen am Auge) in einem Reinigungsautomaten unter Einbeziehung eines alkalischen Reinigungsschrittes aufbereitet werden können und bestimmungsgemäß in Kontakt mit Risikogewebe kommen, können gegebenenfalls einem anderen standardisierten und dokumentierten Reinigungsverfahren unterworfen werden, an welches sich eine Dampfsterilisation bei 134°C mit einer Haltezeit von 18 Minuten anschließt. Ist auch dies nicht möglich, muss ein geeignetes Aufbereitungsverfahren entwickelt und im Einzelnen festgelegt werden (s. auch Tabelle 11b und Übersicht 3). Ein Ersatz

### Übersicht 3

#### Medizinprodukte, die nur einmalig angewendet werden sollen

- Skalpellklingen,
- (Biopsie-)Nadeln und Kanülen,
- Liquorpunktionskanülen, Medizinprodukte für die rückenmarknahe Anästhesie und die Nervenleitungsblockade,
- Messer und Lanzetten (Ausnahme: Diamantinstrumente) in der Augenheilkunde,
- thermolabile Endotrachealtuben,
- Knochenbohrer und -schrauben mit Kontakt zu Knochenmark oder Liquor,
- Implantate

<sup>5</sup>Am ehesten lassen Reinigungsmittel auf der Basis von NaOH oder KOH unter Einbeziehung von Tensiden bei einer Einwirkzeit von 10 Minuten die gewünschte Wirkung erwarten; eine destabilisierende Wirkung auf PrP<sup>Sc</sup> sollte in geeigneten Prüfungen nachgewiesen sein; die Materialverträglichkeit kann durch geeignete Zusätze erhöht werden

durch Einwegprodukte ist nur dann zu erwägen, wenn hierdurch keinerlei operationstechnische Nachteile oder Gefahren für den Patienten entstehen.

Bei allen Eingriffen gilt schneidenden (z. B. Skalpellen) oder stanzenden (z. B. Kanülen für die Lymphknotenbiopsie) "kritischen" Medizinprodukten (gemäß der Definitionen der Anlage zur Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention "Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten" vom November 2001, S 1115–1126) und semikritischen und kritischen Medizinprodukten mit erhöhten Anforderungen an die Aufbereitung ("semikritisch B" und "kritisch B", z. B. Mikrozangen, Mikroscheren, Medizinprodukte mit engen Lumina, Mikroauger), die bestimmungsgemäß in zentralnervöses (einschließlich retinales) oder lymphatisches Gewebe (Lymphknoten, Milz) eindringen, besondere Aufmerksamkeit. Wegen der begrenzten Effektivität von Dekontamination und Inaktivierung (Reinigung: Reduktionsfaktor 2–3 log<sub>10</sub>-Stufen; Inaktivierung: Reduktionsfaktor 3–4 log<sub>10</sub>-Stufen (Gesamtreduktionsfaktor: 5–7 Zehnerpotenzen)) sollen diese Instrumente wann immer möglich in Form von Einwegprodukten verwendet werden. Durch die Anwendung von Einwegprodukten darf kein operationstechnischer Nachteil entstehen.

Aufgrund der besonderen anatomischen Organisation und Konzentration lymphatischen Gewebes im oberen Respirationstrakt (Tonsillen, adenoide Vegetationen) sowie im terminalen Ileum und Rektum auf der einen Seite und der Häufigkeit der Eingriffe andererseits, erfordert die Aufbereitung von in der HNO-Heilkunde eingesetzten Medizinprodukten und von endoskopischem Zusatzinstrumentarium in der Gastroenterologie besondere Aufmerksamkeit und Sorgfalt. In der Neurochirurgie und der Augenheilkunde trägt die potenziell hohe Erregerlast bei gleichzeitig hoher Empfänglichkeit [32] der Gewebe zur besonderen Bedeutung des Problems in diesen Fachgebieten bei.

Die in Übersicht 3 genannten Medizinprodukte sollen nur einmal angewendet werden.

