

Die variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK)

Epidemiologie und Schutzmaßnahmen gegen eine Übertragung von Mensch zu Mensch

Hintergrund

Die variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) wurde erstmals 1995 im Vereinigten Königreich beobachtet und im Jahr 1996 als neue Form einer transmissiblen spongiformen Enzephalopathie (TSE) bei Menschen beschrieben [1, 2]. Es handelt sich dabei um eine neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, die bisher nicht kausal behandelt werden kann und stets tödlich verläuft.

Ursächlich für vCJK ist ein unkonventionelles übertragbares Agens, das der Erregerklasse der Prionen zugerechnet wird. Daher werden transmissible spongiforme Enzephalopathien häufig auch als Prionkrankheiten bezeichnet. Nach dem aktuellen Stand der Forschung sind Prionen infektiöse Eiweißpartikel, die hauptsächlich – wenn nicht ausschließlich – aus einer fehlgefalteten und pathologisch aggregierten Isoform des wirtseigenen Prionproteins (PrP) bestehen [3]. Das zelluläre Prionprotein wird als PrP^C und seine krankheitsassoziierte Isoform als PrP^{Sc} [3] oder PrP^{TSE} [4] bezeichnet. Die Replikation von Prionen erfolgt mutmaßlich durch „keiminduzierte Polymerisation“ des Prionproteins (■ **Abb. 1**).

Weltweit wurden bisher insgesamt 219 vCJK-Fälle aus sieben europäischen und vier außereuropäischen Ländern gemeldet, davon 172 aus dem Vereinigten Königreich und 25 aus Frankreich [5]. Für die Mehrzahl dieser Fälle und die initiale Entstehung der vCJK sind nach Maßgabe des heutigen Kenntnisstandes zoonotische Infektionen mit Erregern der

bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) aus dem Rind verantwortlich [1, 2, 6, 7]. Nach Abschätzungen sind allein im Vereinigten Königreich, das zuerst – und mit über 180.000 klinisch erkrankten [8] beziehungsweise zirka 900.000 infizierten Tieren [9] auch am weitest stärksten – von der BSE-Epidemie betroffen war, mehr als 700.000 infizierte Rinder in die menschliche Nahrungskette gelangt [9]. Als Vehikel für die Erregerübertragung auf Menschen kommen unter anderem Risikomaterialien wie Hirn und Rückenmark sowie Separatorenfleisch aus der Verarbeitung von Wirbelsäulen in Betracht.

Gegen die BSE und ihre Übertragung auf den Menschen sind umfangreiche Vorsorge- und Schutzmaßnahmen ergriffen worden [7, 10]. Dies hat zu einem starken Rückgang der BSE-Fallzahlen geführt, und das von BSE ausgehende Infektionsrisiko für Menschen erscheint nach Unterbrechung der Infektionsketten zwischen Rindern beziehungsweise vom Rind auf Menschen inzwischen als sehr gering. Ungeachtet dessen ist es gegenwärtig weiterhin nicht möglich, sicher vorherzusagen, wie viele bereits mit BSE infizierte Menschen noch an vCJK erkranken werden.

Unsicherheit besteht, nicht zuletzt wegen der unbekanntem Zahl asymptomatischer Träger, auch im Hinblick auf das mögliche Risiko sekundärer Übertragungen der vCJK zwischen Menschen – etwa über Blut und Blutprodukte, Organe und Gewebe oder über kontaminierte chirurgische Instrumente und Medizinprodukte. Bisher wurden aus dem Vereinigten Königreich vier Fälle einer wahr-

scheinlichen vCJK-Übertragung durch Blut in Transfusionsempfänger [11, 12, 13, 14] und ein Fall einer mutmaßlichen Infektion durch ein Plasmapräparat berichtet [15, 16].

Obwohl die vCJK bisher nur in relativ geringen Fallzahlen aufgetreten ist, stellt sie aufgrund spezifischer Besonderheiten und Risikomerkmale komplexe Herausforderungen an das Gesundheits- und insbesondere Blutspendewesen. Vor diesem Hintergrund beleuchtet der folgende Beitrag die epidemiologische Situation bei der vCJK sowie deren Überwachung, Gefährdungsabschätzung und Risikomanagement.

Surveillance menschlicher Prionkrankheiten

Nach dem Auftreten der BSE unterliegen im Vereinigten Königreich seit 1990 auch die menschlichen Prionkrankheiten einer systematischen epidemiologischen Überwachung, um eventuelle Veränderungen ihres Vorkommens und ihrer Erscheinungsformen möglichst frühzeitig erkennen zu können [1]. 1993 wurde ein internationales CJK-Überwachungsprogramm („EUROCJD“, teilnehmende Länder: Australien, Deutschland, Italien, Kanada, Frankreich, Niederlande, Österreich, Schweiz, Slowakei, Spanien, Vereinigtes Königreich) initiiert, das 1998 auf weitere Länder (Belgien, Dänemark, Finnland, Griechenland, Island, Israel, Irland, Norwegen und Portugal) ausgedehnt wurde („NEUROCID“) (<http://www.eurocjd.ed.ac.uk>). EUROCJD and NEUROCID

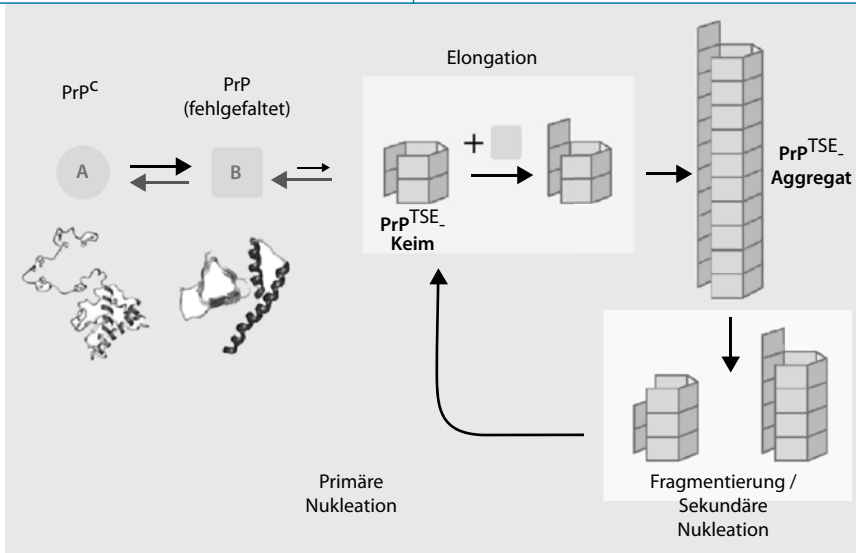


Abb. 1 ▲ Postulierter Mechanismus der Prion-Replikation durch keiminduzierte Polymerisation des Prionproteins. Das Prionprotein (PrP) kann verschiedene Raumstrukturen einnehmen. Normales Prionprotein (PrP^C) hat einen relativ großen Anteil an α-Helix-Struktur, steht aber in einem Konversionsgleichgewicht mit PrP-Konformationen, die stark erhöhte Anteile von β-Faltblättern aufweisen [61]. β-Faltblattreiche PrP-Monomere können sich potenziell zu größeren intermolekularen β-Faltblattstrukturen zusammenlagern (primäre Nukleation). Entstehen solche PrP-Aggregate spontan (wie zum Beispiel mutmaßlich bei sporadischen Formen menschlicher TSE) oder erblich bedingt (etwa infolge von Mutationen im humanen Prionprotein-Gen) beziehungsweise werden sie von außen in den Körper eingebracht (Infektion), wirken sie wie Keime für die weitere, nunmehr relativ schnell ablaufende Anlagerung von β-faltblattreichen PrP-Monomeren (Elongation). Bei Erreichen einer kritischen Größe fragmentieren die „gewachsenen“ PrP-Aggregate und bilden neue Tochterkeime (sekundäre Nukleation). Die Strukturen von PrP^C und fehlgefaltetem PrP wurden reproduziert aus: [61]

