

Bericht der Arbeitsgruppe
"Gesamtstrategie Blutversorgung
angesichts vCJK"

**Stellungnahme zur Entwicklung und
Einführung von Testsystemen zum
Screening von Blutspendern auf vCJK**

vom 17.09.2008

Gliederung

1. Einleitung
2. Aktueller Stand der Epidemiologie von vCJK, klinisch-diagnostische Abgrenzung von sporadischer CJK
 - a) Epidemiologie von vCJK
 - b) Klinische und pathologische Klassifikation, phänotypische Diversität der CJK
 - c) PrP^{TSE}-Typisierung
3. Neue Aspekte der Pathophysiologie und des Prionennachweises
4. Entwicklung von Testmethoden
5. Evaluation und Marktzugang von vCJK-Screeningtests
 - a) Regulierung von In-vitro-Diagnostika in Europa
 - b) Rechtliche und ethische Fragen im Zusammenhang mit der Entwicklung und Anwendung von Testsystemen
6. Rahmenbedingungen und bei Einführung von vCJK-Tests zu erwartende Probleme
7. Zusammenfassung und Bewertung

Anlagen

- A Mitglieder der Arbeitsgruppe
- B Rechtliche und ethische Fragen im Zusammenhang mit der Entwicklung und Anwendung von Testsystemen zur Erkennung einer vCJK-Infektion
- C Glossar
- D Literatur

1. Einleitung

Auf die Bitte des Bundesministeriums für Gesundheit mit Schreiben vom 26.01.2001 hin war die Arbeitsgruppe "Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK" gebildet worden, der neben Mitarbeitern des Paul-Ehrlich-Instituts, des Robert Koch-Instituts und des Bundesministeriums für Gesundheit externe Experten angehören. Der erste Bericht dieser Arbeitsgruppe wurde nach Diskussion im Arbeitskreis Blut am 17.08.2001 dem Bundesministerium für Gesundheit übergeben und als Broschüre und im Internet [1] zur Verfügung gestellt. Die Arbeitsgruppe nahm 2004, nach Berichten aus dem Vereinigten Königreich (VK) über die Übertragung von vCJK durch Bluttransfusionen, ihre Arbeit wieder auf und stellte ihren zweiten Bericht am 13.04.2006 fertig, der in wissenschaftlichen Zeitschriften [2, 3] veröffentlicht wurde. In diesem Bericht lautete eine der Schlussfolgerungen: "Der sekundäre Übertragungsweg durch Blut wäre weitgehend zu unterbinden, sobald ein geeigneter Screeningtest zur Verfügung stünde. Gegenwärtig ist kein solcher Test verfügbar oder absehbar. Die Förderung der Entwicklung geeigneter Testverfahren sollte daher weiterhin hohe Priorität genießen." Die Arbeitsgruppe wurde Anfang 2008 in leicht veränderter Zusammensetzung (s. Anlage A) erneut tätig, um Fortschritte auf dem Gebiet der Diagnostik, insbesondere Entwicklungen von Tests zum Screening von Blutspendern, zu bewerten und die Voraussetzungen für eine Einführung solcher Tests unter den gegenwärtigen Rahmenbedingungen kritisch zu prüfen.

Da der vorangegangene Bericht der Arbeitsgruppe noch nicht lange zurückliegt [2], soll in der vorliegenden Stellungnahme nicht erneut eine umfassende Darstellung der Gesamtproblematik gegeben werden. Es werden hier vielmehr gezielt wesentliche neue Aspekte diskutiert, die im Zusammenhang mit der Testentwicklung von Bedeutung sind. Um den Umfang der klinischen Problematik zu beleuchten, wird zunächst eine kurze Bestandsaufnahme der Epidemiologie von vCJK gegeben und die klinisch-diagnostische Abgrenzung von aktuell publizierten Grenzfällen dargestellt. Da neuere Entwicklungen von Tests ganz überwiegend auf den Nachweis von pathologischem Prionprotein abzielen, werden neue Aspekte der pathophysiologischen Bedeutung und der Nachweisbarkeit von Prionen diskutiert.

Die derzeit in konkreter Entwicklung befindlichen Tests sowie neue publizierte Methoden werden in Kürze dargestellt, ohne in dieser Abhandlung Vollständigkeit und eine differenzierte, in die Tiefe gehende Bewertung anzustreben. Der wesentliche Schwerpunkt liegt vielmehr auf der Darlegung und kritischen Diskussion der Rahmenbedingungen für eine Einführung solcher Tests. Von Bedeutung sind die aktuell gegebenen Voraussetzungen und die derzeitige Regelung für die Genehmigung des Marktzugangs von vCJK-Screeningtests in Europa. Eine breite Anwendung zum Screening von Blutspendern würde eine sorgfältige Evaluation der Leistungsfähigkeit der Tests, d.h. ihrer Sensitivität und insbesondere ihrer Spezifität, erfordern. Die Voraussetzungen für solche Studien zur Leistungsbewertung im Kontext mit der Umsetzung europäischer Vorschriften in das deutsche Rechtssystem werden gründlich erörtert. Eine wesentliche Herausforderung stellen ethische Fragen dar, insbesondere die Aufklärung von Probanden/Blutspendern angesichts der nach wie vor fatalen Diagnose vCJK und des Fehlens eines sicheren Bestätigungstests. Schließlich sollen praktische und technische Anforderungen dargestellt werden, die bei einer Einführung zu berücksichtigen wären.

Der vorliegende Bericht der Arbeitsgruppe weist, ohne das grundsätzliche Ziel eines wirksamen Screenings von Blutspendern auf vCJK in Frage zu stellen, auf erhebliche Probleme einer Einführung solcher Tests unter den gegenwärtigen Rahmenbedingungen hin. Damit sollen Denkanstöße gegeben werden für die Weiterentwicklung der regulatorischen Handhabung der Tests und für die Entscheidungsfindung in den drängenden ethischen Fragen. Diese Überlegungen könnten modellhaft auch für zukünftig in den Focus rückende Erkrankungen von Wert sein.

2. Aktueller Stand der Epidemiologie von vCJK, klinisch-diagnostische Abgrenzung von sporadischer CJK

Spongiforme Enzephalopathien des Menschen wurden zu Beginn der 20er Jahre des 20. Jahrhunderts von H.G. Creutzfeldt [4] und A. Jakob [5] beschrieben. In den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts konnte gezeigt werden, dass Scrapie, eine spongiforme Enzephalopathie bei Schafen und Ziegen, eine übertragbare neurodegenerative Erkrankung ist. Die histologische Untersuchung von Gehirnen TSE-erkrankter Tiere und Menschen mit Routinefärbungen wie Hämatoxylin-Eosin-Färbung zeigt spongiose Veränderungen, Nervenzellverlust und in einigen Fällen Amyloid-Ablagerungen. Die morphologischen Veränderungen sind in verschiedenen Hirnregionen unterschiedlich stark ausgeprägt. Deshalb gehört zum diagnostischen Standard der Nachweis des Agens PrP^{TSE} im Gehirn.

2. a) Epidemiologie von vCJK

Diese Erkrankungsform wird ätiologisch und pathogenetisch mit boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) in Zusammenhang gebracht. Bisher sind weltweit mehr als 200 vCJK-Erkrankungsfälle aufgetreten. Die Patienten sind deutlich jünger als bei der sporadischen Form der CJK, die Krankheitsdauer ist länger (Tabelle 1). Im Vordergrund stehen psychiatrische Auffälligkeiten (meist Depression oder Psychose), die über mehrere Monate ohne neurologische Auffälligkeiten verlaufen können. Später kommen schmerzhaft Dysästhesien und Gangataxie hinzu, die Demenz tritt erst spät im Verlauf auf. Das abnorme Prionprotein der vCJK kann in der Regel auch im peripheren lymphatischen Gewebe (Appendix, Tonsillen und Lymphknoten) nachgewiesen werden (Tabelle 1). Es wurde jedoch auch für die sporadische Form der CJK das abnorme Prionprotein in Milz und Muskel beschrieben [6]. Übertragungen von vCJK über Bluttransfusionen wurden im VK beobachtet (ausführliche Besprechung in [2]). Als günstig kann angesehen werden, dass es bisher keine Hinweise darauf gibt, dass nach Übertragung durch Blut eine Adaptation des Erregers stattfindet [7]. Eine Übersicht über die derzeit bekannten vCJK-Fälle gibt die Tabelle 2.

Tabelle 1

Typische Erscheinungsbilder von vCJK im Vergleich mit der sporadischen CJK

	v CJK	Sporadische CJK
Todesalter *	30 Jahre	65 Jahre
Krankheitsdauer *	14 Monate	6 Monate
Klinik bei Krankheitsbeginn	Dysästhesien, Verhaltensänderungen	Gedächtnisstörungen, Ataxie
EEG	nicht typisch	66% PSWCs**
14–3–3 Protein Nachweis in Liquor	50%	94%
Kernspintomographie	Hyperintensitäten im Thalamus, "pulvinar sign"	Hyperintensitäten in den Basalganglien
Codon 129 Genotyp	MM	MM, MV, VV
Lymphatisches System	PrP ^{TSE}	Kein PrP ^{TSE}
Neuropathologische Charakteristika	"florid plaques"	Variabel, keine "florid plaques"

* Median; ** PSWCs = periodic sharp and slow wave complexes

Tabelle 2

Derzeit bekannte vCJK-Fälle, Stand 19.08.2008 [8].

Land	Gesamtzahl Erkrankungsfälle	Sekundäre Transmission (Blut)	Kein Aufenthalt im VK > 6 Monate
VK	166	3 (+ 1 *)	
Frankreich	23		22
Republik Irland	4		2
Italien	1		1
USA	3		1
Kanada	1		
Saudi Arabien	1		1
Japan	1		1
Niederlande	2		2
Portugal	2		2
Spanien	4		4
Summen	208	3 (+ 1 *)	36

* 1 Fall von wahrscheinlicher vCJK-Übertragung, Empfänger an anderer Ursache verstorben.

Im vorausgegangenen Bericht [2] war die Arbeitsgruppe, vor allem auf der Basis einer Modellrechnung [9], zu der Auffassung gekommen, dass in Deutschland selbst unter ungünstigsten Szenarien das mögliche Auftreten von vCJK nicht wesentlich durch Bluttransfusionen begünstigt würde. Daher sprach sich der Bericht gegen einen Ausschluss von Transfusionsempfängern von der Blutspende aus. Modellierungen für das VK [10] gehen ebenfalls davon aus, dass eine Perpetuierung von vCJK zwar denkbar, aber unwahrscheinlich ist. Nach aktuellen Berechnungen sieht die Gruppe am Imperial College in London keinen wesentlichen Beitrag von Bluttransfusionen zu der Epidemiologie von vCJK [11].

2. b) Klinische und pathologische Klassifikation, phänotypische Diversität der CJK

Eine wesentliche Frage ist die Abgrenzung der erwiesenermaßen durch Blut übertragbaren vCJK von anderen humanen TSE-Formen, bei denen es bisher keine Hinweise auf eine Übertragbarkeit durch Blut gibt. Zur Illustration dieser durch die phänotypische Diversität bedingten Problematik sollen hier einige Fälle näher besprochen werden. Kürzlich beschrieben Mead et al. [12] eine Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung bei einer 39-jährigen Patientin, die sich im Januar 1999 mit Sehstörungen erstmals beim Arzt vorgestellt hat, und eine kognitive Beeinträchtigung, Gangunsicherheit, Augenmotalitätsstörung, Dysarthrie, stereotype Bewegungen und Myoklonien, sowie später fortgeschrittene Ataxie und Demenz entwickelte. Die Patientin verstarb 14 Monate nach Krankheitsbeginn. Der Codon 129-Genotyp war homozygot für Valin. Bei diesem Subtyp (am häufigsten molekularer VV2-Subtyp) steht die Ataxie im Vordergrund, wobei auch Zeichen einer kognitiven Beeinträchtigung, Tonusabnormitäten und Myoklonien gesehen werden. Typisches Kennzeichen ist das Fehlen von periodischen sharp- und slow-wave-Komplexen, wie auch bei dieser Patientin, sowie der Nachweis der 14-3-3 Proteine im Liquor. Die Kernspintomographie ist vereinbar mit diesem Subtyp, bei dem häufig ein symmetrischer Befall der Basalganglien ohne kortikale Beteiligung gesehen wird (bisher nicht publizierte Daten). In einem Bericht der Zeitschrift "NewScientist" [13] wird der Erstautor des Artikels, Simon Mead, wie folgt zitiert: "The consensus is that it's more likely sporadic, but we can't conclude either way until further experiments are done". Insgesamt ist der Krankheitsverlauf hinsichtlich der Entwicklung der

klinischen Symptomatik, der Ergebnisse der technischen Zusatzuntersuchungen und der Krankheitsdauer mit einer sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, wie sie beim molekularen VV2-Subtyp gesehen wird, vereinbar.

