

Die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) des Rindes und deren Übertragbarkeit auf den Menschen

Gemeinsame Information des Robert Koch-Institutes (RKI), des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Stand: 5. März 2001)

Diese gemeinsame Information der Bundesinstitute im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit basiert in Teilen auf der entsprechenden Bekanntmachung des RKI und des BgVV vom April 1996 (Verfasser Dr. Wolfgang Mielsds und Prof. Heino Diringer) und wurde umfassend nach dem heutigen Kenntnisstand aktualisiert. Die Federführung lag bei Dr. Michael Baier (RKI). Beiträge leisteten Dr. Dietrich Simon, Prof. Martin Mielke, Prof. Georg Pauli, Prof. Reinhard Kurth (alle RKI), Dr. Hannelore Willkommen, Prof. Johannes Löwer (PEI), Dr. Jürgen Beckmann, Prof. Harald Schweim (BfArM), Dr. Wolfgang Mielsds, Dr. Dieter Arnold (BgVV).

Inhaltsverzeichnis

- **Erscheinungsbild der BSE**
- **Ursachen der Entstehung und Verbreitung von BSE**
- **BSE in Europa**
- **BSE in Deutschland**
- **EU-weite Maßnahmen zur Bekämpfung von BSE im Jahr 2000**
- **Bisherige Wirkung der Maßnahmen gegen BSE in Großbritannien**
- **Übertragung des Erregers auf verschiedene Tierarten**
- **BSE-Infektion von anderen Nutztieren**
 - BSE-Infektion von Schaf und Ziege
 - BSE-Infektion von Schweinen
 - BSE-Infektion von Geflügel und Fischen
- **Die neue Variante der CJK (vCJK), die BSE-Infektion des Menschen**
- **Schutzmaßnahmen gegen BSE in Deutschland (Auswahl)**
- **Maßnahmen zur Verhinderung der Verbreitung von BSE und vCJK über Arzneimittel und Blutprodukte**
- **Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer iatrogenen Übertragung von CJK bzw. vCJK**
- **Art und Eigenschaften des Erregers**
- **Krankheitsverlauf der TSE**
- **Krankheitsbedingte Veränderungen im Gehirn bei CJK und vCJK**
- **Diagnose von CJK und vCJK**
- **BSE-Schnelltests und die weitere Entwicklung der TSE-Diagnostik**
- **Anhang**
 - **1. Übersicht über arzneimittelrelevante Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers bzgl. BSE und vCJK in Deutschland und in der Europäischen Union (Auswahl)**
 - **2. Stellungnahme des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit vom 13. November 2000 (Leukozytendepletion, Spenderausschluss, Qualitätssicherung)**
 - **3. Falldefinitionen CJK und vCJK (außer familiär-hereditäre Formen) zur Meldung im Rahmen des IfSG**

Erscheinungsbild der BSE

Im Jahre 1985 wurden im Vereinigten Königreich (UK) die ersten vereinzelt Fälle einer bisher unbekannt Rindererkrankung beobachtet, die mit zentralnervösen Degenerationen einherging. Im Jahr 1986 wurde sie als eigenständige Krankheit erkannt und als "bovine spongiforme Enzephalopathie" (deutsch: schwammartige Hirnkrankheit des Rindes) bezeichnet. In der Folgezeit trat die Krankheit zunächst hauptsächlich in den Milchviehherden im Süden des Landes auf. Sie wurde anschließend auf der gesamten britischen Insel registriert. Als Infektionsquelle wurden ungenügend inaktivierte Tier- und Knochenmehle identifiziert, die v.a. in der Mast und bei Milchkühen als Kraftfutter eingesetzt wurden. Die Tiere können ab einem Alter von 20 Monaten über die gesamte Lebensspanne hinweg an BSE erkranken. Das durchschnittliche Alter erkrankter Rinder liegt bei vier bis sechs Jahren. Neben Verhaltensänderungen wie Ängstlichkeit oder Aggressivität kommt es zu Bewegungsstörungen, die zum plötzlichen Niederstürzen der Tiere führen können. Nach einer mit fortschreitender Schwäche einhergehenden Krankheitsdauer von bis zu sechs Monaten kommt es zum endgültigen Festliegen der Tiere. Eine spontane Heilung oder eine Therapie gibt es nicht. Die Krankheit endet immer tödlich. Die Krankheit konnte experimentell auch über Speziesgrenzen hinweg übertragen werden. Daher und wegen der spezifischen pathologischen Veränderungen im Gehirn wird die BSE zu den transmissiblen spongiformen Enzephalopathien eingruppiert (in der Folge TSE genannt).

Zu den TSE zählen neben Erkrankungen bei Tieren (u.a. Scrapie beim Schaf, Transmissible Enzephalopathie der Nerze, Wasting-Syndrom der Maultier- und der Wapitihirsche in Nordamerika) auch Erkrankungen des Menschen: die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK), das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS), die fatale familiäre Insomnie (FFI) und Kuru.

Ursachen der Entstehung und Verbreitung von BSE

Für die Entstehung und das seuchenhafte Auftreten der BSE in UK wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- (1) Kadaver und Schlachtabfälle von Schafen wurden neben anderen Tierkadavern und Schlachtabfällen schon seit vielen Jahrzehnten in Tierkörperbeseitigungsanstalten unter Hitzeeinwirkung zu Tierkörpermehl verarbeitet, das dann in der Tierfütterung als proteinreiches Futtermittel verwendet wurde. Angesichts der Häufigkeit von Scrapie unter britischen Schafen ist davon auszugehen, dass diese Kadaver bzw. Abfälle auch von Tieren stammten, die mit Scrapie-Erreger infiziert waren. Die Adaptation oder Selektion eines bis heute nicht bekannten Scrapie-Erregers soll dann die Ausbreitung im Rinderbestand über orale Infektion ermöglicht haben.
- (2) Eine zweite Hypothese schlägt vor, dass sich durch die oben geschilderten Praktiken der Fütterung ein bislang nicht bekannter Erreger einer rinderspezifischen transmissiblen Enzephalopathie im Rinderbestand ausbreitete und letztlich zu der großen Zahl an BSE-Erkrankungen führte. Die biologischen Eigenschaften des BSE-Erregers weichen in Übereinstimmung mit dieser alternativen Hypothese von denen aller bisher bekannten Scrapiestämme ab.

Beide Erklärungen zum Ursprung von BSE haben ihre Schwächen. Falls BSE eine ursprüngliche Rinderenzephalopathie war, sollte BSE auch in anderen Ländern aufgetreten sein, die ähnliche Tiermehl-Herstellungsverfahren wie UK angewendet haben, wie z. B. in den USA.

Der Ursprung von BSE ist bislang nicht eindeutig zu ermitteln.

Etwa Ende der siebziger Jahre wurde aus produktionstechnischen Gründen in UK in vielen Tierkörperbeseitigungsanstalten das Herstellungsverfahren für Tierkörpermehl geändert. Zum Entzug von Fetten dienende organische Lösungsmittel wurden aus Arbeitsschutzgründen nicht mehr verwendet. Damit entfielen neben der Lösungsmittelwirkung auch Erhitzungsschritte, die zum Ziel hatten, die Entzugschemikalien zu verflüchtigen. Folglich wurden seither die TSE-Erreger nicht mehr

ausreichend inaktiviert und verblieben als infektiöses Agens im Tierkörpermehl. Die ältesten Rinder-Kohorten, in denen BSE auftrat, stammten aus den Geburtsjahren 1974/75. Wenn angenommen wird, dass die Infektion der Tiere bereits kurz nach der Geburt erfolgte, ist nicht auszuschließen, dass BSE bereits in den 70er Jahren in geringem Umfang in englischen Rinderbeständen vorhanden war. Durch den bis 1986 unbemerkten Anstieg der Anzahl an BSE-Infektionen wurden in den davor liegenden Jahren immer größere Mengen von TSE-erregerbelastetem Material zu Tiermehl verarbeitet und der Erreger dadurch weiter verbreitet.

