

Einstufungspraxis in Deutschland

**Universitätsprofessor Dr. med.
Klaus P. Schaal**

**ehem. Direktor des Instituts für Medizinische
Mikrobiologie und Immunologie der
Universität Bonn**

**Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und
Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn,
Sigmund-Freud-Straße 25, D-53105 Bonn
E-Mail: schaal@mibi03.meb.uni-bonn.de**

Europäische Einstufungslisten von Biostoffen (biologischen Agenzien) in Risikogruppen

- **Legaleinstufungen (Community Classification) nach Annex III der Richtlinie 2000/54/EC**
- **Einstufung von Organismen, Module 1 – 4, Bundesamt für Umwelt (BAFU), Schweiz**
- **Deutschland:**
 - **Liste risikobewerteter Spender- und Empfängerorganismen nach § 5 Absatz 6 der Gentechnik-Sicherheitsverordnung (GenTSV)**
 - **TRBA 460: Einstufung von Pilzen in Risikogruppen;**
 - **TRBA 462: Einstufung von Viren in Risikogruppen;**
 - **TRBA 464: Einstufung von Parasiten in Risiko-gruppen;**
 - **TRBA 466: Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea) in Risikogruppen**

Risikogruppen nach der Definition der WHO

- **Risk Group 1: Low risk** – organisms generally do not cause disease in healthy adult humans.
- **Risk group 2: Moderate risk** – organisms cause disease in humans, but the disease is treatable, and it should not present a serious hazard to public health.
- **Risk Group 3: High risk** – organisms cause serious disease in humans. Treatments and vaccines for the disease are usually available.
- **Risk Group 4: Extreme risk** – organisms cause deadly disease in humans, and there are no effective treatments or vaccinations.

Definition der Risikogruppen (RG) nach § 3 BioStoffV

- **RG 1:** Biostoffe, bei denen es unwahrscheinlich ist, dass sie beim Menschen eine Krankheit hervorrufen,
- **RG 2:** Biostoffe, die eine Krankheit beim Menschen hervorrufen können und eine Gefahr für Beschäftigte darstellen könnten; eine Verbreitung in der Bevölkerung ist unwahrscheinlich; eine wirksame Vorbeugung oder Behandlung ist normalerweise möglich,
- **RG 3:** Biostoffe, die eine schwere Krankheit beim Menschen hervorrufen und eine ernste Gefahr für Beschäftigte darstellen können; die Gefahr einer Verbreitung in der Bevölkerung kann bestehen, doch ist normalerweise eine wirksame Vorbeugung oder Behandlung möglich,
- **RG 4:** Biostoffe, die eine schwere Krankheit beim Menschen hervorrufen und eine ernste Gefahr für Beschäftigte darstellen; die Gefahr einer Verbreitung in der Bevölkerung ist unter Umständen groß; normalerweise ist eine wirksame Vorbeugung oder Behandlung nicht möglich.

Schwierigkeiten bei der Einstufung von Biostoffen in die vier Risikogruppen nach der Richtlinie 2000/54/EC bzw. BioStoffV

- **durch die Definition der Risikogruppen:**
 - Begriffe wie „könn(t)en“, „unwahrscheinlich“, „normalerweise“ oder „unter Umständen“ bedürfen der individuellen Auslegung.
- **durch die Festlegungen zur „gemeinschaftlichen Einstufung“ (Richtlinie 2000/54/EC):**
 - Beschränkung der Einstufung auf Biostoffe, die Infektionskrankheiten beim Menschen hervorrufen, obwohl das toxische und allergene Potential berücksichtigt werden soll;
 - Einstufung legt die Wirkung des Biostoffs auf gesunde Arbeitnehmer zugrunde;
 - Tier- und Pflanzenpathogenität werden **nicht** berücksichtigt, sind aber für gentechnische Arbeiten relevant.

Einstufungskriterien für Biostoffe (biologische Agenzien) nach TRBA 450

- **systematische Stellung**
- **Stoffwechseleigenschaften (nur Pro- und Eukaryonten)**
- **natürlicher Standort / Lebensweise**
- **Pathogenität / Virulenz für den Menschen**
- **Wechselwirkungen mit anderen Mikroorganismen**
- **Mechanismen und Wege der Übertragung und Verbreitung**
- **Epidemiologie**
- **Widerstandsfähigkeit / Tenazität**

Systematische Stellung

- In die vier Risikogruppen eingestuft werden üblicherweise **Spezies**, in Sonderfällen auch **Sero-** oder **Pathovarietäten**.
- Nur **gut definierte Spezies** können zuverlässig eingestuft werden.
- Deshalb muss die Definition der Spezies **höchsten taxonomischen und nomenklatorischen Anforderungen** gerecht werden.
- Neue taxonomische und nomenklatorische Entwicklungen erfordern die **laufende Überarbeitung** der Einstufungslisten.

