

### Übertragungsrisiko von Prionen: Stellungnahme zur Aufbereitung thermostabiler chirurgischer Instrumente vor der Sterilisation

Anne Iffenecker, Christian Ruef, Zurich, für die Swiss-Noso CJD-Task Force\*

Die Creutzfeldt-Jakob Krankheit (CJD) und ihre neue Variante (vCJD) sind seltene Krankheiten mit letalem Verlauf. Seit 1995 wird ein Anstieg der Inzidenz der vCJD beobachtet: In Grossbritannien werden 117 Todesfälle auf vCJD zurückgeführt, seitdem die Epidemie begonnen hat (93 bestätigte Fälle, 24 wahrscheinliche Fälle ohne neuropathologische Bestätigung). In der ersten Hälfte des Jahres 2002 wurde in Grossbritannien bei 11 Personen die Verdachtsdiagnose vCJD gestellt (Department of Health monthly Creutzfeldt-Jakob disease statistics [www.doh.gov.uk](http://www.doh.gov.uk)). In Frankreich wurden 6 Fälle von vCJD gemeldet (Institut national de veille sanitaire [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr) 2002) sowie ein weiterer Fall in Italien. In der Schweiz wurde bis anhin kein Fall der neuen Variante diagnostiziert. Hingegen wird ein deutlicher Anstieg der Fälle der sporadischen Form der Creutzfeldt-Jakob Krankheit beobachtet mit einer Verdoppelung der Fallzahl im Jahr 2001 im Vergleich zu den Vorjahren (11 Fälle im Jahr 2000, 19 Fälle im Jahr 2001). Seit Beginn 2002 wurden bereits 15 neue CJD-Fälle in der Schweiz gemeldet. Unter Berücksichtigung der Epidemiekurve der Fälle von boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) im Laufe der vergangenen 15 Jahre und nach Vergleich der Evolution der Fälle von vCJD in Grossbritannien in den letzten Jahren kann nicht ausgeschlossen werden, dass in den kommenden Jahren ein weiterer deutlicher Anstieg der Fallzahl von vCJD zu beobachten sein wird (Brown P & al., Emerg Inf Dis. 2001).

Unter Berücksichtigung dieses epidemiologischen

Szenarios und in Kenntnis der sehr langen Inkubationszeit dieser Krankheit muss davon ausgegangen werden, dass asymptomatische Personen, die operiert werden, ein potenzielles Risiko für die nosokomiale Ausbreitung dieser Krankheit darstellen. Die nosokomiale Übertragung der Prionen ist wahrscheinlich bereits während Jahren vor Ausbruch der ersten klinischen Symptome möglich. Das Übertragungsrisiko durch chirurgische Instrumente hängt jedoch sehr vom Gewebetyp ab, mit welchem diese Instrumente in Kontakt gekommen sind (Tabelle 1). Was die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob Krankheit betrifft, ist das zentrale Nervensystem (ZNS) und der hintere Anteil des Auges zu den Geweben mit hohem Risiko zu zählen. Wadsworth (Wadsworth JDF, Lancet 2001) konnte mittels Western Blot-Untersuchung Prionen (PrP<sup>Sc</sup>) in einer Konzentration von 2 – 5 % in der Retina bzw. 25 % im Nervus opticus nachweisen im Vergleich zur Konzentration, wie sie im Gehirn eines Patienten gefunden wurde, welcher an der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob Krankheit verstarb. Zusätzlich konnte er PrP<sup>Sc</sup> in lymphoretikulären Geweben (Lymphknoten, Milz, Tonsillen) von Patienten mit vCJD nachweisen. Hingegen gelang dieser Nachweis nicht in anderen peripheren Geweben. Die Western Blot-Methode ist jedoch nicht ausreichend sensitiv, um die Anwesenheit von Prionen in niedriger Konzentration in peripheren Geweben mit absoluter Sicherheit auszuschliessen. Im Vergleich zum ZNS wird das lymphoretikuläre System jedoch als Gewebe

#### Editorial

*Iatrogene Übertragung von Prionen: welche Risiken – welche Massnahmen? Seit mehr als 20 Jahren ist bekannt, dass die Prionen, welche die Creutzfeldt-Jakob Krankheit (CJK) verursachen, in Ausnahmefällen auch nosokomial übertragen werden können (ungenügend aufbereitete neurochirurgische Instrumente, Transplantation menschlicher Hornhaut oder Dura mater, Verwendung von Wachstumshormonen, welche aus Hypophysen Verstorbener extrahiert wurden). Seit 1996 und dem Auftreten von CJK-Fällen, die durch Prionen verursacht werden, welche auch für die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) verantwortlich gemacht werden können, steht das öffentliche Gesundheitswesen vor einem völlig neuen Problem. Es erscheint als sehr wahrscheinlich, dass diese als neue Variante der CJK bezeichnete Krankheit auf den Konsum von Prionen-haltigem Rindfleisch zurückgeführt werden kann. Angesichts der Bedeutung dieser Epizoonose und der langen Inkubationszeit der Krankheit, kann zurzeit nicht vorausgesagt werden, ob eine grössere Epidemie dieser neuen Variante (vCJK) in der menschlichen Population zu erwarten ist. In Grossbritannien ist die Zahl der Fälle von Jahr zu Jahr stetig angestiegen. Auch wenn dieser Anstieg im Jahr 2001 eine gewisse Abflachung erfuhr, sind bis dato durch die britischen Behörden über 100 Fälle registriert worden. Im Gegensatz zur sporadischen Form der CJK stellt man bei der vCJK Prionen in einer Vielzahl von Geweben fest. Besonders hohe Konzentrationen finden sich im Nervengewebe und im lymphatischen Gewebe. Daraus leitet sich ein potentielles Kontaminationsrisiko für chirurgische Instrumente im Rahmen praktisch sämtlicher invasiver Eingriffe ab. Die Prionen sind gegenüber den klassischen Desinfektions- und Sterilisationsverfahren besonders resistent. Um die Sicherheit der Patienten auch bezüglich dieses Risikos zu gewährleisten, ist es deshalb notwendig, die Angemessenheit existierender Aufbereitungsverfahren zu überprüfen und die Anforderungen an die aktuelle Situation anzupassen. In dieser Ausgabe von Swiss-NOSO sind drei Artikel diesem Thema gewidmet, welche durch die Swiss-NOSO CJD Task Force verfasst wurden. Diese Task Force wurde durch das Bundesamt für Gesundheit mit dem Mandat betraut, Empfehlungen zu formulieren, welche zu einer Reduktion des Risikos der nosokomialen Übertragung der CJK beitragen sollen. Es ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, dass der Bundesrat am 20. November 2002 eine neue Verordnung über die Sterilisation bewilligt hat, welche als wesentlichsten Punkt die Spitäler verpflichtet, eine entsprechende Materialverträglichkeit vorausgesetzt, invasiv verwendetes Mehrwegmaterial bei 134° C während 18 Minuten im Dampf zu sterilisieren.*

P. Francioli

#### Weitere Artikeln

Prionen und Tonometrie ..... 29  
Sterilisationmethoden in Spitälern .... 7

**Tabelle 1: Potenzielles Infektionsrisiko (ID<sub>50</sub>/g) ausgehend von verschiedenen Geweben bei vCJD (<http://www.doh.gov.uk/cjd/consultation/cjdmanagement.pdf>).**

Erhöhtes Risiko (0 - 10 <sup>9</sup> )	Zentrales Nervensystem (ZNS), Retina, Nervus opticus mit gleichzeitiger Infektiosität des hinteren Augenanteils. 0 - 10 <sup>4</sup> in der ersten Phase der Inkubation der Krankheit und später 10 <sup>4</sup> bis 10 <sup>8</sup> ID <sub>50</sub> /g in der zweiten Phase der Inkubation sowie während der klinischen Erkrankungsphase mit Infektiosität von 10 <sup>9</sup> bis 10 <sup>10</sup> ID <sub>50</sub> /g in der terminalen Phase der Krankheit
Mittleres Risiko (10 <sup>5</sup> - 10 <sup>6</sup> )	Die übrigen Augenabschnitte (Hornhaut, Linse, Konjunktiven) enthalten möglicherweise zwischen 10 - 100 mal weniger Prionen als das Nervensystem. Appendix, Tonsillen, Milz, Lymphknoten und andere lymphoretikuläre Systeme gehören ebenfalls zur Kategorie mit mittlerem Risiko
Geringes Risiko (0 - 10 <sup>4</sup> )	Blut und übrige Gewebe

mit mittlerem Risiko für die Übertragung von Prionen betrachtet, da die Konzentration der Prionen in diesem Gewebe vergleichsweise deutlich geringer ist (CJD incidents panel 2001).

Ausgehend von einem Modell, welches die Infektiosität von Geweben im Laufe der vCJD darzustellen versucht, ist in Abbildung 1 die modellierte Infektiosität von zwei Geweben in Abhängigkeit von der zeitlichen Phase der Infektion dargestellt. Gemäss diesem Modell müssen sowohl das zentrale Nervensystem als auch das lymphoretikuläre System bereits während der asymptomatischen Phase der Infektion als infektiös betrachtet werden. Die Infektiosität wird als  $ID_{50}/g$  bezeichnet, d.h. als diejenige Dosis die bei 50 % der Fälle eine Infektion auslöst (Tiermodell). Sie ist aber im lymphatischen Gewebe ca. 1000 mal geringer als im Gehirn (Bruce ME & al., Lancet 2001). Zurzeit steht kein Screeningtest zur Verfügung, welcher es ermöglichen würde, asymptomatisch infizierte Personen zu erkennen.

