

**Nationale Einstufungen  
im internationalen  
Vergleich – Harmonisierung  
ja oder nein?**

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

**Institut für Medizinische Mikrobiologie,  
Immunologie und Parasitologie,  
Universitätsklinikum Bonn**

# **Einstufung:**

## **Wen oder was?**



# **Definitionen**

# Definitionen

- **Biologische Arbeitsstoffe (BA) nach § 2 (1) BioStoffV:** Mikroorganismen, Zellkulturen, humanpathogene Endoparasiten und mit TSE assoziierte Agenzien, die beim Menschen Infektionen, sensibilisierende oder toxische Wirkungen hervorrufen können;
- **Mikroorganismen nach § 2 (2) BioStoffV:** alle zellulären und nicht-zellulären mikrobiologischen Einheiten, die zur Vermehrung oder Weitergabe von genetischem Material befähigt sind;
- **Hochwirksame Toxine nach § 3 (4) GenTSV:** sehr giftige Stoffwechselprodukte, die infolge von Einatmen, Verschlucken oder einer Aufnahme durch die Haut äußerst schwere akute oder chronische Gesundheitsschäden oder den Tod bewirken können.

# Einstufung:

**Auf welcher taxonomischen Ebene  
der biologischen Arbeitsstoffe?**



**Spezies (Arten), in Einzelfällen auch  
Subspezies (Unterarten), Sero-  
oder Pathovarietäten**

# Wer oder was kann nicht eingestuft werden?

- Arten ohne gültige Beschreibung
- Spezies ohne Typstamm
- Patentstämme ohne eindeutige taxonomische Zuordnung
- „Phantasienamen“ ohne Zuordnung zu einer gültig beschriebenen Art (Werbung!)

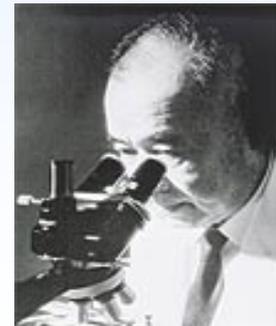
# Unter welchen Bedingungen können derartige Stämme doch eingestuft werden?

**Digestivum-essensis-Kultur = Actiregularis-Kultur = *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (oder subsp. *animalis*?) DN-173 010**

***Lactobacillus* LC1 = *Lactobacillus johnsonii* La1**

***Lactobacillus casei* immunitas/defensis**

***Lactobacillus casei* Shirota**



# Einstufung:

## Wohin oder in was?



## Risikogruppen

# Definition der Risikogruppen nach § 3 BioStoffV

- Risikogruppe 1: BA, bei denen es **unwahrscheinlich** ist, daß sie beim Menschen eine Krankheit verursachen.
- Risikogruppe 2: BA, die eine Krankheit beim Menschen hervorrufen können und eine Gefahr für Beschäftigte darstellen können; eine Verbreitung des Stoffes in der Bevölkerung ist unwahrscheinlich; eine wirksame Vorbeugung oder Behandlung ist normalerweise möglich.
- Risikogruppe 3: BA, die eine schwere Krankheit beim Menschen hervorrufen können 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.
- Risikogruppe 4: BA, die eine schwere Krankheit beim Menschen hervorrufen können 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 BA in Risikogruppen

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

# Einstufung:

Wie?



**Kriterien**

# **Einstufungskriterien für biologische Arbeitsstoffe 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

- Nur gut definierte Spezies (evtl. Subspezies, Sero-, Pathovarietäten) 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

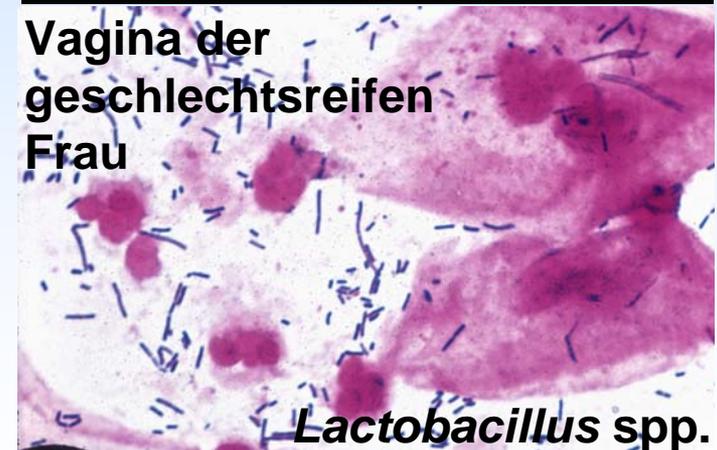
- autotroph
  - phototroph
  - chemotroph
- heterotroph
  - psychrophil
  - mesophil
  - thermophil →
  - alkalophil/acidophil