Im Gastrointestinaltrakt wurde pathologisches Prionprotein (PrP<sup>Sc</sup>) in intestinalen lymphoiden Follikeln (Peyer-Plaques, Folliculi lymphatici aggregati), in je einem Fall in der Appendix und im

Rektum (Autopsiepräparate) nachgewiesen [4, 13, 17, 27]. Die Konzentrationen lagen unter denen in Tonsillen und besonders unter denen im Gehirn und im Rückenmark gefundenen Konzentration von PrP<sup>Sc</sup>. Bei Tieren wurde PrP<sup>Sc</sup> im intestinalen Epithelium und in den enterischen Nervenzellen gefunden. Da zwischen dem intraluminal eingeführten Endoskop und dem potenziell infektiösen Gewebe des intestinalen lymphoiden Systems nur das Epithel steht, kann eine Eröffnung der Schleimhaut (z. B. durch Biopsie) prinzipiell zu einer Kontamination führen. Bis heute ist allerdings kein Fall einer Prionkrankheitsübertragung durch Endoskopie oder endoskopische Eingriffe berichtet worden.

Das potenzielle Risiko wird zudem unterschiedlich stark für den oberen (Ösophagus, Magen, Duodenum) und den unteren Verdauungstrakt (Ileum, Kolo-Rektum) angenommen. Nur im unteren Verdauungstrakt ist bislang PrP<sup>Sc</sup> in epithelnahen Schichten der Darmwand nachgewiesen worden. Flexible Endoskope sind empfindliche Instrumente, die nicht generell einer Behandlung mit hochalkalischen Lösungen oder einer Dampfsterilisation bei 134°C ausgesetzt werden können. Das Risiko einer Übertragung von PrP<sup>Sc</sup> aus dem Verdauungstrakt durch das Endoskop ist allerdings gering, sofern eine sorgfältige Entfernung von organischem Material durch eine standardisierte Reinigung aller äußeren und inneren Oberflächen, Kanäle und Ventile unter Beachtung der entsprechenden Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut ("Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung flexibler Endoskope und endoskopischen Zusatzinstrumentariums", Bundesgesundheitsblatt April 2002 und [33]) erfolgt. Injektionsnadeln und entsprechend deklarierte Ballonkatheter (Medizinprodukte der Gruppe Kritisch C), die für invasive Eingriffe am Gastrointestinaltrakt angewendet wurden, sollen nur einmalig angewendet werden. Biopsiezangen (Medizinprodukte der Gruppe Kritisch B) können nach sorgfältiger standardisierter Reinigung effektiv aufbereitet werden. Bei der Reinigung soll auf den Einsatz von Aldehyden verzichtet und stattdessen sollen alkalische Reinigungsmittel eingesetzt werden, da Aldehyde zu einer Fixierung von organi-

schem Material führen können. Bei der anschließenden Desinfektion (nach erfolgter Reinigung) können aldehydhaltige Mittel zum Einsatz kommen. Bei Zweifeln an der Effizienz der Aufbereitung können Einwegzangen zur Biopsie verwendet werden, sofern diese keine funktionellen Nachteile aufweisen.

Medizinprodukte der Gruppe "Kritisch C" (z.B. thermolabile, nicht dampfsterilisierbare und schwierig zu reinigende Medizinprodukte), die bestimmungsgemäß in Kontakt mit offenem oder eröffnetem zentralnervösem, retinalem oder lymphatischem Gewebe kommen, erfordern, wie auch implantierbare Medizinprodukte, besondere Aufmerksamkeit. Hier ist die Aufbereitung kritisch zu überprüfen und gegebenenfalls auf die erneute Anwendung zu verzichten, wenn hinsichtlich der operationstechnischen Qualität gleichwertige Einwegprodukte zur Verfügung stehen. Es wird hilfreich sein, solche Medizinprodukte in naher Zukunft genauer zu definieren und die Aufbereitung im Einzelnen unter den in diesem Bericht dargelegten Gesichtspunkten zu überdenken (s. auch Tabelle 11b und Übersicht 3).

