

Konzept (Auszug):

Prion-Programm des Bundes 2002-2006

1. Überführung des Programms in die Grundleistungen der Überwachung
2. Evaluation



AML, ECT 11. Juli 2006
(Auszug ECT: 28. August 2006)

Einführung

Als Prion-Erkrankungen werden unter anderen die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) beim Menschen sowie die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) beim Rind bezeichnet. Im Gegensatz zu den klassischen CJD-Formen wird bei der seit 1996 bekannten varianten Form (vCJD) ein Zusammenhang mit BSE angenommen. In den Jahren 2000/2001 wurde in England eine starke Zunahme dieser vCJD-Fälle beobachtet.

Gleichzeitig stieg auch die Zahl der gemeldeten Fälle der klassischen CJD in der Schweiz stark an. Deshalb hat der Bund ein Programm zur „**Intensivierung der Prävention menschlicher Prion-Erkrankungen in der Schweiz**“ geschaffen (Bundesratsbeschluss vom 20. November 2002). Dem Programm wurde ein Zeithorizont von 2002-2006 einberäumt, und es besteht aus drei Teilbereichen:

- a) Inkraftsetzung der Verordnung über die Prävention der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei chirurgischen und medizinischen Eingriffen
- b) Erweiterung und Vertiefung der Überwachungstätigkeiten
- c) Zusätzliche Ressortforschung

Das Programm mit Gesamtkosten von CHF 3.95 Mio. wurde gemäss zugrunde liegendem Bundesratsantrag umgesetzt. Einzig im Bereich Ressortforschung sind noch nicht alle Forschungsprojekte abgeschlossen, die Resultate liegen erst teilweise vor, weil das Gewebebankprojekt und das „Strain-typing“ Projekt zeitliche Verzögerungen erfuhr. Ein Abschlussbericht des Programms ist per Ende 2007 vorgesehen.

Das hier vorliegende Konzept soll die Evaluation des Programms und die Überführung von ausgewählten Programmelementen in die Grundleistung der Überwachung, skizzieren.

Epidemiologie der Prion-Erkrankungen und aktuelle Situation

Die klassische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ist seit 1920 bekannt. Sie ist sehr selten und befällt weltweit pro Jahr durchschnittlich eine Person pro Million Einwohner. Auf Grund der auslösenden Faktoren werden bei der klassischen CJD drei Formen unterschieden: die sporadische CJD (sCJD), die genetische CJD (gCJD) und die iatrogene¹ CJD (iCJD). Die klassischen Formen der CJD kommen auch in der Schweiz vor.

1996 wurden in Grossbritannien die ersten Fälle der *varianten* Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) festgestellt. Als Ursache wird eine Prionen-Übertragung von an BSE erkrankten Rindern auf den Menschen angenommen. Obwohl diese Erkenntnis nicht die erste Entdeckung neuer Übertragungswege im Bereich der Prion-Krankheiten darstellt (Tabelle 1), hat sie doch zu neuen Dimensionen in der Wahrnehmung und Einschätzung der Bedrohungslage durch Prion-Krankheiten geführt. Neben Aspekten der Lebensmittelsicherheit stand insbesondere auch die Frage der Mensch-zu-Mensch Übertragung im Vordergrund, mit dem grossen Fragezeichen in Bezug auf unerkannte Träger.

Die Frage der Prion-Träger hat zu ausgedehnter Forschungstätigkeit geführt, wobei zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschliessend beurteilt werden kann, ob unerkannte Träger vorkommen und eine Gefahr für andere darstellen, zum Beispiel durch Bluttransfusionen. Bis anhin gibt es allerdings keine direkten Hinweise für das Vorkommen von Trägern in der Schweiz, und bis anhin ist auch kein manifester Fall von varianter CJD in der Schweiz diagnostiziert worden.

¹ iatrogen = durch ärztliches Eingreifen / Behandlung verursacht

Tabelle 1: Auftreten und Erstbeschreibung neuer Übertragungswege.