*Bacillus  
stearothermophilus*



# Natürlicher Standort / Lebensweise

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

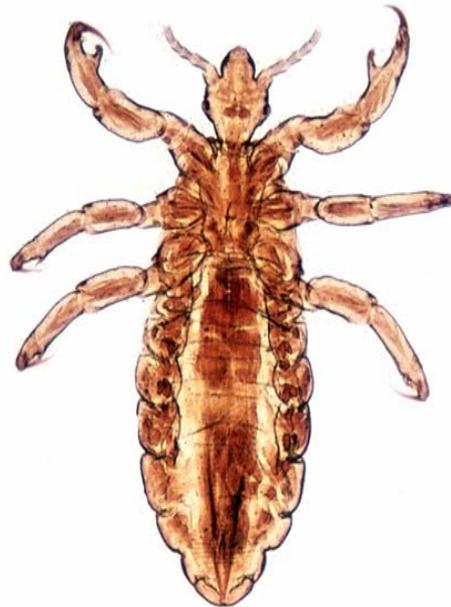


# Einstufung von *Pseudonocardia (Amycolata) autotrophica* im internationalen Vergleich

- **Belgien** -
- **Schweiz** **RG 1+**
- **Großbritannien** -
- **Deutschland** **RG 1+**
- **NIH (USA)** **RG 2**
- **EU** -
- **Japan** -

# Beispiele für Vektoren, die menschliche Krankheitserreger übertragen

**Kleiderlaus**  
z. B. Fleckfieber



**Zecke (Holzbock)**  
z. B. Lyme-Borreliose



# Einstufung von *Bartonella bacilliformis* im internationalen Vergleich

- **Australien/Neuseeland** **RG 3**
- **Belgien** **RG 3**
- **Schweiz** **RG 2**
- **Großbritannien** **RG 2**
- **Deutschland** **RG 2**
- **EU** **RG 2**

# Einstufung von *Borrelia afzelii* im internationalen Vergleich

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

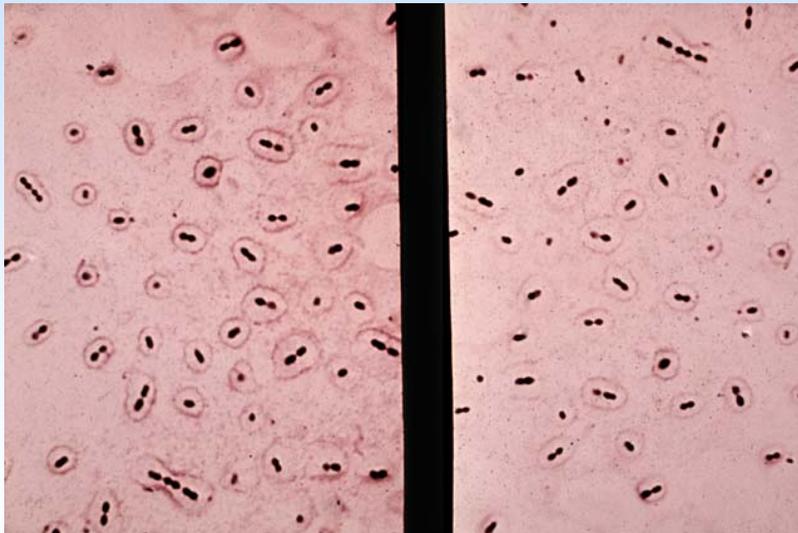
# Pathogenität / Virulenz für den Menschen

- Pathogenitätsfaktoren/-mechanismen
- Pathogenität/Virulenz
- Krankheitsbild
- Infektionsdosis, Kontagiosität
- Persistenz, Latenz
- Behandlungsmöglichkeiten
- Vorbeugungsmöglichkeiten
- Diagnosemöglichkeiten