**2.5 Kosten und weiteres Vorgehen**

Die von verschiedenen Seiten vorgeschlagenen Maßnahmen zur Minimierung des iatrogenen Übertragungsrisikos durch invasive Medizinprodukte können Kosten verursachen, die aufgrund der Abhängigkeit von einrichtungsinternen Spezifika nicht allgemein gültig abgeschätzt werden können. Als Anhaltspunkte für eine entsprechende Kalkulation können gelten:

1. Die Kosten für Einweginstrumente betragen gegenwärtig ca. 200 Euro pro Tonsillektomie-Set und ca. 20 Euro pro Einwegbiopsiezange in der Gastroenterologie.
2. Die generelle Anwendung geeigneter alkalischer Reinigungsverfahren ist mit den geringsten Kosten verbunden. Sie ergeben sich am ehesten aus einem, je nach Qualität der eingesetzten Instrumente verschiedenen, potenziell höheren Materialverschleiß. Bei Medizinprodukten aus Edelstahl oder Titan sind keine Probleme zu erwarten. Bei Medizinprodukten, die die in Übersicht 4 genannten Werkstoffe enthalten, sollte die Materialverträglichkeit geprüft werden. Im Übrigen muss ausgeschlossen sein, dass bei augenärztlichen Operationen Rückstände der alkalischen Reinigungsmittel zu Komplikationen (z. B. Verätzungen) am Patientenauge führen. Bis zu einer diesbezüglichen Klärung sollten in der Augenheilkunde die bewährten enzymatischen Reinigungsverfahren nach schriftlich fixierten Standardarbeitsanweisungen verwendet werden.
3. Untersuchungen zur Inaktivierung von TSE-Erregern durch Dampfsterilisation wurden an Organhomogenaten durchgeführt. Das Ausmaß der zusätzlich zu erreichenden Risikominimierung durch eine 18-minütige gegenüber einer mindestens 5-minütigen Dampfsterilisation von sorgfältig gereinigten Medizinprodukten bei 134°C ist bisher nicht experimentell belegt. Auch aus diesem Grunde wurde auf die Anwendung zweier Verfahren mit unterschiedlichem

Wirkungsmechanismus (z. B. alkalische Reinigung unter gleichzeitiger Anwendung von Tensiden zur Minimierung von Kreuzkontaminationen und abschließende Dampfsterilisation) Wert gelegt.

Die Umrüstung von Autoklaven für die Dampfsterilisation bei 134°C mit einer Haltezeit von 18 Minuten hat neben den damit verbundenen Kosten für die Etablierung der entsprechenden Programme und den sich daraus ergebenden Folgen für die Validierung der Prozesse (Tabelle 12) auch mögliche organisatorische Konsequenzen. Durch die Verlängerung der Zykluszeit steigt möglicherweise die Anzahl benötigter Instrumente.

Da sich aufgrund der Pathogenese der vCJK das Problem zunächst in der HNO-Heilkunde und der Gastroenterologie und erst später in der Neurochirurgie und Augenheilkunde ergibt, wird als Grundlage für weitere Entscheidungen empfohlen, die praktische Umsetzbarkeit dieser Maßnahme kurzfristig in der HNO-Heilkunde zu prüfen und die damit verbundenen Kosten im Detail zu ermitteln.

4. Ebenfalls als Grundlage für weitergehende Überlegungen sollen Medizinprodukte der Gruppe Kritisch C, die bestimmungsgemäß in Kontakt mit offenem oder eröffnetem zentralnervösem Gewebe (einschließlich hinterer Augenabschnitte) oder lymphatischem Gewebe kommen, identifiziert werden. Gegebenenfalls muss eine sorgfältige fachspezifische Risikoanalyse und -Abwägung erfolgen und nach spezifischen Lösungen gesucht werden.