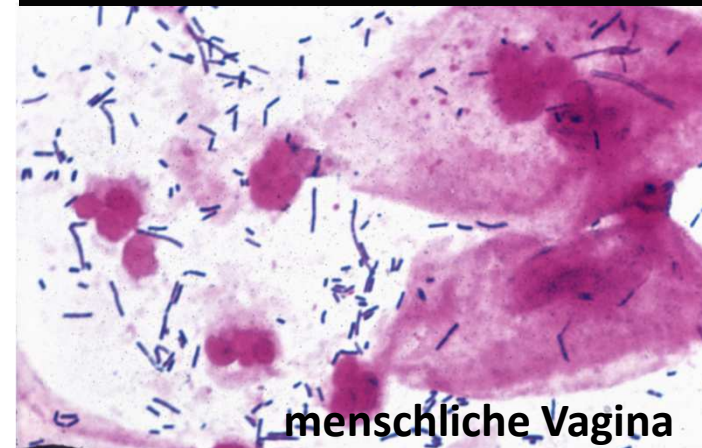
Stoffwechseleigenschaften von Prokaryonten (und Pilzen)

- **autotroph**
 - phototroph
 - chemotroph
- **heterotroph**
 - psychrophil
 - mesophil
 - thermophil
 - alkalophil/azidophil



Natürlicher Standort / Lebensweise

- **Vorkommen / Verbreitung**
- **freilebend (Umwelt)**
- **saprophytär / parasitär**
- **Wirtsspektrum**
 - **Pflanzen**
 - **Tiere**
 - **Menschen**



Pathogenität / Virulenz für den Menschen

- **Pathogenitätsfaktoren / -mechanismen**
- **Pathogenität / Virulenz**
- **Krankheit – klinisches Bild**
- **Infektionsdosis / Kontagiosität**
- **Persistenz / Latenz**
- **Behandlungsmöglichkeiten**
- **Vorbeugungsmöglichkeiten**
- **Diagnosemöglichkeiten**