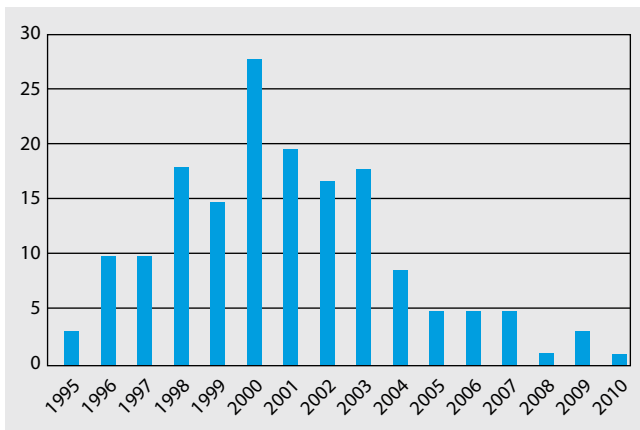


Abb. 2 ◀ Todesfälle aufgrund bestätigter oder wahrscheinlicher vCJK im Vereinigten Königreich. Quelle: National CJD Surveillance Unit (Stand: Februar 2010 [21])

werden ebenso wie die CJK-Überwachung im Vereinigten Königreich von der National CJD Surveillance Unit in Edinburgh koordiniert. Auch in anderen Ländern, wie etwa den USA und Japan, erfolgt in unterschiedlicher Form seit längerem eine systematische Überwachung humaner TSE.

In Deutschland sind der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an humaner spongiformer Enzephalopathie (außer familiär-hereditärer Formen) nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) dem zuständigen Gesundheits-

amt zu melden. Das Robert Koch-Institut (RKI) überwacht auf Grundlage der übermittelten Meldungen aus den Gesundheitsämtern die Erkrankungssituation. Daneben erfolgt durch das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für die Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien an der Neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Göttingen und am Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung der Ludwig-Maximilians-Universität München eine aktive Fallfassung. Die CJD Surveillance Unit Göttingen untersucht Verdachtsfäl-

le der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) und anderer humaner Prionkrankheiten im Hinblick auf klinische und laborchemische Parameter der betreffenden Patienten. Sie kontaktiert bundesweit regelmäßig neurologische und psychiatrische Kliniken mit der Bitte um die Meldung von TSE-Verdachtsfällen. Anhand der erhobenen klinisch-laborchemischen Befunde (und gegebenenfalls unter Einbeziehung bildgebender Verfahren) wird schließlich beurteilt, ob es sich bei einem Verdachtsfall um eine mögliche oder wahrscheinliche Prionkrankheit oder um eine andere (das heißt nicht TSE-assoziierte) Erkrankung handelt. Die neuropathologische Untersuchung von Verdachtsfällen wird am Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung in München anhand von biopsischen oder autopsischen Gewebeproben durchgeführt. Ergänzend dazu erfolgen gegebenenfalls der biochemische Nachweis des pathologischen Prionproteins PrP^{TSE} und Untersuchungen zur Genetik des Prionproteins. Auf Grundlage der resultierenden labor diagnostischen Befunde erfolgt dann gegebenenfalls die Bestätigung eines Verdachtsfalls als definitive TSE. Identifizierte Verdachts- oder bestätigte Fälle (Falldefinition siehe: [17]) werden zum Teil einer weitergehenden Fein- beziehungsweise Subtypisierung unterzogen, um unter anderem untypische Krankheitsbilder abzuklären oder das eventuelle Auftreten neuer Formen menschlicher Prionkrankheiten zu erkennen.

Epidemiologische Situation bei vCJK

Die vCJK wurde erstmals 1995 im Vereinigten Königreich diagnostiziert. Sie unterscheidet sich mit ihrer distinkten Ätiologie, Pathophysiologie und Symptomatik klar von der klassischen CJK und stellt eine neuartige, eigenständige Erkrankung innerhalb des Formenkreises der TSE dar [1, 2, 6, 7]. Die Krankheit betrifft vorwiegend jüngere Menschen und führt in der Regel innerhalb von zwei Jahren nach Ausbruch zum Tode. Der Median des Alters bei Erkrankung liegt bei 26 Jahren, derjenige des Sterbealters bei 28 Jahren. Der jüngste Patient war bei Krankheitsbeginn zwölf Jahre alt, der älteste 74 Jah-

re (die entsprechenden Sterbealter betragen 14 beziehungsweise 75 Jahre [18, 19]. Die Ursache für das gehäufte Vorkommen der vCJK in relativ jungen Patienten ist unbekannt, doch der anhaltend relativ konstante Median des Erkrankungsalters sowie mathematische Modellabschätzungen weisen auf eine altersabhängige BSE-Exposition oder -Suszeptibilität vor allem von Teenagern oder jungen Erwachsenen hin.

Vorkommen der vCJK im Vereinigten Königreich und anderen Ländern

Weltweit wurden bisher insgesamt 219 Fälle, in denen Menschen an vCJK erkrankt oder verstorben sind, gemeldet: neben 172 Fällen aus dem Vereinigten Königreich, 25 weitere Fälle aus Frankreich, fünf aus Spanien, vier aus Irland, je drei aus den USA und den Niederlanden, je zwei aus Portugal und Italien sowie je ein Fall aus Kanada, Saudi-Arabien und Japan [5]. Aus Deutschland ist bisher kein vCJK-Fall bekannt. Bei je zwei Fällen aus Irland und den USA sowie bei den beiden Fällen aus Kanada und Japan wird eine BSE-Exposition der betroffenen Patienten im Vereinigten Königreich in den 1980er- oder frühen 1990er-Jahren angenommen. Der dritte Patient aus den USA soll sich als Kind in Saudi-Arabien infiziert haben [20].

Im Vereinigten Königreich wurde eine weiträumige Verteilung der vCJK-Fälle beobachtet mit einem statistisch signifikant höheren Vorkommen im Norden als im Süden des Landes. Bis auf einen Cluster von fünf Fällen in Leicestershire konnte jedoch kein geografischer Zusammenhang zwischen weiteren vCJK-Fällen gefunden werden [18].

In **Abb. 2** ist die Anzahl der jährlichen Todesfälle aufgrund varianter CJK im Vereinigten Königreich seit 1995 wiedergegeben. Die Anzahl der Todesfälle pro Jahr erreichte im Jahr 2000 ihren höchsten Wert mit 28 Fällen und hat danach tendenziell kontinuierlich abgenommen. In den Jahren 2008 und 2009 wurden noch ein Todesfall beziehungsweise drei Todesfälle aufgrund von vCJD beobachtet [21].