**Übersicht 4**

**Potenzielle Probleme der Behandlung mit alkalischen Lösungen (erhöhter Verschleiß)**

- ▶ Silikonelastomeren,
- ▶ Aluminium (z.B. Gehäuse von Motorsystemen; Sterilgutbehälter),
- ▶ verchromte Instrumente,
- ▶ Lötverbindungen aus Silber und Zinn,
- ▶ Klebeverbindungen/Dichtungsmaterialien,
- ▶ Kunststoffüberzüge (z. B. Farbkodierungen, elektr. Isolation),
- ▶ Glasfaserlichtleiter und optische Oberflächen mit Antireflexvergütung

**Tabelle 12**

**Potenzielle Kosten (geschätzt) einer Umstellung der Dampfsterilisation (134°C) auf eine Haltezeit von 18 Minuten. Detaillierte Erhebungen hierzu liegen bisher nicht vor (s. unter 3)**

Maßnahme	Geschätzte Kosten
Umrüstung, Einrichtung des Programms inklusive thermoelektrische Prüfung	EUR 1750,- bis 3.750,-/Gerät je nach Alter
Ggf. zusätzlicher Validierungsaufwand (Leistungsprüfung)	Ca. EUR 300,- bis 1000,-/Konfiguration
Ggf. Anschaffung weiterer Instrumente aufgrund der Verlängerung der Zykluszeiten (5 versus 18 Min. Haltezeit)	? (Einrichtungsspezifisch)

Unabhängig vom Ausgang der oben genannten Erhebungen wird von der Task Force empfohlen, dass die Aufbereitung von Medizinprodukten (Prozedere II, Patienten ohne erkennbares Risiko) ab sofort gemäß der gemeinsamen Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention und des Bundesinstitutes für Arzneimittel

und Medizinprodukte (veröffentlicht im Bundesgesundheitsblatt vom November 2001; S. 1115–1126) und unter Berücksichtigung der hier gemachten Angaben (Zusammenfassung s. Tabelle 11) erfolgt. Der optimierten (validierten, alkalischen) Reinigung wird besondere Bedeutung beigemessen. In der Augenheilkunde müssen mit einer alkalischen

Reinigung potenziell verbundene Risiken zuvor ausgeschlossen sein. Änderungen im Vorgehen dürfen nicht zu einer Verschlechterung der Operationsresultate führen (Tabelle 12).

Das Vorgehen bei erkennbarem Risiko (Prozedere I) soll wie in Tabelle 8 zusammengefasst erfolgen.

### 3 Mitglieder der Task Force vCJK

Frau H. Henn,

Arbeitskreis Instrumentenaufbereitung,

Herr Prof. Dr. M. Exner,

Desinfektionsmittelkommission der DGHM;  
Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention,

Herr Prof. Dr. K. Unertl,

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin,

Herr Prof. Dr. H.J. Buhr,

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie,

Herr Prof. Dr. M. Jung,

Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren,

Herr Prof. Dr. H. P. Zenner,

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde,  
Wiss. Beirat der Bundesärztekammer,

Herr Prof. Dr. H.-P. Werner,

Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene,

Herr PD Dr. Dr. N. Kübler,

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie,

Herr Prof. Dr. H. Prange,

Deutsche Gesellschaft für Neurologie,

Herr Prof. Dr. H. Wassmann,

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie,

Herr Prof. Dr. P. Heeg,

Deutsche Gesellschaft für Sterilgutversorgung,

Herr Prof. Dr. H.-D. Saeger,

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie,

Herr Dr. V. Heppert,

Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie,

Herr Prof. Dr. H.-J. Schulz,

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten,

Herr Prof. Dr. K. Bößmann,

Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,

Herr Dr. U. Welge-Lüssen,

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft,

Herr PD Dr. Rabenau,

Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten,

Herr A. Arndt,

Fa. B. Braun Aesculap

(auf Vorschlag der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie),

Herr Dr. W. Schulz-Schaeffer,

Institut für Neuropathologie der Universität Göttingen,  
Konsiliarlabor für TSE,