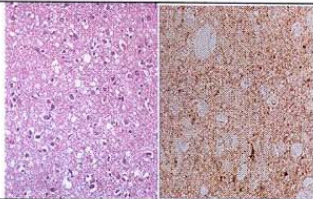
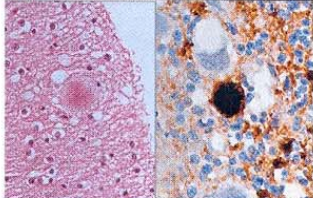
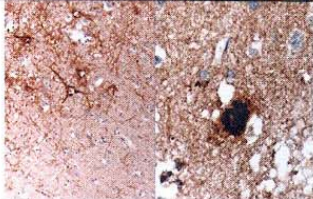
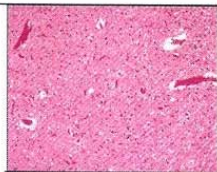
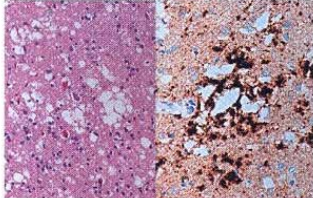
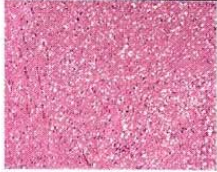
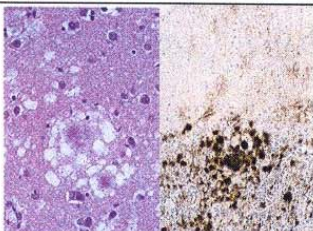
Gambetti et al. beschrieben kürzlich [14] eine bisher unbekannte, mit abnormalem Prionprotein assoziierte degenerative Hirnerkrankung bei Menschen. Die Krankheit trat bei Patienten mit einem mittleren Alter von 62 Jahren auf und zeichnet sich klinisch durch rasch progressive kognitive Störungen sowie Bewegungsstörungen aus. Die durchschnittliche Dauer der klinischen Phase ist 20 Monate. Bei der Untersuchung von autoptisch (10 Patienten) bzw. bioptisch (1 Patient) entnommenem Gehirngewebe der Patienten zeigten sich histologisch eine spongiforme Degeneration, Astrogliose, und in einigen Fällen "mikroplaque"-artige Ablagerungen, sowie nach immunhistochemischer Anfärbung ausgeprägte granuläre Ablagerungen des Prionproteins (PrP). Biochemisch fand sich relativ wenig abnormales Prionprotein, das weniger hoch aggregiert und dessen Proteinase K-sensitiver Anteil deutlich größer war als bei sporadischen CJK-Formen. Darüber hinaus bildet das Protein bei der enzymatischen Proteolyse andere protease-resistente Spaltprodukte als im Falle der bekannten Formen der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

In Deutschland wurde bereits zuvor ein neuer Subtyp der CJK beschrieben [15], der Ähnlichkeiten zu den oben von Gambetti et al. [14] beschriebenen Fällen aufweist. Die Publikationen gaben Anlass, die Kohorte des deutschen nationalen Referenzzentrums nach weiteren ähnlichen Patienten zu durchsuchen. Diese Suche verlief bisher ohne Erfolg.

Ungeachtet der oben beschriebenen schwer einzuordnenden Fälle stützt sich die molekulare Klassifikation der sporadischen CJK auf den Codon 129 Genotyp des Prionproteingens (homozygot für Methionin oder Valin, MM oder VV oder heterozygot, MV) und die biochemischen Eigenschaften des abnormen Prionproteins (PrP^{TSE} Typ 1 oder 2, unterschiedlich nach Größe bzw. Wanderungsgeschwindigkeit der unglykosylierten PrP-Bande im Immunoblot). Die molekularen Subtypen der Erkrankung gehen mit distinkten klinischen und neuropathologischen Phänotypen der CJK einher (Tabelle 3).

Tabelle 3

Phänotypische CJK-Charakteristika

	Molekularer Subtyp	Klinische Besonderheiten	Neuropathologie und	PrP-Immunhistochemie
Häufig	MM1/MV1	Demenz, kortikale Anopsie, Myoklonien, kurze Krankheitsdauer (um 4 Monate)	ausgeprägte Schädigung des okzipitalen Kortex, PrP-Ablagerungen vom synaptischen Typ	
	MV2	Ataxie, Demenz, extrapyramidale Bewegungsstörung, lange Krankheitsdauer (um 18 Mo)	Fokale Schädigung des Kortex, Amyloid- („Kuru“-) Plaques, fokale plaqueartige PrP-Ablagerungen	
	VV2	Ataxie zu Beginn, Demenz spät Mittlere Krankheitsdauer (um 7 Mo)	ausgeprägte Schädigung der subkortikalen Strukturen sowie des Hirnstamms, Spongiose oft nur in den tiefen Rindenschichten, plaqueartige sowie perineuronale PrP-Ablagerungen	
Selten	MM2-Thalamisch (sFI)	Insomnie, Dysautonomie, später Ataxie und kognitive Beeinträchtigung	Atrophie des Thalamus und des Nucleus olivaris, Spongiose kann fehlen	
	MM2-kortikal	Demenz für mehrere Monate	Große konfluierende Vakuolen mit perivakuolären PrP Ablagerungen	
	VV1	Demenz zu Beginn, später Ataxie und extrapyramidale Störungen	Spongiose, Gliose und Nervenzellverlust der kortikalen Strukturen unter Aussparung des Hirnstamms und des Zerebellums	
vCJK	MM2b	Psychiatrisch, Dysästhesien, Ataxie, später Demenz	Spongiose, Gliose und Nervenzellverlust sowie „floride Plaques“	

Die Kernspintomographie erweist sich als eine Untersuchungstechnik, mit der die Abgrenzung der einzelnen CJK-Subtypen untereinander und von der vCJK bereits klinisch gelingen kann. Zudem ist sie hilfreich, um atypische Verläufe schon früh zu identifizieren (siehe Abb. 1a und 1b).

Abb. 1a: MRT Läsionsmuster bei sporadischer CJK - Unterschiede in den molekularen Subtypen (Diffusionswichtung)

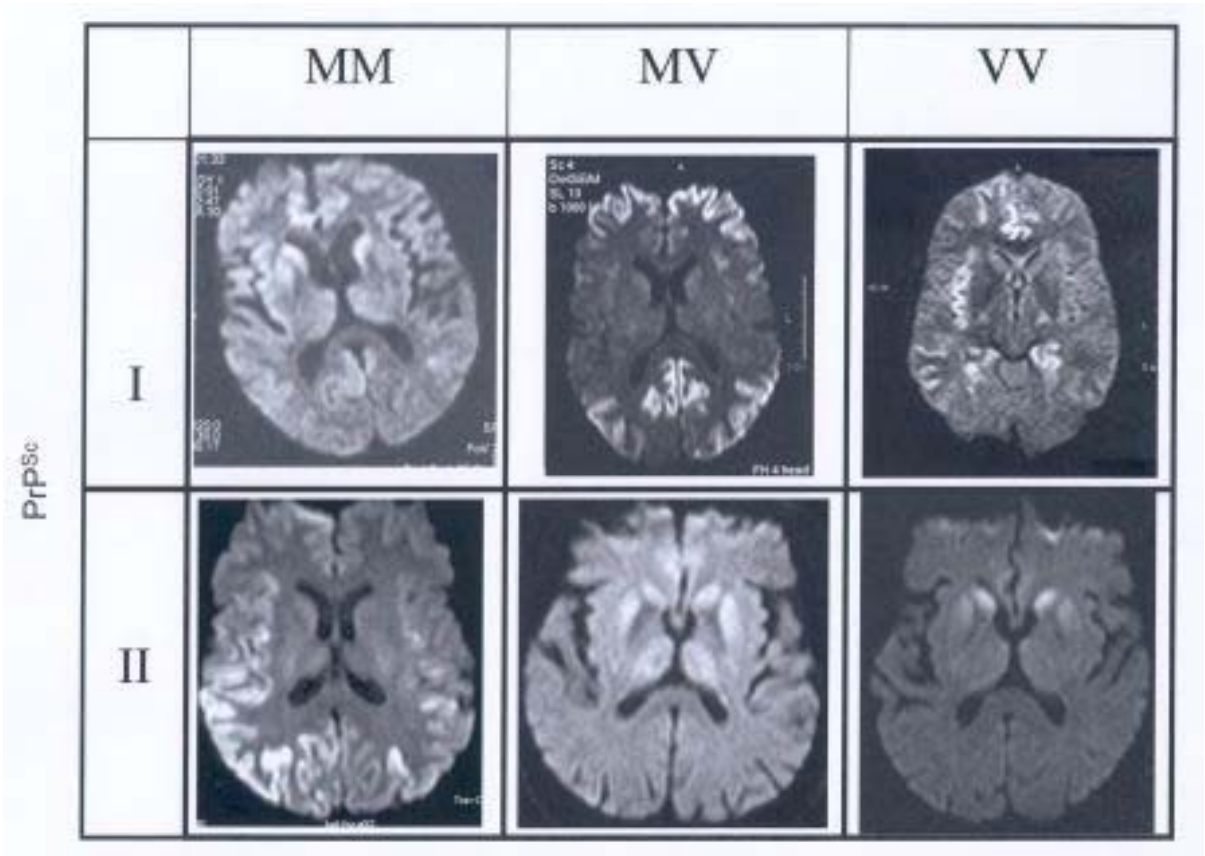


Abb. 1b: MRT Veränderungen bei vCJK - Signalsteigerung im posterioren Thalamus (FLAIR-Aufnahme)

Abbildung freundlicherweise von Dr. D. Collie, Western General Hospital, Edinburgh, VK, zur Verfügung gestellt.

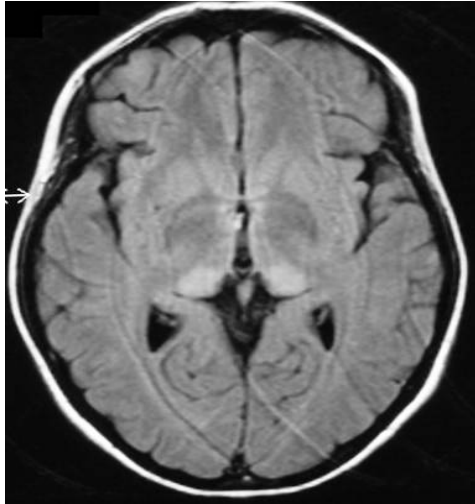
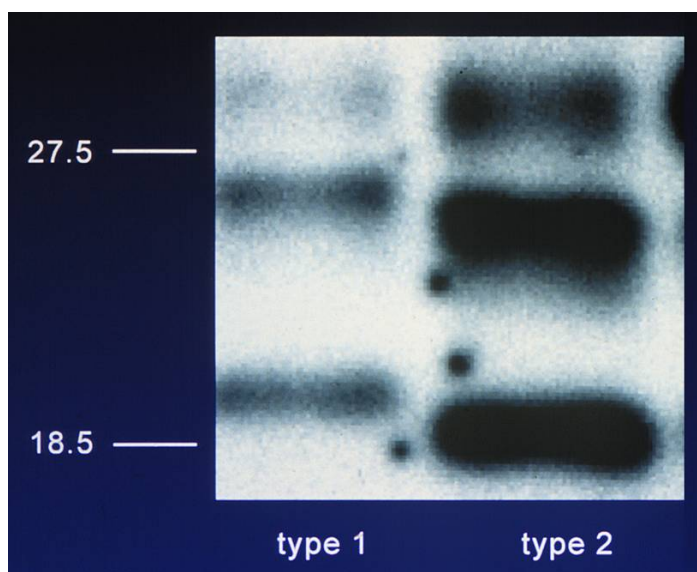


Abb. 2: PrP^{TSE}-Typen 1 und 2 bei sporadischen CJK-Formen im Western Blot.



2. c) PrP^{TSE}-Typisierung

Die Western Blot-Untersuchung zur PrP^{TSE}-Typisierung bei der am Codon 129 des *PRNP*-Gens der Valin-homozygoten Patientin [12] wurde mit zerebellärem Gewebe durchgeführt. Dabei zeigten sich Unterschiede zu bekannten PrP^{TSE}-Typen sporadischer CJK-Formen (Abb. 2). Das relative Mengenverhältnis und elektrophoretische Migrationsmuster der di-, mono- und unglykosylierten Banden des PK-verdauten PrP^{TSE} ähnelten mehr dem bei vCJK gefundenen PrP^{TSE}-Typ. Im Unterschied zu vCJK-assoziiertem PrP^{TSE} bewirkte der Zusatz von EDTA (einem u.a. Kupfer- oder Zinkionen bindenden Chelator) beim PK-Verdau des PrP^{TSE} der Patientin allerdings eine weitere geringfügige Verringerung des Molekulargewichts der drei Proteinbanden. Aus den Befunden ihrer Western Blot-Untersuchungen folgerten die Autoren, dass es sich bei dem pathologischen Prionprotein der untersuchten Patientin um einen neuen PrP^{TSE}-Typ handelt, der sich sowohl von den bisher bei sporadischen CJK-Fällen beobachteten PrP^{TSE}-Typen unterscheidet als auch eine andere Raumstruktur als vCJK-assoziiertes PrP^{TSE} (aus Patienten mit MM am *PRNP*-Codon 129) aufweist. Die Autoren ordnen den neu beschriebenen PrP^{TSE}-Typ als "Typ 7" in ihr seit mehreren Jahren entwickeltes Klassifikationssystem ein. Die Mehrzahl der Fachleute bevorzugt allerdings die PrP^{TSE}-Typisierung nach Parchi [16]. Danach gibt es im Wesentlichen zwei mit sporadischer CJK assoziierte PrP^{TSE}-Grundtypen und einen vCJK-assoziierten PrP^{TSE}-Typ. Parchi et al. [16] haben gezeigt, dass bereits minimale Variationen der Versuchsbedingungen (z.B. des pH-Wertes) beim PK-Verdau erhebliche Auswirkungen auf die Größe der resultierenden PrP^{TSE}-Fragmente haben und unter Umständen artifizielle PrP^{TSE}-Typen erzeugen können. Deshalb wäre es zur Beurteilung der Befunde von Mead et al. [12] hilfreich, wenn sich die Untersuchungen unter exakt definierten pH- und Pufferbedingungen nach der Methode von Parchi [16] reproduzieren ließen. Zum einen könnte dadurch der nach EDTA-Behandlung beobachtete geringfügige Molekulargewichtsunterschied zum vCJK-assoziierten PrP^{TSE}-Typ zusätzlich erhärtet werden. Zum anderen würde dies möglicherweise aber auch zu einem besseren Verständnis des in Abb. 4c in [12] gezeigten Befundes beitragen. Dort fällt auf, dass das PrP^{TSE} der Patientin nach Behandlung mit EDTA und PK - anders als in der 2. Spur von Abb. 4b in [12] - eher dem PrP^{TSE}-Typ 3 als dem neuen Typ 7 ähnelt.

Ob der beschriebene neue PrP^{TSE}-Typ in Beziehung zum BSE-Agens steht, kann aus den publizierten Western Blot-Daten des berichteten Einzelfalles nicht weiter abgeleitet werden. Genaueren Aufschluss können hier ggf. erst Übertragungsexperimente in transgenen oder normalen Mäusen zur präziseren Erregerstammcharakterisierung und eine weiterhin sensible epidemiologische Überwachung des CJK-Geschehens liefern.