Im Auftrag der EU wurden alle in den Mitgliedsländern angewandten Verfahren zur Tiermehlherstellung auf ihre Fähigkeit überprüft, BSE-Erreger zu inaktivieren. Durch ein Verfahren, das eine Erhitzung auf mindestens 133 °C bei 3 bar Überdruck für 20 min erreicht, wurde in diesen Versuchen eine deutliche – allerdings bei hoher Erregerbelastung nicht vollständige – Inaktivierung von BSE- bzw. Scrapie-Erregern erreicht. Durch EU-Entscheidung vom Mai 1996 wurde dieses in Deutschland seit ca. 60 Jahren übliche Verfahren als alleinige Produktionsmethode für die gesamte EU vorgeschrieben (Übergangsfrist bis 1.4.1997), dennoch wurden auch in Deutschland weiterhin unzureichende Produktions- bzw. Inaktivierungsverfahren insbesondere zur Erzeugung von Knochenmehl und Tierfetten angewendet (s. u.).

BSE in Europa

Im Laufe der Jahre steigerte sich die Anzahl der an TSE erkrankten Tiere beträchtlich auf bisher mehr als 177 700 Fälle. Diese Zahl lässt erkennen, welche direkten großen Verluste der Landwirtschaft durch die Seuche entstehen. Dies allein wäre schon Grund genug, die BSE mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln zu bekämpfen. Mittlerweile ist BSE in unterschiedlichem Ausmaß in fast allen Ländern Europas einschließlich Deutschlands aufgetreten. Die zukünftige Entwicklung der BSE-Epidemie in den einzelnen Ländern der EU bleibt abzuwarten. Ein weiterer Anstieg der Fallzahlen außerhalb von UK in den nächsten Jahren ist wahrscheinlich. Die Wirkung der im Dezember 2000 getroffenen Maßnahmen, etwa dem Verfütterungsverbot von Tiermehl an jegliche Tierarten, wird möglicherweise erst ab dem Jahr 2004 durch abnehmende Erkrankungsfälle deutlich sichtbar werden, da lange Inkubationszeiten zu erwarten sind. Die Erfahrungen in UK zeigen, dass durch ein überwachtetes Verfütterungsverbot von Tiermehlen die Fallzahlen tatsächlich drastisch gesenkt werden können.

Erst ab dem Jahr 2004 ist mit einer Abnahme der Erkrankungsfälle zu rechnen.

Die BSE-Fallzahlen in einzelnen europäischen Ländern werden ständig durch das Internationale Tierseuchenamt (Office International des Epizooties) aktualisiert und sind unter http://www.oie.int/eng/info/en_esb.htm abrufbar. Die ersten BSE-Fälle in anderen Ländern als UK waren in der Frühphase durch den Import infizierter Tiere oder durch den Einsatz erregerhaltiger Tierkörpermehle aus UK zu erklären (s. unten, "Schutzmaßnahmen gegen BSE in Deutschland"). Mittlerweile dürfte es, nicht zuletzt durch die ungenügende Umsetzung und Kontrolle des EU-weiten Verfütterungsverbots von Tiermehl an Wiederkäuer von 1994, in den meisten Ländern Europas zu einer genuin landeseigenen BSE-Epidemie gekommen sein. Außerhalb Europas ist BSE in Einzelfällen bei aus UK importierten Rindern in Kanada, in Oman und auf den Falklandinseln aufgetreten.

BSE in Deutschland

Zwischen 1985/86, als BSE als Erkrankung des Rindes in UK erkannt wurde, und 1993 wurden über 13 000 Zuchtrinder von Fleischrassen aus UK nach Deutschland eingeführt. Außerdem wurden in den Jahren 1987–1989 etwa 1200 Tonnen Tiermehl direkt aus UK in die Bundesrepublik importiert. Es kann spekuliert werden, dass die Verbreitung von BSE in Deutschland begünstigt wurde trotz des hohen Sicherheitsstandards bei der Herstellung von Tierkörpermehl, vor allem durch die fortgesetzte Verwendung von

- (i) potenziell stark erregerhaltigen Risikomaterialien (insbesondere Hirn und Rückenmark) für die Tiermehlherstellung,

- (ii) durch Verwendung potenziell infizierter Tiere (verendete Rinder, Not- und Krankschlachtungen) zur Tiermehlherstellung und
- (iii) durch die unzureichende Erregerinaktivierung, z. B. bei der Knochenmehlproduktion.

Noch bis Mitte des Jahres 2000 wurden in Deutschland Knochenmehle und auch in der Tierfütterung verwendete Tierfette bei Temperaturen von nicht über 100°C erzeugt. Der in der Vergangenheit stetig wiederholte Hinweis auf die hohe Sicherheit des Tiermehls in Deutschland ließ zudem außer Acht, dass Importe von Tiermehl aus anderen Ländern außer UK jederzeit möglich waren und auch stattfanden. Das Verfütterungsverbot von Tiermehlen an Wiederkäuer wurde aufgrund mangelhafter Futtermittelkontrollen nicht durchgesetzt. Die aktuell als mögliche Infektionsquelle diskutierten Milchaustauscher enthalten Tierfette, die möglicherweise auch aus Risikogeweben gewonnen wurden und die zudem nicht ausreichend hitzeinaktiviert wurden.

Trotz dieser Risikofaktoren sind zwischen 1986 und November 2000 in Deutschland nur sechs BSE-Fälle bekannt geworden, die alle bei aus UK (fünf) bzw. aus der Schweiz (ein) eingeführten Tieren auftraten. Es ist sehr wahrscheinlich, dass es bereits vor dem Jahr 2000 BSE-Fälle in Deutschland gegeben hat, die jedoch unter anderem aufgrund ungenügender Überwachungsmaßnahmen nicht entdeckt wurden. Mit Einführung der BSE-Schnelltests (s.u.) hat sich diese Situation drastisch geändert. Seit Beginn der Testungen in großem Umfang im November 2000 wurde bisher bei 44 Rindern der BSE-Verdacht bestätigt (Stand 2. März 2001). Die weitere Entwicklung der BSE-Fallzahlen in Deutschland ist zur Zeit nicht absehbar. Auf der Basis der momentan verfügbaren Zahlen ist in Deutschland bis Ende des Jahres 2001 mit 150 bis 500 BSE-Fällen bei Schlachtrindern und verstorbenen Rindern zu rechnen. Die im Jahr 2000 getroffenen Maßnahmen (s. u.) zur Eindämmung von BSE müssten spätestens in vier bis fünf Jahren eine deutliche Wirkung zeigen.

EU-weite Maßnahmen zur Bekämpfung von BSE im Jahr 2000

Nicht zuletzt die starke Zunahme der Fallzahlen in Frankreich von 1999 auf 2000 (von 31 auf 161) – und jetzt auch in Deutschland und anderen europäischen Ländern – hat in der EU wieder zu einer Intensivierung der BSE-Diskussion geführt. In der zweiten Jahreshälfte 2000 wurden EU-weit umfassende Maßnahmen beschlossen. Insbesondere das generelle Verbot der Verfütterung von Tiermehl an alle Tierarten ist, wie die Erfahrungen in UK gezeigt haben, das einzige wirksame Instrument, um die weitere Ausbreitung der BSE zu verhindern. Nur durch diese Maßnahme kann eine fahrlässige oder gesetzeswidrige Vermischung von Futtermitteln für Wiederkäuer mit Tiermehlen wirksam unterbunden werden. Der Verbraucherschutz wird zudem deutlich verbessert durch Entfernung von spezifiziertem Risikomaterial bei Rindern, Schafen und Ziegen aus der Nahrungskette. Nach einer EU-Entscheidung vom 14.3.2001 (K (2001) 705 edg.) 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 sowie der Darm von Duodenum bis Rektum bei Rindern jeden Alters. Risikomaterial bei Schafen und Ziegen 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. Zur Intensivierung der BSE-Überwachung wurde die Einführung von BSE-Schnelltests (s. u.) zunächst für alle verstorbenen Rinder (Risikogruppe) beschlossen und dann auf alle Schlachttiere ausgeweitet, die über 30 Monate alt sind. Fleisch von nicht getesteten Schlachttieren im Alter über 30 Monate darf nicht mehr in die Nahrungskette gelangen. Deutschland hat das Testalter auf 24 Monate Lebensalter abgesenkt.