Bundesgesundheitsbl 2010 · 53:597–605 DOI 10.1007/s00103-010-1070-7
© Springer-Verlag 2010

M. Beekes

Die variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK). Epidemiologie und Schutzmaßnahmen gegen eine Übertragung von Mensch zu Mensch

Zusammenfassung

Die variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) geht als zuvor unbekannte Prionkrankheit des Menschen auf zoonotische Übertragungen von Erregern der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) aus dem Rind zurück. Sie trat erstmals 1995/96 im Vereinigten Königreich auf. Bis heute wurden weltweit insgesamt 219 vCJK-Fälle aus sieben europäischen und vier außereuropäischen Ländern gemeldet. Die genaue Prävalenz beziehungsweise präklinischer vCJK-Infektionen ist unklar. Ungeachtet der wirksamen Bekämpfung von BSE und der erfolgreichen Unterbrechung zoonotischer Übertragungswege besteht nunmehr ein theoretisches Risiko für sekundäre Übertragungen der vCJK zwischen Menschen, beispielsweise über Blut und Blutprodukte, Organe und Gewebe oder

über kontaminierte chirurgische Instrumente und Medizinprodukte. Eine wahrscheinliche vCJK-Übertragung durch Blut wurde bisher in vier Fällen berichtet, in einem weiteren Fall ist die Krankheit mutmaßlich durch ein Plasmapräparat übertragen worden. Der vorliegende Beitrag gibt einen Überblick über die epidemiologische Situation bei der vCJK und beleuchtet die Überwachung, Gefährdungsabschätzung sowie das Risikomanagement dieser neuartigen, BSE-assoziierten Prionkrankheit des Menschen.

Schlüsselwörter

Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) · Prionen · Epidemiologie · Übertragung · Prävention/Prophylaxe

Variant Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD): Epidemiology and prevention of secondary transmission from human to human

Abstract

In the wake of the bovine spongiform encephalopathy (BSE) epidemic, variant Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD) has emerged as a previously unknown prion disease of humans. The initial occurrence of vCJD was observed in 1995/1996, and, so far, a total of 219 vCJD cases have been reported worldwide from seven European and four non-European countries. Of these, 172 cases were observed in the United Kingdom. The exact prevalence of sub- or pre-clinical vCJD infections is unclear. Despite effective measures that have been implemented against both BSE in ruminants and its transmission to humans, there is now a theoretical risk of secondary vCJD transmissions from human to human, for example via blood and

blood products, organs and tissues, or contaminated surgical instruments and medical devices. Four cases of probable vCJD transmissions via blood have been described, as well as one case of secondary infection via a plasma product. This article provides an overview of the surveillance and epidemiology of vCJD and outlines public health strategies for the risk assessment and risk management of this novel BSE-associated prion disease in humans.

Keywords

Variant Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD) · Prions · Epidemiology · Transmission · Prevention/prophylaxis

Polymorphismus am Kodon 129 des Prionproteingens (*PRNP*)

Die CJD Surveillance Unit in Edinburgh weist in ihrem Bericht 2008 allerdings darauf hin, dass es zukünftig möglicherweise wieder zu einem Anstieg der Fallzahlen kommen kann, etwa bei Personen mit anderen PrP-Genotypen [18]. Bis zum Dezember 2009 wiesen alle an vCJK erkrankten Patienten, von denen genetische Daten verfügbar waren, einen bestimmten Polymorphismus am Kodon 129 des Prionproteingens (*PRNP*) auf, nämlich den Genotyp Methionin/Methionin (M/M). Dieser Genotyp kommt bei 39% der Normalbevölkerung des Vereinigten Königreiches vor, während 50% der Bevölkerung am *PRNP*-Kodon 129 den Genotyp Methionin/Valin (M/V) und 11% den Genotyp Valin/Valin (V/V) tragen. Mutmaßlich beeinflusst der Polymorphismus am *PRNP*-Kodon 129 die Suszeptibilität für vCJK-Infektionen und/oder die Inkubationszeit bis zur klinischen Manifestation der Krankheit [2, 22]. Kürzlich wurde nun erstmals ein Fall von klinisch manifester vCJK bei einem Patienten mit M/V-heterozygotem *PRNP*-Kodon 129 berichtet [23]. Die Frage, ob und gegebenenfalls wie viele Fälle von vCJK zukünftig bei Menschen mit diesem oder einem V/V-homozygoten Genotyp am *PRNP*-Kodon 129 auftreten, ist gegenwärtig ebenso wenig sicher zu beantworten wie die Frage, ob beziehungsweise wie konsistent diese dem klinisch-pathologischen Bild der bisherigen Fälle entsprechen würden. Dass vCJK-Infektionen auch bei Menschen mit der genetischen Konstellation V/V am *PRNP*-Kodon 129 vorkommen können, legt ein Survey zur Prävalenz asymptomatischer vCJK-Träger aus dem Jahr 2004 nahe: Bei der Untersuchung von 11.109 archivierten Appendixproben wurde in Präparaten aus drei klinisch unauffälligen Spendern eine abnormale Akkumulation von Prionprotein in lymphoiden Follikeln gefunden [24]. Zwei dieser Spender waren homozygot für Valin am *PRNP*-Kodon 129, was als Hinweis für eine vCJK-Suszeptibilität auch dieses Genotyps gewertet wurde [25].

Sekundäre vCJK-Infektionen

Zusätzliche Unsicherheit über die zukünftige epidemiologische Entwicklung resul-

tiert nicht nur aus der Ungewissheit über die Anzahl an prä- beziehungsweise subklinischen vCJK-Infektionen, sondern auch aus der Möglichkeit einer sekundären Erregerübertragung zwischen Menschen. Bisher wurden aus dem Vereinigten Königreich vier Fälle einer sekundären Infektion durch Blut und ein mutmaßlicher Fall einer sekundären Übertragung durch ein Plasmaprodukt berichtet. Drei der betroffenen Transfusionsempfänger sind an vCJK erkrankt [12, 13, 14], in den beiden anderen Fällen sind der Empfänger der Transfusion [11] beziehungsweise des Plasmaproduktes (eines Faktor VIII-Konzentrates) [15, 16] ohne vCJK-Symptome an einer anderen Ursache verstorben.

Risikoparameter für die vCJK-Übertragung von Mensch zu Mensch

Wichtige Risikoparameter für eine Übertragung von vCJK zwischen Menschen sind die Infektionskraft und Dosis des Erregers, die Inkubationszeit und das Zeitfenster, in dem asymptomatische Träger die Infektion weitergeben können, die möglichen Arten und Wege einer Erregerübertragung sowie die Prävalenz präbeziehungsweise subklinisch infizierter Träger.

Das vCJK-Agens

BSE beim Rind und vCJK beim Menschen werden vom gleichen, zuvor nicht beobachteten TSE-Erregerstamm, dem BSE-/vCJK-Agens verursacht [6, 7]. Dieses Agens hat allein in der Rinderpopulation des Vereinigten Königreiches eine BSE-Epidemie mit insgesamt mehr als 180.000 Fällen klinisch erkrankter Tiere ausgelöst, und das, obwohl es vermutlich vorwiegend über eine sehr ineffiziente Infektionsroute, nämlich peroral weitergegeben wurde. Das Ausbreitungspotenzial dieses neuen Prionstammes wird durch seinen Übergang vom Rind auf den Menschen unterstrichen, bei dem das Agens eine prinzipiell schützende Speziesbarriere (die bei sekundären Transmissionen nicht mehr zum Tragen kommt) offenbar ebenfalls per os überwinden konnte. Demgemäß ist die Übertragung von

vCJK-Erregern zwischen Menschen ersichtlich mit einem Infektionsrisiko für den Empfänger verbunden [6].