3. Neue Aspekte der Pathophysiologie und des Prionennachweises

Das Prionprotein (PrP) konnte 1985 als Genprodukt identifiziert werden [17]. Da das Prionprotein auch im gesunden Organismus gefunden wird, ist eine Unterscheidbarkeit zwischen dem normalen oder zellulären PrP, als PrP^C bezeichnet, und der pathogenen, infektiösen Isoform, in diesem Bericht als PrP^{TSE} bezeichnet, unerlässlich. Beide PrP-Formen, PrP^C und PrP^{TSE}, weisen dieselbe Aminosäurezusammensetzung [18] und Glykosylierung und denselben Lipidanker auf, da sie von demselben Gen codiert werden. Die Unterschiede zwischen PrP^C und PrP^{TSE} beruhen in der Struktur und den physikalisch-chemischen Eigenschaften, die wohl für die Infektiosität verantwortlich sind und für den diagnostischen Nachweis von PrP^{TSE} genutzt werden können:

- Isoliertes PrP^C ist wasserlöslich, während PrP^{TSE} nicht in Lösung gebracht werden kann (ohne Verlust der Infektiosität).
- PrP^C enthält hauptsächlich α -Helices als Sekundärstrukturelemente, während PrP^{TSE} einen hohen Anteil an β -Faltblattstrukturen aufweist [19, 20]. Die Konversion von PrP^C zu PrP^{TSE} führt zur Infektiosität des Prionproteins.
- Die Behandlung mit Proteinase K (PK) führt innerhalb kurzer Zeit zum Verdau von PrP^C zu Oligopeptiden, während bei PrP^{TSE} durch PK ein etwa 68 Aminosäuren umfassender N-terminaler Teil des Prionproteins abgespalten wird. Die Spaltstelle ist unterschiedlich bei den verschiedenen Prionenstämmen und liegt etwa bei den Aminosäurepositionen 87 bis 107. Das verbleibende Restmolekül hat ein (stammspezifisches) Molekulargewicht von etwa 27 bis 30 kDa, weshalb es auch als PrP27-30 bezeichnet wird. Es widersteht einem weiteren PK-Verdau über Stunden (zutreffend für die allermeisten Prionenstämme). Das Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein des pathogenen PrP^{TSE} in Gewebehomogenaten lässt sich daher z.B. in einem Western Blot nachweisen. Die Konzentration von PK bei diesen Untersuchungen muss ausreichend für den vollständigen Abbau von PrP^C sein.

- Hochmolekulare PrP^{TSE}-Aggregate lassen sich auch in infizierten Geweben nachweisen, z.B. als Amyloid Plaques. Diese lassen sich in Gewebshomogenaten vom zellulären, nicht-aggregierten PrP^C, z.B. durch Zentrifugation, trennen und im Sediment anreichern. Eine verstärkte Sedimentierbarkeit wird durch z.B. Phosphorwolframsäure erreicht [21].

Immunhistochemische Methoden weisen das fehlgefaltete Prionprotein PrP^{TSE} nicht nur in verschiedenen Plaques (Kuru-Plaques, multizentrische und floride Plaques), sondern auch in weiteren Strukturen nach. Voraussetzung für die immunhistochemische Detektion von PrP^{TSE} ist eine denaturierende Vorbehandlung der Gewebeschnitte (z.B. Ameisensäure- und Guanidinium-Thiocyanat-Behandlung), so dass das zelluläre Prionprotein PrP^C nicht mehr darstellbar ist. Eine zusätzliche Behandlung der histologischen Schnitte mit PK kann zu einer noch deutlicheren Darstellung von PrP^{TSE} führen. Diese immunhistochemischen Methoden beruhen auf Antikörpern gegen das Prionprotein, entweder in Form polyklonaler Seren oder, heutzutage beinahe ausschließlich, als monoklonale Antikörper (MAK). Da, wie erwähnt, die Aminosäurezusammensetzung und die Glykosylierung von PrP^C und PrP^{TSE} identisch sind, sind weder in der Inkubationsphase noch während der klinischen Symptomatik immunologische oder entzündliche Reaktionen nachweisbar. Daher gibt es keine serologischen Nachweisverfahren wie bei anderen Erregern.

Zur Entwicklung monoklonaler Antikörper werden deshalb bevorzugt knock-out-Mäuse, die kein Prionprotein exprimieren, sogenannte PrP^{0/0}-Mäuse benutzt. Die bekanntesten monoklonalen Antikörper sind 3F4 [22] (Nachweis von PrP von Mensch und Hamster), 13A5 [23] (Nachweis von PrP von Hamstern) und 6H4 [24] (Nachweis von PrP von Mensch, Rind, Schaf, Maus, Hamster). Diese Antikörper binden an PrP^C und denaturiertes PrP^{TSE}, so dass die Differenzierung zwischen der zellulären und pathogenen Isoform des Prionproteins erst nach Anwendung weiterer Methoden, z.B. PK-Verdau von PrP^C, wie beim Western Blot angewandt, möglich ist. Es wurden bisher einige wenige Antikörper beschrieben, die PrP^{TSE} selektiv aufgrund eines konformationellen Epitops erkennen. Hierzu gehört der MAK 15B3 [24], ein monoklonaler Antikörper der IgM-Klasse. Dieser MAK wird hauptsächlich zur Präzipitation und Konzentrierung von PrP^{TSE} benutzt; weitere Eigenschaften dieses MAKs sind nicht beschrieben. Zwischenzeitlich wurden weitere konformationspezifische MAKs beschrieben [25 - 27]. Verschiedene MAKs, die als PrP^{TSE}-

spezifisch beschrieben wurden, scheinen mit aggregiertem infektiösem und nicht-infektiösem Prionprotein zu reagieren [28]. Die Bindung von PrP^{TSE} kann durch eine Interaktion mit MAKs, die an "microbeads" gekoppelt sind, erfolgen, wobei die Spezifität der MAKs keine Rolle zu spielen scheint [29].

Neben dem Nachweis von Prionproteinen durch Antikörperbindungsreaktionen kann die (unterschiedliche) Glykosylierung zur Differenzierung verschiedener Prionenstämme aufgrund unterschiedlicher Lectin-Bindung genutzt werden [30]. Eine Voraussetzung für diese Differenzierung ist eine PK-Behandlung, da die Lectin-Bindung bei sCJK hauptsächlich beim Gesamtprionprotein nachweisbar ist und bei vCJK auch das (durch PK) verkürzte Prionprotein eine starke Reaktion zeigt.

Die Korrelation von Infektiosität im Tierversuch (üblicherweise intrazerebrale Applikation von Hirnhomogenat oder Homogenaten anderer Gewebe wie Milz) mit dem immunhistochemischen Nachweis von PrP^{TSE} führte zu der Erkenntnis, dass der Nachweis von PrP^{TSE} den Nachweis einer TSE-Erkrankung darstellt. Unerlässlich für diesen Nachweis dieses gegenwärtig einzig bekannten Markers ist die Differenzierung der zellulären (nicht-pathogenen) Isoform des Prionproteins PrP^C von der (pathogenen) Isoform PrP^{TSE}. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei einer TSE-Erkrankung PrP^{TSE} in Gegenwart einer um Größenordnungen höheren Menge an PrP^C spezifisch nachgewiesen werden muss. Verschiedene Methoden zur Differenzierung von PrP^C von PrP^{TSE} werden bei der Entwicklung von diagnostischen Tests, die nachfolgend beschrieben werden, angewandt.

Die bisher bekannten Methoden zur Diagnose einer TSE-Erkrankung wie CJK oder vCJK beruhen entweder auf immunhistopathologischen Untersuchungen oder Western Blot-Untersuchungen. Um PrP^{TSE} mit diesen Methoden nachweisen zu können, ist die Denaturierung und/oder proteolytische Spaltung von PrP^C Voraussetzung. Die einzige Methode, die in größerem Umfang für den Nachweis von PrP^{TSE} eingesetzt wird und PrP^{TSE} auch in Gegenwart von PrP^C nachweisen kann, ist der konformationsabhängige Immunoassay (conformation-dependent immunoassay – CDI) [21]. Mit dieser Methode konnte auch PK-sensitives PrP^{TSE} im Gehirn von Patienten mit sporadischer CJK nachgewiesen werden [31]. Diese Methoden werden jedoch nur in der post-mortem-Diagnostik oder bei Gewebebiopsien eingesetzt.

Es ist schon lange bekannt, dass die Resistenz des pathogenen PrP^{TSE} gegenüber PK-Verdau nicht absolut, sondern auch abhängig vom Prionenstamm ist. So ist z.B. der Stamm DROWSY (DY) empfindlich gegenüber PK-Verdau, im Gegensatz zu anderen Stämmen, einschließlich des Stammes HYPER (HY) [32]. DY und HY sind Prionenstämme, die die transmissible Enzephalopathie des Nerzes (TME) verursachen und in Hamstern weiter passagiert worden waren. Wie schon beim Stamm DY beobachtet, ist die Infektiosität von PrP^{TSE} nicht gebunden an die PK-Resistenz des Prionoproteins; zum Teil wird deshalb auch die Bezeichnung sPrP^{TSE} (PK-sensitives PrP^{TSE}) und rPrP^{TSE} (PK-resistentes PrP^{TSE}) verwandt. Untersuchungen an Gehirnen von CJK-Patienten zeigen, dass über 80% des Gesamt-PrP^{TSE} PK-sensitiv ist [31]. Weitere Untersuchungen in Mäusen bestätigen eine Infektiosität, die auf PK-sensitivem PrP^{TSE} beruht [33]. In diesen Versuchen mit Prionenstämmen, bei denen in immunohistochemischen Untersuchungen nur eine geringe Menge an PrP^{TSE} nachgewiesen werden kann, wurde ein hoher Infektiositätstiter (über 10⁷ infektiöse Einheiten/g Hirnhomogenat), jedoch kein PK-resistentes PrP^{TSE} nachgewiesen. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Sensitivität des Western Blot relativ gering war: die Nachweisgrenze lag bei 25 µg PrP^{TSE}/g Feuchtwicht.

Wird PrP^{TSE} aus Hirnhomogenat über differenzielle Zentrifugation gereinigt und der Überstand nach hochtouriger Zentrifugation (220.000 g, 30 min) untersucht, so lässt sich nur eine minimale Menge an PrP^{TSE} (wenn überhaupt) im Western Blot, jedoch eine hochtitrige Infektiosität nachweisen. Die Infektiosität scheint auch in diesem Fall hauptsächlich aus PK-sensitivem PrP^{TSE} zu bestehen (es wurde ein mindestens 200- bis 1.000-fach höherer Titer der Infektiosität gegenüber dem biochemischen Signal (Western Blot) beschrieben) [34]. Die geringe Menge an PrP^{TSE}-Signal im Western Blot ließ sich quantitativ mit Phosphorwolframsäure präzipitieren; das Präzipitat enthielt auch die gesamte Infektiosität der Probe. Dieser Präzipitationsschritt ist auch sehr gut geeignet, PK-resistentes PrP^{TSE} zu präzipitieren [21, 35]. Inwieweit diese Prionenpräparation im hochtourigen Zentrifugationsüberstand (nur) aus niedermolekularen PrP^{TSE}-Aggregaten besteht, die eine sehr hohe spezifische Infektiosität besitzen, bleibt noch zu klären. So wurden beschrieben, dass Oligomere von 14 bis 28 PrP^{TSE}-Molekülen die höchste Infektiosität besitzen. Diese Oligomere haben ein Molekulargewicht von 300 kDa bis 600 kDa und eine Größe von 17 nm bis 27 nm.

Oligomere mit nur 5 PrP^{TSE}-Molekülen oder weniger scheinen nicht infektiös zu sein [36].

Endogene Infektiosität im Blut infizierter Labortiere lässt sich nicht nur in der klinischen, sondern schon in der präklinischen Phase der TSE-Erkrankung nachweisen [37 - 41]. Diese Infektiosität ist, zumindest teilweise, PK-sensitiv [42]. Die Inkubation der endogenen Infektiosität in Plasma mit unterschiedlichen Konzentrationen von PK (100 µg/ml und 500 µg/ml) führt zu einer Reduktion des Infektiositätstiters von 20,6 (ohne PK) auf 8,4 bzw. 5,2 infektiöse Einheiten/mL. Es ist jedoch festzuhalten, dass die geprüften PK-Konzentrationen nicht ausreichen, Plasmaproteine vollständig zu verdauen, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass eine zur vollständigen Proteolyse von Plasmaproteinen ausreichende PK-Konzentration die Infektiosität in den Plasmaproben ebenfalls vollständig zerstört hätte.

Da, wie oben ausgeführt, die Infektiosität teilweise PK-sensibel sein kann, ist festzuhalten, dass Tests, die zur Differenzierung einen PK-Verdau einschließen, einen Teil der Infektiosität übersehen könnten und somit möglicherweise keine sicheren diagnostischen Rückschlüsse zulassen.

4. Entwicklung von Testmethoden

In den Stellungnahmen verschiedener Staaten zu Maßnahmen zur Vermeidung der Übertragung von vCJK durch Blut oder Blutprodukte wurde die Notwendigkeit zur Entwicklung diagnostischer Tests zum Nachweis von vCJK im Blut angesprochen, z.B. wurde in der Stellungnahme der Arbeitsgruppe 'Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK' vom 13.04.2006 [2] ausgeführt, dass die Entwicklung von Suchtests eine der Schlüsselfragen ist, um mögliche Übertragungen von vCJK durch Blutprodukte zu unterbinden und gegebenenfalls frühzeitig Therapiemaßnahmen einleiten zu können. Insbesondere wenn die Untersuchung von Blutspendern die direkte Erkennung von vCJK-Infizierten noch in der Inkubationsphase erlaubt, ist eine solche Testung indirekten und damit wenig spezifischen Maßnahmen, wie dem prophylaktischen Ausschluss von Gruppen von Spendern, die einem erhöhten Risiko ausgesetzt waren, überlegen.