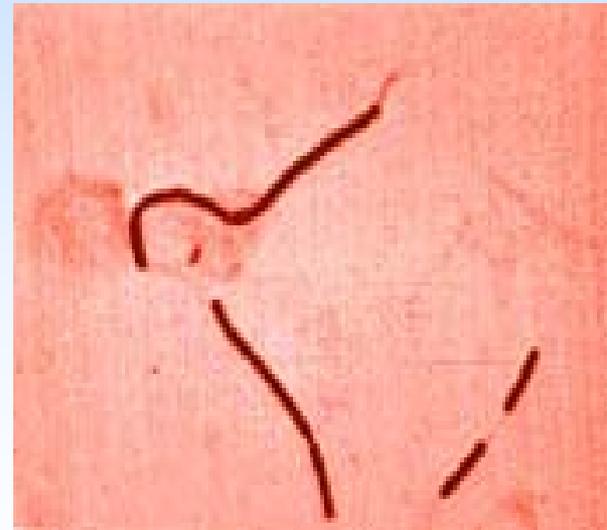
# Pathogenität / Virulenz

## - Pathogenitätsfaktoren -

*Streptococcus pneumoniae*  
- Kapselbildung -



*Clostridium botulinum*  
- Exotoxinbildung -



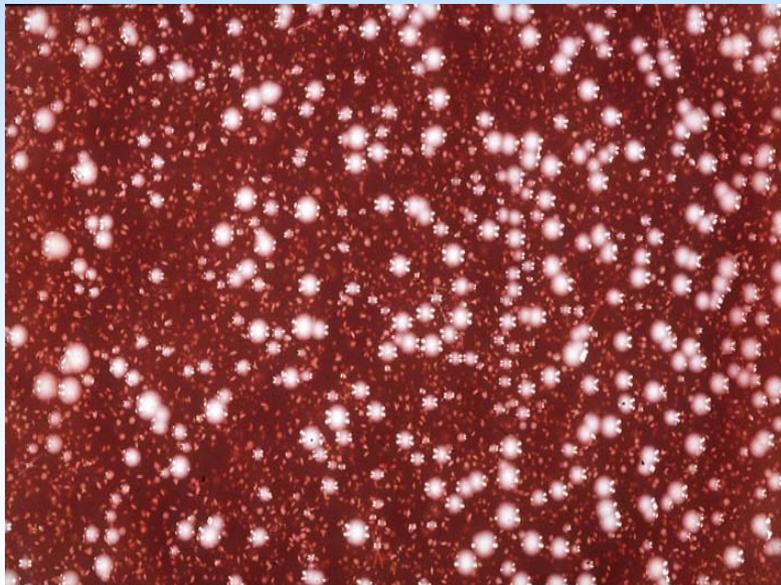
# Einstufung von *Clostridium botulinum* im internationalen Vergleich

- **Belgien** **RG 2**
- **Schweiz** **RG 2**
- **Großbritannien** **RG 2**
- **Deutschland** **RG 2 T**
- **NIH (USA)** **RG 2**
- **EU** **RG 2 T**
- **Singapur** **RG 3**
- **Japan** **RG 2**

# Virulenz

*Klebsiella pneumoniae*

- niedrig -



Influenzavirus

- hoch -



# **Einstufung von *Klebsiella pneumoniae* im internationalen Vergleich**

- **Belgien** **RG 2**
- **Schweiz** **RG 2**
- **Großbritannien** **RG 2**
- **Deutschland** **RG 2**
- **NIH (USA)** **-**
- **EU** **RG 2**
- **Japan** **RG 2**

# Einstufung von *Klebsiella oxytoca* im internationalen Vergleich

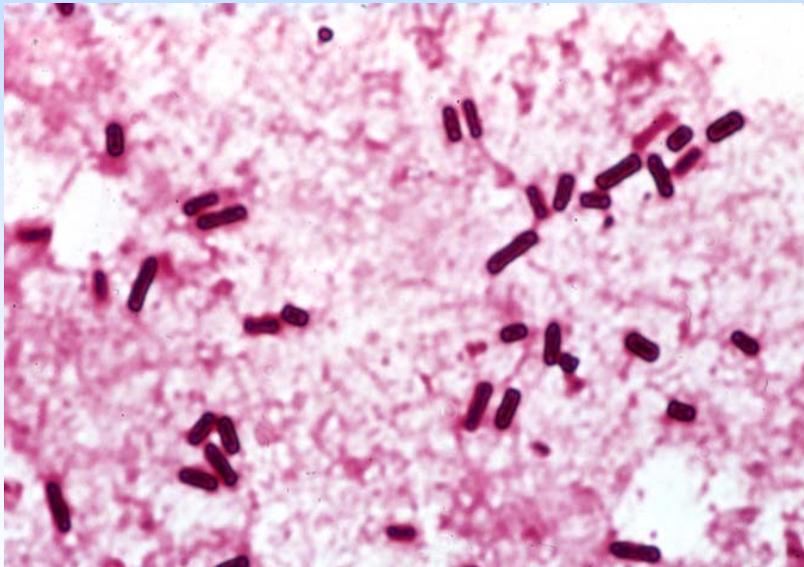
- **Belgien** **RG 2**
- **Schweiz** **RG 2**
- **Großbritannien** **RG 2**
- **Deutschland** **RG 2**
- **NIH (USA)** **RG 1**
- **EU** **RG 2**
- **Japan** **RG 2**