Prionen, welche auf Instrumenten fixiert sind, sind gegenüber den klassischen Methoden der Desinfektion resistent. Daraus leitet sich das Übertragungsrisiko bei vCJD sowie auch bei den anderen Formen der CJD in Zusammenhang mit dem Wiedergebrauch chirurgischer Instrumente ab. Dieses Übertragungsrisiko besteht solange, als die Methoden der Dekontamination und Desinfektion nicht dieser Problematik angepasst werden.

Die Swiss-NOSO CJD Task Force publizierte im Juni 2001 Empfehlungen, welche sich „Evidenzbasiert“ zur Prävention der Übertragung der Prionen im nosokomialen Bereich äusserten (Ruef C, Pittet D, Swiss-NOSO 2001). Diese Empfehlungen machten auf das Problem der relativen Resistenz der Prionen gegenüber den üblicherweise eingesetzten Desinfektions- und Sterilisationsverfahren aufmerksam und bewirkten, dass zahlreiche Spitäler in der Schweiz Anstrengungen unternahmen, um ihre Prozesse diesbezüglich zu optimieren. Nachdem die Frage der Sterilisationstemperatur und Sterilisationsdauer der Schwerpunkt dieser ersten Empfehlungen darstellte, soll in diesem Artikel nun die ebenso wichtige Frage der Aufbereitung der Instrumente vor der Sterilisation behandelt werden. Die nachstehenden Ausführungen konzentrieren sich dabei auf die Aufbereitung von thermostabilen Instrumenten. Das Vorgehen bei thermolabilen Instrumenten ist hingegen nicht Gegenstand dieses Textes.

## Wirksamkeit der Desinfektion und der Sterilisation

Die verschiedenen verfügbaren Dekontaminations- und Sterilisationsverfahren von medizinischen Gerätschaften und Instrumenten haben variable Grade der Wirksamkeit gegen Prionen. Man schätzt, dass ein erster Dekontaminationsschritt zu einer Reduktion der Infektiosität bezüglich Prionen um 2 – 3 log im Vergleich zum Vortiter führt. Zu dieser ersten Dekontamination gehört die Reinigung sowie auch die Desinfektion. Eine weitere Reduktion um 0 – 2 log ist durch die Wiederholung dieses Dekontaminationsschrittes möglich (CJD incidents panel 2001). Die Sterilisation reduziert die Infektiosität um weitere 3 – 6 log (Kimberlin RH & al., J Neurol Sci 1983; Brown P & al., J Inf Dis 1990; Taylor DM & al., Arch Virol 1994), bzw. um weitere 0 – 3 log, wenn der Sterilisationszyklus wiederholt

wird (CJD incidents panel 2001). Weitere Sterilisationszyklen scheinen bezüglich Wirksamkeit nicht mit dem ersten Zyklus vergleichbar zu sein. Die Sequenz der verschiedenen Aufbereitungsschritte kann also den Titer der Infektiosität um insgesamt 5 – 9 log reduzieren. Diese ausgeprägte Reduktion ist aber nur möglich, wenn die einzelnen Schritte einen qualitativ hohen Standard aufweisen. Nachstehend soll auf einige Punkte eingegangen werden, welche sehr wichtig sind, um diesen hohen Standard zu erreichen.

## Einhaltende Massnahmen: Vermeidung der Antrocknung gebrauchter chirurgischer Instrumente

Prionen werden relativ leicht auf Metalloberflächen fixiert. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Kontaktzeit von 5 Minuten zwischen Metallinstrument und Hirnextrakt von infizierten Mäusen ausreichte, um das Instrument derart zu kontaminieren, dass eine Übertragung möglich wurde (Flechsig E & al., Molec Med 2001). Die Antrocknung von Blutresten oder anderen organischen Materialien auf gebrauchten Instrumenten erschwert die Reinigung dieser Instrumente. Insbesondere ist die Entfernung von Eiweissen, insbesondere auch von Prionen, dadurch erschwert. Je ausgeprägter die Antrocknung ist, desto schwieriger wird die Reinigung (Taylor DM & al., General Virol 1996). Durch die Vorbehandlung des verschmutzten Instrumentariums vor der Reinigung könnte die Antrocknung vermindert oder sogar vermieden werden, vorausgesetzt, dass diese Vorbehandlung rechtzeitig erfolgt. Falls die Instrumente bereits trocken sind, kann durch die Vorbehandlung möglicherweise die spätere Reinigung durch teilweise Ablösung von Verschmutzungen und Eiweissen von der Oberfläche der Instrumente erleichtert werden.

Diese Vorbehandlung kann einerseits durch Einlegen der Instrumente in eine Reinigungslösung (oder in eine Reinigungs- und Desinfektionslösung) ohne Aldehyde oder Alkoholderivate unmittelbar nach deren Einsatz erfolgen, andererseits könnte diese Vorbehandlung auch maschinell erfolgen. Sowohl in Grossbritannien als auch in Frankreich (Decontamination programme Department of Health NHS; Circulaire DGS/5C/E 2 n° 2001-138 du 14 mars 2001) existieren Empfehlungen, dass Instrumente ohne Verzögerung in die dafür am besten geeigneten Räumlichkeiten transportiert

werden, bzw. dass diese Vorbehandlung vor Ort im Operationstrakt erfolgen sollte, um die Antrocknung der Instrumente während der Wartezeit bzw. der Transportzeit zu vermeiden. Damit die beste detergentierende Wirkung erzielt werden kann und gleichzeitig Korrosionen vermieden werden können, sollte die Kontaktzeit unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Hersteller der Produkte eingehalten werden.

Die Vorbehandlung kann durch die Verwendung eines Ultraschallbades optimiert werden. Dieses begünstigt das Ablösen von Verschmutzungen von der Oberfläche der Instrumente. Eine solche Ultraschallbehandlung kann gelegentlich integraler Bestandteil von Aufbereitungszyklen von Instrumentenwaschmaschinen sein (Decontamination programme, Department of Health: standard procedures). Die Ultraschallbehandlung kann aber auch während des Einlegens des Materials oder kurz nach der Vorbehandlung durchgeführt werden. Das Personal, welches mit dieser Aufgabe betraut ist, muss sich mit Maske, Handschuhen, Schutzbrille und Schürzen vor Expositionen durch Spritzer von Haut und Schleimhäuten schützen.

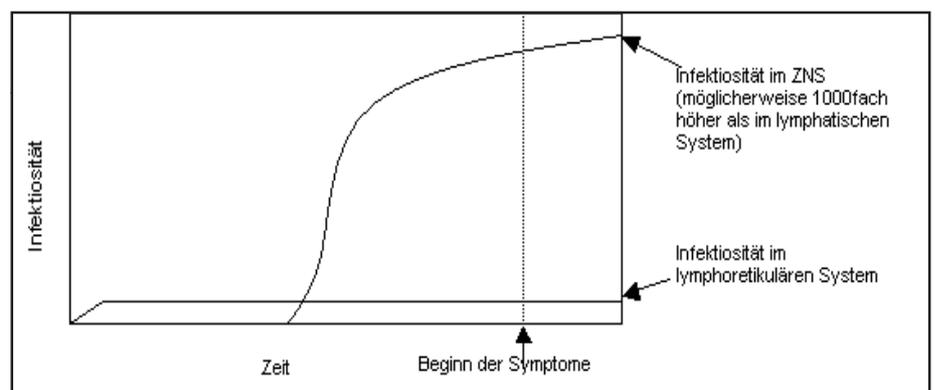
## Die Reinigung

Der automatische Reinigung ist gegenüber der manuellen Reinigung wenn immer möglich der Vorzug zu geben. Es handelt sich dabei um eine reproduzierbarere und zuverlässigere Methode, welche zusätzlich auch das Expositionsrisiko für das Personal gegenüber Spritzern und anderen Verletzungen eliminiert. In den folgenden Abschnitten werden einige Eigenschaften von Produkten, welche für die Reinigung verwendet werden, in Bezug auf deren inaktivierende Wirkung gegen Prionen und deren Einsatz zur Reinigung chirurgischer Instrumente diskutiert.

### pH der Produkte

Yamamoto (Yamamoto M & al., J Vet Med Sci 2001) konnte nachweisen, dass der pH von Glycidol bei einer Konzentration von 5 % einen Einfluss auf die Konzentration von PrP<sup>Sc</sup> (Nachweis im Western Blot) hat. Eine Verminderung der Konzentration konnte mit einem schwach alkalischen pH von 7,5 – 7,8 bei 55°C nachgewiesen werden. Prusiner (Prusiner SB & al., Proc Natl Acad Sci 1981) beschreibt eine Reduktion der Infektiosität von Scrapies um 2 log nach Exposition gegenüber NaCO<sub>3</sub> bei einem pH von 9,6 und einer Inkubationsdauer

Abbildung 1: Modellartige Darstellung der Infektiosität von zwei Geweben bei vCJD, basierend auf Erkenntnissen mit Scrapies (CJD incidents panel 2001)



von 24 Stunden. Bei alkalischem pH erwies sich das Scrapies Protein als labil im Gegensatz zu einer stabilen Konfirmation bei saurem pH.

Diese Studien liefern gewisse Hinweise dafür, dass bei alkalischem pH eine partielle Inaktivierung von Scrapies möglich ist. Es liegen zurzeit aber keine Studien vor, die solche Untersuchungen mit kontaminierten Instrumenten beschreiben. Trotz diesem relativen Mangel an wissenschaftlichen Daten ziehen es gewisse Länder vor, für die Reinigung der Instrumente ein Produkt mit alkalischem pH zu empfehlen. In Deutschland empfiehlt das Robert Koch Institut für die automatische Reinigung Produkte mit einem pH, welcher über 10 liegt sowie eine Anwendungstemperatur von 55°C. Für die manuelle Reinigung empfiehlt dieses Institut einen neutralen pH (Robert Koch Institut, November 2001). In Grossbritannien existieren keine Empfehlungen, welche sich zur Wahl des Detergens bezüglich des pHs äussern. In Frankreich wird dem pH ebenfalls nicht eine entscheidende Bedeutung beigemessen, da dieser Aspekt nicht Bestandteil der Empfehlung ist (Circulaire DGS/5C/E 2 n°2001-138 du 14 mars 2001).