Die größte Schwierigkeit bei der Entwicklung solcher Tests ist die zu erwartende sehr geringe Konzentration von PrP^{TSE} in Gegenwart des etwa 10.000-fachen Überschusses des physiologischen Prionproteins. Suchtests, die für den PrP^{TSE}-Nachweis in Serum oder Plasma geeignet erscheinen, müssen eine analytische Sensitivität von weit weniger als 1 pg/mL PrP^{TSE} haben [2]. Unter der Annahme, dass bei einem infizierten Gehirn 1 infektiöse Einheit ungefähr 0,01 bis 1,0 µg entspricht, müsste die geforderte Sensitivität eines Tests ungefähr 1 bis 100 nL eines 10%igen Hirnhomogenisats entsprechen [43]. Weitere Anforderungen sind hohe Spezifität, Robustheit sowie die Handhabbarkeit unter den Bedingungen der Blutspende.

Das NIBSC stellt ein Plasmapanel zur Verfügung, das unterschiedliche Mengen von infektiösem und nicht-infektiösem Material aus Hirn oder Milz von Patienten mit vCJK in Plasma enthält [NIBSC CJD Research Centre, Plasma Panel, Reference code NHPM0/0015: Normal Human Plasma spiked with vCJD Ctrl Brain/Spleen, 22 tubes, concentration range]. Dieses und andere Panels wurden schon benutzt, um Testentwicklungen vergleichend zu bewerten. P. Minor berichtete 2007 über das Ergebnis eines Ringversuches, an dem sich 7 Laboratorien mit 8 Tests beteiligt hatten. 4 der 8 Tests konnten ≤ 100 nL eines 10%igen Hirnhomogenisats mit vCJK

nachweisen; 3 andere Tests konnten < 300 nL erfassen [43]. In einer öffentlichen Anhörung der DG Enterprise (Generaldirektion Unternehmen und Industrie) am 27.10.2007 in Brüssel wurde von einer Firma angekündigt, dass sie den Erhalt des CE-Zeichens für einen Test noch 2008 anstreben wird [44].

Die britische Gesundheitsbehörde hatte am 06.02.2007 die Absicht bekundet, für eine epidemiologische Untersuchung 60.000 Plasmaproben zu testen [45]. Sie forderte Firmen auf, Tests für diese Untersuchung anzubieten. Als ersten Schritt zur Auswahl eines Tests für diese Untersuchungen wurde die vergleichende Prüfung eines Plasmapanels in einem unabhängigen Labor vorgenommen. Die vergleichende Prüfung der Tests ist abgeschlossen, die epidemiologische Studie aber noch nicht begonnen worden.

Aus dem fortgeschrittenen Entwicklungsstand der Tests ergibt sich die Notwendigkeit, Klarheit darüber zu schaffen, welche spezifischen Anforderungen an einen Test zum Nachweis von vCJK im Blut zu stellen sind und welche Materialien zur Charakterisierung eines solchen Tests zur Verfügung gestellt werden können.

Derzeit wird an der Entwicklung verschiedener Tests, die auf unterschiedlichen Prinzipien basieren, gearbeitet. Die Methoden beruhen u.a. auf der Bindung an spezifische Liganden, dem Einsatz von Antikörpern, der Detektion oder Induktion von Konformationsänderungen, sowie der PCR-ähnlichen Proteinamplifikation. Einige dieser Tests sollen im Folgenden kurz dargestellt werden:

Conformation-dependent immunoassay (CDI): Der CDI-Nachweis von PrP^{TSE} (aus der Arbeitsgruppe von S. Prusiner) nutzt das Prinzip der "epitope exposure" [21, 31]. Dabei werden bestimmte, in der nativen PrP^{TSE}-Struktur zunächst unzugängliche Epitope durch Denaturierung exponiert und dann mit einem Europium-markierten Antikörper detektiert. Im vergangenen Jahr wurde dazu auf dem Kongress "Prion 2007" in Edinburgh von J. Safar berichtet, dass mit Hilfe des Assays in LDL (low density lipoprotein)-Fraktionen von Blutplasma aus Patienten mit sporadischer CJK PrP^{TSE} nachgewiesen werden konnte. Dabei fand sich bei 20 sCJK-Patienten eine Testsensitivität von 90%, während die Spezifität mit Kontrollproben aus 103 normalen Spendern und 20 Spendern mit anderen dementiellen Erkrankungen (wie z.B. der Alzheimer-Krankheit) 98% bzw. 95% betrug.

Misfolded protein diagnostic (MPD) assay: Dieser Assay nutzt zur spezifischen Detektion von PrP^{TSE} ein Pyren-markiertes Peptid mit palindromischer PrP-Sequenz. Pyren und seine Derivate weisen als charakteristisches molekulares Strukturelement ein konjugiertes aromatisches System von vier fusionierten Benzolringen auf und werden u.a. als Farbstoffe und als molekulare Sonden für die Fluoreszenzspektroskopie verwendet. Ein Palindrom ist eine Zeichenkette, die vorwärts und rückwärts gelesen die gleiche Abfolge von Zeichen ergibt. Bei Anwesenheit von PrP^{TSE} geht das im MPD-Assay verwendete Peptid in eine β -faltblattreiche Konformation über, was mit einer messbaren Fluoreszenzverschiebung des Farbstoffes einhergeht. Mit Hilfe des MPD-Assays war es in einer verblindeten Studie möglich, PrP^{TSE} im Plasma von 5 Patienten mit sporadischer CJK nachzuweisen, während der Test im Plasma von 5 normalen Spendern negative Ergebnisse lieferte [46].

Epitope Protection Assay: Dieser Assay basiert auf der Modifikation von Aminosäuren des Prionproteins durch Reaktion mit freien Radikalen, die durch chemische Reaktionen freigesetzt werden. Im Ergebnis werden spezifische Epitope auf der Oberfläche zerstört, die dann nicht mehr durch Antikörper erkannt werden können. Da das pathogene PrP^{TSE} aggregiert vorliegt, bleibt ein Teil der Proteine vor der Reaktion mit Radikalen geschützt. Epitope für die Reaktion mit monoklonalen Antikörpern bleiben erhalten und erlauben den Nachweis von PrP^{TSE} nach Auflösung der Aggregate im Immunoassay. Der Test arbeitet mit Antikörper beladenen magnetischen Beads und soll weniger als 10 fg rekombinantes PrP^{TSE} in der Probe nachweisen können.

PMCA-basierter PrP^{TSE}-Nachweis: Die "Protein Misfolding Cyclic Amplification" (PMCA) wurde 2001 von der Arbeitsgruppe um C. Soto [47] als eine Methodik publiziert, um pathologisch aggregiertes Prionprotein in vitro zu vermehren. Hierzu wird PrP^{TSE}, die krankheitsassoziierte Form des Prionproteins (PrP), zunächst in einem Überschuss von normalem, nicht-aggregiertem Prionprotein (PrP^C) inkubiert. Durch keiminduzierte Polymerisation erfolgt dabei ein Einbau von PrP in vorhandene PrP^{TSE}-Aggregate, so dass diese quasi "wachsen". Mit Hilfe einer Ultraschall-

behandlung werden die vergrößerten PrP^{TSE}-Aggregate anschließend in kleinere Fragmente zerlegt, die dann ihrerseits wiederum als "Matrizen" oder "Keime" in einem weiteren PMCA-Zyklus fungieren können. Es ist unklar, ob die gebildeten Reaktionsprodukte infektiös sind, was besondere Sicherheitsvorkehrungen erfordern würde.

Atarashi et al. [48, 49] berichteten kürzlich über eine als "QUIC-Assay" bezeichnete Weiterentwicklung der PMCA-Technik, die einen deutlich schnelleren und praktikableren Nachweis von PrP^{TSE} als konventionelle PMCA-Methoden erlauben soll. Durch Einsatz von rekombinantem PrP als Substrat, Inkubation der Proben bei erhöhten Temperaturen und Schütteln (statt Ultrabeschallung) soll das Verfahren den Nachweis von ca. einer infektiösen Einheit innerhalb eines Tages erlauben. Mit dem "QUIC-Assay" war es möglich, Zerebrospinalflüssigkeit von scrapiekranken Hamstern und Kontrollhamstern zu unterscheiden. Das Verfahren ist bisher nur im Hamstermodell beschrieben.

Amyloid Seeding Assay (ASA): Colby et al. [50] haben eine Methode entwickelt, in der PrP^{TSE}-Aggregate als Keime die Polymerisation von rekombinantem PrP in Amyloidfibrillen induzieren. Der Begriff "Amyloid" bezeichnet lichtmikroskopisch erkennbare Proteinablagerungen unterschiedlicher Herkunft mit folgenden gemeinsamen Eigenschaften: 1) Fibrilläre Ultrastruktur, 2) Affinität zum Farbstoff Kongorot, und 3) charakteristische β -Faltblattstruktur. Das im ASA gebildete PrP-Amyloid wird durch Bindung des Farbstoffes Thioflavin T (der infolge der Bindung eine Fluoreszenzverschiebung zeigt) nachgewiesen. Mit Hilfe des ASA war es möglich, PrP^{TSE} in verdünntem Hirnhomogenat aus Patienten mit sporadischer CJK und für eine Vielzahl von Maus- oder Hamster-passagierten Prionstämmen nachzuweisen. Bei konservativer Abschätzung soll die Nachweisgrenze für PrP^{TSE} im ASA ≤ 1 fg sein, wobei die Testergebnisse innerhalb eines Tages vorliegen.

Cell Panel Assay: Mahal et al. [51] beschreiben einen Zellkultur-Assay mit 4 Zelllinien, die unterschiedlich empfänglich für Infektionen mit den Maus-adaptierten Prionstämmen RML, 22L, Me7 (Scrapie-assoziierte Agenzien) und 301C (BSE-assoziiertes Agens) sind. Der Assay erlaubt den Nachweis und die Unterscheidung dieser Prionstämmen innerhalb von zwei Wochen. Durch die auf murine Prionstämme

beschränkte Suszeptibilität der Zelllinien sind die Einsatzmöglichkeiten des Cell Panel Assay bisher relativ eng begrenzt.

Prionnachweis in organotypischen Hirnschnittkulturen: Falsig et al. [52] benutzen den sogenannten "POSCA" (prion organotypic slice culture assay), um nachzuweisende Prionen *ex vivo* zu replizieren und zu titrieren. Dazu wurden organotypische Gewebeschnitte aus dem Kleinhirn von PrP-überexprimierenden tga20-Mäusen über längere Zeiträume in Kultur genommen. 35 Tage nach Kontakt mit prionhaltigem Material (Scrapie [RML]-Hirnhomogenat) war in den Kulturen durch Western Blotting eine Amplifikation von PrP^{TSE} um mehr als das 10⁵-fache nachzuweisen. Andere Prionstämme (79A, 139A, Me7 [Scrapie-assoziierte Agenzien] und 301C [BSE-assoziiertes Agens]) zeigten – mit allerdings unterschiedlicher Effizienz – im POSCA ebenfalls eine PrP^{TSE}-Amplifikation. Mit Maus-adaptierten Erregern der Chronic Wasting Disease (CWD) sowie bestimmten weiteren Scrapie-Stämmen lieferte der tga20-POSCA allerdings negative Befunde. Potentiell lässt sich das Anwendungsspektrum des Assays dadurch erheblich erweitern, dass organotypische Hirnschnittkulturen sowohl aus Mäusen mit spezifisch gewünschten Genotypen als auch aus einer Vielzahl unterschiedlicher Wirtsspezies angelegt werden könnten.

Atomic Dielectric Resonance Spectroscopy (ADRS): Fagge et al. [53] verwendeten ADRS zur Bestimmung dielektrischer Eigenschaften von Probenmaterialien mit Hilfe von Radio- bzw. Mikrowellen, um charakteristische "ADR-Signaturen" im Blut von CJK- und vCJK-Patienten zu identifizieren. In einer ersten Studie mit unverblindeten Blutproben von normalen Spendern und Patienten mit vCJK, sCJK sowie anderen neurologischen Erkrankungen wurden zunächst gruppenspezifische ADR-Merkmale identifiziert und statistische Analysensysteme zur Klassifikation unbekannter Proben trainiert. Mit Hilfe dieser Analysensysteme war es dann möglich, in einer zweiten Studie 10 verblindete Proben (4 vCJK, 3 sCJK, 3 andere neurologische Erkrankungen) zutreffend zu klassifizieren. Die Untersuchungen zeigen, dass auf molekularer Ebene Unterschiede zwischen den Blutproben aus den unterschiedlichen Spendergruppen bestehen, können diese aber nicht spezifizieren. Ferner weisen die Autoren darauf hin, dass es erforderlich ist, ihre Befunde in wesentlich umfangreicheren Untersuchungen weitergehend zu verifizieren.

5. Evaluation und Marktzugang von vCJK-Screeningtests

5. a) Regulierung von In-vitro-Diagnostika in Europa

Ein Ziel der Entwicklung spezifischer vCJK-Tests ist, potentielle Überträger von vCJK bereits durch das Screening anlässlich der Blutspende zu identifizieren und ihre Blutspenden rechtzeitig auszusondern. Damit würden diese Tests zu einem analogen Zweck eingesetzt wie Virussuchtests, die bereits im Blutspendewesen breite Verwendung finden, z.B. anti-HIV-1/-2-Suchtests.

In Europa werden die Virusdiagnostika für HIV-, HBV-, HCV- und HTLV-Infektionen als "Hochrisikoprodukte" durch die In-vitro-Diagnostika(IVD)-Richtlinie [54] wesentlich stringenter reguliert als die meisten anderen Diagnostika. Hintergrund für die Einstufung ist die gravierende Konsequenz falscher Testergebnisse für die Betroffenen selbst und für Dritte, zum Beispiel bei der Übertragung der Viren auf Dritte durch Bluttransfusion aufgrund eines falsch-negativen Testergebnisses beim Blutspender. Bei den nicht als Hochrisikoprodukte eingestuften IVDs hat der Hersteller weitgehend freie Hand, den Stand der Technik in eigener Verantwortung zu beurteilen und die Produkte durch ihre CE-Kennzeichnung im Gemeinsamen Markt Europas für verkehrsfähig zu erklären. Im Falle der Hochrisikoprodukte ist deren eingehende Überprüfung durch eine unabhängige Institution (Benannte Stelle) vorgesehen. Darüber hinaus sind spezifische Qualitätsanforderungen, die Gemeinsamen Technischen Spezifikationen (CTS), zu erfüllen. Die Produktchargen werden zusätzlich von unabhängiger Seite gegengetestet, bevor sie auf den europäischen Markt gelangen (Chargenfreigabetestung).