Erregerverteilung im Körper

In Patienten mit klinisch manifester vCJK finden sich die höchsten Infektiositätstitel beziehungsweise Konzentrationen an PrP^{TSE}, dem biochemischen Marker für das infektiöse Agens, im Hirn, Rückenmark und Auge. Weniger konsistent und in geringeren Mengen weisen Tonsillen- und Milzgewebe sowie anderen Komponenten des lymphatischen Systems (Lymphknoten, Thymus, darmassoziiertes lymphatisches Gewebe) Infektiosität und PrP^{TSE} auf [4]. Daneben konnte PrP^{TSE} auch in Teilen des peripheren Nervensystems, in Nebennieren und im Rektum nachgewiesen werden [26] sowie in der Skelettmuskulatur [4] und in weiteren Organen beziehungsweise Geweben (Leber, Pankreas, Niere, Uterus und Haut) [27]. Auch Blut kann, wie schon ausgeführt, kritische Dosen an vCJK-Erregern enthalten und die Krankheit übertragen.

Inkubationszeit und Ansteckungsfähigkeit

In welchem Zeitfenster können Erreger von infizierten Trägern weitergegeben werden? Eine abschließende Antwort auf diese Frage kann noch nicht gegeben werden, da unter anderem die mittlere Inkubationszeit von vCJK unbekannt ist. Grundsätzlich hängt die Inkubationszeit bei Prioninfektionen von verschiedenen Faktoren wie dem Erregerstamm, der Wirtsart, dem Weg der Erregeraufnahme, dem PrP-Genotyp und der Erregerdosis ab. In Analogie zur kürzesten beobachteten Inkubationszeit bei iatrogener CJD nach peripherer Infektion wird für primäre BSE-Infektionen von Menschen eine Inkubationszeit von mindestens 4,5 Jahren angenommen [2]. Mutmaßlich dürfte die Inkubationszeit aber länger sein, da primäre vCJK-Infektionen anders als die iatrogene CJK über eine Speziesgrenze hinweg erfolgen. Mathematische Modellabschätzungen kamen unter bestimmten, notwendigerweise zum Teil ungesicherten Annahmen, zu dem Schluss, dass die mittlere Inkubationszeit bei Trägern mit dem

Genotyp M/M am *PRNP*-Kodon 129 bei primären vCJK-Infektionen zirka 15 Jahre beträgt [28, 29]. In drei Fällen einer sekundären Übertragung durch Transfusion nicht-leukodepletierter Erythrozyten lagen die Inkubationszeiten, das heißt die Zeiträume zwischen der Transfusion und dem Auftreten von vCJK-Symptomen, bei den erkrankten Transfusionsempfängern, die alle M/M homozygot am *PRNP*-Kodon 129 waren, bei sechs bis 8,5 Jahren [12, 13, 14]. Wie bereits oben ausgeführt, geht dieser Genotyp – verglichen mit dem M/V- beziehungsweise V/V-Genotyp – offenbar mit einer höheren Suszeptibilität und/oder kürzeren Inkubationszeit für vCJK-Infektionen einher.

Verschiedene Befunde zeigen, dass eine Erregerweitergabe durch infizierte Träger grundsätzlich offenbar bereits Monate bis Jahre vor dem Auftreten von Symptomen möglich ist. So konnte in archivierten Appendixproben, die acht beziehungsweise 24 Monate vor dem Auftreten einer klinisch manifesten vCJK aus zwei Patienten entnommen wurden, PrP^{TSE} nachgewiesen werden [30, 31]. Außerdem wurde vCJK in vier Fällen offenbar durch Blut und in einem weiteren Fall möglicherweise durch Plasma übertragen, das 17 Monate bis 3,5 Jahre (Blut) [11, 12, 13, 14] beziehungsweise sechs Monate (Plasma) vor der Erkrankung der Spender gesammelt worden war [15].

Routen der Erregerweitergabe

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass vCJK bei üblichen sozialen oder pflegerischen Kontakten oder über die Luft übertragen werden kann. Vielmehr muss der Erreger iatrogen oder akzidentiell in den Empfänger eingebracht werden. Ob sich im Empfänger anschließend tatsächlich eine Infektion etabliert und nach welcher Zeit diese zur Entwicklung einer klinischen vCJK führt, hängt unter anderem außer von der übertragenen Erregermenge auch von der Expositionsroute ab. Der effizienteste Übertragungsweg für Prionen ist die intrazerebrale Inokulation. Nach Befunden aus Tiermodellen ist die intravenöse, intraperitoneale, subkutane oder perorale Erregereinbringung im Vergleich dazu zirka 10^1 -, 10^2 -, 10^4 - bzw. 10^5 -fach weniger effektiv [6, 7].

Prävalenz sub- oder präklinischer vCJK-Infektionen

Um die Prävalenz klinisch unauffälliger vCJK-infizierter Träger im Vereinigten Königreich als weiteren Risikoparameter genauer abschätzen zu können, wurden in einem umfangreichen anonymisierten Survey 11.109 Appendixproben aus routinemäßig durchgeführten Appendektomien auf pathologische Ablagerungen des Prionproteins untersucht [24, 32]. Diesem Vorgehen liegt die Erfahrung zugrunde, dass bei allen untersuchten Fällen einer klinisch manifesten vCJK eine ausgeprägte abnormale PrP-Akkumulation in lymphoretikulärem Gewebe vorlag. Bei der Untersuchung der Appendixproben, die im Zeitraum von 1995 bis 2000 gesammelt worden waren, fand sich für drei Spender aus der Geburtskohorte 1961–1985 eine abnormale Ablagerung von Prionprotein. Falls die nachgewiesene abnormale PrP-Akkumulation in diesen Fällen ein zuverlässiger Indikator für das Vorliegen einer prä- oder subklinischen vCJK-Infektion ist, hätte die vCJK-Prävalenz in der Bevölkerung des Vereinigten Königreichs nach Berechnungen der Studienautoren zwischen 1995 und 2000 bei 237 Infektionen pro 1 Million Einwohner (95%-Konfidenzintervall: 49–692 pro 1 Million) gelegen. Schätzt man aus den Studienergebnissen die Häufigkeit prä-/subklinischer vCJK-Infektionen in der Altersgruppe der 10- bis 30-Jährigen (die zirka 83% der Stichprobe ausmachten) ab, wäre zu erwarten, dass in dieser Gruppe 3808 Personen (95%-Konfidenzintervall: 785–11.128) vCJK inkubierten. Eine weitere Untersuchung von bisher 63.007 Tonsillenproben (aus elektiven, in England und Schottland während des Zeitraums von Januar 2004 bis September 2008 durchgeführten Tonsillektomien) ergab jedoch keine bestätigten positiven Befunde [33]. Bei der Interpretation dieser Studienergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit beziehungsweise der Zeitpunkt des Befalls von Appendix- beziehungsweise Tonsillengewebe im sub- oder präklinischen Stadium einer vCJK-Infektion für unterschiedliche Infektionsrouten und *PRNP*-Kodon-129-Polymorphismen, wie auch die Sensitivität der verwendeten Tests für den Nachweis solcher asympto-

matischer Infektionen, unklar sind. Bemerkenswerterweise fanden sich bei allen bisher berichteten Fällen prä- oder subklinischer vCJK-Infektionen abnormale PrP-Ablagerungen im Appendix oder in der Milz (■ **Tab. 1**), nicht jedoch durchgehend in der Tonsille. Im Februar 2008 hat das Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC) eine Stellungnahme zu den augenscheinlich kontrastierenden (wenn auch innerhalb der Konfidenzintervalle formal noch konsistenten) Ergebnissen der Appendix- beziehungsweise Tonsillenstudie abgegeben. Demnach sieht das SEAC die Ergebnisse der Appendixuntersuchung von Hilton et al. [24] als gegenwärtig robustesten Indikator für die vCJK-Prävalenz an [32, 34].