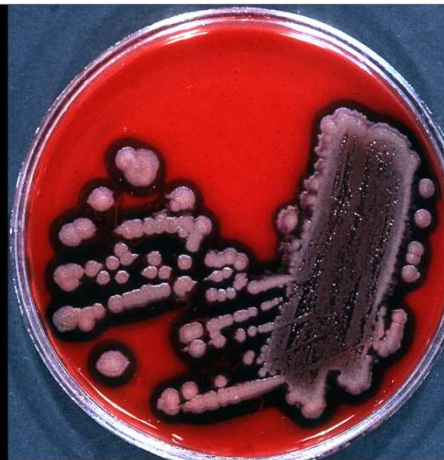
Pathogenität / Virulenz

- Beispiele für Risikogruppe 1 -

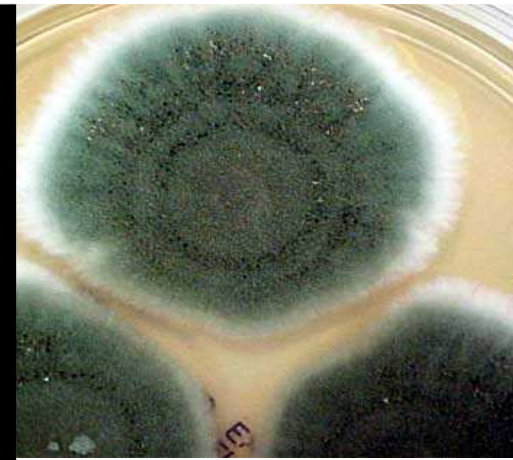
*Streptomyces
violaceoruber*



*Bacillus
stearothermophilus*



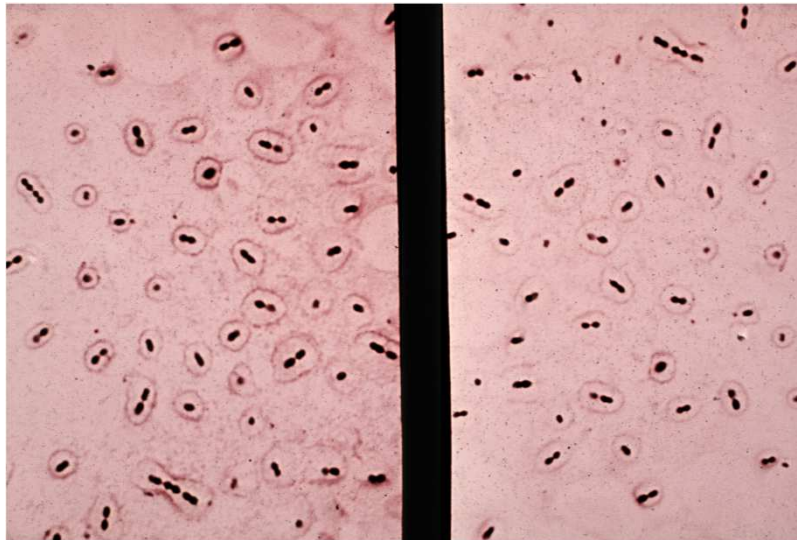
*Penicillium
spp.*



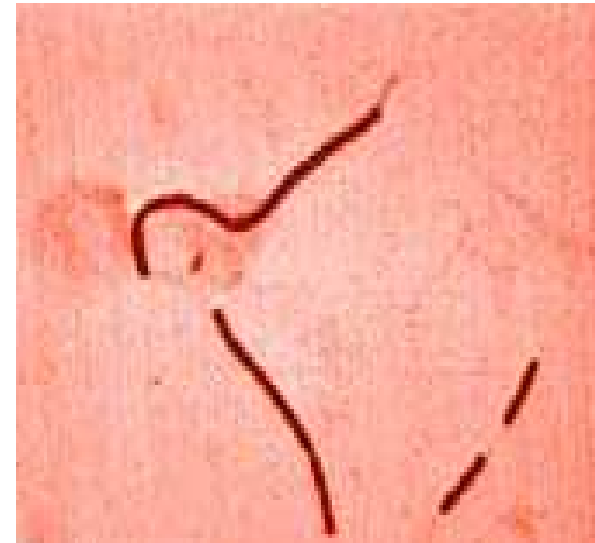
Pathogenität / Virulenz

- Pathogenitätsfaktoren -

Streptococcus pneumoniae
- Kapselbildung -
(RG 2)

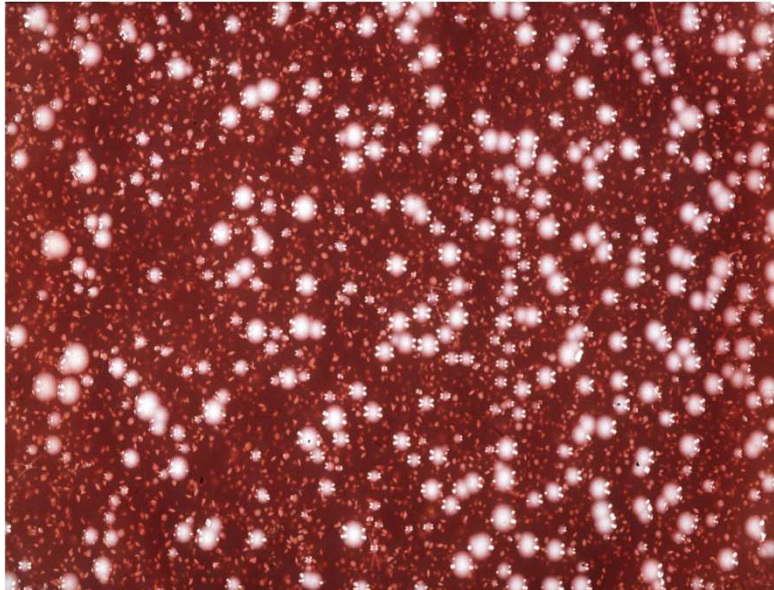


Clostridium botulinum
- Exotoxinbildung -
(RG 2)