Vom Risikopotential her werden vCJK-Tests, die im Blutspendewesen eingesetzt werden sollen, einen ähnlichen Platz einnehmen müssen wie z.B. anti-HIV-1/-2-Suchtests: Von jedem Testergebnis ist unmittelbar die Freigabe oder Sperrung einer Blutspende abhängig. Jedes falsch-negative Testergebnis könnte gravierende Konsequenzen für Empfänger von Bluttransfusionen haben. Jedes reaktive und potentiell falsch-positive Testergebnis würde umfangreiche Untersuchungen zu seiner Abklärung erfordern, soweit im Falle von vCJK-Tests dies überhaupt möglich

wäre, und zu einer schweren Belastung für den Spender führen. Die IVD-Richtlinie wurde zu einem Zeitpunkt verfasst, als weder vCJK als Krankheit bekannt noch vCJK-Tests für die Diagnostik von Infizierten absehbar waren.

Es bedarf eines formalen Verfahrens vor der Europäischen Kommission, um neue Tests nachträglich in die Liste A ("Hochrisikoprodukte") aufzunehmen (erläutert in Art. 14 der Richtlinie 98/79/EG). Nach einigen Diskussionen im Vorfeld wurde es dem Vereinigten Königreich als bisher am meisten von vCJK betroffenen Mitgliedsstaat überlassen, einen Antrag zur Aufnahme von vCJK-Tests in die Liste A des Anhangs 2 der IVD-Richtlinie zu stellen. Dieser im Jahre 2007 gestellte Antrag wird von mehreren weiteren Mitgliedsstaaten unterstützt, darunter auch Deutschland und Frankreich. In einer öffentlichen Anhörung in Brüssel am 26.10.2007 wurde eine entsprechende Klassifizierung der vCJK-Tests auch von Seiten der europäischen IVD-Industrie (Herstellerverband EDMA) und der europäischen Arzneimittelbehörde EMA unterstützt. So lange jedoch die Liste A der IVD-Richtlinie nicht entsprechend erweitert worden ist – das hierfür eingeleitete Verfahren nach Art. 14 [54] kann sich bis zu einer offiziellen Entscheidung noch Jahre hinziehen – können vCJK-Tests derzeit durch den Hersteller noch ohne besondere Anforderungen CE-gekennzeichnet und im Gemeinsamen Markt angeboten werden, auch als Blutspendetests. Diese weitgehend unregelte Situation ist sehr beunruhigend.

Gleichzeitig wurde bei der öffentlichen Anhörung in Brüssel offenkundig, dass die Erarbeitung von CTS für vCJK-Tests dringend erforderlich sein wird. Ein wesentlicher Schritt müsste zunächst die Erprobung der Tests an gut charakterisiertem Probenmaterial mit bekannter vCJK-Infektiosität sein. Da aufgrund der geringen Patientenzahl ein solches Referenzmaterial für vCJK nicht verfügbar ist, erscheint dieses Unterfangen jedoch nicht einfach. Inzwischen gibt es Bemühungen, das wenige vorhandene Probenmaterial zu sammeln und gezielt verfügbar zu machen (s.u.). Es wird unumgänglich sein, andere Probenmaterialien, wie Proben aus TSE-Tiermodellen, für eine initiale Prüfung von Tests zur Entdeckung von vCJK im menschlichen Blut heranzuziehen. Eine einfache Übertragung der für die gängigen Virussuchtests bereits festgelegten CTS auf neue vCJK-Tests ist jedenfalls aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Ein weiteres Problem ist die erforderliche klinische Prüfung der Sensitivität. So sind beispielsweise für die Empfindlichkeitsuntersuchung der verschiedenen Virussuchtests mindestens 400 verschiedene

positive Patientenproben vorgeschrieben, von denen keine verpasst werden darf. Dieses Kriterium ist derzeit sicherlich nicht auf vCJK-Tests übertragbar, da eine derartige Probenanzahl gar nicht zur Verfügung steht.

Auch die Prüfung der Spezifität solcher Tests wäre schwierig. In den CTS wird für die Virusscreeningtests eine Mindestspezifität von 99,5% gefordert. Die Spezifität muss für Blutscreeningtests an 5.000 Blutspendern ermittelt werden. Eine Untersuchung weist definitionsgemäß dann ein falsch-positives Ergebnis auf, wenn ein initial reaktiver Test mit derselben Probe wiederholt reaktiv ist und Vergleichs- oder Bestätigungstests negative Ergebnisse erbringen. Für die betroffene Person darf kein weiterer, z.B. klinischer, Hinweis auf eine entsprechende Infektion vorliegen. Bei Einführung eines neuartigen Diagnostikum und bei Fehlen eines Vergleichs- oder Bestätigungstests wäre es unmöglich, in einer nicht genau charakterisierten Population falsch-positive von richtig-positiven Testergebnissen zu differenzieren. Daher ist die Abschätzung der Spezifität eines vCJK-Tests zunächst kaum zu leisten. Weiterhin verlangen die CTS die Untersuchung hospitalisierter Patienten und von Proben mit potentiell kreuzreagierenden Komponenten. Hier bietet sich bei vCJK-Tests die Untersuchung von neurologisch erkrankten Personen, bei denen eine vCJK ausgeschlossen wird, an. Inwieweit aber die Erreger anderer TSE-Erkrankungen des Menschen gegebenenfalls kreuzreagieren dürfen oder gar sollen, bedarf weiterer Diskussionen.

Am NIBSC im Vereinigten Königreich wurde mittlerweile ein international zusammengesetztes Gremium (vCJD Repository Oversight Committee) installiert, das Kriterien für das Zurverfügungstellen von Proben an Testhersteller erarbeitet, die im "vCJD Repository" des NIBSC erfasst und gelagert werden. Das Paul-Ehrlich-Institut, das im Oversight Committee vertreten ist, hat sich entschlossen, die im Rahmen eines EU-Projektes am Paul-Ehrlich-Institut gesammelten Proben von vCJK-infizierten Primaten in dieses vCJD Repository des NIBSC einzubringen. Damit soll IVD-Herstellern eine Anlaufstelle und ein Verfahren angeboten werden, um entsprechende Proben zu erhalten, die unter allgemein gültigen Bedingungen zur Verfügung gestellt werden. Das NIBSC hat bereits einen Hersteller aufgefordert, seinen Test für Validierungsuntersuchungen zur Verfügung zu stellen [55]. Sicherlich werden auch künftige CTS für vCJK-Tests mit diesem Verfahren abgestimmt werden müssen.

Ungeachtet der offenkundigen Schwierigkeiten muss unbedingt versucht werden, verbindliche Qualitätskriterien auch für vCJK-Tests zu definieren, sei es als CTS oder in anderer Weise.

5. b) Rechtliche und ethische Fragen im Zusammenhang mit der Entwicklung und Anwendung von Testsystemen

Für die Evaluierung von neuen IVD sind Leistungsbewertungsprüfungen an Probanden bzw. Patienten erforderlich, im Fall von vCJK-Screeningtests wären dies u.a. Untersuchungen an Blutspendern. Nicht nur bei diesen Studien, sondern auch bei einer Einführung solcher Tests in die Routine des Blutspenderscreenings ergeben sich viele schwierige Fragen. Die hier zu beleuchtende Problematik ist außerordentlich komplex, die eingehende Erörterung der rechtlichen Grundlagen und ethischen Implikationen findet sich in der Anlage B (Fundstellen der zitierten Vorschriften und Gesetze siehe dort).

Zusammenfassend ist Folgendes festzuhalten:

- a) Leistungsbewertungen von IVD sollen die CE-Zertifizierung und damit die Verkehrsfähigkeit derartiger Medizinprodukte in der EG ermöglichen und dienen dazu, ihre Sicherheit und Eignung für den angestrebten Zweck festzustellen.
- b) Um den Gesundheitsschutz der Bevölkerung zu gewährleisten, müssen IVD, welche die Feststellung von schwerwiegenden, epidemiologisch bedeutsamen, Infektionserkrankungen ermöglichen, gem. § 5 Abs. 1 TFG in der Tauglichkeitsfeststellung von Blutspendern eingesetzt werden. Dies gilt unter den Voraussetzungen, dass die IVD technisch sicher und geeignet sind, und keine anderen Maßnahmen (z.B. Spenderausschluss) ausreichende Sicherheit gewährleisten. Angesichts der aktuell bekannten Epidemiologie von vCJK in Deutschland und bisher nur vier gesicherten Übertragungen durch Bluttransfusionen im VK, und der beschriebenen Schwierigkeiten bei der Leistungsbewertung erscheint allerdings die Einführung von vCJK-Tests derzeit nicht geboten.

- c) Die Leistungsbewertungsprüfung eines IVD zur Feststellung von vCJK-Infektionen setzt regelmäßig die Einwilligung nach Aufklärung des Teilnehmers voraus, vgl. § 24 Abs. 1 MPG. Einzig denkbare Ausnahme hiervon ist die Untersuchung faktisch anonymisierter Proben von Personen, die nicht zugleich Spender i.S.d. TFG sind, und bei denen auch sonst kein Krankheitsverdacht besteht, und deren Blutproben zu anderen Zwecken als der Leistungsbewertungsprüfung gewonnen wurden.
- d) Bereits das Vorliegen eines "begründeten Verdachts" einer Infektion eines Spenders mit vCJK-Prionen verpflichtet den verantwortlichen Arzt zur Aussonderung der Spende, Rückverfolgung und Unterrichtung sowie Untersuchung der Spendeempfänger und der Unterrichtung der zuständigen Behörden, wenn nicht die begründete Annahme besteht, dass es sich wahrscheinlich um einen falsch-positiven Befund handelt, vgl. § 19 Abs. 1 S. 1 und S. 6-8 sowie Abs. 3 TFG. Diese Annahme kann angesichts der weitgehend unbekanntem Epidemiologie der vCJK-Infektion nicht allein mit statistischen Erwägungen begründet werden. Sie muss sich vielmehr maßgeblich an der durch Leistungsbewertungsprüfungen zu belegenden Sensitivität und Spezifität sowie technischen Machbarkeit der zu entwickelnden Testsysteme zur Feststellung einer vCJK-Infektion orientieren. Unter der Voraussetzung, dass ein vCJK-Test zur Verfügung stünde, wäre die Tatsache, dass es bislang kein Testverfahren zur Bestätigung oder zur Widerlegung eines reaktiven vCJK-Screening-testergebnisses gibt, allein kein hinreichender Grund, die Annahme eines "begründeten Verdachts" einer Infektion mit vCJK-Prionen i.S.d. § 19 Abs. 1 S. 1 TFG auszuschließen.
- e) Im Rahmen oder anlässlich von Blutspenden durchgeführte Untersuchungen mit einem In-vitro-Diagnostikum zur Feststellung einer vCJK-Infektion führen bei positivem Befund zur Pflicht des verantwortlichen Arztes, den Spender hierüber zu unterrichten und zu beraten, sofern angenommen werden muss, dass das In-vitro-Diagnostikum als geeignet angesehen werden muss, eine vCJK-Infektion "sicher festzustellen", vgl. § 19 Abs. 1 S. 4 TFG. Insoweit hängt es zunächst vom jeweiligen Entwicklungsstand des In-vitro-Diagnostikums ab, ob dieses bereits im Stadium der Leistungsbewertungsprüfung als zur gesicherten Feststellung einer vCJK-Infektion als geeignet anzusehen ist. Dies kann nach dem derzeitigen

Kenntnisstand mit Blick auf die in der Entwicklung befindlichen vCJK-Testsysteme derzeit noch nicht bejaht werden.

- f) Im Fall der Mitteilung des positiven Testergebnisses, ist der Betroffene ärztlich zu beraten und zu betreuen, vgl. § 19 Abs. 1 S. 5 TFG. Insoweit ist zu berücksichtigen, dass derzeit keine Methode existiert, das positive Untersuchungsergebnis ante mortem zu bestätigen und keine Therapie besteht, die tödlich verlaufende vCJK-Erkrankung kurativ zu behandeln.
- g) Die Teilnehmer einer Leistungsbewertungsprüfung mit einem In-vitro-Diagnostikum zur Feststellung von vCJK sind auf ihre Anfrage hin über das Testergebnis zu unterrichten, vgl. §§ 19, 34 BDSG. Hierbei sind sie vor der Teilnahme und danach darauf hinzuweisen, dass ein positives Testergebnis nicht in jedem Fall bedeutet, dass sie tatsächlich mit vCJK-Prionen infiziert sind und selbst im Fall einer Infektion keine Aussage über die Frage, ob die Erkrankung ausbricht, getroffen werden kann. Darüber hinaus muss ihnen Beratung und Hilfe angeboten werden.
- h) Die möglicherweise negativen Auswirkungen der Anwendung von Testverfahren zur Feststellung von vCJK-Infektionen auf die Spendebereitschaft im Allgemeinen stellen keinen hinreichend geeigneten Grund dar, die Leistungsbewertungsprüfung oder Einführung eines In-vitro-Diagnostikums zur Feststellung von vCJK bei Blutspenden zu behindern, jedenfalls, so lange nicht mit anderen Untersuchungsmethoden der Ausschluss einer solchen Infektion bei Spendern von Blut und Blutzubereitungen bereits mit abgedeckt werden kann.
- i) Ethik-Kommissionen sind entweder aufgrund von § 24 Abs. 1 i.V.m. § 20 Abs. 7 und 8 MPG vor der Leistungsbewertungsprüfung eines In-vitro-Diagnostikums einzubeziehen und/oder, wenn dies aufgrund berufsrechtlicher Vorgaben (vgl. § 15 der Berufsordnung der Ärztekammern) der Fall ist.