Modellbasierte Risikoabschätzungen

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Modellabschätzungen zum Risiko sekundärer Übertragungen von vCJK durch Blut und Blutprodukte oder Operationen publiziert. Dabei gelangten Clarke et al. [35] zu der Schlussfolgerung, dass ein epidemisches Auftreten von vCJK infolge der Krankheitsübertragung durch Blut zwar möglich, aber nach Maßgabe verschiedener Annahmen unwahrscheinlich sei. Dietz et al. [36] schlossen auf Grundlage ihrer Modellbetrachtung, dass eine Infektionskrankheit wie vCJK, die alimentär in die Bevölkerung eingetragen wurde, allein durch Bluttransfusionen nicht endemisch werden könnte. Mit Blick auf chirurgische Instrumente stellten die Häufigkeit der Wiederverwendung, die Infektiosität anhaftender Kontaminationen sowie die Wirksamkeit der Reinigung noch erhebliche Unsicherheitsfaktoren für eine detailliertere Risikomodellierung dar [37].

Maßnahmen zur Vermeidung der vCJK-Übertragung von Mensch zu Mensch

Aufgrund der relativ frühen und weiträumigen Verteilung des vCJK-Erregers im Körper klinisch unauffälliger Träger besteht ein potenzielles Risiko, dieses infektiöse Agens bei ärztlichen Maßnahmen durch Blut- und Blutprodukte, Trans-

Tab. 1 Weltweit berichtete vCJK-Fälle und fallassoziierte Genotypen am PRNP-Kodon 129

Fallkategorie	Fälle		Davon am PRNP-Kodon 129 genotypisiert als:					
			M/M	M/V	V/V			
Klinisch manifeste vCJK								
Bestätigte oder wahrscheinliche vCJK ^a	219	[5, 21]	147	[19]	1	[23]	–	
– Davon mutmaßlich infolge einer Übertragung durch Blut ^b	3	[12, 13, 14]	3	[12, 13, 14]				
Prä- oder subklinische vCJK-Infektion								
Abnormale PrP-Ablagerung in der Milz	2	[11, 15, 16]	–		2	[11, 16]	–	
– Davon mutmaßlich infolge einer Übertragung durch Blut ^b	1	[11]			1	[11]		
– Davon mutmaßlich infolge einer Übertragung durch Plasmaprodukt ^c	1	[15, 16]			1	[16]		
Abnormale PrP-Ablagerung im Appendix	4	[24, 30, 31]	–		–		2	[25]

^aFalldefinition: [17]; ^bTransfusion von nicht-leukozytendepletierten Erythrozyten; ^cFaktor-VIII-Konzentrat (BPL 8Y); – Nicht berichtet; M/M Genotyp Methionin/Methionin; M/V Genotyp Methionin/Valin; V/V Genotyp Valin/Valin.

plantate, Arzneimittel oder andere Materialien menschlichen Ursprungs sowie durch chirurgische (oder zahnärztliche) Instrumente und Medizinprodukte zu übertragen. Des Weiteren kann ein hypothetisches Infektionsrisiko im Rahmen beruflicher Tätigkeiten etwa in Krankenhaus und Praxis, Forschungslaboratorien, der Anatomie, Pathologie und Rechtsmedizin sowie im Bestattungswesen bestehen. Entsprechend wurden auf internationaler und nationaler Ebene zum Teil umfangreiche Empfehlungen und Richtlinien zur Prävention akzidentieller und iatrogenen Übertragungen der vCJK erarbeitet [38, 39]. Es versteht sich, dass die empfohlenen Sicherheitsmaßnahmen nicht statischer Natur sind, sondern mit fortschreitenden wissenschaftlichen Erkenntnissen oder einer Veränderung von Rahmenbedingungen aktualisiert und der jeweiligen neuen Situation angepasst werden müssen. Dabei ist stets sorgfältig zu prüfen, inwieweit Schutzmaßnahmen gegen vCJK zu Problemen in anderen Bereichen des Gesundheitswesens führen können und der erwartete Nutzen mögliche oder vorhersagbare nachteilige Auswirkungen und Kosten rechtfertigt. Hierzu leistet die TSE-Forschung als Grundlage für eine evidenzbasierte Entscheidungsfindung einen wichtigen Beitrag.

Im Folgenden werden Grundprinzipien und zentrale Bausteine der prophy-

laktischen Maßnahmen gegen iatrogene Übertragungen der vCJK durch chirurgische Instrumente und Medizinprodukte sowie in der Transplantations- und Transfusionsmedizin genauer vorgestellt. Diese Darstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitergehende Einzelheiten sind der angegebenen Literatur und zusätzlichen Informationsquellen (etwa im Internet) zu entnehmen.

Chirurgische Instrumente und Medizinprodukte

Aufgrund ihrer ungewöhnlichen Toleranz gegenüber konventionellen Inaktivierungs- und Reinigungsverfahren stellen Prionen, und somit auch vCJK-Erreger, eine besondere Herausforderung für die Aufbereitung von chirurgischen Instrumenten und Medizinprodukten dar [40, 41]. Die Präventivmaßnahmen zur diesbezüglichen Risikominimierung beruhen unter anderem auf einer Risikostratifikation von Patienten, Geweben/Organen und der Art medizinischer Intervention. Sie umfassen differenzierte Leitlinien zum Risikomanagement und konkrete, je nach Risiko abgestufte Anleitungen zur Dekontamination und Aufbereitung chirurgischer Instrumente und Medizinprodukte. Für das Vereinigte Königreich sind in diesem Zusammenhang insbesondere die „Guidance from the ACDP TSE

Working Group“ (Fokus: Patienten mit erkennbarem vCJK-Risiko) [42] und die Leitlinie „Patient safety and reduction of risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob diseases (CJD) via interventional procedures“ (Fokus: Allgemeinbevölkerung) [43] sowie der Bericht 2006 des Engineering & Science Advisory Committee „The decontamination of surgical instruments with special attention to the removal of proteins and inactivation of any contaminating human prions“ [44] zu nennen.

In Deutschland (wo bisher kein vCJK-Fall aufgetreten ist) hat die „Task Force vCJK“ im Jahr 2002 vorsorglich Empfehlungen zur Minimierung des Risikos einer Übertragung der vCJK durch chirurgische Instrumente und Medizinprodukte herausgegeben [45]. Darin wurden frühere Richtlinien zur „Desinfektion und Sterilisation von chirurgischen Instrumenten bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen“ [46] und zur „Krankenversorgung und Instrumentensterilisation bei CJK-Patienten und CJK-Verdachtsfällen“ [47] dahingehend verschärft, dass Instrumente und Medizinprodukte, die an Patienten mit einem erkennbaren Risiko für vCJK (klinischer Verdacht auf wahrscheinliche beziehungsweise mögliche vCJK) angewandt wurden, soweit praktikabel grundsätzlich sicher zu entsorgen sind. Bei unklarer neurologischer Diagnose sollen Instrumente und Medizinprodukte zunächst sicher in Quarantäne genommen werden. Sofern eine Entsorgung in technischer und/oder ökonomischer Hinsicht, wie etwa bei flexiblen Endoskopen, ein besonderes Problem darstellt, wurde vorgeschlagen, für spezielle Eingriffe an vCJK-Patienten an geeigneten Zentren Gerätepools zu schaffen. Als zentrale Anlaufstation wurde in diesem Zusammenhang der bereits existierende Gerätepool am Institut für Neuropathologie der Universitätsmedizin Göttingen benannt.