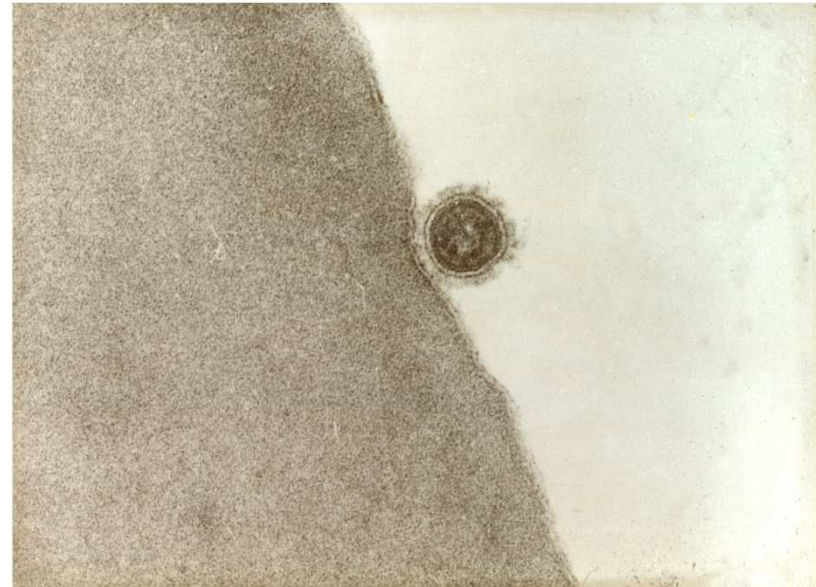


Virulenz

Klebsiella pneumoniae
- niedrig -
(RG 2)



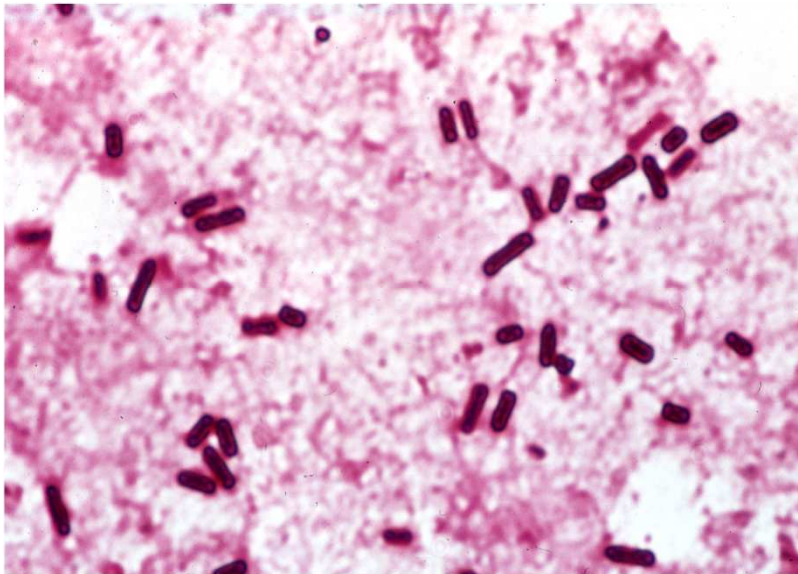
Influenzavirus
- hoch -
(RG 2 / 3)



Pathogenität / Virulenz

- Klinisches Bild -

Clostridium perfringens
(RG 2)



Gasbrand



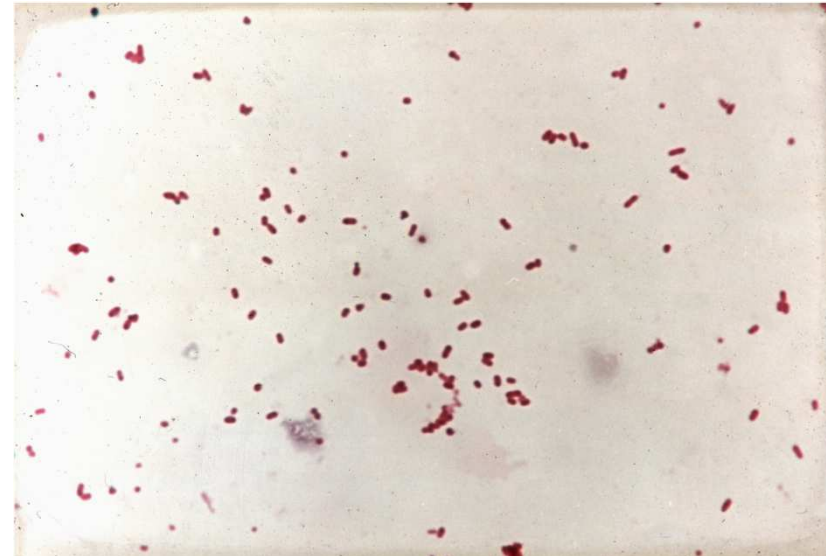
Pathogenität / Virulenz

- Infektionsdosis -

Vibrio cholerae eltor
- in der Regel hoch -
(RG 2)