Form der Prion-Übertragung	Zeitpunkt der Erstbeschreibung	Zeitpunkt der ersten Übertragungen	Zeitabstand zwischen ersten Übertragungen und Aufdeckung der Übertragungsart
Bluttransfusion	2004	1996	8 Jahre
BSE auf den Menschen	1995	unbekannt	unbekannt
Dura mater Implantate	1987	ca. 1977	ca. 10 Jahre
Menschliche Hypophysen-Hormone	1985	ca. 1965	ca. 20 Jahre
Instrumente / Elektroden	1977	1951	26 Jahre
Kannibalismus (Kuru)	1957	ca. 1910	ca. 50 Jahre

Überwachung

Den Prion-Krankheiten liegt ein schwierig zu erforschendes Krankheitsprinzip zugrunde, welches sich klar von den „vertrauteren“ virologischen oder bakteriellen Krankheiten unterscheidet. Deshalb sind Einschätzungen und Voraussagen in Bezug auf die Bedrohungslage auch für Fachleute schwierig. Wie in Tabelle 1 dargestellt, haben Prion-Krankheiten in der Vergangenheit mehrfach für unguete Überraschungen gesorgt, welche u.a. aufgrund der sehr langen Inkubationszeit erst spät erkannt wurden. Neue Übertragungswege wurden erst viele Jahre nach den ersten Übertragungen entdeckt, und weitere Übertragungen konnten dadurch erst (zu) spät gestoppt werden. Eine aufmerksame und kontinuierliche Überwachung dieser Krankheitsgruppe ist deshalb in allen Industrienationen notwendig und sinnvoll. (Dank der Überwachung der CJD in Grossbritannien wurde zum Beispiel die variante CJD entdeckt.) Die Überwachung soll besonderes Augenmerk auf neue Entwicklungen legen, welche sich in epidemiologischen, klinischen oder neuropathologischen Auffälligkeiten äussern können. Dies ist auch für die Schweiz wichtig, da auch hier Prionen vorkommen (BSE, Skrapie, klassische CJD).

Die Überwachung in der Schweiz obliegt dem Nationalen Referenzzentrum für humane Prion-Erkrankungen (NRPE), in Zusammenarbeit mit und im Auftrag des BAG. Seit 2003 führt das NRPE zusammen mit der Abteilung Neurologie des Universitäts-Spitals Zürich neben der Labordiagnostischen auch eine klinische Überwachung durch, wobei jeder Patient mit Verdacht auf eine der CJD-Formen in der Schweiz durch einen neurologisch geschulten Arzt vor Ort untersucht wird. Somit besteht die Überwachung in der Schweiz aus Beiträgen von drei Fachrichtungen: Neuropathologie, Klinik (Neurologie) und Epidemiologie. Die Zusammenarbeit zwischen diesen Disziplinen stellt den Grundstein für eine zuverlässige Überwachung der Prion-Krankheiten in der Schweiz.

Ressortforschung: Gewebestudie

Die Gewebestudie stellt einen Hauptpfeiler des Programms „Intensivierung der Prävention menschlicher Prion-Erkrankungen in der Schweiz“ dar. Die Fragestellung der Studie bezieht sich auf das Vorkommen von unerkannten Trägern der vCJD, ob und in welchem Ausmass sie in der Schweiz vorkommen. Dazu sollen 8'000 - 10'000 Gewebeproben von in der Schweiz lebenden Personen auf Prionen untersucht werden. Das Projekt wurde vom BAG finanziert, die Gesamtkosten betragen ca. CHF 2.2 Mio. Dieses weltweit einmalige Projekt ist qualitativ gut gestartet, das Studiendesign und die durchgeführten Tests haben sich bewährt. Es besteht allerdings quantitativ (Anzahl Proben) ein grosser Rückstand gegenüber dem Zeitplan. Bis Ende März 2006 sind ca. 2500 Proben eingegangen, davon ca. 1500 Proben von Tonsillektomien und ca. 1000 Autopsieproben. Der Probeneingang pro Zeiteinheit hat in den letzten Jahren langsam zugenommen, und befindet sich momentan auf einem Höchststand (Gesamteingang ca. 80 Proben pro Monat). Der Studienvertrag ist per Ende Mai 2006 abgelaufen.