Zurzeit betrachten wir die wissenschaftliche Datenlage als ungenügend, um eine definitive Empfehlung bezüglich des pHs von Reinigungsprodukten auszusprechen. Somit kann ein alkalischer pH zurzeit nicht als unabdingbare Eigenschaft von Produkten erklärt werden, welche bei der Instrumentenaufbereitung in der Reinigungsphase zur Anwendung kommen.

#### Produkte, welche proteolytische Enzyme enthalten

Proteasen auf der Basis von Trypsien führen nicht zu einer signifikanten Reduktion der Infektiosität von Prionen. Es konnte nur eine Reduktion um 1 log nach Anwendung von Pronase oder von Proteinase K bei langer Expositionsdauer festgestellt werden (Taylor DM, Vet J 2000). Produkte, welche Enzyme enthalten, erleichtern aber die Ablösung von Verschmutzungen von der Oberfläche von Instrumenten, auch wenn keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Effizienz der Reinigung zwischen den Produkten und den darin enthaltenen Enzymen festgestellt werden können. Getestet wurden beispielsweise die Enzyme: Papaine, Pankreatin, Subtilisin und Subtilisin A (Begley CG, JAmOptom Assoc 1990). Aus diesen Erkenntnissen und Überlegungen heraus empfehlen die Engländer die Verwendung von Produkten mit proteolytischen

Enzymen, wenn die Instrumente eine komplexe Struktur oder Lumen enthalten.

Zurzeit verfügen wir über keine Daten, welche uns Auskunft über die Wirksamkeit von proteolytischen Enzymen bezüglich der Entfernung von Prionen von kontaminierten Instrumenten geben. Daher können wir zu diesem Punkt keine Evidenz-basierte Empfehlung abgeben. Da Enzyme aber eine unspezifische Rolle bei der Ablösung von organischen Materialien von Oberflächen von Instrumenten spielen können, halten wir den Einsatz von Reinigungsprodukten, welche Enzyme enthalten, für sinnvoll, da dies möglicherweise auch einen günstigen Einfluss auf die Konzentration von Prionen auf diesen Oberflächen haben kann.

#### Weitere Komponenten von Detergenzien

Zahlreiche weitere Komponenten von Detergenzien wurden bezüglich ihrer Wirkung auf Prionen nicht untersucht. Einige Produkte enthalten NaOH, andere Natriumhypochlorit (NaOCl). Von beiden Chemikalien kennt man deren Wirksamkeit gegen Prionen, wenn sie in ausreichend hoher Konzentration angewendet werden. Hingegen hat man keine ausreichenden Angaben betreffend deren Wirksamkeit gegen Prionen, wenn sie alleine in niedriger Konzentration oder in Kombination in niedriger Konzentration in Lösungen eingesetzt werden, welche zur Reinigung von Instrumenten verwendet werden.

#### Einfache oder doppelte Reinigung

Wird die Dekontamination mit einem einzelnen Reinigungs- und einem einzelnen Desinfektionsschritt korrekt durchgeführt, kann damit die Infektiosität der Prionen um 3 log reduziert werden. Diese Reduktion kann nur erzielt werden, wenn auf Aldehyde und Alkohole verzichtet wird. Eine doppelte Dekontamination mit einer zweimaligen Reinigung könnte gemäss dem britischen Modell (CJD incidents panel, 2001) die Infektiosität der Prionen um 2 bis max. 5 log reduzieren.

Zurzeit findet sich die Empfehlung zur doppelten Reinigung nur in Frankreich für Fälle, bei denen die Instrumente im Rahmen eines Risikoeingriffes verwendet wurden (Eingriff mit Kontakt des Instrumentes mit als infektiös betrachteten Geweben). Diese Empfehlung gilt für alle Patienten und unter Berücksichtigung des anschliessenden Einlegens der Instrumente in Natriumhypochlorit oder NaOH oder Sterilisation bei 134°C während 18

Minuten. Die doppelte Reinigung wird auch für Materialien empfohlen, die nicht sterilisiert werden. Weder das Robert Koch Institut in Deutschland noch die britischen Behörden empfehlen eine doppelte Reinigung, während beide Institutionen den Einsatz des Ultraschallbades aus den bereits vorgängig genannten Gründe als mögliche Zusatzmassnahme empfehlen.

#### Schlussfolgerungen zur Reinigung

Produkte, die zur Reinigung eingesetzt werden, dürfen weder Aldehyde noch Alkohole enthalten. Die Frage, ob ein Produkt, welches zur Instrumentenaufbereitung auch unter Berücksichtigung der Prionensituation eingesetzt wird, aufgrund seiner pH-Eigenschaft ausgesucht werden soll, kann mangels wissenschaftlicher Daten zurzeit nicht beantwortet werden. Immerhin kann aus den vorliegenden Daten gefolgert werden, dass es keine Argumente gegen die Auswahl von alkalischen Produkten für diesen Einsatz gibt. Die Verwendung von Detergenzien, welche proteolytische Enzyme enthalten, scheint sinnvoll, da dadurch Verschmutzungen besser von den Instrumenten gelöst werden können. Es kommen aber auch andere reinigende Substanzen in Frage, solange ihre Wirkung im Alltag mit den Produkten, welche proteolytische Detergentien enthalten, vergleichbar ist. Der Reinigung muss eine ausreichende Spülung unter Verwendung von demineralisiertem Wasser folgen, da damit allfällige Restverschmutzungen und Produkteresten vom Instrument entfernt werden können. Die Reinigungswirkung sollte visuell überprüft werden. Falls diese Überprüfung noch Schmutzresten zutage fördert, muss die Reinigung nochmals wiederholt werden. Wird die Reinigung maschinell durchgeführt und im selben Programm eine Desinfektionsphase angeschlossen, kann selbstverständlich die visuelle Überprüfung vor der Desinfektion nicht stattfinden. Unter diesen Umständen ist daher die visuelle Kontrolle der Instrumente nach der Desinfektion durchzuführen. Ergibt diese Kontrolle ein unbefriedigendes Resultat, muss der Zyklus wiederholt werden.

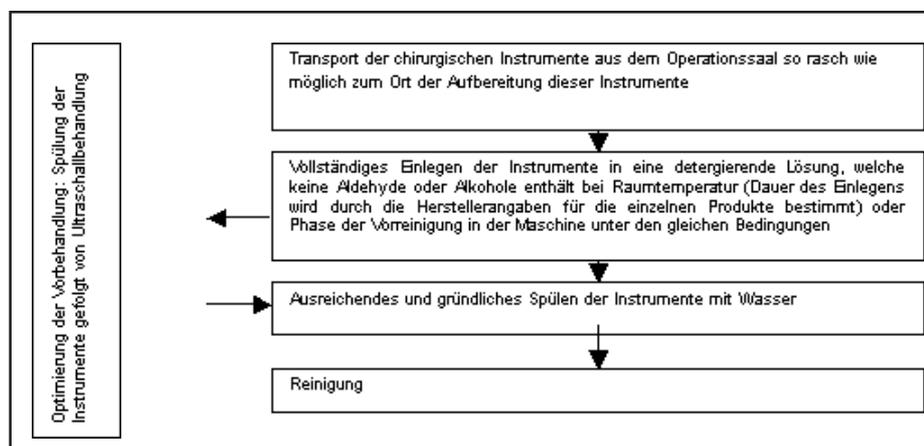
#### Die Desinfektion

Zurzeit ist es schwierig, für die Desinfektion Produkte auszuschliessen, welche Aldehyde oder Alkohole enthalten. Diese Schwierigkeit rührt daher, dass Produkte, die für die Desinfektion eingesetzt werden, zwingendermassen sowohl bakterizid, tuberkulozid, fungizid als auch viruzid (insbesondere wirksam gegen die Viren der Hepatitis B und C) sein müssen. Zusätzlich wird eine Sporizidie bei der Aufbereitung verlangt, falls es sich um Materialien handelt, welche anschliessend nicht sterilisiert werden können.

#### Alternativen zu den Aldehyden: Andere chemische Produkte?

Die Alternativen zu den Aldehyden sind im Bereich der Instrumentendesinfektionsmittel limitiert. Die Aldehyde besitzen Eigenschaften, die dazu führen, dass die oben erwähnte Bakterizidie, Fungizidie, Viruzidie erreicht wird. Zusätzlich sind diese Produkte in der Regel auch mit den damit zu desinfizierenden Instrumenten gut kompartibel. Schliesslich können diese Produkte sowohl maschinell als auch manuell eingesetzt werden. Leider werden Prionen durch Aldehyde auf

Abbildung 2



Oberflächen fixiert. Entsprechende Nachweise der Fixation von Prionen auf Oberflächen wurden mit einer 10 %-Konzentration von Formaldehyd erbracht (Flechsigg E & al., Molec Med 2001; Taylor DM & al., Vet Microbiol 1998). Weitere Studien wiesen denselben Effekt auch mit einer Konzentration von 3,7 % Formaldehyd (Zobeley E & al., Molec Med 1999) bzw. einer 5 %-Konzentration von Glutaraldehyd (Brown P & al. J Inf Dis 1982) nach. Weitere Konzentrationen von Formaldehyd bzw. weitere Aldehyde wurden bezüglich dieser Eigenschaft nicht untersucht. Aus diesem Grund ist zurzeit nicht bekannt, ob die Aldehyde in der für die Instrumentendesinfektion eingesetzten Konzentration ebenfalls Prionen fixieren. Da dies aber nicht ausgeschlossen werden kann, würden viele Anwender bei Vorliegen guter Alternativen wahrscheinlich auf den Einsatz dieser Produkte für die Instrumentendesinfektion verzichten, bis der Beweis der Sicherheit bezüglich Prionenfixation erbracht werden kann.