Salmonella Typhi
- niedrig -
(RG 3**)



Pathogenität / Virulenz

- Persistenz / Latenz -

Persistenz - z. B. Herpes-simplex-Virus (RG 2),
Varizella-Zoster-Virus (RG 2),
Mycobacterium tuberculosis (RG 3),

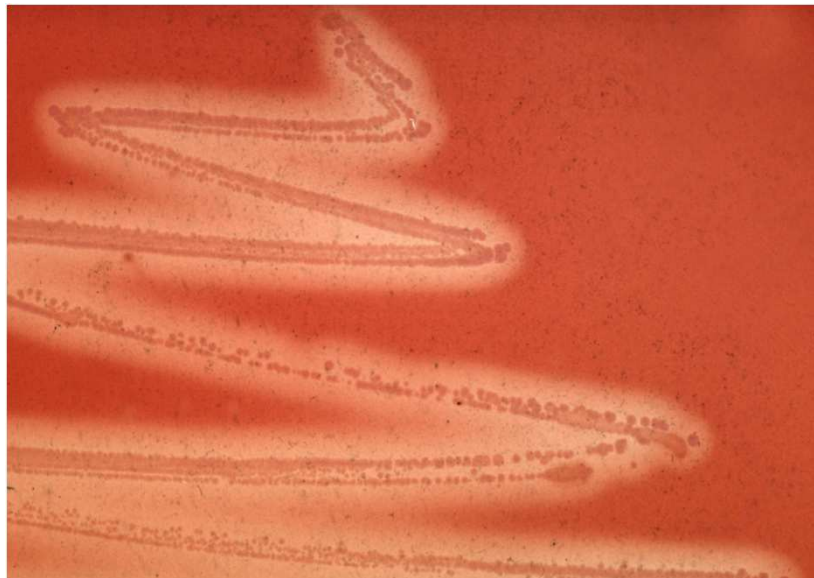
Latenz - z. B. *Burkholderia pseudomallei* (RG 3),
Mycobacterium leprae (RG 3)

Pathogenität / Virulenz

- Therapeutische Möglichkeiten -

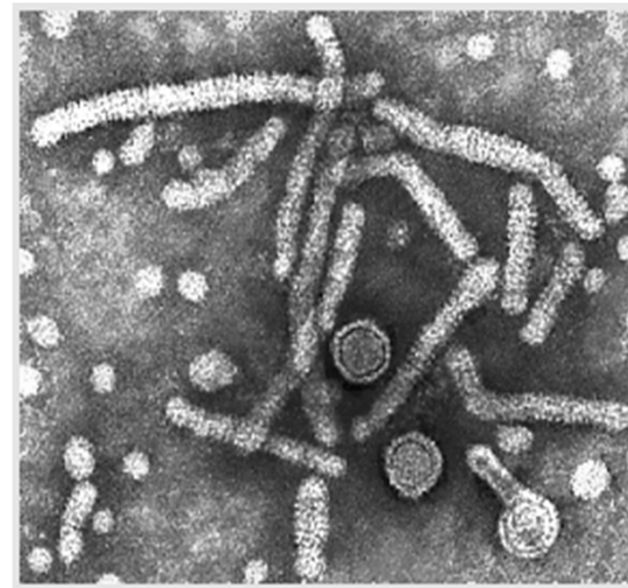
Streptococcus pyogenes

- sehr gut -
(RG 2)



Hepatitis-B-Virus

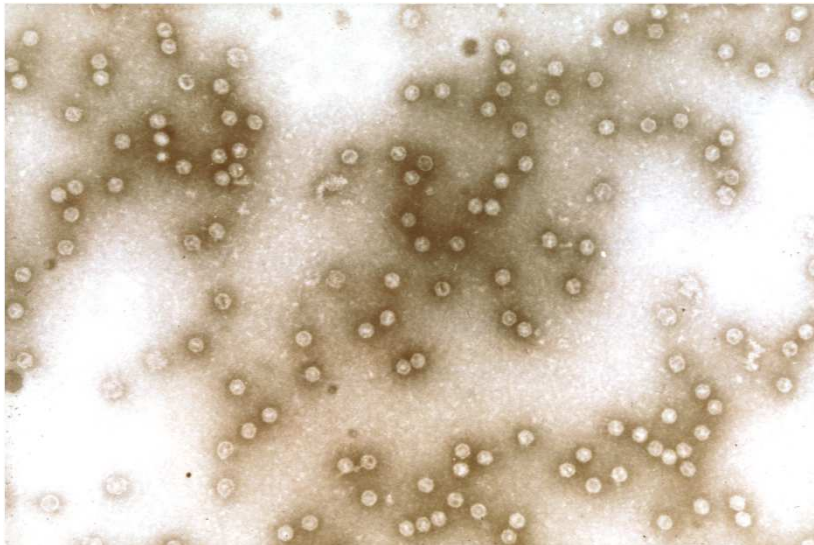
- unbefriedigend -
(RG 3 – 2?)