# Pathogenität / Virulenz

## - Klinisches Bild -

*Clostridium perfringens*

Gasbrand



# **Einstufung von *Clostridium perfringens* im internationalen Vergleich**

- **Belgien** **RG 2**
- **Schweiz** **RG 2**
- **Großbritannien** **RG 2**
- **Deutschland** **RG 2**
- **EU** **RG 2**
- **Singapur** **RG 2**
- **Japan** **RG 2**

# Pathogenität / Virulenz

## - Infektionsdosis -

*Vibrio cholerae* eltor  
hoch



*Salmonella* Typhi  
niedrig



# Einstufung von *Salmonella Typhi* im internationalen Vergleich

- **Belgien** **RG 3(\*)**
- **Schweiz** **RG 3\*\***
- **Großbritannien** **RG 3**
- **Deutschland** **RG 3\*\***
- **NIH (USA)** **RG 2**
- **EU** **RG 3(\*\*)**
- **Singapur** **RG 3**
- **Japan** **RG 3**

# Einstufung von *Salmonella* Paratyphi A, B, C im internationalen Vergleich

- **Belgien** **RG 2**
- **Schweiz** **RG 2**
- **Großbritannien** **RG 3**
- **Deutschland** **RG 2**
- **NIH (USA)** **RG 2**
- **EU** **RG 2**
- **Singapur** **RG 3**
- **Japan** **RG 3 (nur A)**

# Pathogenität / Virulenz

- Persistenz/Latenz -

**Persistenz** - z. B. Herpes-simplex-Virus,  
Varizella-Zoster-Virus,  
*Mycobacterium tuberculosis*

**Latenz** - z. B. *Burkholderia pseudomallei*,  
*Mycobacterium leprae*

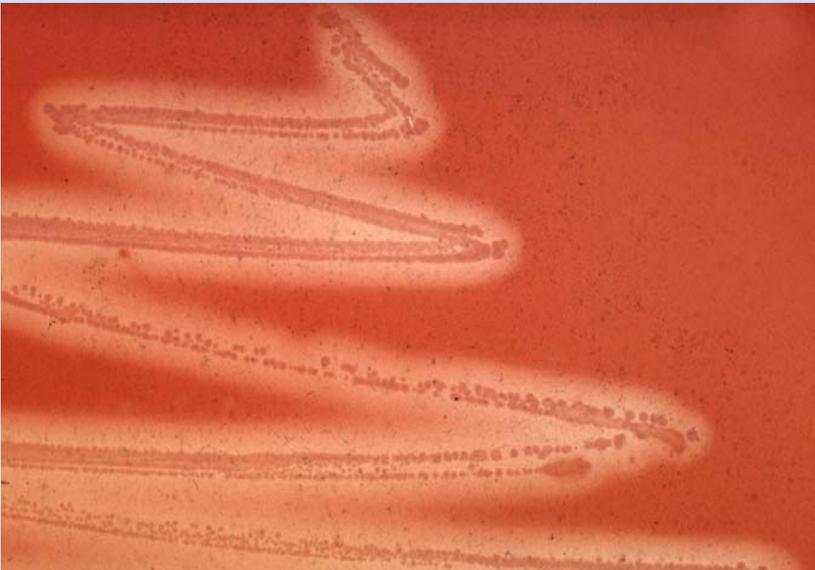
# Einstufung von *Mycobacterium leprae* im internationalen Vergleich

- **Belgien** **RG 3**
- **Schweiz** **RG 3**
- **Großbritannien** **RG 3**
- **Deutschland** **RG 3**
- **NIH (USA)** **RG 2**
- **EU** **RG 3**
- **Singapur** **RG 3**
- **Japan** **RG 2**