Bisherige Wirkung der Maßnahmen gegen BSE in Großbritannien

Die BSE-Epidemie in UK kann im Negativen wie im Positiven ein Modell für die Bekämpfung dieser Tierseuche darstellen. Die Maßnahmen zur Bekämpfung von BSE in UK zeigen deutliche Erfolge, obwohl das wegen der weiterhin hohen BSE-Gesamtzahlen auf den ersten Blick nicht sofort nachvollziehbar erscheint. Bereits das Verbot der

Verfütterung von Tiermehl an Wiederkäuer von 1988 (EU-weit 1994) hat die BSE-Epidemie in UK stark eingeschränkt, was durch die rückläufigen Fallzahlen seit 1992/1993 deutlich wird. Die jährlichen Erkrankungsfälle fielen von 37 280 im Jahr 1992 (dem Höhepunkt des Seuchengeschehens) auf 1308 Fälle im Jahr 2000. Dennoch wurde bereits 1993 deutlich, dass diese Maßnahme allein kein schnelles Ende der BSE-Epidemie bewirken würde, denn schon zu diesem Zeitpunkt waren 20 % aller an BSE erkrankten Rinder nach 1988 geboren worden, dem Beginn des Verfütterungsverbot, das anfänglich erwiesenermaßen nicht strikt eingehalten wurde.

Mit dem Auftreten der neuen Variante der CJK (vCJK) beim Menschen 1995/1996 wurde erkannt, dass BSE auch eine Gefährdung des Menschen darstellt (s.u.). In der Konsequenz wurden die Maßnahmen gegen BSE 1996 weiter verschärft. Für den Erfolg dieser Verschärfung, vor allem des streng überwachten Verbots der Verfütterung von Tierkörpermehl an alle Arten von Tieren, spricht, dass in UK bisher erst ein Tier, das nach August 1996 geboren wurde, an BSE erkrankt ist. Es bleibt abzuwarten, ob diese Entwicklung in UK anhält. Die Durchführung von BSE-Schnelltests (s. u.) auch in UK wird zudem für eine bessere Datenbasis zur Abschätzung des weiteren Geschehens sorgen. Der bisherige Erfolg der BSE-Bekämpfung in UK insbesondere seit 1996 legt auch nahe, dass aus epidemiologischer Sicht anderen BSE-Übertragungswegen als Tierfutter, wie z.B. der Übertragung von der Mutterkuh auf das Kalb oder möglicherweise über kontaminierte Böden, eher geringe Bedeutung zukommt. Dennoch müssen auch in diesen Bereichen alle Anstrengungen unternommen werden, um eine weitere Verbreitung von BSE zu unterbinden. Dazu besteht Forschungsbedarf. Anders als bei anderen Tierseuchenerregern kann hier eine direkte Übertragung von Rind zu Rind praktisch ausgeschlossen werden.

Übertragung des Erregers auf verschiedene Tierarten

Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass sowohl die Schafkrankheit Scrapie als auch die Rinderkrankheit BSE oder die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) des Menschen auf eine Vielzahl anderer Spezies experimentell übertragbar sind, so z. B. auf andere Wiederkäuer, Nagetiere, Fleischfresser (Katzen/Nerze), Schweine und unterschiedliche Affenarten. BSE konnte im Tierversuch auf Krallenaffen (Marmosets) durch Injektion in das Gehirn übertragen werden, bei Makaken gelang die Übertragung auch über das Futter. Nach dem Auftreten von BSE in Rinderbeständen traten bis heute in zoologischen Gärten mehrerer Länder Europas bei mindestens 24 Tierarten (Wiederkäuern, Großkatzen, aber auch Lemuren) über 85 TSE-Fälle auf, die vermutlich auf die Verfütterung BSE-erregerhaltigem Futter zurückzuführen sind. Außerdem sind seit 1990 mehr als 90 TSE-Fälle bei Hauskatzen bekannt geworden, die meisten davon in UK, die nach den heutigen Erkenntnissen ebenfalls über Futter infiziert wurden. Dies zeigt, dass der BSE-Erreger auch auf natürlichem Weg über die Nahrungsaufnahme auf ein weites Spektrum von Tierspezies übertragen werden kann.

BSE-Infektion von anderen Nutztieren

BSE-Infektion von Schaf und Ziege

Da potenziell infektiöses Tiermehl auch an andere Tierarten als Rinder verfüttert wurde, erscheint dies insbesondere bzgl. des Schafs und der Ziege als besorgniserregend, da diese Tiere experimentell über die Nahrung mit BSE infiziert werden konnten. Eine BSE-Infektion des Schafs könnte, da die klinischen Symptome mit einer Scrapie-Infektion identisch sind, mit Scrapie verwechselt werden. Bisher ist kein schnelles Verfahren zur Unterscheidung von Scrapie und BSE im Schaf bekannt. Während Scrapie bisher als harmlos für den Menschen angesehen wurde, erscheint diese Aussage für BSE in Schafen nicht haltbar zu sein. BSE im Schaf könnte zudem wie Scrapie in der Schafpopulation persistieren, d.h. es könnte in der Folge zu einer tiermehlunabhängigen Infektionsausbreitung bei Schafen kommen. Aufgrund dieser Problematik ist gegenüber Scrapie eine drastisch stringenter Vorgehensweise als in der Vergangenheit notwendig. Die Wahrscheinlichkeit der BSE-Infektion des Schafs muss durch eine genaue Überprüfung der Fütterungspraktiken in der Vergangenheit abgeklärt werden. Außerdem wäre es sinnvoll, z.B. durch Anwendung der BSE-Schnelltests (s. u.) bei Schafen eine

Bestandsaufnahme der tatsächlichen Scrapieprävalenz in den Ländern der EU zu machen, da Scrapie möglicherweise weiter verbreitet ist, als bisher angenommen wurde. Eine Ausweitung der Schnelltests, die zwar bisher Scrapie nicht von BSE unterscheiden können, aber geeignet sind, infizierte Tiere zu erfassen, auf alle Schlachttiere, würde von der Auswertung der Ergebnisse dieser Voruntersuchungen abhängen. Verbesserte diagnostische Möglichkeiten und schnellere Verfahren zur Unterscheidung von BSE und Scrapie in Schafen und Ziegen sind dringend erforderlich. Die bei Schafen und Ziegen auftretende frühe Infektion lymphoider Gewebe könnte auch für die Entwicklung einer Frühdiagnostik am lebenden Tier genutzt werden.

BSE-Infektion von Schweinen

Es gelang, Schweine intrazerebral zu infizieren, so dass eine Infektion des Schweines mit BSE-Erreger nicht prinzipiell ausgeschlossen werden kann. Die Ergebnisse der Untersuchungen zum oralen Übertragungsweg waren bisher negativ. Kritik wurde jedoch geübt an den geringen Zahlen der experimentell infizierten Tiere und der Dauer der Untersuchungszeit.

BSE-Infektion von Geflügel und Fischen

Soweit bisher untersucht, sind diese Spezies nicht bzw. nicht über die Nahrung infizierbar. Offenbar ist hier die Speziesbarriere so hoch, dass keine Erregerübertragung mit anschließender Erkrankung erfolgt. Dennoch ist aus Sicherheitsüberlegungen die Verfütterung von Tiermehl an sämtliche Tierarten verboten. Neuere wissenschaftliche Untersuchungen haben deutlich gemacht, dass beim Übergang des Erregers von einer Spezies auf eine andere subklinische Infektionsverläufe auftreten können, in denen sich der Erreger sehr langsam im Wirtsorganismus vermehrt, ohne dass es zum Ausbruch der Erkrankung kommt. Dass in einer Spezies bisher keine BSE-Erkrankung beobachtet wurde, ist daher allein noch kein Grund zur Entwarnung. Insgesamt gesehen besteht bzgl. einer potenziellen BSE-Infektion von Schafen, Ziegen, Schweinen, Geflügel und Fischen noch deutlicher Forschungsbedarf.

Die neue Variante der CJK (vCJK), die BSE-Infektion des Menschen

Nachdem die Übertragbarkeit und der Infektionsweg von BSE erkannt waren, befasste sich eine unabhängige wissenschaftliche Kommission in UK mit den damals bekannten Fakten und den daraus abzuleitenden Gefahren für die menschliche Gesundheit. Sie fasste ihr Urteil folgendermaßen zusammen (Southwood-Report, Februar 1989, S. 21, Absatz 9.2): "Nach heutiger Erkenntnislage ... wird BSE für die menschliche Gesundheit keine Folgen haben. Dennoch, sollten unsere Abschätzungen dieser Wahrscheinlichkeiten falsch sein, wären die Folgen äußerst ernsthaft."