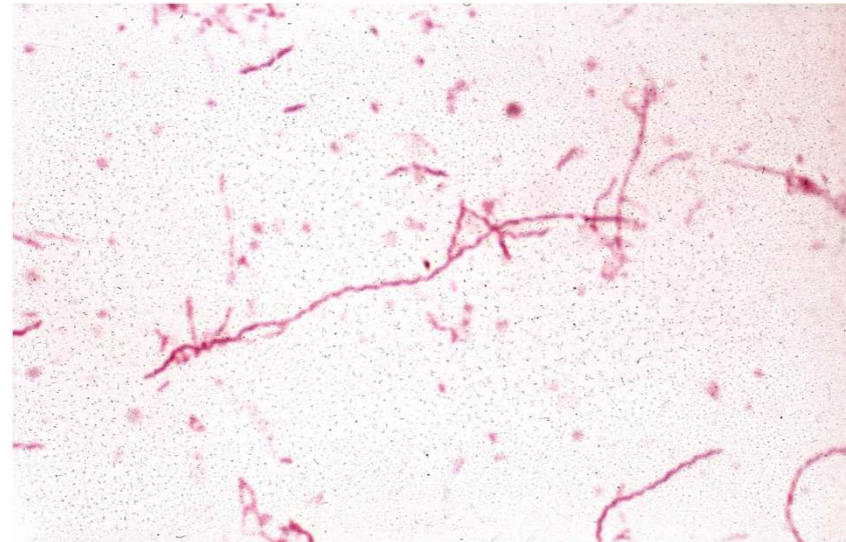
Pathogenität / Virulenz

- Prophylaktische Möglichkeiten -

Poliomyelitis-Virus
- sehr gut – Impfung -
(RG 2)



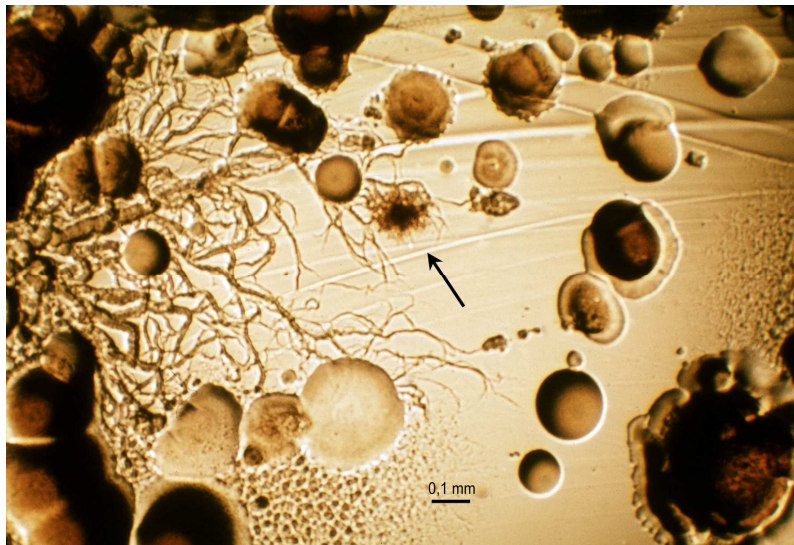
Campylobacter jejuni
- schlecht – nur Lebensmittelhygiene -
(RG 2)