Herr L. Fesenmeier,

Zentrale OP-Abteilung Klinikum Großhadern der LMU München

Herr T. Zanette,

Deutsche Gesellschaft für Sterilgutversorgung,

Frau Dr. G. Ininger,

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,

Herr Dr. J. Attenberger,

Niedersächsisches Ministerium für Frauen, Arbeit und Soziales,

Herr Prof. Dr. H. Rüden,

NRZ für Krankenhaushygiene,

Herr Dr. T. Montag-Lessing,

Paul-Ehrlich-Institut,

Herr Prof. Dr. R. Burger,

Robert Koch-Institut, Arbeitskreis Blut,

Herr Prof. Dr. M. Mielke,

Robert Koch-Institut,

Herr Prof. Dr. G. Pauli,

Robert Koch-Institut,

Herr Dr. G. Krause,

Robert Koch-Institut,

Herr U. Borchers,

Robert Koch-Institut,

Herr Prof. Dr. K.-Fr. Sewing,

Vorsitzender des Wiss. Beirates der Bundesärztekammer,

Herr Prof. Dr. H. D. Pohle,

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer

Danksagung. Ausdrücklich danken wir auch Frau PD Dr. I. Zerr vom Konsiliarlaboratorium für spongiforme Enzephalopathien (Klinische Diagnostik und Epidemiologie) für die Unterstützung.