Natriumhypochlorit (NaOCl) in einer Konzentration von 8'750 bis 20'000 ppm oder 1 M NaOH, welches während einer Stunde eingesetzt wird, sind beide gegen Prionen wirksam. Beide Produkte sind aber für zahlreiche Materialien korrosiv und zusätzlich toxisch für Gewebe, wenn die Instrumente schlecht gespült wurden. Die Anwendung dieser Produkte für die manuelle Desinfektion aber auch für die Aufbereitung in der Maschine erscheint zurzeit, was die chirurgischen Instrumente betrifft, in der Praxis schlecht umsetzbar.

Das Glucoprotamin ist ein Desinfektionsmittel mit bakteriziden, mykobakteriziden und viruziden Eigenschaften bei einer Anwendungskonzentration von 2'500 ppm. Seine Aktivität bezüglich Prionen wurde bis anhin nicht untersucht. Daher können diesbezüglich keine Aussagen zu diesem Produkt gemacht werden.

Die Peressigsäure ist bei einer Anwendungskonzentration von 2 % ähnlich gut wirksam wie die Aldehyde gegenüber Bakterien, Mykobakterien, Viren, Pilzen und Sporen. Es weist eine partielle Wirkung gegen Prionen auf (Brown P & al., J Infect Dis 1986). Im Gegensatz zu den Aldehyden führt Peressigsäure nicht zu einer Fixierung von Proteinen und damit von Prionen auf Metallen. Die im Handel erhältliche Form ist nicht korrosiv, da ihr Korrosionsinhibitor beigegeben sind (Taylor DM, Vet Microbiol 1991). Peressigsäure wird zurzeit in Grossbritannien und Frankreich in viel niedrigeren Konzentrationen als 2 % für die manuelle Desinfektion von Endoskopen und von gewissen chirurgischen Instrumenten eingesetzt. Es ist darauf hinzuweisen, dass die partielle Wirkung der Peressigsäure gegen Prionen nur mit einer Konzentration von 2 % nachgewiesen wurde. Es liegen keine diesbezüglichen Studien vor, die die Wirkung von Konzentrationen im Bereich von 0,1 – 0,35 % (Konzentrationen, welche in gewissen Produkten vorkommen) untersuchen. Die Peressigsäure weist andere negative Eigenschaften auf: Sie ist zurzeit noch nicht für den maschinellen Einsatz im Rahmen der Routineaufbereitung chirurgischer Instrumente vorgesehen und die Dämpfe, die von Peressigsäure ausgehen, sind schleimhautreizend. Die bis anhin durchgeführten Studien mit Peressigsäure in Bezug auf die Reduktion der Infektiosität von Prionen sind bezüglich der Reduktion des infektiösen Titers weder in vitro

noch in vivo ausreichend detailliert, um für diese Frage definitive Antworten zu erhalten.

Das Guanidinium isocyanat ist gegenüber Prionen wirksam, wobei diese Wirkung nur mit Konzentrationen erreicht werden kann, welche in der Routine schlecht oder nicht einsetzbar sind (Manuelidis L, J Neurovirol 1997). Das Produkt ist nicht korrosiv, aber dessen Wirkung gegen Bakterien, Mykobakterien, Viren und Sporen ist nicht ausreichend dokumentiert.

#### Andere Alternativen

Die thermische Desinfektion ist eine weitere Alternative zur Desinfektion chirurgischer Instrumente. Die Wirkung der Temperatur in feuchtem Milieu auf die Infektiosität von Prionen wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen. So konnte zum Beispiel nachgewiesen werden, dass Natriumdodecylsulfat (SDS) bei einer Konzentration von 5 % die Infektiosität von Prionen bei Raumtemperatur nicht beeinflusst, während dieselbe Substanz bei 70°C die Infektiosität um 3 log reduziert (Kimberlin RH & al., J Neurol Sci 1983; Tateishi J & al., Microbiol Immunol 1991). Mit der thermischen Desinfektion kann eine bakterizide, tuberkulozide, fungizide und viruzide Wirkung erzielt werden. Die thermische Desinfektion alleine ist jedoch gegen Prionen unwirksam (Taylor DM & al., Vet Microbiol 1999).

#### Schlussfolgerungen zur Desinfektion

Die chemische Desinfektion muss bei der Aufbereitung chirurgischer Instrumente nach wie vor gegen Bakterien, Viren und Pilze wirksam sein. Es ist daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, für die Instrumentenaufbereitung eine Empfehlung auszusprechen, die den gänzlichen Verzicht auf Aldehyde beinhaltet. Die thermische Desinfektion kann aber als gute Alternative zur chemischen Desinfektion betrachtet werden, falls die maschinelle Aufbereitung der Instrumente bevorzugt wird. Für Instrumente, die manuell aufbereitet werden, bleiben nach wie vor der Einsatz der bewährten Produkte im Vordergrund.

#### Schlussfolgerungen

Die sequenzielle Anwendung verschiedener Verfahren trägt zur Reduktion der Infektiosität von Prionen aufgebrauchten chirurgischen Instrumenten bei. Diese Reduktion erfordert aber einen optimalen Einsatz der verfügbaren Verfahren.

Damit das Risiko der nosokomialen Übertragung von Prionen durch verwendete thermostabile

**Tabelle 2: Auswahlkriterien für Reinigungsprodukte unter Berücksichtigung der Prionensituation**

Wirkprinzip	Sollten keine Aldehyde oder Alkohole enthalten
Temperatur	Bei der maschinellen Reinigung mit einer Spülphase bei einer Temperatur unter 45°C beginnen, um das Koagulationsrisiko für Proteine zu reduzieren. Anschliessend Reinigung mit einer Temperatur von mindestens 55°C entsprechend den Herstellerangaben
Besondere Hinweise	Instrumentenvorreinigung: öffnen oder demontieren

chirurgische Instrumente weitgehend reduziert werden kann, müssen folgende wichtige Punkte berücksichtigt werden: Vermeiden des Antrocknens der Instrumente durch möglichst rasch im Anschluss an die Operation durchzuführende Dekontamination. Vorschalten einer Vorbehandlungsphase der Instrumente, welche die Reinigung der Instrumente erleichtert. Durchführen einer qualitativ hochstehenden Instrumentenreinigung mit Detergenzien oder Detergenzien-Desinfektionsmitteln, welche weder Aldehyde noch Alkohole enthalten. Dadurch kann eine Reduktion der Infektiosität der Prionen um 2 – 3 log erzielt werden. Daran anschliessend erfolgt die Phase der Instrumentendesinfektion, welche vorzugsweise thermisch automatisch oder unter Verwendung der klassischen chemischen Produkte sowohl in der Maschine als auch manuell durchgeführt wird. Schliesslich müssen Instrumente wie bereits im Swiss-NOSO-Artikel von Juni 2001 dargestellt, bei 134°C und 18 Minuten sterilisiert werden. Dies führt zu einer zusätzlichen Reduktion der Infektiosität um weitere 3 – 6 log.

Damit die Wissenslücken, die im Bereich der klassischen Desinfektionsmittel bzw. der Frage, ob diese Desinfektionsmittel eine inaktivierende oder fixierende Wirkung auf die Prionen auf Instrumenten ausüben, geschlossen werden können, sind wissenschaftliche Studien auf diesem Gebiet dringend notwendig. Dazu gehören auch Untersuchungen, die den Einfluss des pH bzw. von proteolytischen Enzymen unter Praxisbedingungen auf die Infektiosität von Prionen auf Metallen untersuchen.

**Tabelle 3: Produkte mit nachgewiesener oder fehlender Wirkung gegen Prionen, basierend auf Tests mit kontaminierten Metallen (Flechsigg E & al., Molec Med 2001; Taylor DM & al., Arch Virol 1994; Kimberlin RH & al. J Neurol Sci 1983; Brown P, N Engl J Med 1982)**

	Wirksamkeit gegen Prionen (> 3 log)	Studien an mit Prionen kontaminierten Metallstücken durchgeführt
NaOCl >= 10'000 ppm, >= 15 Min.	ja	nein
NaOH 1M, 1 Stunde	ja	ja
Guanidinium isocyanat 4 M, 16 Stunden	ja	ja
Formaldehyd 10 %, 1 Stunde	nein	ja
Glutaraldehyd 5 %	nein	nein

\*CJD-Task Force :C. Ruef (Präsident), A. Iffenecker, P-A. Raeber, L. Amsler, C. Rogivue, F. Cavin, P. Francioli, N. Troillet, M-L.Herrero, E. Bernasconi, H-R.Widmer, D. Pittet, H. Sax, A. Widmer, M. Wenk, H. Schenk, K. Mühlemann

# Prävention der Prionenübertragung anlässlich der Tonometrie und Untersuchungen des Augenhintergrunds

Anne Iffenecker, Christian Ruef, Zürich, für die Swiss-Noso CJD-Task Force\*

Mit den folgenden Ophthalmologen: B. Frueh (Schweiz Gesellschaft für Ophthalmologie), Bern, R. Kovacs, Zürich, J. Messerli, Basel, A.B. Safran, Genf.