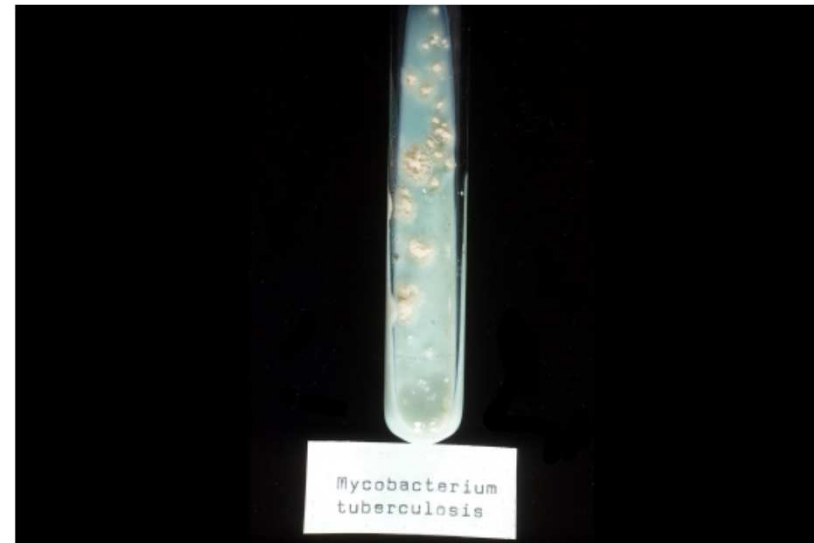
Pathogenität / Virulenz

- Diagnostische Möglichkeiten -

genitale Aktinomykose
- schwierig -
(RG 2)



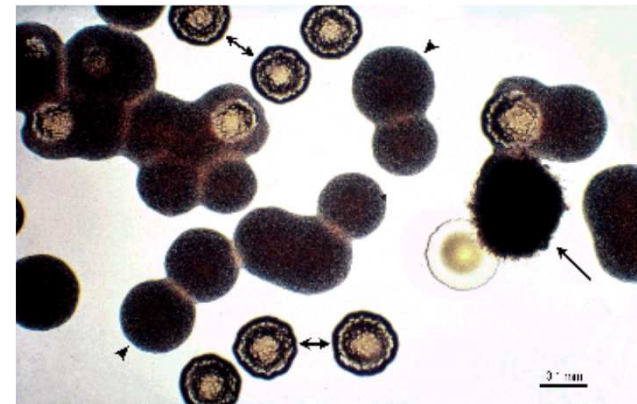
Tuberkulose
- einfach -
(RG 3)



Wechselwirkungen mit anderen biologischen Agenzien

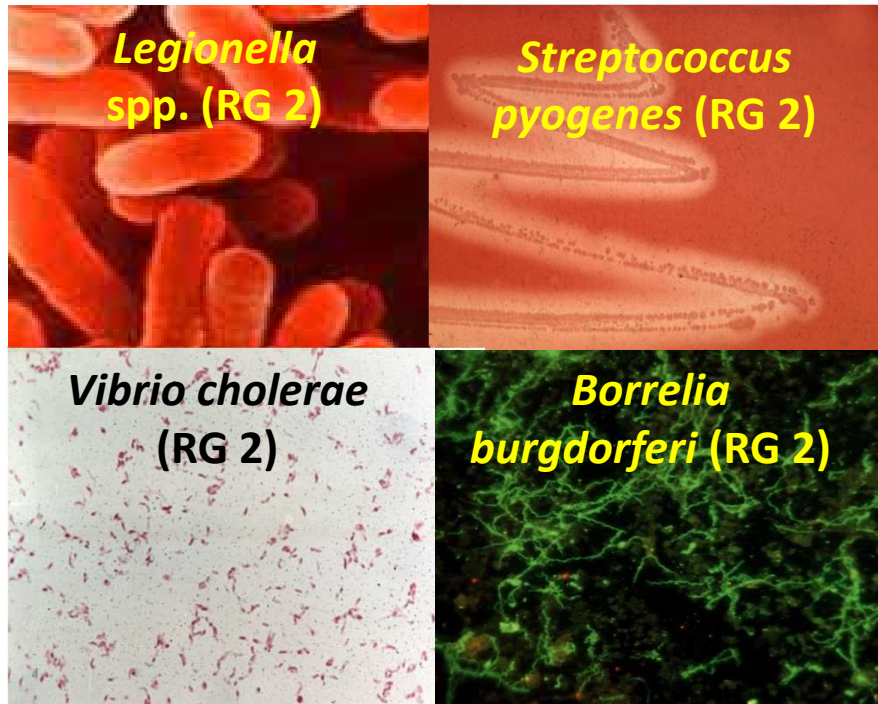
- synergistische (multiple) Infektionen
- Aktivierung von Virulenzfaktoren durch Enzyme akzidentell vorhandener Begleitorganismen
- Nahrungsketten
- komplexe mikrobiologische Lebensgemeinschaften an natürlichen Standorten