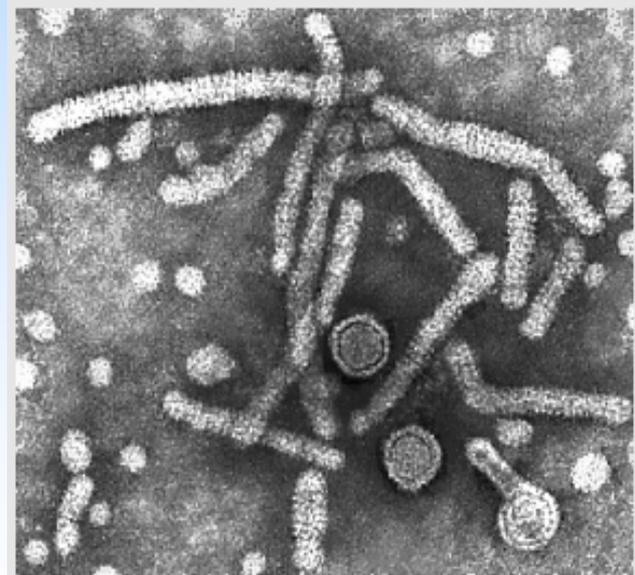
# Pathogenität / Virulenz

- Therapeutische Möglichkeiten -

*Streptococcus pyogenes*  
sehr gut



Hepatitis-B-Virus  
unbefriedigend

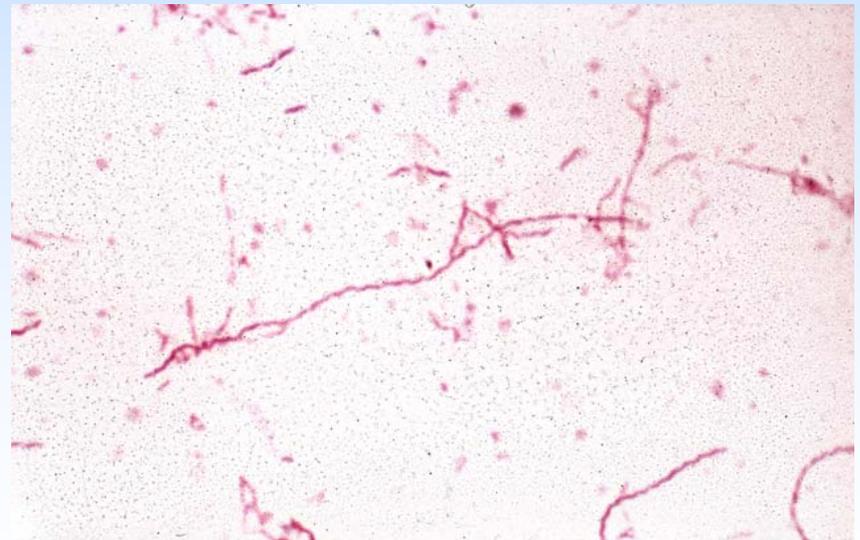


# Pathogenität / Virulenz

## - Prophylaktische Möglichkeiten -

**Poliomyelitis-Virus**  
sehr gut - **Impfung**

***Campylobacter jejuni***  
schlecht - nur **Lebens-  
mittelhygiene**



# Einstufung des Poliovirus im internationalen Vergleich

- **Australien/Neuseeland** **RG 2**
- **Belgien** **RG 2**
- **Schweiz** **RG 2**
- **Deutschland** **RG 2**
- **Großbritannien** **RG 2**
- **EU** **RG 2**
- **NIH (USA)** **RG 2**
- **Singapur** **RG 3**