Die Creutzfeldt Jakob-Krankheit (CJD) und deren neue Variante (vCJD) werfen wichtige Fragen in Bezug auf das Übertragungsrisiko von Prionen anlässlich der Tonometrie sowie von Untersuchungen des Augenhintergrundes auf. Prionen sind pathogene Proteine, welche für die verschiedenen Formen der CJD verantwortlich sind. Sie kommen nicht nur im Zentralnervensystem in hoher Konzentration vor, auch der hintere Anteil des Auges sowie gewisse Strukturen in den vorderen Bereichen des Auges können bei Patienten, die asymptomatisch oder symptomatisch Träger von Prionen sind, dieses pathologische Protein aufweisen (<http://www.doh.gov.uk/cjd/consultation/cjdmanagement.pdf>). Zurzeit verfügen wir über keine Möglichkeiten, mittels Screening-Untersuchung asymptomatisch infizierte Personen zu erkennen. Unter diesen Umständen ist es sehr wichtig, das Risiko der iatrogenen Übertragung von Prionen als Folge kontaminierter Instrumente bzw. nach Kontakt der Instrumente mit der Hornhaut einzuschätzen und entsprechende Präventionsmassnahmen je nach Risikosituation zu ergreifen.

## Fälle von Creutzfeldt Jakob-Krankheit in Zusammenhang mit der Hornhaut

Zur Zeit zählt man 267 Fälle von iatrogenen Übertragung der Creutzfeldt Jakob-Krankheit. Unter diesen werden 3 aufgeführt, welche als Folge einer Hornhauttransplantation aufgetreten sind (Brown P & al., Neurol 2000). Der erste Fall betraf eine 55-jährige Frau, bei welcher neurologische Symptome und Befunde der CJD 18 Monate nach Hornhauttransplantation festgestellt wurden. Die Hornhaut stammte von einem Spender, welcher eine symptomatische CJD aufwies. Die histopathologischen Untersuchungen bestätigten die Diagnose der CJD sowohl beim Spender als auch bei der Empfängerin (Duffy P & al. N Engl J Med 1974). Der zweite Fall wurde bei einer 63-jährigen Patientin beobachtet, welche 15 Monate nach Hornhauttransplantation mit einer symptomatischen CJD-Krankheit verstarb. Die Autopsie dieser Patientin bestätigte die Diagnose. Die Publikation liefert jedoch keinerlei Informationen über den Spender (Uchiyama K & al. Dementia 1994). Der dritte Fall trat bei einer 45-jährigen Patientin auf, welche zwei Hornhauttransplantationen erhielt: das erste Transplantat wurde 1965 durchgeführt und stammte von einem Spender, welcher Symptome einer spongiformen Enzephalopathie aufwies, welche histologisch bestätigt wurde. Über den Spender des zweiten Hornhauttransplantates, welches 1982 durchgeführt wurde, enthält die Publikation keine näheren Angaben. Die Patientin starb 8 Monate nach dem Auftreten der ersten klinischen Zeichen, welche auf eine CJD hinwiesen. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt. Der dritte Fall wurde 1997 beschrieben, 32 Jahre nach der ersten Transplantation (Heckmann & al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997).

Von diesen drei Fällen wurde die Diagnose der CJD

histologisch nur in zwei Fällen bestätigt. Nur zwei Spender wiesen Symptome der CJD auf. Im von Heckmann beschriebenen Fall war die Inkubationszeit der CJD sehr lang im Vergleich mit der Inkubationszeit der anderen zwei Fälle. Auch wenn die Latenz zwischen Inokulation und dem Beginn der CJD recht variabel sein kann und zwischen 15 Monaten und 30 Jahren betragen kann (Brown P., Neurology 2000), muss die iatrogene Übertragung der CJD als Folge einer Hornhauttransplantation im dritten Fall als nicht bewiesen betrachtet werden, da die Diagnose nicht histopathologisch gesichert wurde. Experimentelle Daten können zur Rolle der Hornhaut in Bezug auf die mögliche Übertragung von Prionen weitere Informationen liefern.

## Experimentelle Hinweise auf die Präsenz von Prionen im Augengewebe während verschiedenen Krankheitsphasen

Die vorliegenden experimentellen Daten bestätigen die Möglichkeit der Übertragung der CJD als Folge der Transplantation infizierter Cornea (Manuelidis E & al., N Engl J Med 1977).

### - Die Hornhaut

Tateishi (Tateishi J, Lancet 1985) konnte die Übertragung der CJD bei Mäusen nachweisen, welche intrazerebral mit Hornhaut eines 70-jährigen symptomatischen Mannes inokuliert wurden, welcher an CJD verstarb. Nach einer langen Inkubationszeit (1037 Tage) entwickelten diese Mäuse klinische Zeichen der Infektion.

### - Das Hornhautepithelium

Marsh (Marsh RF & al. Science 1975) konnte in der Hornhaut und ebenfalls im Hornhautepithelium Prionen nachweisen. Er beschreibt die Übertragung einer Enzephalopathie beim Tier, welche der CJD ähnlich ist, ausgehend vom Hornhautepithel von Hamstern, die Symptome der CJD aufwiesen. Die Empfänger dieser Transplantate entwickelten die Krankheit im Laufe der nachfolgenden 6 Monate. Marsh stellt die Hypothese auf, dass diese pathogenen Proteine sich auf Ebene der Nervenfasern des Hornhautgewebes replizieren. Diese experimentellen Daten weisen zumindest die Anwesenheit von Prionen im Hornhautepithel nach.

### - Verschiedene Gewebe des Auges

Hogen (Hogen RN, Ophthalmic Res 1986) fand Prionen in verschiedenen Geweben des Auges und dies sowohl während asymptomatischen Phasen als auch symptomatischen Phasen der Krankheit. Um dies nachzuweisen inokulierte er Scrapie-Prionen ins Gehirn von Mäusen. Obwohl die Mäuse noch asymptomatisch waren, wiesen diese 50 Tage nach der Inokulation bereits erhöhte Titer der Infektiosität im Gehirn, der Retina und im Sehnerv auf ( $10^8$  bis  $10^9$  ID<sub>50</sub> Einheiten/ml, Einheiten ausgedrückt als Dosis, welche bei 50% der Tiere eine Infektion auslöst). Prionen liessen sich ebenfalls in der Cornea (infektiöser Titer:  $10^{5.4}$  ID<sub>50</sub>/ml), dem

Pigmentepithel der Retina ( $10^{6.6}$  ID<sub>50</sub>/ml) und in der Linse ( $10^{5.2}$  ID<sub>50</sub>/ml) nachweisen. Die Mäuse wurden 70 Tage nach Injektion symptomatisch, ohne dass sich der infektiöse Titer im Vergleich zur Vorphase signifikant änderte. Diese Studie weist die Anwesenheit von Prionen in den vorderen Anteilen und auch den hinteren Anteilen des Auges nach. Dies ist sowohl während der asymptomatischen als auch während der symptomatischen Phase der Krankheit der Fall. Die Studie kann aber trotzdem keine Aussagen über das Übertragungsrisiko im Laufe dieser zwei Phasen machen.

### - Übertragungsrisiko während der asymptomatischen Phase

Flechsig konnte nachweisen, dass Prionen durch kontaminierte Instrumente übertragen werden können, wenn diese Instrumente während mindestens 5 Minuten direkten Kontakt mit dem Gehirn von asymptomatisch infizierten Mäusen haben (E. Flechsig & al. Molecular Medicine 2001). Diese Art der Übertragung als Folge eines kurzen Kontaktes zwischen Instrument und infiziertem Gewebe konnte bis anhin in Bezug auf die Hornhaut noch nicht nachgewiesen werden.

### - Nachweis von Prionen

Wadsworth gelang mittels Western Blot der Nachweis des pathogenen Prion-Proteins PrP<sup>Sc</sup> in der Retina, dem Sehnerv, aber nicht in der Hornhaut, der Iris, dem Glaskörper oder der Linse. Der Western Blot ist aber zu wenig sensitiv, um mit ausreichender Sicherheit die Anwesenheit von PrP<sup>Sc</sup> in den Geweben des vorderen Augenabschnittes auszuschliessen. Gemäss Wadsworth wird bei Anwesenheit von PrP<sup>Sc</sup> in den vorderen Anteilen des Auges die Infektiosität als zirka 400fach niedriger eingeschätzt als diejenige im Gehirn. Dies ist aber trotzdem nicht eine vernachlässigbare Infektiosität.

## Schlussfolgerungen aufgrund der publizierten Daten

Die klinischen Fälle der iatrogenen Übertragung der CJD im Bereich der Ophthalmologie wurden ausschliesslich als Folge der Transplantation von Hornhaut beobachtet. Aufgrund dieser Erkenntnisse sind Rückschlüsse bezüglich des Übertragungsrisikos während einfachen diagnostischen Untersuchungen mit direktem Kontakt zwischen Instrument und Hornhaut nicht zulässig. Bis jetzt sind keine Fälle der Prionenübertragung durch Tränen, Kontakt mit Konjunktiva oder direkten Kontakt zwischen Instrument und der Oberfläche der Hornhaut bekannt. Die bis anhin beschriebenen Einzelfälle der CJD als Folge der Hornhauttransplantation ergeben eine äusserst niedrige Inzidenz in Anbetracht der Tatsache, dass jährlich Tausende von Hornhauttransplantationen durchgeführt werden. Es kommt hinzu, dass in den beschriebenen Fällen die Spender Symptome der CJD aufwiesen. Somit kann kein Rückschluss auf das Risiko der Übertragung der CJD im Rahmen von Hornhauttransplantaten ausgehend von asymptomatisch infizierten Personen gemacht werden. Auch wenn die

experimentellen Daten die Anwesenheit von Prionen in der Hornhaut und insbesondere im Hornhautepithelium dokumentieren, ist das Übertragungsrisiko ausgehend von diesen Geweben als sehr gering einzuschätzen, solange keine Hornhauttransplantation durchgeführt wird. Zurzeit muss dieses Risiko in Bezug auf diagnostische Eingriffe mit Kontakt mit der Hornhautoberfläche noch als theoretisch bezeichnet werden. Trotzdem kann es nicht ganz vernachlässigt werden.