Mit Blick auf das Problem möglicherweise unerkannter vCJK-Infektionen wurde von der Task Force vCJK angestrebt, ein generell anwendbares Dekontaminations-procedere zu empfehlen, das dem theoretischen Risiko einer Übertragung durch prä- oder subklinisch infizierte Träger entgegenwirkt, ohne den üblichen Ablauf der Aufbereitung von chirurgischen Instrumenten und Medizinprodukten wesent-

lich zu verändern. Darüber hinaus sollte das empfohlene Verfahren die potenzielle Kreuzkontamination von Instrumenten während der Reinigung berücksichtigen und auch bei thermolabilen Medizinprodukten Anwendung finden können. Nach den Empfehlungen der Task Force vCJK soll die Aufbereitung von chirurgischen Instrumenten und Medizinprodukten dementsprechend grundsätzlich gemäß der gemeinsamen Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte vom November 2001 erfolgen [48] und zumindest zwei auch für die Dekontamination/Inaktivierung von TSE-Erregern wenigstens partiell geeignete Verfahren kombinieren. Hierzu gehören insbesondere die Reinigung in alkalischem Milieu und eine nachfolgende Dampfsterilisation bei 134°C. Für weitere Einzelheiten wird auf den Bericht der Task Force vCJK verwiesen.

In den vergangenen Jahren wurden unterschiedliche Ansätze zur Entwicklung neuer Verfahren beziehungsweise Formulierungen für die Priondesinfektion mit verbesserter Materialverträglichkeit, gesteigerter Reinigungsleistung (zur möglichst weitgehenden Entfernung von Proteinkontaminationen) und gleichzeitiger Aktivität gegen Bakterien, Viren, Pilze und Prionen verfolgt. Letztere Studien [49, 50] belegen, dass Prionen nicht nur ein Problem, sondern auch ein exzellentes Paradigma für die Aufbereitung von chirurgischen Instrumenten und Medizinprodukten darstellen.

Transplantationsmedizin

In Deutschland sind Patienten mit bestätigter vCJK oder klinischem Verdacht auf vCJK sowie an unklaren, nicht diagnostizierbaren Erkrankungen des ZNS (einschließlich Demenz unklarer Ätiologie) oder in psychiatrischen Anstalten Verstorbene grundsätzlich von Organ- und Gewebespenden auszuschließen [39]. Im Vereinigten Königreich werden eine bestätigte vCJK oder ein starker Krankheitsverdacht („high suspicion of any TSE“) gleichermaßen als Kontraindikation für Organ- und Gewebespenden (sowie für Zellspenden) angesehen. Personen mit einer

progressiven Demenz oder degenerativen neurologischen Erkrankung (einschließlich solcher unbekannter Ätiologie) werden dort ebenfalls von der Organspende ausgeschlossen [20, 51, 52]. Weitere Vorsorgemaßnahmen, die im Hinblick auf bereits etablierte iatrogene Übertragungswege für vCJK (Blut) beziehungsweise klassische CJK (etwa Dura-mater- oder Cornea-Präparate) ergriffen worden sind [39, 51, 52], wirken ebenfalls dem Risiko sekundärer Übertragungen von vCJK in der Transplantationsmedizin entgegen. So sollte beispielsweise im Vereinigten Königreich Dura mater nicht mehr transplantiert werden [51]. Dort berät unter anderem das „Advisory Committee on the Microbiological Safety of Blood and Tissues for Transplantation“ (MSBT) das Department of Health bei der Abschätzung und dem Management von Risiken der vCJK-Übertragung durch Organe, Gewebe und Blut [53]. Auf seine Empfehlung hin wurden im April 2005 auch Spenden von Hüftgelenksköpfen („femoral heads“) aus lebenden Personen ausgeschlossen, die seit 1980 im Vereinigten Königreich definitiv eine Transfusion von Blut oder Blutkomponenten (einschließlich Plasma) erhalten haben [54]. Letztere Maßnahme ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass im Rahmen von Hüftoperationen entnommene Hüftgelenksköpfe häufig als Quelle für allogene Knochen transplantate dienen. Sie enthalten Blut und Knochenmark, von dem im Falle sub- oder präklinisch infizierter Spender ein potenzielles Übertragungsrisiko ausgehen könnte. Seit Februar 2008 wird ferner Haut zur Behandlung von Patienten im Vereinigten Königreich, die nach dem Januar 1996 geboren wurden, importiert [20].

Transfusionsmedizin

Die Spenderauswahl sowie die Testung auf und die Elimination von Pathogenen sind klassische Schutzmaßnahmen zur Vermeidung von Krankheitsübertragungen durch Blut oder Blutprodukte. Vor dem Hintergrund, dass es bisher keine Testverfahren zur Untersuchung von Blutspendern oder Blutspenden auf vCJK-Erreger gibt, werden in Deutschland Patienten mit bestätigter vCJK oder klinischem Verdacht auf vCJK sowie Personen, die sich

im Zeitraum zwischen 1980 und 1996 insgesamt länger als sechs Monate im Vereinigten Königreich aufgehalten haben, von der Blutspende ausgeschlossen. Dasselbe gilt für Personen, die dort nach dem 1. Januar 1980 operiert wurden oder eine Transfusion erhalten haben. Gleichzeitig dürfen nur leukozytendepletierte Blutkomponenten in Verkehr gebracht werden. Die Leukozytendepletion wird als eine geeignete Maßnahme zur teilweisen Entfernung von zellgebundenen Prionen angesehen, die gleichzeitig auch die Qualität und immunologische Verträglichkeit von Blutkomponenten erhöht [55, 56]. Vorsorglich sind vom Arbeitskreis Blut im Jahr 2006 außerdem Maßnahmen formuliert worden, die bei einem Auftreten von vCJK in Deutschland im Zusammenhang mit Blut, Plasma und Blutprodukten zu befolgen sind [57].

Im Vereinigten Königreich wurden entsprechend dem größeren Infektionsrisiko verschiedene, zum Teil weitergehende Schutzmaßnahmen implementiert [20, 58]:

- Patienten mit bestätigter vCJK oder klinischem Verdacht auf vCJK sowie Personen, die seit dem 1. Januar 1980 im Vereinigten Königreich eine Transfusion von Blutkomponenten erhalten haben, werden von der Blutspende (oder Aphaeresepende) ausgeschlossen.
- Seit 1997 werden alle Fälle von wahrscheinlicher oder bestätigter vCJK, die der National CJD Surveillance Unit gemeldet wurden, mit den erfassten Blutspendern abgeglichen. Falls ein vCJK-Patient Blut gespendet hat, werden davon noch ungenutzte Teile sofort aus dem Verkehr gezogen. Der Verbleib aller verwendeten Komponenten wird nachvollzogen. Noch lebende Transfusionsempfänger dieser Komponenten werden über ihren Risikostatus („At risk of vCJD for public health purposes“) informiert und sollen ihrerseits zukünftig unter anderem kein Blut spenden.

Bisher wurden 18 Blutspender identifiziert, die nach der Spende vCJK entwickelt haben. 66 Empfänger haben Transfusionen von Blutkomponenten dieser Spender erhalten. Im März 2009 lebten

noch 23 dieser Empfänger (davon 21 bereits länger als fünf Jahre seit der Transfusion). Ferner haben elf später an vCJK erkrankte Personen zu 25 Plasmapools beigetragen, aus denen 191 Plasmaprodukt-Batches hergestellt wurden [20].