Der erste Teil dieser Aussage erwies sich als Fehleinschätzung. Tatsächlich ist die Gefährdung des Menschen durch BSE sehr realer Natur und die Folgen sind dementsprechend ernsthaft. Im März 1996 wurden in UK zehn Fälle einer bis zu diesem Zeitpunkt unbekannt Variante von CJK (vCJK) beim Menschen beobachtet. Sie trat bei relativ jungen Patienten auf (Durchschnittsalter 27 Jahre) und wies einen im Vergleich zur klassischen CJK veränderten Krankheitsverlauf sowie ein spezifisches, neuartiges Bild der Gehirnveränderungen auf.

Eine ganze Reihe von Infektions-Experimenten, u.a. mit transgenen Mäusen, die entweder das humane oder das bovine Prion-Protein exprimieren, hat beeindruckend gezeigt, dass sich die Erreger von BSE und vCJK in diesen Modellsystemen biologisch und biochemisch nicht unterscheiden lassen. Zudem sind die biochemischen Eigenschaften der BSE- und vCJK-Erreger vergleichbar und lassen sich von Scrapie-Erregern differenzieren. Bisher sind mehr als 94 gesicherte oder wahrscheinliche vCJK-Fälle in UK (aktuelle Zahlen s. http://www.doh.gov.uk/cjd/cjd_stat.htm) aufgetreten, dazu kommen drei Fälle in Frankreich und ein Fall in der Republik Irland. Zusammen genommen zeigen die experimentellen Befunde und der zeitlich-räumliche Zusammenhang zwischen dem Auftreten von BSE und vCJK in UK, dass vCJK mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Übertragung des BSE-Erregers auf den Menschen hervorgerufen wird. Über den weiteren Verlauf der vCJK-Epidemie in UK und den

anderen Ländern Europas lassen sich derzeit keine verlässlichen Aussagen treffen. Mit dem Auftreten von vCJK in weiteren Ländern, insbesondere in der EU und damit auch in Deutschland, ist zu rechnen.

Die Wahrscheinlichkeit für vCJK-Infektionen in Deutschland dürfte in direktem Zusammenhang zur Menge an BSE-Erregern in Nahrungsmitteln und deren Aufnahme über die Nahrung 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

- (i) durch Importe von Rindern bzw. Rindfleischprodukten aus UK von 1980 bis 1996,
- (ii) durch entsprechende indirekte Importe aus UK über Drittländer,
- (iii) durch Importe aus anderen EU-Ländern mit eigener BSE-Problematik und
- (iv) schließlich durch die BSE-infizierten Rinder in Deutschland selbst.

Das humanpathogene Potenzial des BSE-Erregers macht deutlich, dass vor allem bzgl. der Diagnostik, der Therapie, der Pathogenese und der Übertragung von TSEs noch erheblicher Forschungsbedarf von gesundheitspolitischer Relevanz besteht.

Schutzmaßnahmen gegen BSE in Deutschland (Auswahl)

Der Kern der meisten Maßnahmen gegen die Verbreitung von BSE und zum Schutz der Verbraucher in Deutschland betraf Importe vor allem aus UK und zeitweise der Schweiz. Schrittweise wurde seit 1989 z.B. der Import von Tierkörpermehl, lebenden Rindern und spezifizierten Risikomaterialien aus UK verboten. Im März 1996 wurde schließlich, wegen des deutlich gewordenen Zusammenhangs zwischen BSE und vCJK, EU-weit der Import aller vom Rind stammenden Materialien und lebender Schlachtkälber aus UK gestoppt. Dieses Embargo wurde 1998 wegen der dortigen BSE-Fälle auf Portugal ausgedehnt. Aufgrund des deutlichen Rückgangs der BSE-Fälle in UK und der dort zwischenzeitlich eingeführten strengen Kontrollen, wie z.B. Schlachtung von Rindern in zertifizierten Schlachthöfen, wurde im August 1999 das EU-Importverbot mit einigen Einschränkungen wieder aufgehoben. Begleitende Maßnahmen zur Kennzeichnung der Herkunft des Fleisches (für Rindfleisch aus UK: XEL), einschließlich der Kennzeichnung von Verarbeitungsprodukten, und Rückverfolgbarkeit (Rindfleischetikettierungsgesetz) sollen für mehr Transparenz und damit für einen besseren Verbraucherschutz sorgen. Eine weitere Verbesserung des gesundheitlichen Verbraucherschutzes in Deutschland wurde durch den EU-Beschluss zur Entfernung von spezifizierten Risikomaterialien, die damit nicht mehr in die Nahrungskette gelangen dürfen, und durch die Beschlüsse zum BSE-Schnelltest bei Schlachtrindern erreicht (s. oben: EU-weite Maßnahmen zur Bekämpfung von BSE im Jahr 2000).

Maßnahmen zur Verhinderung der Verbreitung von BSE und vCJK über Arzneimittel und Blutprodukte

Materialien (Organe, Gewebe, Körperflüssigkeiten) von Rindern und Schafen und daraus hergestellte Produkte werden auch bei der Arzneimittelherstellung eingesetzt. Die Maßnahmen der deutschen und europäischen Arzneimittelbehörden waren von Anfang an von der Überlegung geleitet, dass eine Übertragung von BSE auf den Menschen nicht ausgeschlossen ist. Als erste Schutzmaßnahme der EU ist das seit April 1990 geltende Verbot des Imports jeglicher Gewebe von Rindern aus UK zur Arzneimittelherstellung zu nennen. Zusätzlich wurden sowohl in Deutschland als auch EU-weit Richtlinien entwickelt, die grundsätzlich den Ersatz von Rindermaterialien durch solche anderen Ursprungs forderten und die für die Fälle, in denen ein Ersatz nicht oder nicht unmittelbar möglich war, die Kriterien beschrieben, deren Einhaltung den größtmöglichen Schutz der Verbraucher erzielt (siehe Anhang 1). Die vom Bundesministerium für Gesundheit und seinen nachgeordneten Behörden durchgeführten Maßnahmen wurden und werden ständig dem Stand des Wissens angepasst.

Nachdem vCJK, und insbesondere deren von CJK abweichender Verlauf, erkannt wurde, stellte sich die Frage nach der Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch, insbesondere durch Blut und Blutprodukte. Obwohl eine derartige Übertragung bisher nicht tatsächlich beobachtet wurde, wurden seit 1998 eine Reihe von Maßnahmen ergriffen, die ebenfalls

dem jeweiligen Stand der Wissenschaft angepasst werden. Zuletzt wurde durch die Einführung der Leukozytendepletion und durch den Spenderausschluss bei mehr als sechsmonatigem Aufenthalt in UK (2000/2001) der hypothetischen Gefährdung durch vCJK über Blutprodukte vorsorglich Rechnung getragen. Weitere Informationen sowie eine Stellungnahme des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit zu diesem Thema finden sich in Anhang 1 und 2.

Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer iatrogenen Übertragung von CJK bzw. vCJK

An der epidemiologischen Situation der CJK in Deutschland hat sich in den letzten Jahren nichts wesentlich geändert. Vom zuständigen Konsiliarlaboratorium für Spongiforme Encephalopathien in Göttingen wurden seit 1994 zwischen 72 und 124 wahrscheinliche bzw. gesicherte Fälle von CJK pro Jahr (ohne erkennbaren Trend) berichtet. Das entspricht einer Inzidenz von einem Fall bis 1,5 Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr. Fünf Fälle standen dabei im Zusammenhang mit Transplantationen, vier von Dura mater und einer von Cornea. Bisher wurde kein Fall von vCJK in Deutschland beobachtet.

Berichte über die iatrogene Übertragung des extrem resistenten CJK-Erregers auf Patienten haben dazu geführt, dass das Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit Experten bereits in den Jahren 1996 bzw. 1998 Empfehlungen zur "Desinfektion und Sterilisation von chirurgischen Instrumenten bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen" (*Bundesgesundhbl.* 8/96, S. 282–283) und "Krankenversorgung und Instrumentensterilisation bei CJK-Patienten und CJK-Verdachtsfällen" erarbeitet hat (siehe *Bundesgesundhbl.* 7/98; S. 279–285). Diese sind nach wie vor gültig.