# Einstufung des Hepatitis-B-Virus im internationalen Vergleich

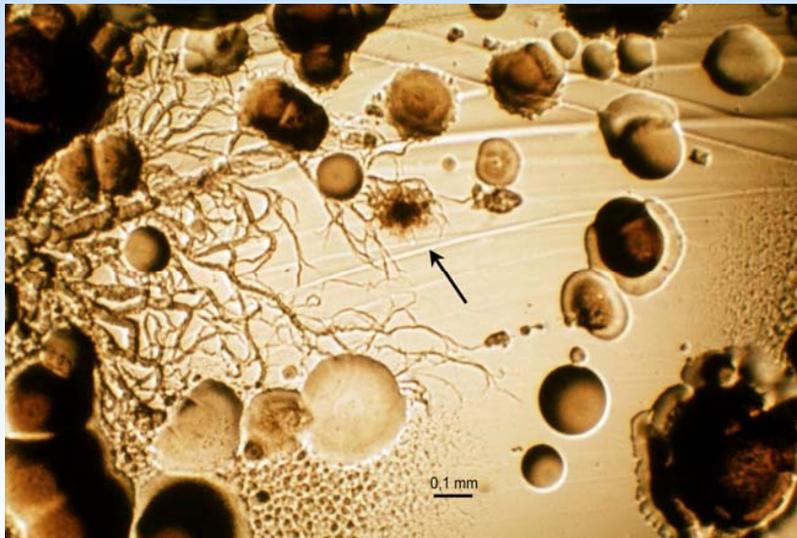
- **Australien/Neuseeland** **RG 2**
- **Belgien** **RG 3(\*)**
- **Schweiz** **RG 3\*\***
- **Deutschland** **RG 3\*\***
- **Großbritannien** **RG 3**
- **EU** **RG 3(\*\*)**
- **NIH (USA)** **RG 2**
- **Singapur** **RG 2**

# Pathogenität / Virulenz

- Diagnostische Möglichkeiten -

**Genitale Aktinomykose**

- schwierig -



**Tuberkulose**

- einfach -

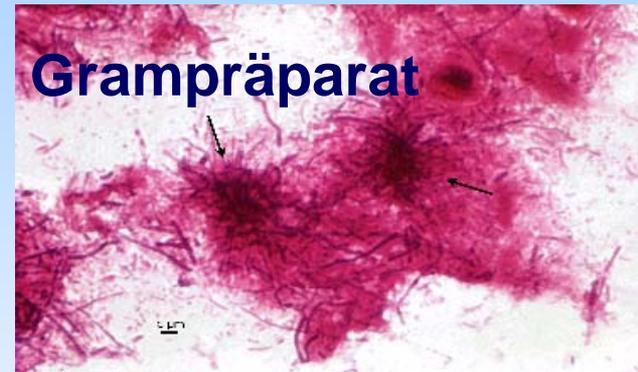


# Einstufung von *Mycobacterium ulcerans* im internationalen Vergleich

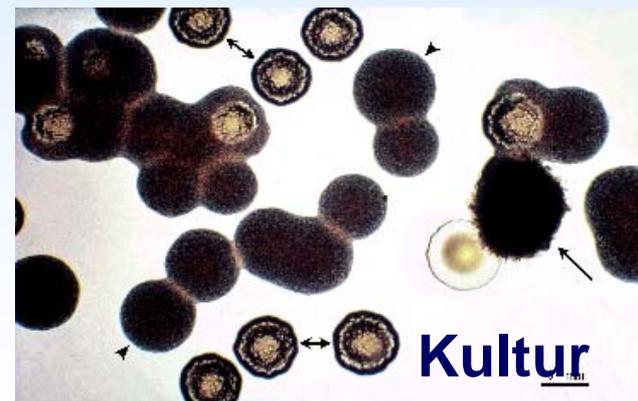
- **Belgien** **RG 3(\*)**
- **Schweiz** **RG 3\*\***
- **Großbritannien** **RG 3**
- **Deutschland** **RG 3\*\***
- **NIH (USA)** **RG 2**
- **EU** **RG 3(\*\*)**
- **Singapur** **RG 3**
- **Japan** **RG 2**