### Übertragungsrisiko für Prionen in Abhängigkeit von der Art der verwendeten Instrumente

- **Die Aplanationstonometer vom Typ Goldmann und die Kontaktgläser** für die Ophthalmoskopie, in direktem Kontakt mit der Oberfläche der Hornhaut. Sie könnten theoretisch ein Risiko für die Übertragung der CJD darstellen.

- **Indirekte Methode** für die Messung des Augendruckes oder für die Untersuchung des Augenhintergrundes: die Lufttonometer und die Gläser ohne Kontakt für die indirekte Ophthalmoskopie kommen mit der Hornhaut nicht in Kontakt. Sie stellen deshalb kein besonderes Problem in Bezug auf das Übertragungsrisiko von Prionen dar. Sie erfordern diesbezüglich keine besonderen Vorsichtsmassnahmen.

- **Die Tonometer vom Typ Tonopen XL** stellen ebenfalls kein besonderes Risiko dar, da der Tonometerkopf, welcher in Kontakt mit der Oberfläche der Hornhaut kommt, durch eine Einwegschutzkappe geschützt wird, welche bei jedem Patienten neu verwendet wird.

- **Spezialfall für Kontaktgläser für die Laser-Photokoagulation.** Diese Gläser wurden bis anhin nicht näher in Bezug auf die Aufbereitungsmethodik untersucht. Es sollten deshalb die Aufbereitungsprotokolle verwendet werden, welche vom Hersteller vorgeschlagen werden.

### Kriterien, um das Übertragungsrisiko der CJD bei Patienten abzuschätzen

Grossbritannien und Frankreich sind durch die neue Variante der vCJD am meisten betroffen. In diesen Ländern suchen die praktizierenden Ophthalmologen im Rahmen der Anamnese nach besonderen Risikofaktoren bei Patienten bezüglich des Vorliegens der CJD bzw. der vCJD (<http://cclin-sudest.univ-lyon1.fr/prevention/fag/OPHTALM.pdf>; [http://www.rcophth.ac.uk/cjd\\_ophthalmology.html](http://www.rcophth.ac.uk/cjd_ophthalmology.html)). Diese Risikofaktoren wurden bereits in früheren Publikationen von Swiss-NOSO dargestellt (Swiss-NOSO 1996;3:9-11 und 1999;6:21). Sie stützen sich auf die persönliche und Familienanamnese des Patienten ab und berücksichtigen auch klinische Zeichen, welche auf die Krankheit hindeuten könnten. Das Royal College of Ophthalmologists in London weist darauf hin, dass man bei Patienten mit gewissen Symptomenkonstellationen besonders an das Vorliegen einer CJD bzw. vCJD denken sollte:

- Patienten mittleren Alters oder ältere Patienten mit unerklärtem Visusverlust oder homonymer Hemianopsie ohne bewiesene proliferative Läsion bzw. ohne zerebrovaskulären Insult gemäss MRI oder CT. Es ist bekannt, dass bei der klassischen Form der CJD ein wesentlicher Teil der Patienten visuelle Störungen aufweist.

- Unter 50-jährige Patienten mit neurologischen

oder psychiatrischen Symptomen, die zu Konsultationen bei entsprechenden Spezialisten führten. Es ist bekannt, dass für die neue Variante der Creutzfeldt Jakob-Krankheit visuelle Symptome nicht häufig sind ([http://www.rcophth.ac.uk/cjd\\_ophthalmology.html](http://www.rcophth.ac.uk/cjd_ophthalmology.html)).

### Präventionsmassnahmen unter Berücksichtigung des CJD-Risikos

Unter Berücksichtigung der englischen Empfehlungen und unter Einschluss der schon bekannten Risikofaktoren ist es möglich, Patienten mit einem gewissen CJD-Risiko vom übrigen Teil der Bevölkerung zu unterscheiden. Dies erlaubt das Treffen besonderer Vorsichtsmassnahmen bei Patienten, bei denen ein gewisses CJD-Risiko festgestellt wurde.

Für Personen, bei denen ein Risiko diagnostiziert wurde, stehen drei verschiedene Verfahren zur Aufbereitung der Tonometer und der Kontaktgläser zur Verfügung. Es handelt sich einerseits um die chemische Behandlung des Materials mit Natriumhypochlorid oder NaOH, andererseits die Verwendung von Einwegmaterial, schliesslich auch die Verwendung von sterilisierbaren Kontaktgläsern (Sterilisation bei 134°C während 18 Min.). Die Durchführung einer dieser Aufbereitungsprozeduren sollte das Risiko der Übertragung von Prionen durch diese Instrumente drastisch senken bzw. eliminieren. Die Aufbereitungsprozeduren können aber gewisse Unannehmlichkeiten verursachen, da deren Umsetzung in der Praxis nicht ganz einfach ist. Aus diesem Grund kommen diese Prozeduren auch nicht für die generelle Behandlung der Instrumente in Frage.

Aufgrund der aktuellen Datenlage erscheint es auch nicht gerechtfertigt, eine dieser Prozeduren für die Routine zu empfehlen. Somit gilt für den Teil der Bevölkerung, bei dem kein Risiko identifiziert werden konnte, dass die Aufbereitung der Instrumente entsprechend dem bereits bekannten Prozedere durchgeführt werden kann.

### Population ohne Risikofaktoren: standardmässige Aufbereitung

Die standardmässige Aufbereitung und insbesondere die Desinfektion der wiederverwendbaren Tonometerköpfchen und der Kontaktgläser wird mit einem aldehydhaltigen bzw. auf Aldehyden basierenden Desinfektionsmittel durchgeführt. Die Aldehyde sind gegen Bakterien, Viren und Pilze wirksam, weisen aber keine Wirksamkeit gegen Prionen auf. Sie können hingegen Prionen auf Oberflächen fixieren (Brown P, J Inf Dis 1982; Taylor DM, Lancet 1988; Gibbs CJ, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; Flechsig E,

Molec Med 2001). Für Patienten, bei denen kein Risiko für das Vorliegen einer asymptomatischen Infektion durch Prionen besteht, kann diese standardmässige Aufbereitung der Instrumente, welche in Kontakt mit der Hornhaut gekommen sind, nach wie vor als akzeptabel bezeichnet werden. Um das Antrocknen und die Fixation von Eiweissen auf der Oberfläche der Instrumente zu vermeiden, sollten die Instrumente vor der Desinfektion ohne Verzug einem Reinigungsprozess unterzogen werden (A. Iffenecker, C. Ruef, Swiss-NOSO 2002).

### - Population mit Risiko: 3 verschiedene Optionen (Abbildung 1)

Für Personen, bei denen ein Risiko identifiziert wurde, wird empfohlen, andere Verfahren zur Aufbereitung der erwähnten Instrumente anzuwenden, um das Restrisiko, auch wenn dieses gering ist, der Übertragung von Prionen durch diese Instrumente zu reduzieren. Drei Optionen können hierzu in Betracht gezogen werden.

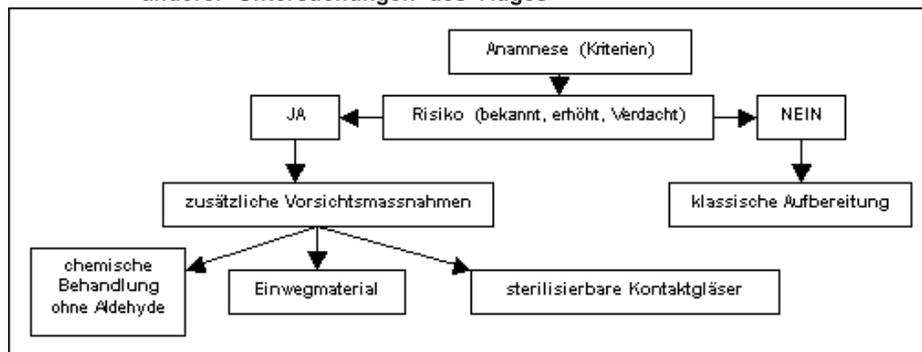
### Option 1: Chemische Behandlung ohne Aldehyde

Wie bereits erwähnt, ist es sehr wichtig, dass die Instrumente vor dem Reinigungsprozess nicht zu lange liegen gelassen werden, da sonst organische Rückstände und insbesondere Eiweisse antrocknen können.

Natriumhypochlorid mit einer Konzentration von 2 % freiem Chlor ist bei einer Anwendung während einer Stunde bei Raumtemperatur ein wirksames Verfahren, um Bakterien, Viren, Pilze und Prionen zu inaktivieren (Brown P, J Inf Dis 1986; Taylor DM, Arch Virol 1994). Die 1-molare Konzentration von Natriumhydroxid ist in gleicher Weise wirksam wie das Natriumhypochlorid, wenn sie unter den gleichen Bedingungen angewandt wird. Auch diese Inkubation führt zu einer signifikanten Reduktion des infektiösen Titers von Prionen (Taylor DM, Arch Virol 1994; Brown P, J Inf Dis 1986). Die Tonometerprismen und die Kontaktgläser können bis zu 100mal wiederverwendet werden, nachdem sie sofort gereinigt und desinfiziert werden. Dies trifft auch für die Verwendung von Natriumhypochlorid bei 2 % zu (2,5% gemäss Tests durch die Firma Haag-Streit AG), oder mit NaOH bei einer Konzentration von 1-molar und einer Anwendung während einer Stunde bei Raumtemperatur (20°C im Falle der Untersuchungen der Firma Haag-Streit AG). Diese Wiederverwendung ist zulässig, solange die Geräte nicht beschädigt sind (Haag-Streit AG 2002, Dok. Nr.: 9202 9200066 01040).