Die aktuelle Situation – das Vorkommen von mit dem BSE-Erreger befallenen Rindern in Deutschland und Fälle von vCJK in UK, Frankreich und Irland – gibt Anlass, die Praxis der Aufbereitung von Medizinprodukten erneut zu überdenken. Bei der Analyse zu berücksichtigen sind folgende grundlegende Überlegungen:

- Aufgrund der zeitlichen Korrelation der BSE-Epidemie mit dem Auftreten von vCJK in einigen europäischen Ländern und vergleichbarer biochemischer und pathogenetischer Eigenschaften der Erreger muss von einer Übertragbarkeit des BSE-Erregers auf den Menschen ausgegangen werden.
- Krankheitssymptome treten mit einer Latenz von mehreren Jahren auf. Ob es symptomlose Träger gibt, die zu Lebzeiten nicht erkranken, ist unbekannt. In Einzelfällen wurde der Erreger jedoch bereits Monate vor Ausbruch der Erkrankung im lymphatischen oder neuronalen Gewebe nachgewiesen.
- Der Erreger weist eine hohe chemische und thermische Stabilität auf und seine Inaktivierung erfordert besondere Maßnahmen.

Zu berücksichtigende epidemiologische und diagnostische Aspekte sind:

- Wie ist die aktuelle Verbreitung von CJK und vCJK in der Bevölkerung?
- Wie zuverlässig können Verdachtsfälle identifiziert werden?
- Wie hoch ist das Übertragungsrisiko in Abhängigkeit vom Krankheits-/Infektionsstadium und dem Organsystem bzw. der Erregerlast?

Obwohl in Deutschland bisher keine vCJK-Fälle bekannt geworden sind und auch aus epidemiologischen Überlegungen im Vergleich zu UK mit sehr viel weniger Übertragungen des BSE-Erregers auf den Menschen zu rechnen ist, muss aufgrund der oben aufgeführten grundlegenden Aspekte diskutiert werden, ob vorsorglich solche Instrumente (Medizinprodukte und Zubehör), die mit potenziell TSE-erregerhaltigen Organen in Kontakt gekommen sind, unabhängig von einem Krankheitsverdacht, einer besonderen Behandlung unterzogen werden sollen.

Zu einer solchen Diskussion hat das Robert Koch-Institut gemeinsam mit der Bundesärztekammer eingeladen. Bis zur Veröffentlichung der Diskussionsergebnisse durch das Robert Koch-Institut sind die konventionellen Verfahren der Aufbereitung mit der größten Sorgfalt anzuwenden. Besondere Bedeutung kommt der Reinigung der Instrumente zu.

Art und Eigenschaften des Erregers

Gemäß der Prion-Hypothese besteht das infektiöse Agens aus einer infektiösen, fehlgefalteten Form eines körpereigenen Proteins, dem Prion-Protein. Das zelluläre Prion-Protein wird in zahlreichen Geweben exprimiert, u.a. auch auf neuronalen und lymphoiden Zellen; die Vermehrung des Erregers erfolgt durch Umwandlung der normalen Struktur des Prion-Proteins in die fehlgefaltete Form, deren Auftreten mit der Infektion bzw. mit der Erkrankung assoziiert ist. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese sind Mausstämme, denen das Prion-Protein fehlt, experimentell nicht infizierbar. Demzufolge werden die TSE-Erreger auch häufig als Prionen bezeichnet und der gesamte Formenkreis dieser Krankheitsbilder als Prion-Erkrankungen zusammengefasst.

Unabhängig davon, ob das fehlgefaltete Protein oder ein virusähnlicher Erreger die TSE-Erkrankungen induziert, weisen TSE-Erreger ungewöhnliche Eigenschaften auf. Die Hitzeresistenz übertrifft die Überlebensfähigkeit bakterieller Sporen deutlich und ionisierende Strahlung, UV, fast alle Desinfektionsmittel 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 Speiseherstellung üblichen küchenmäßigen Zubereitungstemperaturen nicht ausreichend abgetötet wird. Zur vollständigen Inaktivierung ist bei hoher Ausgangsbelastung des Materials selbst eine Erhitzung auf mindestens 133°C für 20 min (unter Dampfüberdruck beim Autoklavieren) nicht ausreichend. Die hohe Widerstandsfähigkeit gegenüber Chemikalien zwingt zu einer besonderen Auswahl von Desinfektionsmitteln und Vorsichtsmaßnahmen (Formaldehyd inaktiviert den Erreger z.B. nicht!).

Krankheitsverlauf der TSE

Übertragbare Enzephalopathien der Tiere und wahrscheinlich auch des Menschen nehmen nach der Aufnahme einer ausreichenden Erregermenge über die Nahrung folgenden Verlauf:

Der Erreger gelangt zunächst vermutlich über sogenannte M-Zellen aus dem Darm in angrenzendes lymphoides Gewebe. In der Folge tritt in der Regel (jedoch nicht bei der BSE-Infektion des Rinds und bei den klassischen Formen der CJK) eine Infektion der Milz und von Lymphknoten auf. Nach experimenteller Infektion von Hamstern konnte gezeigt werden, dass der Erreger zunächst Nervengewebe befällt, das diese lymphoiden 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- und/oder den Vagusnerv führt in jedem Fall letztlich zur Infektion des Gehirns.

Krankheitsbedingte Veränderungen im Gehirn bei CJK und vCJK

Unabhängig vom eigentlichen Beginn der Infektion bzw. Erkrankung – bei vCJK wird von einer Infektion über die Nahrung ausgegangen, bei der sporadischen CJK von einer Erkrankung, die im ZNS beginnt – vermehrt sich der Erreger im Gehirn sehr stark, ohne sofort sichtbare Schäden oder Symptome zu verursachen. Im Zuge dieser Vermehrung bildet sich in der Regel unlösliches Amyloid, das überwiegend aus der fehlgefalteten Form des Prion-Proteins besteht. Dieser Prozess der Akkumulation von unlöslichem, aggregiertem Prion-Protein wird begleitet von einer Aktivierung von Gliazellen (Gliose), die durch die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und neurotoxische Faktoren gekennzeichnet ist. Ob die zunehmende Ablagerung des Prion-Proteinamyloids direkt neurotoxisch ist oder ob die letztlich letale 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, dürften sich auch erste Ansatzpunkte zur Therapie von CJK bzw. vCJK ergeben.

Die CJK ist nicht behandelbar und führt immer zum Tod des Patienten (in fast allen Fällen etwa sechs bis zwölf Monate nach Auftreten erster klinischer Symptome; die vCJK

ist in der Regel durch längere Verläufe gekennzeichnet). Bei 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 im Codon 129 des Prion-Proteins, der sonst nur bei etwa 40 % der Normalbevölkerung gefunden wird. Personen mit anderem Genotyp könnten erst später erkranken, d.h. Teilresistenzen aufweisen.

Diagnose von CJK und vCJK

Die histopathologischen Veränderungen im Gehirn (schwammartige Struktur) sind ein sehr wichtiges Indiz für das Vorliegen einer TSE. Absolut spezifisch für diese Erkrankungen ist der Nachweis der aggregierten und Proteinase K-resistenten fehlgefalteten Form des Prion-Proteins mittels Immunhistochemie oder Western-Blot. Diese sehr exakten Diagnosemöglichkeiten sind jedoch erst nach dem Tode des erkrankten Individuums anwendbar; die endgültige Bestätigung von CJK ist also bisher nur post mortem möglich. Ein Verdacht auf CJK bzw. vCJK, auch zur Unterscheidung von anderen Demenzen, kann jedoch bereits durch die Klinik der Patienten, durch Liquoruntersuchungen, durch EEG-Befunde und durch die Magnetresonanztomographie (MRT) weiter abgeklärt werden. Da sich nach den bisherigen Erkenntnissen bei vCJK die Vermehrung des Erregers – im Regelfall im Gegensatz zur sporadischen CJK – nicht nur auf das ZNS beschränkt, scheint der Nachweis der pathologisch veränderten Form des Prion-Proteins auch in lymphoiden Geweben (z. B. Appendix, Tonsillen) gegeben zu sein und eine Diagnose am lebenden Patienten zu ermöglichen. Eine genaue Fallbeschreibung für die CJK- bzw. vCJK-Diagnose findet sich in Anhang 3.

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

BSE-Schnelltests und die weitere Entwicklung der TSE-Diagnostik

Durch den Nachweis der Proteinase K-resistenten, fehlgefalteten Form des Prion-Proteins im Rinderhirn kann beim toten Tier mittels Western-Blot oder ELISA eine BSE-Infektion nachgewiesen werden. Im Verdachtsfall (reaktives Ergebnis) müssen weitere Überprüfungen (Histopathologie, Immunhistochemie) diesen Befund vor der endgültigen Diagnose bestätigen. Bisher ist die Sensitivität dieser Schnelltests nur geeignet, infizierte Tiere in späten Stadien der Erkrankung zu erfassen. Erst noch in der Entwicklung befindliche, sensitivere Testverfahren könnten auch BSE-Infektionen in Tieren während der langen symptomfreien Inkubationszeit in frühen Stadien der Erkrankung diagnostizieren.