6. Rahmenbedingungen und bei Einführung von vCJK-Tests zu erwartende Probleme

a) Sensitivität

Der bisherige Entwicklungsstand der Testsysteme lässt aufgrund des nicht ausreichend verfügbaren humanen Probenmaterials keine Aussage zur Sensitivität hinsichtlich der Diagnostik einer vCJK in der präklinischen Phase zu. Ein negativer Befund schließt eine vCJK nicht aus.

Unter Berücksichtigung der epidemiologischen Lage in Deutschland, mit einer derzeit nicht messbaren Prävalenz und Inzidenz, ist bei der beschriebenen Ist-Situation der Sicherheitsgewinn durch Screening auf vCJK bzgl. der Vermeidung einer durch Transfusion übertragenen vCJK nicht zu beziffern.

b) Spezifität

Bisher vorliegende Untersuchungen an sehr kleinen Probenzahlen geben Hinweise auf eine ungenügende Spezifität. Es muss mit aller Vorsicht von einer Rate falsch-positiver Befunde in der Größenordnung von 2% ausgegangen werden. Eine Konkretisierung der Spezifität ist testbezogen nur durch umfangreiche Studien an Blutspenderproben zu erreichen. Die damit verbundenen medico-legalen Probleme wurden unter 5. beschrieben.

Im Interesse einer maximalen Sicherheit der Transfusionsempfänger müssten alle Spenden mit reaktiven Screeningergebnissen vernichtet und eigentlich folgerichtig die Spender zurzeit in Ermangelung von Bestätigungstests von weiteren Blutspenden ausgeschlossen werden. Weiterhin müsste konsequenterweise ein Look back-Verfahren über die gesamte Spenderkarriere bis maximal 1980 zurück eingeleitet werden und Empfänger von Blutkomponenten sowie die plasmafraktionierende Industrie unterrichtet werden.

In Deutschland wurden im Jahr 2006 4.595.484 homologe Vollblutspenden und 1.731.921 Plasma- und Thrombozytapheresespenden geleistet [56]. Vollblutspender

spenden durchschnittlich 2x/Jahr und Apheresespender 12x/Jahr [2]. Ausgehend von der Annahme einer Rate von 2% falsch-positiven Ergebnissen würden zumindest im ersten Jahr der Testeinführung knapp 92.000 Vollblutspender und knapp 35.000 Apheresespender zu informieren und von weiteren Spenden auszuschließen sein. Da gerade Wiederholspender oft über Jahre regelmäßig spenden, wäre der Aufwand für Look back-Maßnahmen immens. Gleiches gilt für Apheresespender mit einer hohen Spendefrequenz und im Fall der Gewinnung von Plasma zur Fraktionierung einer Vielzahl von betroffenen Blutprodukten, die Spendeanteile dieser Spender enthalten können.

c) Ethische Probleme

Aufgrund der epidemiologischen Situation in Deutschland kann derzeit davon ausgegangen werden, dass fast alle reaktiven Befunde nicht wirklich eine präklinische Phase der vCJK anzeigen. Eine Information der Spender sowie der Empfänger früherer Blutprodukte über einen sehr vagen Verdachtsmoment einer nicht endgültig auszuschließenden und auch nicht therapierbaren tödlichen Erkrankung ist mit einer erheblichen psychischen Belastung mit entsprechenden denkbaren Folgen bis hin zu Suiziden vergesellschaftet.

Es werden von den Betroffenen Fragen gestellt werden, wie z.B.:

- Wann ist es zu der Infektion gekommen?
- Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, dass ich erkrankte?
- Wann kommt es zum Ausbruch der Erkrankung, welches sind die Symptome?
- Wenn ich infektiös bin, wie kann ich den Erreger übertragen?
- Muss ich meinen Partner informieren?
- Ist eine sexuelle Übertragung möglich?
- Ist eine Schwangerschaft möglich, wie groß ist das Risiko einer Übertragung auf das Ungeborene?
- Wenn mein Blut infektiös ist, was muss ich bei Verletzungen tun?

Die nach heutigem Wissensstand zu gebenden beruhigenden Antworten werden jedoch im krassen Gegensatz zu den konsequenterweise einzuleitenden Maßnahmen stehen.

Betroffene Spender (wie auch Empfänger von Blutkomponenten dieser Spender!) müssten darauf hingewiesen werden, dass sie in Zukunft kein Blut, Plasma, Sperma, Gewebe oder Organe spenden dürfen. Es müsste von ihnen bei jedem medizinischen, chirurgischen sowie zahnmedizinischen Eingriff auf die bestehende mögliche Infektiosität hingewiesen werden. Von den medizinischen Einrichtungen müssten deutlich mehr Maßnahmen als bisher ergriffen werden, um das Risiko der Übertragung von pathogenen Prionen durch diese Patienten zu minimieren. Erfahrungen aus Großbritannien (hier waren einige hundert Hämophiliepatienten mit möglicherweise vCJK-kontaminierten Gerinnungsprodukten therapiert worden) zeigten, dass es für die Patienten z.B. sehr schwierig war, noch zahnmedizinisch behandelt zu werden.

Bestimmte Tätigkeiten, die mit einem erhöhten Verletzungsrisiko einhergehen, würden bei einem reaktiven Ergebnis eines vCJK-Tests für Mitarbeiter im medizinischen Bereich nicht mehr möglich sein (ähnlich wie bei Hepatitis B- bzw. Hepatitis C-Infizierten).

Neben Familienkonflikten, depressiven Zuständen sind auch gravierende Nachteile z.B. beim Abschluss von Lebens-, Berufsunfähigkeits- oder privaten Krankenversicherungen aufgrund eines mit hoher Wahrscheinlichkeit für die Diagnose einer präklinischen vCJK nicht korrekten Befundes zu bedenken.

Unabhängig davon muss zum Zeitpunkt der Testeinführung ausreichend geschultes medizinisches und seelsorgerisches Personal bereit stehen, um die nach dem Transfusionsgesetz geforderte Beratung und Betreuung der betroffenen Spender zu realisieren.

Ein Ausweg wäre, die betreffenden Personen bei der unsicheren Datenlage grundsätzlich nicht über den reaktiven Befund in einem vCJK-Test zu informieren. Sollte es dann doch in einem Fall zu einer Erkrankung oder gar Infektion einer weiteren Person kommen, oder in der Vergangenheit gekommen sein, sind Vorwürfe der Sorgfaltspflichtverletzung zu erwarten.

Auf der anderen Seite sind die Vorgaben des Transfusionsgesetzes zu beachten (vgl. 5.). Der begründete Verdacht einer vCJK aufgrund des Testergebnisses löst neben der Vernichtung der aktuellen Spende ein Look back-Verfahren aus. Ein Spender ist jedoch erst nach gesicherter Feststellung einer Erkrankung bzw. Infektion zu unterrichten, obwohl sehr wahrscheinlich weitere Spenden mit dem ihnen innewohnenden, wenn auch kleinen Spenderisiko sinnlos werden. Häufig ist außerdem der Spender elektronisch gesperrt und wird damit z.B. bei einer EDV-gestützten mobilen Datenerfassung zurückgestellt, ohne dass ihm bis dahin der Grund mitgeteilt worden ist. Erst die aktive Nachfrage des Spenders nach seinem Sperrgrund ermöglicht es nach der derzeitigen Rechtslage dem Blutspendedienst, umfassend über einen begründeten Verdacht aufzuklären.

In dieser Situation muss bereits vor Beginn der Leistungsbewertung, bei, während und nach Einführung eines neuen Testsystems eine (entsprechend dem Kenntnisstand immer wieder zu aktualisierende) legal akzeptierte Definition eines begründeten Verdachts bzw. einer gesicherten Feststellung einer vCJK erfolgen.

Es muss ein juristischer, politischer und gesellschaftlicher Konsens über die sich daraus ergebenden unmittelbaren und mittelbaren Konsequenzen und Maßnahmen erreicht werden, um klare Regeln für alle Beteiligten vorzugeben und einer nachträglichen Verurteilung vorzubeugen.

d) Einschränkungen der Versorgung

Ausgehend von einer durchschnittlichen Spendefrequenz bei Vollblutspendern von 2x/Jahr und von Apheresespendern von 12x/Jahr [2] spendeten unter Einbeziehung der unter 6. b) genannten Zahlen im Jahr 2006 ungefähr 2,3 Millionen Menschen Vollblut und 144.000 Menschen durch Apherese hergestellte Blutkomponenten oder Zwischenprodukte.

Wieder das Szenario von 2% falsch-positiver Ergebnisse unterstellt, würden in den ersten 12 Monaten nach Testeinführung ca. 46.000 Vollblut- und 2.900 Apheresespendern von weiteren Blutspenden ausgeschlossen. Damit stehen ungefähr 92.000 Erythrozytenkonzentrate und 23.000 Liter Plasma, gewonnen aus Vollblutspenden und rund 35.000 durch Apheresetechniken hergestellte Blutkomponenten weniger für die Versorgung zur Verfügung. Es ist eine weitere Verschlechterung der bereits jetzt

vor allem im erythrozytären Bereich nicht immer bedarfsgerecht möglichen Versorgung zu erwarten.

Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass beispielsweise als Ersatz für einen regelmäßigen Vollblutspender 3 Neuspender innerhalb von 12 Monaten geworben werden müssen [2]. Zum Erhalt der derzeitigen Versorgung sind ca. 140.000 Menschen als neue Blutspender zu motivieren.

Eine Rückstellung von Spendern in der oben genannten Größenordnung wird unweigerlich bei der zunehmend angespannten Blutversorgungssituation in der Bundesrepublik Deutschland weitere Versorgungsengpässe bis zum Kollaps des Systems im worst case Fall nach sich ziehen. Das trifft auch zu, wenn von einer Information des Spenders abgesehen wird und nur die jeweilige Spende nicht zur Anwendung freigegeben wird.

Der Ausfall von Plasmaspenden, und in geringerem Umfang von aus Vollblut hergestelltem Plasma zur Fraktionierung, würde zu erheblichen Problemen bei der Versorgung von Patienten mit Immunglobulinen, Gerinnungspräparaten und anderen aus Plasma hergestellten Arzneimitteln führen. Inwieweit zur Kompensation importiertes, auf vCJK negativ getestetes Plasma zur Verfügung steht, ist zweifelhaft, da die mit einer Testeinführung verbundenen Spenderausschlüsse auch international zu einer weiteren Verknappung des Rohstoffes Plasma führen werden.

e) Machbarkeit

Ein Screeningtest für Prionen ist vor allem für große Blutspendedienste nur bei Verfügbarkeit von high-throughput-Automaten möglich. Aufgrund der Notwendigkeit der Freigabe von Blutprodukten innerhalb von 24 Stunden nach Abnahme und teilweise früher sollte die reine Testdauer 4 Stunden nicht wesentlich überschreiten. Eine Verzögerung der Freigabe über Tage ist vor allem für kurzlebige Präparate wie Thrombozytenkonzentrate nicht möglich, die z.T. auch patientenadaptiert dringlich oder vital indiziert appliziert werden müssen. Derzeit stehen für diese Anforderungen keine geeigneten automatisierten Systeme und die dazugehörigen Reagenzien zur Verfügung. Bevor die Tests nicht eine Mindestspezifität von 99,5% (Mindestanforderung der common technical specification für infektionsserologische Tests) erreichen, ist aufgrund der unter Punkt 6. b) beschriebenen Schwierigkeiten

eine Testeinführung problematisch. Eine weitaus höhere Spezifität ist wünschenswert.

Es muss zudem vom Gesetzgeber die Möglichkeit geschaffen werden, die in Entwicklung oder zur Verfügung stehenden Tests auf ihre Praktikabilität und Spezifität unter den Bedingungen eines Blutspendedienstes zu prüfen, damit überhaupt zur Durchführbarkeit eine Aussage getroffen werden kann. Dabei muss Rechtssicherheit hergestellt werden, dass bei der unklaren Aussage der Ergebnisse von einer Information der Spender oder Konsequenzen für die Freigabe von Blutspenden, sowie Look back-Maßnahmen bis hin zum Rückruf abgesehen werden darf. Das schließt das bewusste Eingehen des Risikos eines sehr unwahrscheinlichen, aber nicht völlig auszuschließenden Falls ein, dass ein reaktives Ergebnis tatsächlich auf eine vCJK in der präklinischen Phase zurückzuführen ist, was erst nach Monaten oder Jahren auffallen kann.

Aufgrund der bisher verwendeten Technologien und apparativen Anforderungen ist eine längere Übergangsphase bis zur Einführung einer flächendeckenden Testung notwendig, da wahrscheinlich Methoden eingeführt werden müssen, die im Blutspendedienst bisher nicht routinemäßig genutzt wurden. Diese Phase ist auch für die notwendigen Investitionen, EDV-Support und Qualifizierung/Validierung erforderlich.

f) Kosten

Die Zusatzkosten für Investitionen, Reagenzien und benötigtes Personal können derzeit noch nicht abgeschätzt werden.

g) Qualitätssicherung

Derzeit besteht aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine Möglichkeit, eine externe Qualitätskontrolle mit geeigneten Proben zu gewährleisten. Unabhängige positive und negative Kontrollen sind nicht verfügbar. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse unterschiedlicher Tests ist damit nicht gegeben. Entsprechend ist für den Anwender eine Validierung nur im Sinne einer Performance-Prüfung möglich. Es ist deshalb anzustreben, entsprechende Voraussetzungen zu schaffen. So sollte jeder einzuführende Test an einem unabhängigen Kollektiv humaner Blutproben von

Patienten mit verschiedenen Formen transmissibler spongiformer Enzephalopathien, anderer neurodegenerativer Erkrankungen und gesunder Kontrollen evaluiert werden.

h) Sicherheitsaspekte

Entsprechend der Art des ausgewählten Tests sind Sicherheitsvorkehrungen zu treffen, die eine Gefährdung des Personals weitgehend ausschließen. Das trifft insbesondere für Techniken zu, bei denen die Möglichkeit der Generierung von pathologischen Prionproteinen besteht. In diesem Fall ist ein S3-Labor mit den entsprechenden Investitions- und Erhaltungskosten in jeder testenden Einrichtung erforderlich.

i) Verfügbarkeit

Bei einer generellen Einführung eines Prionenscreenings bei Blutspendern muss sichergestellt sein, dass die Produktionskapazitäten der in Frage kommenden Firmen ausreichen, eine kontinuierliche Versorgung mit Testkits in gleichbleibender Qualität zu gewährleisten. Gleiches gilt für den technischen Support. Eine Unterbrechung der Testung aufgrund nicht verfügbarer Tests ist nach Einführung auch unter ethischen Aspekten bedenklich. Da sehr wahrscheinlich verschiedene Testprinzipien zur Verfügung stehen werden, ist ein kurzfristiges Wechseln zu Geräten und Reagenzien anderer Hersteller kaum möglich.