Bei der Anwendung eines dieser zwei Produkte ist es zwingend notwendig, dass anschliessend dreimal hintereinander sorgfältig mit sterilem Wasser gespült

**Abbildung 1: Ablauf der Entscheidungen bezüglich Präventionsmassnahmen zur Vermeidung der Übertragung von Prionen anlässlich der Tonometrie oder anderer Untersuchungen des Auges**



wird. Das Volumen der Spülflüssigkeit sollte zumindest gleich gross sein wie das Volumen, welches für die Desinfektion der Instrumente verwendet wurde, insbesondere sollten dies mindestens 10 ml pro Spülgang sein ([http://www.rcophth.ac.uk/cjd\\_ophthalmology.html](http://www.rcophth.ac.uk/cjd_ophthalmology.html)). Durch dieses sukzessive Spülen werden allfällige Restkonzentrationen des NaOH oder des Natriumhypochlorids auf dem Instrument verdünnt, was zu einer ausreichenden Sicherheit bezüglich allfälliger toxischer Wirkungen dieser in unverdünnter Form sehr schädigenden Substanzen führt. Anschliessend an die Spülung müssen die Instrumente getrocknet und schliesslich in einem verschlossenen Behälter in sauberem und trockenem Zustand gelagert werden. Nachteil dieses Verfahrens: die bereits erwähnte Toxizität der beiden Produkte kann bei ungenügender Spülung der Instrumente oder durch Spritzer auf die Schleimhäute oder die Haut des Personals zu Gesundheitsschäden führen. Dies führt dazu, dass wir die

**Tabelle 1: Instrumente zum Einweggebrauch**

Instrument	Markenname	Referenzen und Preis
Tonometerkopf	Tonosafe ®Tonometer Shields ®	Haag-Streit AG, Ref. 1005507, Preis: Fr. 146.-/100 Stück Domedics AG, Ref. 8200, Preis: Fr. 98.- /Schachtel mit 144 sterilen Stück
Dreispiegel- Kontaktgläser	Stery Cup ®	Haag-Streit AG, Ref. 1005900, Preis: Fr. 181.- für eine Schachtel mit 64 Stück

Routineanwendung dieses Verfahrens in der Praxis nicht empfehlen. Somit bleiben diese beiden Substanzen reserviert für den allfälligen Einsatz bei Patienten mit den erwähnten Risiken.

#### Option 2: Einweginstrumente

Einweginstrumente für die Tonometrie und die Untersuchung des Augenhintergrundes sind auf dem Markt erhältlich. Sie könnten einen Ersatz für wiederverwendbare Instrumente darstellen (Tabelle 1).

- Tonosafe ® (Haag-Streit AG), Tonometerköpfchen für den Einweggebrauch, welche die wiederverwendbaren Tonometerköpfe ersetzen könnten

- Tonometer Shields ® (Domedics AG), Latexschuhs für wiederverwendbare Tonometerköpfe

- Stery Cup ® (Haag-Streit AG), Plastikschutz für Dreispiegel-Kontaktgläser

Nachteil: Die Verwendung dieser Artikel erfordert sicher eine gewisse Gewöhnungszeit, um sich die notwendige Erfahrung mit deren Anwendung anzueignen. Die Qualität der Untersuchung sollte danach aber mit derjenigen vergleichbar sein, die mit wiederverwendbaren Geräten erzielt werden kann

#### Option 3: Autoklavierbare Kontaktgläser

Die Tonometerköpfe und die Kontaktgläser sind thermolabil. Sie können bei 134°C während 18 Min. nicht sterilisiert werden.

Auf dem Markt existiert noch ein weiterer Artikel, welcher thermostabil ist. Es handelt sich um L134® (Luneau SARL), welcher bei 134°C und 18 Min. autoklavierbar ist. Dieser Artikel kann 100 Zyklen der Sterilisation im Autoklaven unter diesen Bedingungen tolerieren, ohne dass eine wesentliche

Degradation des Materials eintritt (Untersuchungen durch die Firma Luneau SARL durchgeführt). Sie sind in der Schweiz auf dem Markt (Ryser Optik AG, Preis: Fr. 877.-/Stück) und werden ebenfalls in Frankreich und in Dänemark verkauft. Bei der Anwendung dieser Kontaktgläser sollten die Aufbereitungsempfehlungen des Fabrikanten beachtet werden: Nachteil: Zerbrechlichkeit und erhöhtes Gewicht im Vergleich zu den klassischen Kontaktgläsern. Es existieren zurzeit keine Tonometerköpfe, welche thermostabil sind.

#### Schlussfolgerungen

Das Risiko der iatrogenen Übertragung von Krankheiten durch Prionen als Folge der Wiederverwendung von Instrumenten, welche mit Hornhaut in Kontakt kamen und insbesondere nach Kontakt mit Hornhautepithel ist wahrscheinlich sehr gering. Es kann trotzdem nicht vollständig negiert werden. Die Häufigkeit der klinischen Untersuchungen mittels Tonometrie oder der Untersuchungen des Augenhintergrundes rechtfertigt eine Optimierung der Aufbereitungsprozeduren, um dieses Risiko möglichst zu reduzieren. Ausgehend von einigen wichtigen Kriterien kann die Anamnese des Patienten das Fehlen bzw. das Vorhandensein eines Risikos für das Vorliegen einer asymptomatischen Prionenkrankheit abschätzen helfen. Je nach Ergebnis dieser Risikoanamnese kommt einerseits die Standardaufbereitung der Instrumente zum Einsatz oder es wird die Indikation für eine besondere Aufbereitung bzw. für die Verwendung von besonderen Instrumenten gestellt. Durch Umsetzung der in diesem Artikel formulierten Empfehlungen kann ein Beitrag zur Verringerung des Restrisikos geleistet werden.

## Umfrage über die verwendeten Sterilisationsmethoden in Schweizer Spitälern

Frédry Cavin Lausanne, Harry Schenk, Anne Iffenecker, Christian Ruef, Zurich, für die Swiss-Noso CJD-Task Force\*

Im Rahmen der Swiss-NOSO CJD Task Force befasste sich eine Arbeitsgruppe mit der Frage, wie zurzeit in den Schweizer Spitälern chirurgische Instrumente sterilisiert werden. Zur Beantwortung dieser Frage wurde im Juni 2001 eine telefonische Umfrage in sämtlichen Sterilisationsabteilungen der Spitäler durchgeführt, die als Mitglied von H+ im entsprechenden Verzeichnis aufgeführt sind (1). Diese Liste stellt zwar keine lückenlose Bestandaufnahme der Schweizer Spitäler dar, dürfte aber ein repräsentatives Bild der Verteilung der Schweizer Spitäler darstellen. Daraus lässt sich auch eine gute Repräsentativität dieser Umfrage in Bezug auf die aktuelle Art und Weise der Sterilisation in der Schweiz ableiten. Der telefonische Kontakt wurde direkt mit den Verantwortlichen der Sterilisationsabteilungen aufgenommen.

Der Fragebogen befasst sich mit den folgenden 6 Punkten:

1. Arten der verwendeten Sterilisationsverfahren
2. Für die Sterilisation verwendete Temperatur bei Dampfsterilisation und Anteil des Materials, welches bei 121°C bzw. 134°C sterilisiert wurde
3. Dauer des Plateaus der Sterilisation
4. Aktuell bestehende Möglichkeiten zur Abänderung des Programmes der Autoklaven.

Falls keine Änderungen möglich waren, wurde die Frage nach dem Warum gestellt

5. Frage nach Problemen, die auftreten würden, wenn sämtliches chirurgisches Material bei 134°C während 18 Minuten sterilisiert werden müsste. Falls solche Probleme erwartet würden, welche wären diese Probleme?
6. Bettenzahl pro Spital

Ziel dieser Analyse war, den aktuellen Zustand der Sterilisation in Sterilisationsabteilungen von Schweizer Spitälern zu eruieren. Gleichzeitig sollte mit dieser Umfrage auch eruiert werden, ob die publizierten Empfehlungen der Swiss-NOSO CJD Task Force, Instrumente bei 134°C und 18 Minuten Dampf zu sterilisieren, bei den einzelnen Spitälern Schwierigkeiten bei der Umsetzung verursachen würden.

#### Resultate

Von den im H+-Verzeichnis aufgeführten Spitäler besaßen 274 eine Sterilisationsabteilung. All diese Spitäler gaben im Rahmen dieser Umfrage Auskunft. Von den 274 Spitälern waren 75 % in der Deutschschweiz, 21 % in der Westschweiz und 4 % in der italienisch sprachigen Schweiz lokalisiert.

Bei 79 % der 274 befragten Spitäler handelt es sich

um Institutionen mit weniger als 200 Betten, 4 % der Institutionen wiesen mehr als 500 Betten aus. Weitere Angaben sind in Tabelle 2 aufgeführt.