Am lebenden symptomatischen Patienten können sog. Surrogatmarker wie 14-3-3- und S100-Protein zur Erhärtung einer Verdachtsdiagnose herangezogen werden. Zur Erfassung von klinisch unauffälligen CJK-Infektionen könnte auch die Messung von noch zu identifizierenden Surrogat-Markern beitragen, die möglicherweise in Folge der Infektion in Körperflüssigkeiten (z.B. Blut) in erhöhten Konzentrationen vorliegen. Ob und wann sich während der Infektion für die TSE-Diagnostik ausreichende Erregermengen im Blut befinden, ist bisher unklar.

Neuere Techniken (z. B. Immuno-PCR, Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie) könnten die Sensitivität der Tests zum Nachweis der fehlgefalteten Form des Prion-Proteins in der Zukunft erheblich verbessern. Kürzlich wurde ein körpereigenes Protein beschrieben, Plasminogen, das selektiv die fehlgefaltete, infektionsassoziierte Form des Prion-Proteins binden soll. Die Identifizierung von Bindungsproteinen für infektiöse Prion-Proteine kann zur Verbesserung von TSE-Diagnostika führen.

Anhang

1. Übersicht über arzneimittelrelevante Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers bzgl. BSE und vCJK in Deutschland und in der Europäischen Union (Auswahl)

Juli 1990	Übergabe der Empfehlungen aus UK zur Vermeidung von BSE-Infektionen durch Arzneimittel an die Behörden der Bundesländer mit der Bitte um Veranlassung in eigener Zuständigkeit.
Aug. 1990	Einleitung von Stufenplanverfahren (Stufe I) durch Bundesgesundheitsamt (BGA) und PEI (BANz. v. 23.8.90, S. 4323). Aufforderung an die Unternehmer, die für die Beurteilung der Qualität und der Unbedenklichkeit erforderlichen Informationen für die mit Komponenten von Schaf und Rind hergestellten Arzneimittel zu übermitteln.
Aug. 1991	Einleitung der Stufe II des BGA-Stufenplanverfahrens (BANz. Nr. 153, S. 5541): Bekanntmachung von Maßnahmen zur Risikoabwehr. Diese umfassen z.B. die Auswahl der Spendertiere und der verwendeten Organe sowie Maßnahmen, um einen etwa nicht anderweitig ausschließbaren Erregergehalt im Ausgangsmaterial bei der Herstellung von Arzneimitteln zu entfernen.
Sept. 1991	Bekanntmachung der "Empfehlungen zur Minderung des Infektionsrisikos durch Zoonoseerreger und sonstige Erreger von Tierinfektionen bei der Herstellung von Arzneimitteln (Zoonosen-Empfehlungen)" durch den Bundesminister für Gesundheit. Diese Empfehlungen enthalten einen Abschnitt zur Vermeidung des Risikos einer Übertragung von BSE bzw. Scrapie (BANz. Nr. 164, S. 6120).
Dez. 1991	Verabschiedung des EU-Leitfadens: "Guidelines for minimizing the risk of transmission of agents causing spongiform encephalopathies via medicinal products" (TSE-Leitfaden: III/3298/91). Der Leitfaden betrifft vor allem Materialien vom Rind; er wird in der gesamten EU bei der Beurteilung von Arzneimitteln angewendet.
Juni 1992	Organisation des „International meeting on transmissible spongiform encephalopathies: impact on animal and human health“ in Heidelberg, 23.–24. Juni 1992, durch das PEI in Zusammenarbeit mit der International Association of Biological Standardization. Auf dieser Tagung wurde vom PEI über das BSE-Risiko von Arzneimitteln im Zuständigkeitsbereich des PEI berichtet und die Schlussfolgerung gezogen, dass das Risiko vernachlässigbar klein ist.
Febr. 1994	Bekanntmachung der "Sicherheitsanforderungen an Arzneimittel aus Körperbestandteilen von Rind, Schaf oder Ziege zur Vermeidung des Risikos einer Übertragung von BSE bzw. Scrapie" durch das BGA (BANz. Nr. 40, S. 1851). Mit dieser Bekanntmachung wurde ein Konzept zur quantitativen Risikoeinschätzung vorgestellt. Sechs Faktoren wurden berücksichtigt, um das Risiko, dass mit der Anwendung eines Arzneimittels eine BSE-Infektion übertragen wird, zu erfassen: 1. Herkunft und Haltung der Tiere, 2. Art der verwendeten Körperbestandteile, 3. eingesetzte Verfahren zur Entfernung oder Inaktivierung von BSE-Erregern, 4. Gesamtmenge an tierischem Ausgangsmaterial zur Produktion einer Tagesdosis, 5. Anzahl an Tagesdosen pro Jahr bei einer typischen Therapie entsprechend der Indikation für das Arzneimittel, 6. Applikationsart. Für jeden dieser Parameter wurde eine in Richtung auf höhere Sicherheit weisende Skala erstellt, auf der die einzelnen Plätze durch Nummern gekennzeichnet sind, die den Exponenten der Zehnerpotenzen an höherer Sicherheit gegenüber dem "worst case" entsprechen. Alle Arzneimittel waren auf den sechs Skalen den jeweils für sie zutreffenden Plätzen zuzuordnen. Die Summe der sechs Skalenplätze = Exponenten musste mindestens 20 betragen, weil das (wie an einem Eichexperiment gezeigt wurde) bedeutet, dass das Risiko einer Arzneimittel-induzierten BSE-Infektion dann deutlich unter 1:1 000 000 und Jahr

	liegt. Wie in Europa über viele Jahre beobachtet, entspricht dies dem allgemeinen Risiko, an der sporadischen Form der CJK zu erkranken. Einige Firmen haben aufgrund dieses "20-Punkte-Schemas" ihre Arzneimittelherstellung sicherer gemacht, andere mussten auf ihre Arzneimittel verzichten.
Juni 1994	Bekanntmachung über die "Registrierung, Zulassung und Nachzulassung von Arzneimitteln" (Sicherheitsanforderungen an Arzneimittel aus bestimmten Körperbestandteilen oder -produkten von Rind, Schaf und Ziege zur Vermeidung des Risikos einer Übertragung von BSE bzw. Scrapie); "Aufruf Nr. 1 zum Einreichen von wissenschaftlichem Erkenntnismaterial" durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (BAnz. Nr. 116, S. 6568).
Sept. 1995	Bescheid des BfArM zur Anordnung erforderlicher Maßnahmen bzw. des Ruhens der Zulassungen für Arzneimittel, die Hochrisikobestandteile enthalten. Damit werden die Empfehlungen vom Februar 1994 („20-Punkte-Schema“) verbindlich gemacht (BAnz. Nr. 210, S. 11604).
Dez. 1995	Bekanntmachung des BfArM zu Herstellungsverfahren von Gelatine und Lactose (BAnz. Nr. 33 vom 16.2.96, S. 1545).
März 1996	Veröffentlichung der AMG-TSE-Verordnung des BMG im Bundesanzeiger (BAnz. Nr. 63, S. 3817 f): Diese Verordnung schließt Stoffe, Zubereitung aus Stoffen oder Gegenstände, die von in UK oder Portugal getöteten Rindern stammen, bei der Herstellung von Arzneimitteln aus. Außerdem wird "Risikomaterial" (Schädel/Gehirn, Augen, Mandeln, Rückenmark; nicht Unterkiefer und Zungenbein) von über zwölf Monate alten Rindern, Schafen oder Ziegen ausgeschlossen. Einige Produkte (Talg, Gelatine, Aminosäuren, Peptide, Kollagen) können unter bestimmten Bedingungen aus den "Risikoländern" stammen. Bescheid des BfArM zur Anordnung erforderlicher Maßnahmen bzw. des Ruhens der Zulassungen für Arzneimittel, die Niedrigrisikobestandteile enthalten. Mit diesem Bescheid werden die Empfehlungen von 1994 („20-Punkte-Schema“) auch für diese Arzneimittel verbindlich gemacht (BAnz. Nr. 67, S. 4158).
April 1997	Bekanntmachung des BfArM zu Hilfsstoffen aus tierischen Fetten (BAnz. Nr. 81, S. 5478).
Sept. 1997	Bescheid des BfArM über den endgültigen Widerruf der Zulassungen für Arzneimittel, für die die BSE-Sicherheit gemäß den vorherigen Anordnungen nicht nachgewiesen werden konnte (BAnz. Nr. 173, S. 11949).
Febr. 1998	Empfehlung des Ausschusses für Fertigarzneimittel (CPMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), Blutprodukte zurückzurufen, wenn sich herausstellt, dass einer der Spender, dessen Spende zum Ausgangsmaterial beigetragen hatte, später an der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJK) erkrankt ist (CPMP/201/98). Wegen des Risikos, dass dadurch insbesondere bei Arzneimitteln, die Albumin als Stabilisator enthalten, Versorgungsengpässe auftreten können, wird empfohlen, kein Albumin aus Ländern zu verwenden, in denen eine Reihe von vCJK-Fällen aufgetreten ist. Das PEI folgt dieser Empfehlung und gibt keine Chargen frei, bei deren Herstellung Blutplasma aus UK benutzt wurde.
Juli 1998	Inkrafttreten des Transfusionsgesetzes (BGBl. I S. 1752): Angabe des Herkunftslandes bei Arzneimitteln aus humanem Blutplasma zur Fraktionierung in der Packungsbeilage (Änderung des Arzneimittelgesetzes); gesetzliche Verankerung des Arbeitskreises Blut (AK-Blut) als Beratungsgremium, das regelmäßig den Wissensstand u.a. zur Frage einer Übertragung von vCJK durch Blut verfolgt und entsprechende Stellungnahmen erarbeitet.
Sept. 1999	Verabschiedung der Richtlinie 1999/82/EG (Abl. 243 vom 15.9.1999, S. 7). Diese Richtlinie ergänzt 75/318/EWG um Abschnitt IICa: Spezielle Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung spongiformer