Aktinomykose



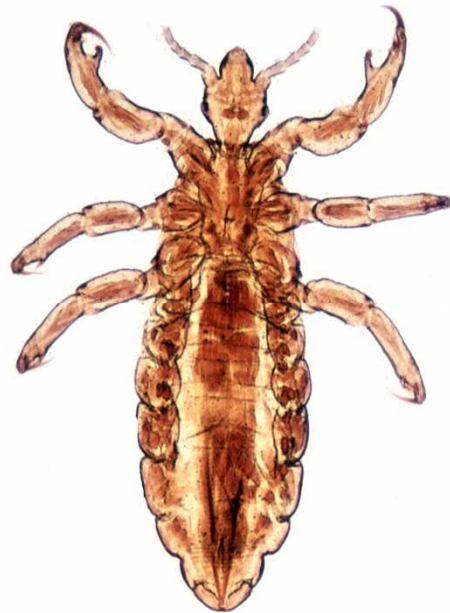
Mechanismen und Wege der Übertragung und Verbreitung

- Übertragungsweise und Eintrittspforten
- Verbreitungsmechanismen und -wege
- Ausscheidungswege
- Verbreitungsformen



Beispiele für Vektoren, die menschliche Krankheitserreger übertragen

Kleiderlaus
z. B. Fleckfieber (RG 3),
epidemisches Rückfallfieber (RG 2)



***Ixodes ricinus* (Holzbock)**
z. B. Lyme-Borreliose (RG 2),
FSME (RG 3)



Einstufung von *Borrelia afzelii* im internationalen Vergleich

- **Belgien** -
- **Schweiz** ?
- **Großbritannien** -
- **Deutschland** **RG 2**
- **NIH (USA)** -
- **EU** ? (spp.!)
- **Singapur** -
- **Japan** -

Epidemiologie

- **Erregerreservoir / Infektionsquellen / geographische Verbreitung**
- **Häufigkeit der Krankheit**
- **Verteilung der Krankheit**
- **Infektionsentstehung (endogen / exogen)**

Resistenz / Tenazität

- **Dauerstadien- / Endosporenbildung**
- **Chemo- / Desinfektionsmittelresistenz**
- **Chemotherapeutikaresistenz**
- **Thermoresistenz**
- **Strahlenresistenz einschließlich UV-Strahlenresistenz**
- **Trocknungsresistenz**

Beispiele für Einstufungsmöglichkeiten von tier- und pflanzenpathogenen Biostoffen

- ***Ralstonia solanacearum*** – Risikogruppe 1, Containment entsprechend Schutzstufe 2 (RG1 p2)
- ***Clavibacter michiganensis*** – Risikogruppe 1, Containment entsprechend Schutzstufe 2 (RG 1 p2)
- **Rinderpestvirus** – Risikogruppe 1, Containment entsprechend Schutzstufe 4 (RG1 t4)
- **Maul- und Klauenseuche-Virus** – Risikogruppe 2, Containment entsprechend Schutzstufe 4 (RG2 t4)
- **Virus der klassischen Schweinepest** – Risikogruppe 1, Containment entsprechend Schutzstufe 3 (RG1 t3)
- **Canines Calicivirus** – Risikogruppe 1, Containment entsprechend Schutzstufe 2 (RG1 t2)

Schlussbemerkungen

- **Die Einstufung von biologischen Agenzien in Risikogruppen ist eine äußerst komplexe, aber grundsätzlich zu bewältigende Aufgabe.**
- **Zuverlässige und reproduzierbare Einstufungen von biologischen Agenzien, die in der Einstufungsliste der Richtlinie 2000/54/EC nicht enthalten sind, erfordern detaillierte nationale Vorgaben, wie sie in der TRBA 450 niedergelegt sind.**
- **Nationale Ergänzungen und Konkretisierungen der Richtlinie 2000/54/EC sollten zwischen den EU-Mitgliedstaaten abgestimmt werden.**
- **Nationale Einstufungslisten sollten so vollständig wie möglich sein.**
- **Wenn, wie in Deutschland, zwei nationale Einstufungslisten (ABAS und ZKBS) nebeneinander bestehen, sollten sie im Interesse der Rechtssicherheit keine voneinander abweichenden Einstufungen enthalten.**
- **Ebenfalls aus Gründen der Rechtssicherheit sollten nationale Einstufungslisten auch Agenzien der Risikogruppe 1 umfassen.**
- **Eine Berücksichtigung der Tier- und Pflanzenpathogenität mit Angabe der erforderlichen Containmentmaßnahmen ist wünschenswert.**