#### Angewandte Sterilisationsverfahren

Um ein umfassenderes Bild über die angewendeten Sterilisationsverfahren in den verschiedenen Spitälern zu erhalten, befasste sich der Fragebogen nicht mit einer einzigen Sterilisationsmethode. Jedes Spital äusserte sich zur Anwendung der jeweiligen Sterilisationsverfahren zur Aufbereitung von medizinisch-chirurgischen Geräten bzw. Instrumenten. Sämtliche Spitäler besaßen Autoklaven. Ein Programm zur Sterilisation mit 134°C war bei 98,5 % der Spitäler vorhanden. Zirka die Hälfte der Spitäler führte im Juni 2001 die Sterilisation der chirurgischen Instrumente bei 121°C durch. Die Umfrage kann aber nicht darüber Auskunft geben, ob diese Temperatur nur für Instrumente eingesetzt wurde, welche eine Temperatur von 134°C nicht tolerierten. Die Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die verwendeten Sterilisationsmethoden, ohne aber auf die Details in den einzelnen Spitälern unterschiedlicher Grösse einzugehen. Einzelne Spitäler besaßen nur einen Typ von Sterilisator (in diesem Fall einen Autoklaven), während andere verschiedene

Gerätetypen besaßen. Beinahe 15 % der Spitäler verwendeten noch die Sterilisation mit Formaldehyd-Gas. Der Fragebogen ging nicht näher auf die Frage ein, nach welchen Kriterien die verschiedenen Sterilisationsmodalitäten durch die einzelnen Häuser ausgewählt wurden.

#### Temperatur der Dampfsterilisatoren

Während der Umfrage wurden die Verantwortlichen der Sterilisationsabteilungen gebeten, eine Schätzung über die Einsatzhäufigkeit der verschiedenen Sterilisationsmodalitäten zu machen. Gemäss dieser Schätzung wird ca. 95 % des Materials in der Schweiz dampfsterilisiert. Von diesem Anteil an Materialien, welche dampfsterilisiert werden, werden ca. 92 % bei 134°C sterilisiert. Daraus lässt sich ableiten, dass ca. 87 % des Materials in der Schweiz zum Zeitpunkt der Umfrage bei 134°C sterilisiert wurde. Diese grobe Schätzung berücksichtigt aber weder die Grösse der einzelnen Spitäler noch das Volumen des behandelten Sterilgutes.

#### Dauer des Sterilisationsplateaus

Die Sterilisationsdauer mit feuchter Hitze beträgt gemäss Swiss-NOSO-Empfehlung vom Juni 2001 18 Minuten bei einer Temperatur von 134°C (2). Bei 21,2 % der Spitäler war ein entsprechender Zyklus mit einem Plateau von 18 Minuten bei 134°C verfügbar. Die grosse Mehrzahl der Spitäler verwendete hingegen eine Dauer des Sterilisationsplateaus zwischen 5–10 Minuten. Aus der Umfrage geht nicht hervor, ob diese Plateaudauer bei sämtlichen Dampfsterilisationen bei 134°C verwendet wird, oder ob diese Dauer nur für gewisse Situationen zur Anwendung kam.

#### Anwendbarkeit der Dampfsterilisation bei 134°C während 18 Minuten

Es stellte sich die Frage, ob diejenigen Sterilisationsabteilungen, die Sterilisationsbedingungen verwendeten, welche noch nicht im Einklang mit den oben genannten Empfehlungen waren, in der Lage wären, ihre Autoklaven umzuprogrammieren, um die Plateaudauer auf die geforderten 18 Minuten zu verlängern. Erfreulicherweise bejahten 231 (84 %) der angefragten Personen diese Frage, während 5 % antworteten, dass dies zum Zeitpunkt der Umfrage nicht möglich sei. Als Grund für die Unmöglichkeit, diese Anpassung vorzunehmen, wurde das Alter des Autoklaven genannt, welches eine Umprogrammierung verunmöglichte. Die gestellte Frage konnte von 11 % nicht beantwortet werden, da sie die dafür notwendigen technischen Informationen nicht greifbar hatten.

#### Meinung der Verantwortlichen der Sterilisationsabteilungen zur Umsetzung der Empfehlungen

Diese Frage zielte dahin, zu erfahren, ob die Verantwortlichen für Sterilisationsabteilungen durch die Umsetzung der Empfehlung, die Instrumente bei

**Tabelle 1: Regionale Verteilung der Spitäler mit Sterilisationsabteilung**

Regionen	Deutschschweiz	Französische Schweiz	Italienische Schweiz
Zahl	205	59	10

134°C während 18 Minuten zu sterilisieren, irgendwelche Schwierigkeiten erwarteten. Die Mehrzahl der angefragten 221 Personen meinten, dass keinerlei Probleme zu erwarten wären. Im Gegensatz dazu äusserten 39 Personen (14 % der Befragten) die Befürchtung, dass die routinemässige Sterilisation bei 134°C/18 Minuten a priori zu Problemen führen würde. Aus der Umfrage geht jedoch nicht hervor, welche Probleme diese Personen erwarteten. Es war auch nicht klar, ob diese Frage eher von Personen bejaht wurden, welche über alte Autoklaven verfügten. Unter den übrigen befragten Personen äusserten sich 11 dahingehend, dass allfällige Probleme bei ihnen nicht auszuschliessen seien, da sie mehrere Autoklaven in verschiedenen Bereichen des Spital im Einsatz hatten. Diese Leute meinten, dass beispielsweise in Operationsabteilungen Probleme auftreten könnten, während dies in Sterilisationszentralen eher zu lösen sei.

#### Diskussion

Die Empfehlungen der Swiss-NOSO CJD Task Force (2) bezüglich der Verwendung der Dampfsterilisation entstanden vor allem aus dem Hintergrund der relativen Resistenz der Prionen gegenüber den klassischen Methoden der Inaktivierung. Die hier vorgestellte Umfrage zeigt, dass zahlreiche Spitäler in der Schweiz thermostabile Instrumente bei 134°C und einer Haltezeit von 18 Minuten dampfsterilisieren können. Bereits im Juni 2001 verwendeten 98,4 % der befragten Spitäler eine Sterilisationstemperatur von 134°C. Die Haltezeit von 18 Minuten wurde aber nur von 21,2 % dieser Spitäler eingehalten. Die anderen Spitäler verwendeten entweder eine Temperatur, die mittlerweile nicht mehr empfohlen ist (121°C) oder eine für die Prioneninaktivierung zu kurze Plateauzeit (5–10 Min.). Daneben gaben 14,6 % der befragten Institutionen an, dass sie noch Formaldehyd-Gassterilisation verwendeten. Diese Methode entspricht nicht mehr den Empfehlungen für die Inaktivierung von Prionen, da Formaldehyd zu einer Fixation von Proteinen auf Oberflächen führt (3). Neben diesen Verfahren wurden in verschiedenen Spitätern noch Ethylenoxyd und Wasserstoffperoxyd (Plasmasterilisation) für die Sterilisation von thermolabilen Instrumenten eingesetzt. Es ist erfreulich, dass 239 von 274 Spitätern sich in der Lage sahen, ihre Autoklaven rasch umzuprogrammieren.

#### Schlussfolgerung

Die hier vorgestellte Umfrage wurde kurz vor der Publikation der Empfehlungen der Swiss-NOSO

**Tabelle 2: Verteilung der Zahl der Sterilisationsabteilungen in Abhängigkeit von der Grösse der Spitäler**

Anzahl Betten	< 200	Zwischen 200 und 500	>500
Anzahl Spitäler mit Sterilisationsabteilung	217	45	12

**Tabelle 3: Sterilisationsmodalitäten in den befragten Spitätern**

Sterilisationsmodalität	Anzahl Spitäler	Prozent
Dampf im Allgemeinen	274	100.0
Dampf bei 134°C	270	98.5
Dampf bei 121°C	127	46.4
Ethylenoxyd	61	22.3
Plasmasterilisation	22	8.0
Formaldehyd	40	14.6

CJD Task Force durchgeführt. Daher war es nicht möglich, dass die angefragten Sterilisationsverantwortlichen alle bereits Kenntnis dieser neuen Empfehlungen hatten. Trotzdem hat sich diese Thematik natürlich in dieser Sparte herumgesprochen, so dass wahrscheinlich einige der Verantwortlichen für die Sterilisation in verschiedenen Spitätern bereits vor der offiziellen Publikation der Empfehlungen entsprechende Anpassungen vorgenommen haben. Die hier vorgestellte Umfrage weist zusätzlich darauf hin, dass für die Mehrzahl der befragten Spitäler die Umsetzung der Empfehlungen keine wesentlichen technischen Probleme bieten sollte. Es war nicht Ziel dieser Umfrage, den Kostenaspekt von Umstellungsmassnahmen näher zu analysieren. Basierend auf zusätzlichen punktuellen Informationen aus verschiedenen Spitätern gewinnen wir den Eindruck, dass diese Zusatzkosten relativ gering sind.

#### Referenzen

1. H+, Mitgliederliste (Die Spitäler der Schweiz) 2001. Edition H+ Aarau.
2. Rued C, Pittet D. Prävention der nosokomialen Übertragung der Creutzfeldt-Jakob Krankheit – neue Herausforderungen und neue Empfehlungen. Swiss-NOSO 2001; 8(2): 9–13
3. Flechsig E & al. Transmission of scrapie by steel-surface bound prions. Molec Med 2001; 7 (10): 679 – 84

Swiss-NOSO

wird dreimonatlich mit der Unterstützung des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) und der Schweizerischen Gesellschaft für Spitalhygiene (SGSH) veröffentlicht.

Redaktion

Patrick Francioli (Lausanne), Enos Bernasconi, (Lugano), Kathrin Mühlemann (Bern), Didier Pittet (Genf), Pierre-Alain Raeber (BAG), Christian Rued (Zürich), Hugo Sax (Genf), Hans Siegrist (SGSH), Andreas F. Widmer (Basel), Nicolas Troillet (Sion)

Edition

ZoOm (Lausanne)

Korrespondenzadresse

Prof. P. Francioli, CHUV, 1011 Lausanne

Internet

<http://www.swiss-noso.ch>