	<p>Enzephalopathien tierischen Ursprungs. Die Richtlinie macht den im April 1999 überarbeiteten "TSE-Leitfaden" CPMP/BWP/1230/98 "Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy via medicinal products" verbindlich und betrifft somit alle europäischen Zulassungsverfahren. Es muss nachgewiesen werden, dass Arzneimittel sowie Ausgangs- und Zusatzstoffe kein TSE-Risiko tragen. Die Beurteilung erfolgt insbesondere nach (1) Herkunft der Tiere, (2) Art der verwendeten Organe, (3) Kapazität des Herstellungsprozesses zur Inaktivierung/Entfernung des TSE-Erregers. Die Leitlinie schließt alle Tierarten, welche sich auf natürlichem Weg mit TSE infizieren, ein. Der „TSE-Leitfaden“ (CPMP/BWP/1230/98) ist ab 1.7.2000 bei allen neuen Anträgen auf Zulassung zu berücksichtigen und ab 1.3.2001 für alle auf dem Markt befindlichen Arzneimittel anzuwenden.</p>
Dez. 1999	<p>Verabschiedung der Monographie "Produkte mit dem Risiko der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie" und des allgemeinen Textes 5.2.8. „Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products“ (Resolution AP-CSP [99]5). Der allgemeine Text 5.2.8. entspricht vollständig dem „TSE-Leitfaden“ (CPMP/BWP/1230/98). Mit Resolution AP-CSP [99] 4 wurde das Zertifizierungssystem des European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) auf die Konformitätsprüfung mit der Monographie "Produkte mit dem Risiko der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie" ("TSE-Zertifizierung") ausgedehnt. Die Hersteller können Produkte/Substanzen im Hinblick auf die Übereinstimmung mit der o.g. Monographie bzw. dem allgemeinen Text 5.2.8. begutachten lassen. Im Ergebnis erhalten sie ein „TSE-Zertifikat“, das von allen europäischen Behörden anerkannt wird.</p>
Sept. 2000	<p>Bescheid zur Einführung der Leukozytendepletion von zellulären Blutprodukten, u.a. zur Minimierung des theoretischen Risikos einer vCJK-Übertragung durch Blut. (Bekanntmachung des PEI vom 18. August 2000 über die Ergebnisse des Stufenplanverfahrens zur Einführung der Leukozytendepletion von zellulären Blutprodukten zur Transfusion [BAnz. Nr. 174 vom 14.9.2000]).</p>
Nov. 2000	<p>Bekanntmachung des PEI vom 3.11.2000 (BAnz. Nr. 215, S. 2146) zur Umsetzung der Richtlinie 1999/82/EG. Aufforderung an die Hersteller, Unterlagen einzureichen, die die Konformität mit dem aktualisierten TSE-Leitfaden belegen, bzw. TSE-Zertifikate der EDQM vorzulegen.</p>
Nov. 2000	<p>Empfehlung des AK-Blut zum Ausschluss von Blutspendern, die sich mindestens ein halbes Jahr zwischen 1980 und 1996 in Großbritannien aufgehalten haben (s.u.).</p>
Dez. 2000	<p>Bekanntgabe des Ausschlusses von Spenden aus Ländern, in denen mehrere Fälle von vCJK aufgetreten sind (Bekanntmachung des BfArM und des PEI vom 29. Dezember 2000 über die Zulassung und Registrierung von Humanarzneimitteln sowie über die Sicherheit verkehrsfähiger Humanarzneimittel, Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II, hier: Humanarzneimittel, die unter Verwendung von Blut, Gewebe, Körpersekret oder Körperflüssigkeit vom Menschen hergestellt werden [BAnz. Nr. 21 S. 1421]).</p>
Jan. 2001	<p>Anhörung zur beabsichtigten Maßnahme, Personen als Spender auszuschließen, die sich mindestens ein halbes Jahr zwischen 1980 und 1996 in Großbritannien aufgehalten haben (Bekanntmachung des PEI und des BfArM vom 10. Januar 2001 über die Zulassung und Registrierung von Humanarzneimitteln sowie über die Sicherheit verkehrsfähiger Humanarzneimittel; Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II, hier: Ergänzung der Maßnahme im Bescheid vom 29. Dezember 2000 für Humanarzneimittel, die unter Verwendung von Blut, Gewebe, Körpersekret oder Körperflüssigkeit vom Menschen hergestellt werden [BAnz. Nr. 21, S. 1422]).</p>

2. Stellungnahme des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit vom 13. November 2000

Zusätzliche Risikovorsorge bei Blutspenden: Beschleunigte Einführung der Leukozytendepletion und Spenderausschluss bei mehr als sechsmonatigem Aufenthalt im Vereinigten Königreich.

Neue – wenn auch eher vorläufige – Befunde in einem experimentellen Tiermodell zu einer möglichen Übertragung des BSE-Erregers durch Bluttransfusion (*Lancet*, 356, 999, 2000) und die signifikant ansteigende Zahl an Patienten mit der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) im Vereinigten Königreich (Großbritannien und Nordirland) haben den Arbeitskreis Blut veranlasst, sich erneut mit Maßnahmen zur Risikovorsorge gegen eine Übertragung von vCJK durch Bluttransfusionen zu befassen.

Frühere Untersuchungen in verschiedenen Tiermodellen wiesen bereits darauf hin, dass geringe Mengen dieses Erregers im Blut vorkommen können. Wie die in *Lancet* (s.o.) publizierten vorläufigen Ergebnisse zu zeigen scheinen, kann diese Menge zur Infektion des Empfängers durch eine Bluttransfusion ausreichen, zumindest in dem gewählten Tiermodell: Bei diesen Versuchen war Hirngewebe eines an BSE erkrankten Rindes an Schafe verfüttert worden, denen danach Vollblut entnommen und in gesunde Empfängerschafe transfundiert wurde. Bislang erkrankte eines von 19 Tieren an BSE-ähnlichen Symptomen.

a. Leukozytendepletion

Nach ausführlicher Diskussion in Fachkreisen (siehe die frühere Stellungnahme des Arbeitskreis Blut zur Leukozytendepletion von zellulären Blutpräparaten, *Bundesgesundheitsblatt* 1/99, S. 89) und nach ersten Erfahrungen mit der routinemäßigen Anwendung erging ein Bescheid des Paul-Ehrlich-Institutes zur generellen Einführung der Leukozytendepletion (Bundesanzeiger Nr. 174 vom 14.9.2000 "Bekanntmachung über die Ergebnisse des Stufenplanverfahrens zur Einführung der Leukozytendepletion von zellulären Blutprodukten zur Transfusion vom 18.8.2000"). Danach dürfen spätestens ab 1.10.2001 nur noch leukozytendepletierte zelluläre Blutkomponenten in den Verkehr gebracht werden. Wegen der technischen Schwierigkeiten bei einer generellen Einführung derartiger Verfahren und den damit verbundenen ernsthaften Risiken für Transfusionsempfänger (z.B. bakterielle Kontamination nach Beschädigung der Blutbeutelssysteme bei der Zentrifugation) war eine Frist eingeräumt worden, bis zu der alle Blutspendedienste die Umstellung sachgerecht durchführen können.