# Wechselwirkungen mit anderen Mikroorganismen

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



**Aktinomykose**

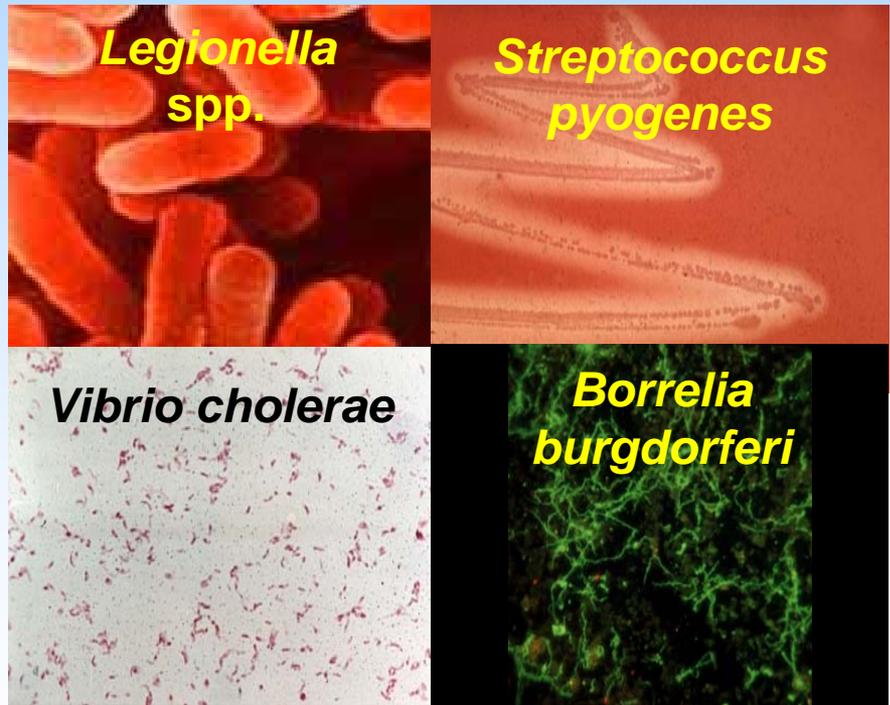


# Einstufung von *Actinomyces viscosus* im internationalen Vergleich

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

# Mechanismen und Wege der Übertragung und Verbreitung

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



# 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-Strahlen**
- **Trocknungsresistenz**

# Tierpathogenität

## Einstufung von *Clostridium chauvoei* im internationalen Vergleich

- **Belgien** **RG 3**
- **Schweiz** **RG 2 t**
- **Großbritannien** **-**
- **Deutschland** **RG 2 t**
- **NIH (USA)** **RG 2**
- **EU** **? (spp.!)**
- **Singapur** **RG 2**
- **Japan** **-**

# Tierpathogenität

## Einstufung von *Paenibacillus larvae* im internationalen Vergleich

- **Belgien** **RG 3**
- **Schweiz** **RG 2 n**
- **Großbritannien** -
- **Deutschland** **RG 1 n2**
- **NIH (USA)** -
- **EU** -
- **Singapur** -
- **Japan** -

# Pflanzenpathogenität

## Einstufung von *Erwinia amylovora* im internationalen Vergleich

- Australien/Neuseeland -
- Belgien -
- Schweiz **RG 2 Q**
- Großbritannien -
- Deutschland **RG 1 p2**
- NIH (USA) -
- EU -
- Singapur -
- Japan -

# Berücksichtigung der Tier- und Pflanzenpathogenität

- Die **Definition der vier Risikogruppen** ist ausschließlich, wie in der Richtlinie 2000/54/EC, oder überwiegend auf den **Arbeitsschutz** einschließlich des Schutzes Unbeteiligter und der Bevölkerung ausgerichtet.
- Für die **Einstufung von tierischen oder pflanzlichen Krankheitserregern** in Risikogruppen **fehlt** weitgehend **eine solide Grundlage**.
- Wenn dennoch bestimmte Agenzien wegen ihrer Tier- oder Pflanzenpathogenität bei fehlender oder geringerer Humanpathogenität in eine höhere Risikogruppe eingestuft werden, hat dies in erster Linie ein **besseres Containment** zum Ziel, um eine tätigkeitsbedingte, erhöhte Exposition empfänglicher Tiere oder Pflanzen außerhalb der Arbeitsbereiche zu vermeiden.
- Den Beschäftigten und anderen Menschen bringt die Einstufung dieser Organismen in eine höhere Risikogruppe kein größeres Maß an Sicherheit, kann aber **ihre Arbeit nennenswert erschweren**.
- Der erforderliche Tier- oder Pflanzenschutz lässt sich auch dadurch problemlos gewährleisten, dass **zusätzlich** zu den Maßnahmen der **entsprechenden Schutzstufe** nach Richtlinie 2000/54/EC **weitere Containmentmaßnahmen** zur Anwendung kommen, die dem jeweiligen Schutzziel angemessen sind und sich am Containment der vier Schutzstufen nach BioStoffV orientieren können.