7. Zusammenfassung und Bewertung

Die nach derzeitigen Stand der Wissenschaft obligat tödlich verlaufende Erkrankung vCJK ist durch Bluttransfusionen übertragbar. Zur Verhinderung der Übertragung von vCJK über Bluttransfusionen und zum Schutz der Empfänger wäre ein geeigneter vCJK-Screeningtest für Blutspender von großem Wert. Wie im letzten Bericht der Arbeitsgruppe festgestellt, war zum damaligen Zeitpunkt "kein solcher Test verfügbar oder absehbar. Die Förderung der Entwicklung geeigneter Testverfahren sollte daher weiterhin hohe Priorität genießen." Diese Situation hat sich zwischenzeitlich geändert.

Die Anforderungen an die Methoden sind sehr hoch, da pathologisches Prionprotein sehr sensitiv und gleichzeitig spezifisch in einer Umgebung mit einer um Größenordnungen höheren Konzentration des in der Aminosäuresequenz gleichen, lediglich anders gefalteten physiologischen Prionproteins nachgewiesen werden muss. Es gibt derzeit eine ganze Reihe von verschiedenen, weit fortgeschrittenen Testentwicklungen, so dass in absehbarer Zeit damit gerechnet werden muss, dass vCJK-Screeningtests angeboten und vermarktet werden. Nach der geltenden IVD-Gesetzgebung könnten solche Testsysteme relativ einfach vom Hersteller CE-gekennzeichnet und damit marktfähig werden. Es bedarf eines formalen Verfahrens vor der Europäischen Kommission, um neue Tests nachträglich in die Liste A ("Hochrisikoprodukte") aufzunehmen; ein solches Verfahren ist eingeleitet, kann sich aber noch längere Zeit hinziehen. Dieser Prozess sollte mit Nachdruck unterstützt werden.

Die zwingend erforderliche Überprüfung und Evaluierung solcher Tests bereitet auch fachlich erhebliche Schwierigkeiten, vor allem da geeignetes vCJK-positives Probenmaterial nur sehr begrenzt verfügbar ist. Es wird daher angeregt, das Anlegen von geeigneten Panels von Probenmaterialien zu fördern. Insbesondere sollten solche Panels Material von Patienten mit verschiedenen Formen der humanen TSE, anderen Demenzen und gesunde Kontrollen enthalten.

In-vitro-Diagnostika zur Feststellung von Infektionen, die zu schwerwiegenden Erkrankungen wie der vCJK-Infektion führen, müssen, sofern sie technisch sicher und geeignet sind, in der Tauglichkeitsfeststellung von Blutspendern nach dem Transfusionsgesetz eingesetzt werden. Dies bedeutet umso mehr, dass eine Prüfung solcher Tests auf ihre Eignung und Sicherheit hin notwendig ist. Nach erfolgter Aufnahme in die Liste A der IVD-Richtlinie [54], ist zur Leistungsbewertung die Prüfung an Probanden bzw. Patienten erforderlich. Die Leistungsbewertungsprüfung eines In-vitro-Diagnostikums zur Feststellung von vCJK-Infektionen bei Blutspendern setzt die Einwilligung nach Aufklärung des Teilnehmers voraus. Studienteilnehmer können jederzeit Auskunft über ihre Testergebnisse verlangen und müssten dann bei reaktivem Ergebnis entsprechend beraten werden. Bei der Planung solcher Studien sind auch die zu beteiligenden Ethikkommissionen intensiv gefordert. Das zentrale Problem besteht darin, dass mit einem reaktiven Testergebnis bei einer sich gesund fühlenden Person der Verdacht auf das mit unbekannter Latenz bevorstehende Ausbrechen einer therapeutisch derzeit nicht beeinflussbaren, tödlichen Krankheit entsteht, dass aber derzeit keine Bestätigungstests zur Klärung eines solchen Verdachts verfügbar sind.

Vergleichbare ethische Probleme würden auch bei Einführung solcher Tests in der Routineuntersuchung von Blutspendern auftreten. Ein positiver Befund würde zur Pflicht des verantwortlichen Arztes führen, den Spender hierüber zu unterrichten und zu beraten, sofern angenommen werden muss, dass der Test sicher und geeignet ist, eine vCJK-Infektion festzustellen. Allein das Vorliegen eines begründeten Verdachts einer Infektion eines Spenders mit vCJK-Prionen verpflichtet den verantwortlichen Arzt zur Aussonderung der Spende, Rückverfolgung und Unterrichtung sowie Untersuchung der Spendeempfänger und der zuständigen Behörden, wenn nicht die begründete Annahme besteht, dass es sich wahrscheinlich um einen falsch-positiven Befund handelt. In diesem Zusammenhang, aber auch schon im Hinblick auf die erforderliche Leistungsbewertung der Testsysteme, sollten Leitlinien zur Aufklärung von Spendern und Empfängern entwickelt werden. Hier besteht seitens der beteiligten Blutspendeeinrichtungen ein hochgradiges Bedürfnis nach Rechtssicherheit.

Die aktuellen Entwicklungen von vCJK-Screeningtests sind grundsätzlich als positiv anzusehen. Vor der Vermarktung solcher Tests und dem Einsatz in der Routine sind

allerdings noch erhebliche Probleme zu lösen. Angesichts der aktuell bekannten Epidemiologie von vCJK in Deutschland und bisher nur vier gesicherten Übertragungen durch Bluttransfusionen im VK, sowie der beschriebenen Schwierigkeiten bei der Leistungsbewertung erscheint allerdings die Einführung von vCJK-Tests derzeit nicht geboten.

Anlage A: Mitglieder der Arbeitsgruppe

Michael Beekes	Robert Koch-Institut
Johannes Blümel	Paul-Ehrlich-Institut
Reinhard Burger	Robert Koch-Institut
Christian von Dewitz	Landesamt für Gesundheit und Soziales, Berlin
Albrecht Gröner	CSL Behring
Margarethe Heiden	Paul-Ehrlich-Institut
Hans Kretzschmar	Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung, Ludwig-Maximilians-Universität München
Micha Nübling	Paul-Ehrlich-Institut
Uwe Schlenkrich	Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG)
Volkmar Schottstedt	DRK-Blutspendedienst West
Rainer Seitz (Federführung)	Paul-Ehrlich-Institut
Johanna Strobel	Bundesministerium für Gesundheit
Hannelore Willkommen	Regulatory Affairs and Biol. Safety Consulting
Carl-Heinz Wirsing von König	HELIOS Klinikum Krefeld
Inga Zerr	Neurologische Klinik, Prionforschungsgruppe, Universitätsklinikum Göttingen

Die Mitglieder dieser Arbeitsgruppe wurden als Experten durch das BMG bestellt.

Anlage B: Rechtliche und ethische Fragen im Zusammenhang mit der Entwicklung und Anwendung von Testsystemen zur Erkennung einer vCJK-Infektion

1. Rechtliche Regelung der Entwicklung und Anwendung von In-vitro-Diagnostika

a) Die In-vitro-Diagnostika-Richtlinie 1998/79/EG

Die Richtlinie 1998/79/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 27.10.1998 über In-vitro-Diagnostika¹ erstreckt sich auf solche Medizinprodukte, die insbesondere dazu dienen, durch In-vitro-Untersuchungen von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschließlich Blut- und Gewebespenden Informationen über physiologisch oder pathologische Zustände zu erhalten, zur Prüfung auf Unbedenklichkeit und Verträglichkeit der Spenden bei den potentiellen Empfängern oder zur Überwachung therapeutischer Maßnahmen, vgl. a.a.O. Art. 1 Abs. 2 b).

Die Richtlinie verfolgt vorrangig folgende Zwecke: Zunächst soll das *reibungslose Funktionieren des Europäischen Binnenmarktes* in Bezug auf den Handel mit In-vitro-Diagnostika gesichert werden, vgl. a.a.O. Erwägungsgrund (1). Die Verwirklichung des Binnenmarktes ist gem. Art. 14 Abs. 1 des Vertrages zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft (EGV)² grundlegendes, im Primärrecht der Europäischen Gemeinschaft (EG) und der Europäischen Union (EU) festgelegtes Ziel der Europäischen Staatengemeinschaft. Der Binnenmarkt umfasst hierbei einen Raum ohne Binnengrenzen, in dem der freie Verkehr von Waren, Personen, Dienstleistungen und Kapital gem. den Bestimmungen des EGV gewährleistet ist, vgl. Art. 14 Abs. 2 EGV. Dies setzt voraus, dass die in den Verkehr eingebrachten In-vitro-Diagnostika gleichen rechtlichen Regelungen und damit auch allgemein anerkannten technischen Qualitätsstandards genügen. Die in Bezug auf In-vitro-Diagnostika im Zeitpunkt des Erlasses der Richtlinie in den Mitgliedstaaten bestehenden Vorschriften waren höchst unterschiedlich und stellten damit ein Handelshemmnis dar, welches es durch Angleichung im Wege der Richtlinienwirkung zu beseitigen galt, vgl. Erwägungsgrund (2) der Richtlinie 1998/79/EG.

Der durch die Richtlinie 1998/79/EG bezweckte Wegfall von Handelshemmnissen bei In-vitro-Diagnostika soll vor allem dadurch erreicht werden, dass diese Patienten, Anwendern und Dritten einen hochgradigen *Gesundheitsschutz* bieten und die vom Hersteller ursprünglich angegebenen Leistungen erreichen, vgl. a.a.O. Erwägungsgrund (5). Der Gesundheitsschutz für den Einzelnen und die Gemeinschaft stellt also das zweite wesentliche Ziel der Richtlinie dar, welches mit dem erstgenannten in unmittelbarem Zusammenhang steht. Dieses Anliegen entspricht nicht nur dem in Art. 3 p) und Art. 152 Abs. 1 EGV statuierten Ziel eines möglichst hohen Gesundheitsschutzniveaus in der Europäischen Gemeinschaft und

¹ Abl. L 331/1 v. 07.12.1998.

² Vgl. die konsolidierte Fassung in Abl. C 325 v. 24.12.2002.

dem Vertrauensschutzprinzip, sondern ist auch Ausdruck der Bindung der EG/EU an die Grundrechte. Gem. Art. 6 Abs. 2 des Vertrages über die Europäische Union (EUV)³ achtet die Union die Grundrechte, wie sie in der am 04.11.1950 in Rom unterzeichneten Konvention zum Schutze der Menschenrechte und Grundfreiheiten⁴ (EMRK)⁵ gewährleistet sind und wie sie sich aus den gemeinsamen Verfassungsüberlieferungen der Mitgliedstaaten als allgemeine Grundsätze des Gemeinschaftsrechts ergeben. Die so in Bezug genommene und auch in Art. 1 Abs. 4 der Richtlinie 1998/79/EG als maßgeblich genannte EMRK sieht in ihrem Art. 2 den Schutz des Lebens sowie in Art. 8 den Schutz der Privatsphäre vor. Zu letzterem gehört neben dem Recht auf Informationelle Selbstbestimmung⁶ auch das Recht auf körperliche Unversehrtheit.⁷ Diese Grundrechte sind auch in allen Verfassungen der Mitgliedstaaten der EU verbürgt und wurden in Art. 3 Abs. 1 und Art. 8 der Charta der Grundrechte der Europäischen Union proklamiert.⁸ In Deutschland wird das Informationelle Selbstbestimmungsrecht⁹ durch Art. 2 Abs. 1 i.V.m. Art. 1 Abs. 1 S. 1 Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland¹⁰ (GG) und Leben und körperliche Unversehrtheit des Menschen durch Art. 2 Abs. 2 GG geschützt. Hierbei handelt es sich nicht nur um subjektivrechtliche Abwehrpositionen des Einzelnen gegenüber dem Staat, sondern um objektivrechtliche Grundentscheidungen, die den Staat verpflichten, zum Schutz der Volksgesundheit potentielle Gefahren für Leben und körperliche Unversehrtheit der Bürger abzuwehren.¹¹ Dies betrifft im vorliegenden Kontext nicht nur Leben und Unversehrtheit der Spender, sondern und insbesondere auch der Empfänger von Blut oder Blutbestandteilen. Ist danach ein In-vitro-Diagnostikum vorhanden, welches in der Lage ist, eine schwere Infektion im Blut des Spenders festzustellen, die angesichts ihrer Übertragbarkeit durch eine solche Spende und die Epidemiologie ihres Auftretens eine nicht vollkommen untergeordnete Rolle spielt, muss der Staat im Wege des Gesetzes die Blutspendeeinrichtungen verpflichten, diesen Test durchzuführen und potentielle Spender von der Blutspende ausschließen, die nach diesem Test einen positiven Befund haben.

Die In-vitro-Diagnostika lassen sich in zwei große Gruppen aufteilen. Hierbei handelt es sich um die zahlenmäßig überlegene Gruppe derjenigen Produkte, die keine unmittelbaren Risiken für Patienten darstellen und von geschultem Personal angewandt werden und deren Ergebnisse sich auf anderem Weg bestätigen lassen. Bei diesen kann das Konformitätsbewertungsverfahren generell unter der alleinigen Verantwortung des Herstellers erfolgen. Bei allen anderen Produkten, deren Versagen ein ernstes Risiko für "die Gesundheit" darstellen, ist allerdings die Beteiligung einer "benannten Stelle" erforderlich. Bei den für die Feststellung einer vCJK-Infektion zu entwickelnden In-vitro-Diagnostika handelt es sich potentiell um die letztgenannte Kategorie von Produkten, da falsch-positive Ergebnisse für den

³ Vgl. die konsolidierte Fassung Abl. C 325 v. 24.12.2002.