Gemäss Offerte des Studienleiters (Prof. Aguzzi, NRPE) kann die Studie dank noch vorhandener Mittel ohne Kostenfolge für das BAG bis Ende Mai 2007 verlängert werden. Für eine darüber hinausgehende Verlängerung müssten neue Mittel generiert werden, falls die Studienfortführung nötig ist.

CJK-Verordnung

Die CJK-Verordnung regelt unter anderem die Sterilisationsbedingungen für chirurgische und medizinische Instrumente. In den Spitälern müssen alle Instrumente, in den Praxen diejenigen aus den Risikoeingriffen, bei 134° C während 18 Minuten sterilisiert werden. Die CJK-Verordnung wurde aufgrund der Bedrohung durch unerkannte vCJD-Träger erlassen, um die Weiterübertragung von Mensch zu Mensch zu verhindern.

Zum Zeitpunkt des Erlasses der Verordnung war die Bedrohungslage schwierig abzuschätzen. Mittlerweile hat sich gezeigt, dass auch in den Ländern, in welchen eine solche Verordnung nicht erlassen wurde, keine Fälle von vCJD-Übertragungen via chirurgische Instrumente festgestellt wurden. Auch in Grossbritannien wurden keine solchen Übertragungen dokumentiert. Allerdings kann das Risiko noch nicht abschliessend beurteilt werden, weil die vCJD eine lange Inkubationszeit hat.

Die folgenden drei Argumente sprechen dagegen, die CJK-Verordnung rückgängig zu machen:

- Der Aufwand resp. die Kosten in den Spitälern und in den Praxen war vor allem ein initialer Aufwand (Umstellung/Neukauf der Sterilisatoren). Der laufende Aufwand in den Spitälern dürfte gering sein. Am meisten ins Gewicht fällt wahrscheinlich die 5-10 Minuten längere reine Sterilisationszeit, was den Umlauf der Instrumente verlängert und somit zu einem Mehrbedarf an Instrumenten führen könnte. Dabei ist zu beachten, dass die Gesamtumlaufzeit für einen Sterilisationszyklus ca. 60-90 Minuten beträgt.

Häufig werden der CJK-Verordnung weitere Kostensteigerungen angelastet. Bei genauerem Hinsehen zeigt sich dann meist, dass diese Kostensteigerung im Bereich der Wieder-aufbereitung durch die Medizinprodukteverordnung und nicht durch die CJK-Verordnung verursacht wird.

- Die Sterilisation bei 134° C während 18 Minuten kann die Übertragung der klassischen CJD verhindern, oder zumindest das Risiko substanziell reduzieren, was für die betroffenen PatientInnen und ÄrztInnen von grossem (auch psychologischem) Nutzen ist.
- Die CJK-Verordnung hat als positiven Nebeneffekt die Qualität der Wiederaufbereitung generell zum Thema gemacht und verbessert. Dies kann auch Auswirkungen auf die Inaktivierung anderer Krankheitserreger haben.

Überführung des Programms

Das Bundesprogramm „Intensivierung der Prävention menschlicher Prion-Erkrankungen in der Schweiz“ läuft per Ende 2006 aus. Tabelle 2 listet die aktuellen Tätigkeiten auf, mit den entsprechenden Vorschlägen zu deren Weiterführung oder deren Änderung/Sistierung.

Tabelle 2: Aktuelle Tätigkeiten im Prion-Bereich, durch das BAG ausgeführt oder finanziert.