- Seit Herbst 1999 werden nur noch leukozytendepletierte Blutkomponenten in Verkehr gebracht.
- 1998 gab das Department of Health bekannt, dass Plasma zur Herstellung von Blutprodukten zukünftig aus dem Ausland importiert wird (vollständige Umsetzung seit Oktober 1999).
- Für Patienten, die nach dem Januar 1996 geboren worden sind, wird Gefrierfrischplasma („fresh frozen plasma“) importiert. Diese Maßnahme wurde nach ihrer Einführung auf alle Patienten, die im Juli 2005 jünger als 16 Jahre alt waren, ausgedehnt.
- Die angemessen indizierte Anwendung von Blut- und Blutprodukten sowie jeweils möglicher Alternativen wird gezielt gefördert.

Verschiedene Forschungsgruppen und Firmen arbeiten an der Entwicklung von Verfahren und Filtern, die mögliche Prionkontaminationen in Blutkomponenten selektiv abreichern beziehungsweise entfernen sollen [58]. Vor dem Einsatz dieser neuen Verfahren zur Erregereliminierung müssen sie allerdings auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit validiert werden. Unabhängig davon legen in Deutschland alle Hersteller von Plasmaprodukten dem Paul-Ehrlich-Institut Untersuchungen und Berechnungen zum Ausmaß der Abreicherung von Prionen mit dem jeweils verwendeten Herstellungsverfahren zur Bewertung vor [59].

Bisher gibt es keinen Bluttest auf vCJK beziehungsweise keinen praxisfähigen Test zur Identifizierung sub- oder präklinisch infizierter vCJK-Träger. Allerdings befinden sich verschiedene Testtypen in der Entwicklung [58], die zum Teil bereits in unabhängigen Validierungsstudien relativ weit fortgeschritten sind [20]. Es ist vor diesem Hintergrund gut vorstellbar, dass in absehbarer Zeit Tests zur gezielten Untersuchung oder sogar zum Screening von Blutproben oder Blutspendern verfügbar sein werden. Zur Verhinderung der Übertragung von vCJK über Bluttransfusionen wäre ein geeigneter vCJK-Screeningstest

für Blutspender und/oder für Blutproben von großem Wert, und zur genaueren Bestimmung der Prävalenz sub- oder präklinischer vCJK-Träger könnte er ebenfalls einen erheblichen Beitrag leisten. Auf der anderen Seite würde ein solcher Test jedoch auch komplexe ethische, rechtliche und ökonomische Fragen sowie verschiedene grundsätzliche und praktische Probleme aufwerfen [34, 60]. Im Hinblick auf diese Fragen und Probleme und die bisherige epidemiologische Situation in der Bundesrepublik erscheint der Arbeitsgruppe „Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK“ die Einführung von vCJK-Tests in Deutschland derzeit nicht geboten [60]. Im Vereinigten Königreich, wo sich die Situation anders darstellt, wurde diesbezüglich noch keine Empfehlung abgegeben. Das Department of Health hat jedoch bereits einen Plan für die zukünftige Entscheidungsfindung zu vCJK-Screening-Tests veröffentlicht [34].

Fazit

Infolge der BSE-Epidemie haben BSE-Prionen als zuvor unbekannte Krankheitserreger die Artengrenze zum Menschen übersprungen und bisher weltweit 219 Fälle der varianten CJK verursacht sowie eine nicht bekannte Zahl asymptomatischer Träger vor allem im Vereinigten Königreich prä- oder subklinisch infiziert. Daraus ergibt sich ein theoretisches Risiko für sekundäre Übertragungen der vCJK zwischen Menschen, insbesondere über Blut und Blutpräparate, Organe und Gewebe oder über kontaminierte chirurgische Instrumente und Medizinprodukte. Vier Fälle einer wahrscheinlichen vCJK-Übertragung durch Blut in Transfusionsempfänger und ein Fall einer mutmaßlichen Infektion durch ein Plasmapräparat haben das grundsätzliche Gefährdungspotenzial durch sekundäre vCJK-Übertragungen in den vergangenen Jahren erhärtet. Andererseits ist vCJK im Vergleich zu anderen übertragbaren Krankheiten des Menschen insgesamt bisher nur in relativ geringen Fallzahlen aufgetreten. Die in diesem gesundheitspolitischen Spannungsfeld inzwischen ergriffenen Vorsorgemaßnahmen sollten nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand einer uner-

wünschten und unvorhersehbaren Ausbreitung der vCJK effektiv entgegenwirken. Erkenntnisfortschritte aus der Überwachung humaner Prionkrankheiten und der TSE-Forschung werden zukünftig zur weiteren Austarierung beziehungsweise Absicherung des evidenzbasierten Risikomanagements beitragen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. M. Beekes

P24 – Transmissible Spongiforme Enzephalopathien, Robert Koch-Institut Nordufer 20, 13353 Berlin
BeekesM@rki.de

Literatur

1. Will RG (2001) Portrait der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (nvCJD). In: Hörlmann B, Riesner D, Kretzschmar H (Hrsg) Prionen und Prionkrankheiten. De Gruyter, Berlin New York, S 152–157
2. Will RG, Ironside JW (2006) Portrait of Variant Creutzfeldt-Jakob disease. In: Hörlmann B, Riesner D, Kretzschmar H (Hrsg) Prions in humans and animals. De Gruyter, Berlin New York, S 204–209
3. Prusiner SB (1998) Prions. Proc Natl Acad Sci U S A 95:13363–13383
4. Beekes M, McBride PA (2007) The spread of prions through the body in naturally acquired transmissible spongiform encephalopathies. FEBS J 264:588–605
5. The European and allied countries collaborative study group of CJD (2010) Cases of vCJD worldwide (as of February 2010). <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/vcjdworlddeuro.htm>
6. Beekes M, Mielke M, Kurth R (2002) Aspekte zur Risikoabschätzung und Prävention nosokomialer Übertragungen der klassischen und varianten CJK. Internist (Berl) 43:738–748
7. Beekes M, Kurth R (2002) BSE und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit – Gesundheitspolitische Bedeutung für die Bundesrepublik Deutschland und Europa. Dtsch Med Wochenschr 127:335–340
8. Veterinary Laboratories Agency (2010) Cattle TSE surveillance statistics – General statistics. http://www.defra.gov.uk/science/docs/sci_tse_stats_gen.pdf
9. Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM et al (1996) Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. Nature 382:779–788
10. MacDiarmid SC, Infanger P, Hörlmann B (2006) BSE control – internationally recommended approaches. In: Hörlmann B, Riesner D, Kretzschmar H (eds) Prions in animals and humans. De Gruyter, Berlin New York, pp 620–662920
11. Peden AH, Head MW, Ritchie DL et al (2004) Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. Lancet 364:527–529
12. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS et al (2004) Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. Lancet 363:417–421
13. Wroe SJ, Pal S, Siddique D et al (2006) Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated blood transfusion: a case report. Lancet 368:2061–2067
14. Health Protection Agency (2007) Health protection report (19 January 2007): Fourth case of transfusion-associated variant-CJD infection. <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2007/news2007/news0307.htm>