## Literatur

1. Hörlmann B, Riesner D, Kretzschmar H (2001) Prionen und Prionkrankheiten. Walter de Gruyter, Berlin New York
2. Prusiner SB (2001) Shattuck lecture – neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 344:1516–1526
3. Brown P, Preece JP, Brandel T et al. (2000) Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 55:1075–1081
4. Hill AF, Desbruslais M, Joiner S et al. (1997) The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 389:448–449
5. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, McCardle L, Chree A, Hope J, Birkett C, Cousens S, Fraser H, Bostock CJ (1997) Transmission to mice indicate that new variant CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 389:498–501
6. Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AG, Streeten B, Cowen D (1974) Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 290:693–693
7. Adams DH, Edgar WM (1978) Transmission of agent of Creutzfeldt-Jakob disease. *Br Med J* 1:987
8. Gibbs CJ Jr., Asher DM, Kobrine A, Amyx HL, Sulima MP, Gajdusek DC (1994) Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease to a chimpanzee by electrodes contaminated during neurosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:757–758
9. Heckmann JG, Lang CJ, Petruch F, Druchky A, Erb C, Brown P, Neudorfer B (1997) Transmission of CJD via corneal transplant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:388–390
10. Will RG, Ironside JW, Zeidler M (1996) A new variant of Creutzfeldt-Jacob disease in the UK. *Lancet* 347:921–925
11. Brown P, Will RG, Bradley R, Asher DM, Detwiler L (2001) Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: background, evolution and current concerns. *Emerg Infect Dis* 7:6–16
12. Lasmézas CI, Fournier JG, Nouvel V, Boe H, Marce D, Lamoury F, Kopp N, Hauw JJ, Ironside J, Bruce M, Dormont D, Deslys JP (2001) Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease: implications for human health. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:4142–4147
13. Hilton DA, Fathers E, Edwards P, Ironside JW, Zajuček J (1998) Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant CJD. *Lancet* 352:703–704
14. Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, Jackson G, Rossor MN, Thomas DJ, Frosh A, Tollev N, Bell JE, Spencer M, King A, Al-Saarj S, Ironside JW, Lantos PL, Collinge J (1999) Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 353:183–189
15. Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW (2001) Detection of variant CJD infectivity in extraneural tissues. *Lancet* 358:208–209
16. Ironside JW, Hilton DA, Ghani A, Johnston NJ, Conyers L, McCardle LM, Best D (2000) Retrospective study on prion-protein accumulation in tonsil and appendix tissues. *Lancet* 355:1693–1694
17. Wadsworth JDF, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslais M, Luthert PJ, Collinge J (2001) Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jacob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet* 358:171–180
18. Schreuder BEC, Geertsma RE, van Keulen LJ, van Asten JA, Enthoven P, Oberthur RC, de Koeijer AA, Osterhaus AD (1998) Studies on the efficacy of hyperbaric rendering procedures in inactivating bovine spongiform encephalopathy (BSE) and scrapie agents. *Vet Rec* 142:474–480
19. Rutala WA, Weber DJ (2001) Creutzfeldt-Jakob disease. Recommendations for disinfection and sterilization. *Clin Infect Dis* 32:1348–1356
20. Taylor DM (1999) Inactivation of prions by physical and chemical means. *J Hospital Infect* 43 [Suppl]:69–76
21. Taylor DM (2000) Inactivation of transmissible degenerative encephalopathy agents: a review. *Vet J* 159:10–17
22. Block S 2001 Disinfection, sterilization, and preservation, 5th edn. Verlag Lippincott Williams u. Wilkins
23. Risk assessment for transmission of variant CJD via surgical instruments: a modelling approach and numerical scenarios. Economics and Operational Research Division Department of Health, December 2000, London, <http://www.doh.gov.uk/cjd/riskassessment-si.htm>
24. Laurensen IF, Whyte AS, Fox C, Babb JR (1999) Contaminated surgical instruments and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 354:1823
25. Taylor DM, Fraser JR (2000) Letters to the editor/The potential risk of transmitting vCJD through surgery. *J Hosp Inf* 44:318–319
26. Axon A, Beilenhoff U, Bramble MG et al. (2001) Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) and gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 33:1070–1080
27. Shmakow AN, Gosh S (2001) Prion proteins and the gut: une liaison dangereuse? *Gut* 48:443–447
28. Kretzschmar HA (2001) BSE und die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. *Dtsch Arztebl* 98:A;40:2576–2583
29. Manuelidis EE, Angelo JN, Gorgacz EJ, Kim JH, Manuelidis L (1977) Experimental CJD transmitted via the eye with infected cornea. *N Engl J Med*:1334–1337
30. Carp RI (1982) Transmission of scrapie by the oral route: effect of gingival scarification. *Lancet*:170–171
31. Brown P, Gibbs CJ Jr., Rodger-Johnson P et al. (1994) Human spongiform encephalopathy: The National Institutes of Health Series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 35:513–529
32. Fraser JR (1996) Infectivity in extraneural tissues following intraocular scrapie infection. *J Gen Virol* 77:2663–2668
33. Ingrosso L, Pisani F, Pocchiari M (1999) Transmission of the 263 K scrapie agent by the dental route. *J Gen Virol* 80:3043–3047
34. Antloga K, Meszaros J, Malchesky PS, McDonnell GE (2000) Prion disease and medical devices. *ASAIO J* 46:69–72
35. Schulz-Schaeffer WJ, Beekes W, Kretzschmar H (2001) Die Pathophysiologie von Prionkrankheiten nach peripherer Übertragung. In: Hörlmann B, Riesner D, Kretzschmar H (Hrsg) Prionen und Prionkrankheiten. De Gruyter, Berlin, S 231–235
36. Sautereau D, Palazzo L (2001) Pincés à biopsie à usage unique en endoscopie digestive: sage décision ou caricature du principe de précaution? *Gastroenterol Clin Biol* 25:653–655
37. Verjat D, Prognon P, Darbold JC (1999) Fluorescence-assay on traces of protein on re-usable medical devices: cleaning efficiency. *Int J Pharm* 179:267–271
38. Brown P, Rohwer RG, Green EM, Gajdusek DC (1982) Effect of chemicals, heat, and histopathologic processing on high-infectivity hamster-adapted scrapie virus. *J Infect Dis* 145:683–687
39. Brown P, Rohwer RG, Gajdusek DC (1986) Newer data on the inactivation of scrapie virus or Creutzfeldt-Jakob disease virus in brain tissue. *J Infect Dis* 153:1145–1148
40. Rohwer RG (1984) Virus-like sensitivity of scrapie agent to heat inactivation. *Science* 223:600–602