Tätigkeit	Seit	Vorschlag für Weiterführung	Begründung des Vorschlages
Überwachung BAG und Themenbetreuung	1987	Weiterführen	Grundlage der Überwachung
Überwachung Referenzzentrum (Neuropathologie)	1996	Weiterführen	Grundlage der Überwachung
TSE-Plattform	2001	Weiterführen auf tieferem Level	Wird von externen Partnern begrüsst
Swiss NOSO CJD Task Force	2001	Publikation der erstellten Empfehlungen (2006)	Empfehlungen sind weitgehend erstellt
Klinischer Arm des Referenzzentrums	2003	Weiterführen (Teilfinanzierung durch BAG)	Erlaubt umfassende Überwachung Geringe Kosten
Gewebebankstudie	2003	Weiterführen bis Mitte 2007 Neuer Vertrag ab 2007 falls finanzierbar	Weiterführung bis Mitte 2007 ohne Kostenfolgen Abbruch der laufenden Studie ist unökonomisch und wissenschaftlich fragwürdig
Strain typing Projekt	2004	Beenden (Auswertung)	Ohne Kostenfolgen für BAG

Evaluation des Programms

Ziele der Evaluation

Das Ermessen der Verhältnismässigkeit von Massnahmen nach dem Vorsorgeprinzip stellt eine der grössten Herausforderungen der öffentlichen Gesundheitsvorsorge (Public Health) dar. Besonders bei CJD/BSE-Krise stand diese Frage jahrelang auf verschiedenste Weisen im Vordergrund. Das Abwägen zwischen der Risikoreduktion und den Kosten der Massnahmen wird zusätzlich erschwert, wenn die Grösse des Risikos schlecht abgeschätzt werden kann. Viele der Entscheide im Prion-Bereich mussten aufgrund grosser (wissenschaftlicher) Unsicherheit über das Ausmass der Bedrohungslage gefällt werden. Gerade im Bereich der übertragbaren Krankheiten besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass das BAG auch in Zukunft mit solchen Fragestellungen konfrontiert sein wird. Deshalb kann das BAG bei einer Evaluation des Prion-Programmes wichtige Erkenntnisse zu neuen Herausforderungen sammeln. Die Evaluationsziele werden wie folgt ausformuliert:

Ziel 1:

Erkenntnisse für den künftigen Umgang mit neuen Bedrohungen und mit epidemiologisch schlecht abschätzbaren Risiken im Hinblick auf ergriffene Massnahmen:

- **Verordnungen und Empfehlungen**
- **Ressortforschung**
- **Partner und Kommunikation**

Ziel 2:

Identifizierung von Umsetzungsproblemen bei einzelnen Massnahmen und Lehren daraus.

Konklusion

Abschluss des Programmss und Evaluation (2007)

Das 4-Mio Programm des Bundes zu den Prion-Krankheiten muss abgeschlossen und in die Grundleistung der Überwachung überführt werden. Das Programm wird evaluiert. Ein Abschlussbericht wird erstellt.

Referenzen

Baxter RL et al. Quantitative analysis of residual protein contamination on reprocessed surgical instruments. J Hosp Infect. 2006 Aug;63(4):439-44.

Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, Regli F, Rabinowicz T, Gajdusek DC et al. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. Lancet 1977;1(8009):478-9.

Croes EA, Roks G, Jansen GH, Nijssen PC, van Duijn CM. Creutzfeldt-Jakob disease 38 years after diagnostic use of human growth hormone. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2002;72(6):792-3.

Hörnlimann B, Riesner D, Kretzschmar H (Hrsg.): Prionen und Prionkrankheiten. DE GRUYTER-Verlag. 2001.

Huillard dJ, Costagliola D, Maccario J, Billette d, V, Brandel JP, Deslys JP et al. Incubation period of Creutzfeldt-Jakob disease in human growth hormone recipients in France. Neurology 1999;53(6):1197-201.

Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. Lancet 2004;363(9407):417-21.

Will RG. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. Br.Med.Bull. 2003;66:255-65.

Will RG, Matthews WB. Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. J.Neurol Neurosurg Psychiatry 1982;45(3):235-8.