15. Health Protection Agency (2009) Health protection report (20 February 2009): Post mortem finding of asymptomatic variant Creutzfeldt-Jakob disease abnormal prion protein in a person with haemophilia. <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2009/news0709.htm#vcjd>
16. Peden A, McCardle L, Head MW et al (2010) Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. *Haemophilia* 16:296–304
17. Robert Koch-Institut (2007) Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitsregenern – Ausgabe 2007. http://www.rki.de/cdn_178/nn_200532/DE/Content/Infekt/IFSG/Falldefinition/IFSG/Falldefinition.templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Falldefinition.pdf
18. The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit (2010) Seventeenth annual report 2008. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in the UK. <http://www.cjd.ed.ac.uk/report17.pdf>
19. Health Protection Agency (2010) Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease deaths in the UK: January 1994 – December 2009. <http://www.cjd.ed.ac.uk/cjdq64.pdf>
20. Joint UKBTS/NIBSC Professional Advisory Committee (2009) Position statement Creutzfeldt-Jakob disease (12 March 2009). http://www.transfusionguidelines.org.uk/docs/pdfs/dl_ps_vcjd_2009-03.pdf
21. The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit (2010) Figures for the number of vCJD cases and referrals of suspected cases of CJD to the NCJD-SU since 1990. <http://www.cjd.ed.ac.uk/figures.htm>
22. Collee JG, Bradley R, Liberski PP (2006) Variant CJD (vCJD) and Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE): 10 and 20 years on: part 2. *Folia Neuropathol* 44:102–110
23. Kaski D, Mead S, Hyare H et al (2009) Variant CJD in an individual heterozygous for PRNP codon 129. *Lancet* 374:2128
24. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L et al (2004) Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 203:733–739
25. Ironside JW, Bishop MT, Connolly K et al (2006) Variant Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein genotype analysis of positive appendix tissue samples from a retrospective prevalence study. *BMJ* 332:1186–1188
26. World Health Organization (2006) WHO guidelines on tissue infectivity distribution in transmissible spongiform encephalopathies. <http://www.who.int/bloodproducts/cs/TSE/PUBLISHEDREPORT.pdf>
27. Notari S, Molerer FJ, Hunter SB et al (2010) Multiorgan detection and characterization of protease-resistant prion protein in a case of variant CJD examined in the United States. *PLoS One* 5:e8765
28. Valleron AJ, Boelle PY, Will R, Cesbron JY (2001) Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science* 294:1726–1728
29. Boelle PY, Cesbron JY, Valleron AJ (2004) Epidemiological evidence of higher susceptibility to vCJD in the young. *BMC Infect Dis* 4:26
30. Hilton DA, Fathers E, Edwards P et al (1998) Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 352:703–704
31. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L et al (2002) Accumulation of prion protein in tonsil and appendix: review of tissue samples. *BMJ* 325:633–634
32. SEAC (Spongiform Encephalopathies Advisory Committee) (2008) Position statement „Prevalence of subclinical variant Creutzfeldt-Jakob disease infections“. <http://www.seac.gov.uk/statements/state-cjd-infections.pdf>
33. Clewley JP, Kelly CM, Andrews N et al (2009) Prevalence of disease related prion protein in anonymous tonsil specimens in Britain: cross sectional opportunistic survey. *BMJ* 338:b1442
34. Department of Health (2009) Mapping out the consequences of screening blood donations for PrPSc. http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_094803.pdf
35. Clarke P, Will RG, Ghani AC (2007) Is there the potential for an epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease via blood transfusion in the UK? *J R Soc Interface* 4:675–684
36. Dietz K, Raddatz G, Wallis J et al (2007) Blood transfusion and spread of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis* 13:89–96
37. Garske T, Hester JT, Clarke P et al (2006) Factors determining the potential for onward transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease via surgical instruments. *J R Soc Interface* 3:757–766
38. Hörlmann B, Pauli G, Lemmer K et al (2006) Prevention of transmission of prion diseases in healthcare settings. In: Hörlmann B, Riesner D, Kretzschmar H (Hrsg) Prions in humans and animals. De Gruyter, Berlin New York, pp 546–560
39. Arbeitskreis Krankenhaus- und Praxishygiene der AWMF (2007) Prophylaxe der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung in Krankenhaus und Praxis. *Hyg Med* 7/8:301–306
40. Beekes M, Mielke M, Pauli G et al (2004) Aspects of risk assessment and risk management of nosocomial transmission of classical and variant Creutzfeldt-Jakob disease with special attention to German regulations. *Contrib Microbiol* 11:117–135
41. Bertram J, Mielke M, Beekes M et al (2004) Inaktivierung und Entfernung von Prionen bei der Aufbereitung von Medizinprodukten. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 47:36–40
42. Department of Health (2010) Guidance from the ACDP TSE working group. http://www.dh.gov.uk/ab/ACDP/TSEguidance/DH_098253
43. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2006) Patient safety and reduction of risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) via interventional procedures. <http://www.nice.org.uk/IPG196>
44. Department of Health (2006) The decontamination of surgical instruments with special attention to the removal of proteins: and inactivation of any contaminating human prions – 2006 report. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_072443
45. Task Force vCJK (2002) 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. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 45:376–394
46. (o A) (1996) Desinfektion und Sterilisation von chirurgischen Instrumenten bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt* 39:282–283
47. Simon D, Pauli G (1998) Krankenversorgung und Instrumentensterilisation bei CJK-Patienten und CJK-Verdachtsfällen. *Bundesgesundheitsblatt* 41:279–285
48. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2001) Gemeinsame Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte – Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 44:1115–1126
49. Lehmann S, Rauwel GPM, Rogez-Kreuz C et al (2009) New hospital disinfection processes for both conventional and prion infectious agents compatible with thermosensitive equipment. *J Hosp Infect* 72:342–350
50. Beekes M, Lemmer K, Thomzig A et al (2010) Fast, broad-range disinfection of bacteria, fungi, viruses and prions. *J Gen Virol* 91:580–589
51. Department of Health (2000) Guidance on the microbiological safety of human organs, tissues and cells used in transplantation. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4005526
52. Human Tissue Authority (2006) HTA Directions 001/2006. <http://www.hta.gov.uk/legislation/policiesandcodesofpractice/htallegaldirections.cfm>
53. Advisory Committee on the Microbiological Safety of Blood and Tissues for Transplantation (MBST) (2005) Summary of meeting of advisory committee on the microbiological safety of blood and tissues for transplantation (MSBT). <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/acmsbtt/msbtsum200105.pdf>
54. Department of Health (2005) Exclusion of femoral heads from living donors – vCJD precautions. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Letter-and-circulars/Professionalletters/Chiefmedicalofficerletters/DH_4114116
55. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung (2005) Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit – Stellungnahme des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 48:1082–1090
56. Arbeitsgruppe „Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK“ (2006) Bericht der Arbeitsgruppe „Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK“. http://www.rki.de/cdn_151/nn_206134/DE/Content/Infekt/Blut/AK__Blut/Links/Bericht__PEI.templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Bericht_PEI.pdf
57. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit (2006) Vorgehensweise bei variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) im Zusammenhang mit Blut, Plasma und Blutprodukten. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 49:396–398
58. Turner ML, Ludlam CA (2009) An update on the assessment and management of the risk of transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood and plasma products. *Br J Haematol* 144:14–23
59. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit (2009) Stellungnahme zum Risiko der Übertragung von vCJK durch Plasmaderivate aus humanem Plasma. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 52:648–649
60. Arbeitsgruppe „Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK“ (2008) Stellungnahme zur Entwicklung und Einführung von Testsystemen zum Screening von Blutspendern auf vCJK. http://www.rki.de/cdn_151/nn_206142/DE/Content/Infekt/Blut/AK__Blut/Links/EntwicklungundEinfuehrungvonTestsystemenzumScreeningvonBlutspendernaufvCJK.pdf
61. Watts JC, Balachandran A, Westaway D (2006) The expanding universe of prion diseases. *PLoS Pathog* 2:e26