Der Arbeitskreis Blut empfiehlt aus gegebenem Anlass, dass die Einführung der Leukozytendepletion in den Blutspendediensten so früh wie möglich und ohne vermeidbare Verzögerungen vorgenommen werden soll. Diese darf nicht, z.B. wegen der zusätzlich anfallenden Kosten, bis an das Ende der vorgegebenen Frist verschoben werden, sofern eine frühere Einführung technisch erreichbar ist. Von der ursprünglich im Zusammenhang mit leukozytenassoziierten Nebenwirkungen eingeführten Leukozytendepletion wird erwartet, dass sie auch das Risiko einer Übertragung des vCJK-Erregers verringert.

b. Spenderausschluss

Es ist bis heute kein Fall einer Erkrankung an vCJK in Deutschland bekannt. Auch gibt es keine Hinweise, dass einer der britischen Blutspender, die später an vCJK erkrankten, zuvor durch eine Blutspende infiziert wurde oder durch eine Blutspende eine vCJK-Infektion übertragen hätte.

Aus Gründen der Risikovorsorge empfiehlt der Arbeitskreis Blut dennoch, auch in Deutschland ab sofort Spender von der Blut- und Plasmaspende auszuschließen, die sich im Zeitraum zwischen 1980 und 1996 (d.h. in der Zeit der größten Verbreitung von BSE) insgesamt länger als sechs Monate im Vereinigten Königreich aufgehalten haben.

Diese Empfehlung basiert auf den oben erwähnten Ergebnissen im Tiermodell und der daraus abgeleiteten Annahme, dass beim Menschen eine Übertragbarkeit von vCJK durch Blut existieren könnte. Dieser Spenderausschluss soll so lange aufrechterhalten werden, bis weitere Ergebnisse vorliegen, die eine bessere Bewertung der Befunde ermöglichen. Sobald eine verlässlichere Datenbasis vorliegt, sollte die jetzige, auf vorläufigen Ergebnissen beruhende Empfehlung bei Bedarf modifiziert werden.

Durch diese Maßnahme wird voraussichtlich nach einer aktuellen, orientierenden Erhebung nur ein kleiner Anteil an Spendern (ca. 0,2 %) von der Spende ausgeschlossen, so dass durch den Spenderausschluss keine Versorgungsgengpässe entstehen. Medizinisch begründete Einzelfälle (z.B. bei Spenden von Blutstammzellen) bedürfen jeweils einer besonderen ärztlichen Entscheidung.

c. Qualitätssicherung

Der Arbeitskreis Blut verweist erneut auf die während der deutschen EU-Ratspräsidentschaft 1999 begonnene EU-Initiative "*Blutsicherheit in der Europäischen Gemeinschaft: eine Initiative für optimale Anwendung*", nach der eine noch sorgfältigere und kritischere Abwägung von Transfusionen oder Behandlungen mit Blutprodukten angestrebt wird. Die Vermeidung unnötiger Transfusionen kann durch die im Transfusionsgesetz vorgeschriebene Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten in den Einrichtungen der Krankenversorgung erreicht werden.

3. Falldefinitionen CJK und vCJK (außer familiär-hereditäre Formen) zur Meldung im Rahmen des IfSG

"Klassische" CJK

Klinisches Bild: Sporadische CJK

Rasch progrediente neuropsychiatrische Erkrankung, gewöhnlich bei Personen über 60 Jahren, mit Demenz, typischen "sharp wave"-Komplexen im EEG und/oder 14-3-3-Protein im Liquor bei einem Verlauf von < zwei Jahren und mindestens zwei der folgenden Symptome:

- Myoklonie,
- visuelle oder zerebelläre Krankheitszeichen,
- pyramidale oder extrapyramidale Krankheitszeichen,
- akinetischer Mutismus.

Andere Diagnosen müssen durch Routineuntersuchungen ausgeschlossen sein.

Klinisches Bild: Iatrogene CJK

Rasch progrediente neuropsychiatrische Erkrankung mit Demenz, typischen "sharp wave"-Komplexen im EEG und/oder 14-3-3-Protein im Liquor, mindestens zwei der folgenden Symptome:

- Myoklonie,
- visuelle oder zerebelläre Krankheitszeichen,
- pyramidale oder extrapyramidale Krankheitszeichen,
- akinetischer Mutismus.

bei einer Person mit Expositionsrisiko (z.B. durch Cornea- oder Dura-Transplantation, Behandlung mit aus Leichen gewonnenen Hormonen).

Andere Diagnosen müssen durch Routineuntersuchungen ausgeschlossen sein.

Neuropathologischer Nachweis

Positiver Befund mit mindestens einer der nachfolgend aufgeführten Methoden:

- für CJK typische Histopathologie und/oder Immunhistopathologie im Gehirngewebe (auch post mortem),

- Nachweis des pathologischen Prionproteins (Western-Blot) im Gehirngewebe (auch post mortem).

Über zuständige Landesbehörde an das RKI zu übermittelnde Infektion/Erkrankung

Klinisch bestätigte Erkrankung

Klinisches Bild vereinbar mit sporadischer oder iatrogener CJK.

Klinisch und pathologisch/histologisch bestätigte Erkrankung

Klinisches Bild vereinbar mit sporadischer oder iatrogener CJK und neuropathologisch bestätigte Erkrankung (i. d. R. post mortem).

Meldepflicht

Vom Gesundheitsamt wird der Krankheitsverdacht, definiert als unvollständiges klinisches Bild vereinbar mit CJK ohne neuropathologische Bestätigung, erfasst. Dieser ist jedoch darüber hinaus nicht übermittlungspflichtig.

Neue Variante CJK (vCJK)

I

- A. Progressive neuropsychiatrische Erkrankung,
- B. Dauer der Erkrankung > sechs Monate,
- C. andere Diagnosen durch Routineuntersuchungen ausgeschlossen,
- D. kein Hinweis auf eine iatrogene Exposition (z.B. durch Cornea- oder Dura-Transplantation oder Behandlung mit aus Leichen gewonnenen Hormonen).

II – Klinische Kennzeichen

- A. Frühe psychiatrische Symptome (Depressionen, Angstzustände, Apathie, Zurückgezogenheit, Wahnvorstellungen),
- B. persistierende schmerzhaft sensorische Symptome,
- C. Ataxie,
- D. Myoklonus, Chorea oder Dystonie,
- E. Demenz.

III

- A. Keine typischen "sharp wave"-Komplexe im EEG (generalisierte triphasische periodische Komplexe mit einer Frequenz von ca. 1 pro Sekunde) (oder kein EEG erhoben).
- B. Beidseits Signalintensität (Hyperintensität) des Pulvinars in der Magnetresonanztomographie (MRT).

IV

- A. Falls vorhanden, Nachweis des pathologischen Prionproteins in einer Tonsillenbiopsie.

Über zuständige Landesbehörde an das RKI zu übermittelnde Infektion/Erkrankung

Klinisch bestätigte Erkrankung

I und
mindestens 4 der nachfolgenden Kriterien IIA, IIB, IIC, IID, IIE und
IIIA und IIIB oder
I und IVA.

Klinisch und pathologisch/histologisch bestätigte Erkrankung

IA und neuropathologisch bestätigte Erkrankung (spongiforme Veränderungen und ausgeprägte PrP-Ablagerungen mit floriden Plaques im Bereich des gesamten Groß- und

Kleinhirns oder der Nachweis des pathologischen (vCJK) Prionproteins (Western-Blot) im Gehirngewebe post mortem).

Meldepflicht

Vom Gesundheitsamt wird der Krankheitsverdacht, definiert als unvollständiges klinisches Bild vereinbar mit vCJK ohne neuropathologische Bestätigung, erfasst. Dieser ist jedoch darüber hinaus nicht übermittlungspflichtig.