# Beispiele für derartige Einstufungsmöglichkeiten

- ***Ralstonia solanacearum*** – RG 1 mit zusätzlichen Containmentmaßnahmen der Schutz/Sicherheitsstufe 2 (1 p2)
- ***Clavibacter michiganensis*** – RG 1 mit zusätzlichen Containmentmaßnahmen der Schutz/Sicherheitsstufe 2 (1 p2)
- **Rinderpestvirus** – RG 1, Containment entsprechend Schutz/Sicherheitsstufe 4 (1 t4)
- **Maul- und Klauenseuchevirus** – RG 2, Containment entsprechend Schutz/Sicherheitsstufe 4 (2 t4)
- **Virus der klassischen Schweinepest** – RG 1, Containment entsprechend Schutz/Sicherheitsstufe 3 (1 t3)
- **Canines Calicivirus** – RG 1, Containment entsprechend Schutz/Sicherheitsstufe 2 (1 t2)

# Hauptursachen für unterschiedliche Einstufungen auf internationaler Ebene

- **unterschiedliche Bewertungen der humanmedizinischen Bedeutung**
- **Wunsch nach verstärktem nationalen Bevölkerungsschutz**
- **Schutz der nationalen Wirtschaft vor kostenträchtigen Sicherheitsaufwendungen**
- **Wunsch nach verstärktem Schutz von Nutztieren und/oder der heimischen Fauna**
- **Wunsch nach verstärktem Schutz von Nutzpflanzen und/oder der heimischen Flora**

# Schlußbemerkungen I

- Die Einstufung von biologischen Agenzien in Risikogruppen ist ein schwieriger und äußerst komplexer Vorgang.
- So kann nicht erstaunen, dass sich im internationalen Vergleich häufiger Abweichungen bei den Einstufungen in Risikogruppen feststellen lassen.
- Noch größere Unterschiede werden nur dadurch kaschiert, dass viele nationale Einstufungslisten nur einen kleinen Teil der bekannten Mikroorganismenarten berücksichtigen.
- Im Zeitalter der Globalisierung, in dem Staatsgrenzen nicht nur für Wirtschaftsunternehmen, sondern auch für die Forschung eine immer geringere Rolle spielen, ist es nahezu zwingend erforderlich, sich um eine möglichst weitgehende Harmonisierung der Einstufung von biologischen Agenzien in Risikogruppen zu bemühen.

# Schlußbemerkungen II

- Auf EU-Ebene ist mit der Richtlinie 2000/54/EC und der darin enthaltenen Definition der Risikogruppen eine solide Grundlage für eine Harmonisierung gelegt.
- Weltweit fehlt eine solche gemeinsame Grundlage.
- Außerdem fehlen international abgestimmte Richtlinien, anhand derer Einstufungen von biologischen Arbeitsstoffen in Risikogruppen zuverlässig und reproduzierbar vorgenommen werden können.
- Korrespondierend zu einer Harmonisierung der Einstufungen müsste auch eine Harmonisierung der Ausgestaltung der Schutz/Sicherheitsstufen erfolgen.
- Dabei wäre zu diskutieren, ob spezielle Sicherheitsstufen für tier- und pflanzenpathogene Organismen (z. B. BSLvet) geschaffen werden sollen oder ob für den Tier- und Pflanzenschutz Containmentverschärfungen der Schutzstufen 1 oder 2 ausreichend sind.

# Schlußbemerkungen III

- Grundlage für eine Harmonisierung der Einstufungspraxis könnte die TRBA 450 bilden.
- Diese könnte zunächst auf EU-Ebene und – bei Einigung der EU-Mitgliedstaaten – dann weltweit als Grundlage für die Einstufung von biologischen Agenzien in Risikogruppen herangezogen werden.
- Das wird nicht völlig ausschließen, dass nationale Interessen in besonderen Einzelfällen zu abweichenden Einstufungen führen werden.
- Diese wären dann aber in nationalen Einstufungslisten besser untergebracht als im Versuch einer weltweiten Konsensusliste, die entweder nie zustande käme oder so lückenhaft bliebe, dass sie wenig Nutzen brächte.

# Schlußbemerkungen IV

- Nationale Einstufungslisten sollten so vollständig wie möglich sein (z. B. TRBA 466).
- Sie sollten aus Gründen der Rechtssicherheit auch Agenzien der Risikogruppe 1 umfassen.
- Nationale und internationale Einstufungslisten sollten – ebenfalls aus Gründen der Rechtssicherheit – möglichst keine unterschiedlichen Einstufungen für unterschiedliche Regelungsbereiche (z. B. Gentechnik versus Arbeitsschutz) enthalten.
- **Fazit: Harmonisierung der Einstufungslisten ist wünschenswert oder sogar notwendig, darf aber nicht zum „Spielball“ nationaler Interessen werden!**