⁴ Europäische Menschenrechtskonvention, abgeschlossen in Rom am 4. November 1950 in der Fassung des Protokolls Nr. 11, in Kraft getreten am 1. November 1998 (EMRK).

⁵ <http://www.echr.coe.int/NR/rdonlyres/F45A65CD-38BE-4FF7-8284-EE6C2BE36FB7/0/GermanAllemand.pdf> .

⁶ EGMR, Urteil v. 09.04.2007, Application no. 62617/00, Case of Copland v. The United Kingdom.

⁷ Allg. Meinung, vgl. *Grabenwarter*, Europäische Menschenrechtskonvention, 2003, S. 205 f. m.w.N.

⁸ Abl. C 303/1 v. 14.12.2007.

⁹ Vgl. statt vieler nur BVerfGE 65, 1 (Volkszählung).

¹⁰ Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland in der im Bundesgesetzblatt Teil III, Gliederungsnummer 100-1, veröffentlichten bereinigten Fassung, zuletzt geändert durch das Gesetz vom 28. August 2006 (BGBl. I S. 2034).

¹¹ Vgl. statt vieler nur BVerfGE 78,179 (Heilpraktikergesetz).

Spender bzw. Patienten und Falsch-negative Ergebnisse für die Gemeinschaft der Empfänger vCJK infizierten Blutes angesichts der fehlenden Heilbarkeit einer solchen Erkrankung mit weitreichenden schweren Risiken für die seelische, geistige und körperliche Gesundheit sein können. Hierbei kommt erschwerend hinzu, dass die Ergebnisse der Blutuntersuchungen erst bei Ausbruch der Erkrankung klinisch oder nach dem Tod durch histopathologische Untersuchungen von Hirnsubstanz bestätigt werden können.

Die Richtlinie 1998/97/EG fordert für solche Produkte, die im Zusammenhang mit der Übertragung von Blut und der Vorbeugung gegen Aids und bestimmte Hepatitis-erkrankungen verwendet werden, ein Optimum an Sicherheit und Zuverlässigkeit, vgl. a.a.O. Erwägungsgrund (23). Die Liste A des Anhangs II, in der dieser Produkte aufgeführt werden, bedarf der Fortschreibung unter Berücksichtigung des technischen Fortschritts und der Entwicklung auf dem Gebiet des Gesundheitsschutzes, vgl. Erwägungsgrund (24). Derzeit wird vorgeschlagen, die für die Feststellung von vCJK-Infektionen im Spenderblut zu entwickelnden Produkte in die Liste A des Anhangs II der Richtlinie 1998/79/EG aufzunehmen. Hierfür spricht prima facie zunächst die Schwere und Unheilbarkeit dieser Erkrankung. Im Gegensatz zu Aids und Hepatitis kann allerdings von einer vergleichbaren Epidemiologie nach bisherigem Kenntnisstand im Fall der vCJK nicht gesprochen werden. Auch sind die Übertragungswege der vCJK-Infektion deutlich beschränkter, als bei den in der Liste A des Anhangs II der Richtlinie 1998/79/EG in Bezug genommenen Infektionserkrankungen. Neben der Nahrungsaufnahme kontaminierten Rindfleisches kommt nur die Übertragung humanen Materials (z.B. Blut, Gewebe, kontaminierte Instrumente) als Infektionsweg in Betracht.

Für die in der Liste A des Anhangs II der Richtlinie 1998/79/EG genannten Produkte, mit Ausnahme der Produkte für Leistungsbewertungszwecke, muss der Hersteller, damit die CE-Kennzeichnung angebracht werden kann, entweder a) das Verfahren der EG-Konformitätsbewertung gem. Anhang IV (vollständiges Qualitätssicherungssystem) oder b) das Verfahren der EG-Baumusterprüfung gem. Anhang V in Verbindung mit dem Verfahren der EG-Konformitätserklärung gem. Anhang VII (Qualitätssicherung Produktion) anwenden, vgl. Art. 9 Abs. 2 und 3 der Richtlinie 98/79/EG. Des unbeschadet müssen alle In-vitro-Diagnostika Produkte den grundlegenden Anforderungen des Anhangs I dieser Richtlinie erfüllen, vgl. dort Art. 3.

Das Konformitätsbewertungsverfahren i.S.d. Art. 9 der Richtlinie 1998/79/EG wird mit einer CE-Kennzeichnung desselben gem. Art. 16 dieser Richtlinie abgeschlossen, die zugleich die freie Warenverkehrsfähigkeit des Produktes zur Folge hat, vgl. a.a.O. Art. 4 Abs. 1. Stellt ein Mitgliedstaat jedoch fest, dass ein solche Produkt die Gesundheit und/oder Sicherheit der Patienten, der Anwender oder ggf. Dritter oder die Sicherheit von Eigentum gefährden kann, so trifft er alle geeigneten Maßnahmen, um das Produkt aus dem Verkehr zu ziehen, vgl. a.a.O. Art. 8 Abs. 1.

b) Umsetzung im Medizinproduktegesetz (MPG)¹²

Gem. Art. 249 Abs. 3 EGV ist die Richtlinie für jeden Mitgliedstaat, an den sie gerichtet wird, hinsichtlich des zu erreichenden Zieles verbindlich, überlässt jedoch den innerstaatlichen Stellen die Wahl der Form und Mittel. Richtlinienbestimmungen gelten vor Ablauf der Umsetzungsfrist, die im Fall der Richtlinie 1998/79/EG gem. ihrem Art. 22 Abs. 1 am 07.12.1999 endete, nicht unmittelbar im Mitgliedstaat, sondern müssen durch einen innerstaatlichen Rechtsakt umgesetzt werden. Hierzu reichen lediglich im Innenverhältnis wirkende Verwaltungsvorschriften nicht aus.¹³ Vielmehr bedarf es zur ordnungsgemäßen Umsetzung einer Richtlinie des Erlasses eines für alle im Hoheitsgebiet eines Mitgliedstaates befindlichen Personen verbindlichen Außenrechtssatzes, d.h. eines entsprechenden Parlamentsgesetzes und/oder einer auf einem hinreichend bestimmten Gesetz beruhenden Rechtsverordnung, vgl. Art. 80 Abs. 1 GG. Die (grundrechts-)wesentlichen Regelungen müssen nach der Lehre vom Vorbehalt des Gesetzes vom parlamentarischen Gesetzgeber getroffen werden.¹⁴

Da die Richtlinie 1998/79/EG die In-vitro-Diagnostika als Medizinprodukte auffasst, vgl. dort die Legaldefinition Art. 1 Abs. 2 b), war die Umsetzung der Richtlinie 1998/79/EG im MPG naheliegend. Die Umsetzung der Richtlinie 1998/79/EG im MPG erfolgte erst nach Ablauf der Umsetzungsfrist mit dem Inkrafttreten des 2. Gesetzes zur Änderung des Medizinproduktegesetzes v. 13.12.2001.¹⁵

aa) Allgemeine Anforderungen an das Inverkehrbringen von In-vitro-Diagnostika
Das MPG übernimmt in § 3 Nr. 4 zunächst die Definition des Art. 1 Abs. 2 b) der Richtlinie 1998/79/EG für In-vitro-Diagnostika. Wenn es sich um In-vitro-Diagnostika handelt, die in den Verkehr gebracht werden sollen, bedürfen sie der CE-Kennzeichnung, vgl. § 6 Abs. 1 MPG. In §§ 7 und 8 Abs. 2 MPG folgen die Pflichten des Herstellers zur Beachtung der grundlegenden Anforderungen des Anhangs I der Richtlinie 1998/79/EG und der gemeinsamen technischen Spezifikationen. Die Pflicht zur Anbringung einer CE-Kennzeichnung findet sich in § 9.

bb) Leistungsbewertung vor dem Inverkehrbringen von In-vitro-Diagnostika
Die für Leistungsbewertungszwecke bestimmten Produkte bedürfen, da sie nicht in den Verkehr gebracht werden, gem. § 3 Nr. 11 MPG i.V.m. § 6 Abs. 1 MPG nicht der CE-Kennzeichnung. Sie dürfen aber nur für Prüfungszwecke ausgegeben werden, wenn der Hersteller die Dokumentation bereithält, vgl. § 12 Abs. 3 MPG. Die Eignung von In-vitro-Diagnostika zu dem vom Hersteller angegebenen Zweck ist durch Leistungsbewertung zu belegen. Dies bedeutet entweder die Vorlage von Literaturlauswertungen oder die Durchführung von Leistungsbewertungsprüfungen, vgl. § 19 Abs. 2 MPG. In Bezug auf letztere gilt § 24 MPG zum Nachweis der Eignung von In-vitro-Diagnostika für den angestrebten Zweck im Wege der Leistungsbewertungsprüfung.

¹² Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 14. Juni 2007 (BGBl. I S. 1066).

¹³ Vgl. statt vieler nur EuGH, Urteil vom 30. 5. 1991 - C-361/ 88, TA Luft.

¹⁴ Vgl. statt vieler nur BVerfGE 47, 46 (48 f.) (Sexualkundeunterricht).

¹⁵ BGBl. I S. 3586, 2002 I S. 1678.

Nach § 24 Abs. 1 MPG finden

"die Vorschriften des § 20 Abs. 1, 5, 7 und 8 MPG entsprechende Anwendung, wenn

- 1. eine invasive Probenahme ausschließlich oder in zusätzlicher Menge zum Zwecke der Leistungsbewertung eines In-vitro-Diagnostikums erfolgt oder*
- 2. im Rahmen der Leistungsbewertungsprüfung zusätzlich invasive oder andere belastende Untersuchungen durchgeführt werden oder*
- 3. die im Rahmen der Leistungsbewertung erhaltenen Ergebnisse für die Diagnostik verwendet werden sollen, ohne dass sie mit etablierten Verfahren bestätigt werden können.*

In den übrigen Fällen ist die Einwilligung der Person, von der die Proben entnommen werden, erforderlich, soweit das Persönlichkeitsrecht oder kommerzielle Interessen dieser Person berührt sind."

Diese Regelung setzt Art. 1 Abs. 4 der Richtlinie 1998/79/EG um¹⁶.

"Im Sinne dieser Richtlinie unterliegt die Entnahme, Sammlung und Verwendung von Gewebe, Zellen und Stoffen menschlichen Ursprungs in ethischer Hinsicht den Grundsätzen des Übereinkommens des Europarates zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung der Biologie und der Medizin und den einschlägigen Regelungen der Mitgliedstaaten. In Bezug auf die Diagnose sind die Wahrung der Vertraulichkeit persönlicher Daten sowie der Grundsatz der Nichtdiskriminierung auf der Grundlage der genetischen Anlagen von Männern und Frauen von vorrangiger Bedeutung."

Für die Leistungsbewertung von In-vitro-Diagnostika zur Feststellung einer vCJK-Infektion im Vorfeld einer Bluttransfusion bedeutet dies im Fall des Vorliegens einer der Alternativen des § 24 Abs.1 MPG insbesondere eine positive Nutzen/Risiko-Abwägung (§ 20 Abs. 1 Nr. 1 MPG), eine Einwilligung des Teilnehmers nach Aufklärung (vgl. § 20 Abs. 1 Nr. 2 MPG), die Vorlage eines dem Stand der Wissenschaft entsprechenden Prüfplans (vgl. § 20 Abs. 1 Nr. 8 MPG) sowie den Abschluss einer Versicherung für die Teilnehmer (vgl. § 20 Abs. 1 Nr. 9 MPG). § 24 MPG ist gegenüber § 23 MPG das speziellere Gesetz, sodass auch bereits CE-zertifizierte In-vitro-Diagnostika von ihr erfasst werden.

¹⁶ So auch die Gesetzesbegründung, vgl. Entwurf eines 2. Gesetzes zur Änderung des Medizinproduktegesetzes, BT Drs. 14/6281 v. 15.06.2001, S. 34.

2. Bezug zum Transfusionsrecht

Bereits in der Darstellung der Richtlinie 1998/79/EG wurden die wesentlichen Bezüge zwischen der In-vitro-Diagnostika-Entwicklung und -Anwendung und der Bluttransfusion aufgezeigt. Nachstehend wird erörtert, inwieweit dies mit entsprechenden Regelungen im Transfusionsrecht korrespondiert. Hierbei ist zunächst festzuhalten, dass § 24 MPG dem Transfusionsgesetz als lex-specialis-Regelung vorgeht. Soweit allerdings in § 24 MPG keine Sonderregelungen getroffen wurden, kann es, soweit Leistungsbewertungsprüfungen im Rahmen von Blutspenden durchgeführt werden, zur ergänzenden Anwendung des Gesetzes zur Regelung des Transfusionswesens (TFG)¹⁷ kommen.

a) Die Richtlinien 2002/98/EG, 2004/33/EG und 2005/61/EG in Bezug auf Transfusion von Blut

Die Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates v. 27.01.2003 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG¹⁸ und die zu ihrer Durchführung erlassene Richtlinie der Kommission 2005/61/EG v. 30.09.2005¹⁹ verfolgen in erster Linie den Zweck, dass zur Verhütung der Übertragung von Krankheiten die Qualität und Sicherheit von Blut und Blutbestandteilen gewährleistet wird vgl. Erwägungsgrund (1) und Art. 1 der Richtlinie 2002/98/EG. Ferner wird die Bereitschaft der Bürger, Blut zu spenden, als wesentliches Regelungsziel angegeben, a.a.O. Erwägungsgrund (2). Um eine gleichwertige Sicherheit und Qualität von Blut und Blutbestandteilen unabhängig von ihrer Zweckbestimmung zu gewährleisten, werden in der Richtlinie 2002/98/EG die technischen Anforderungen für die Gewinnung und Testung von Blut und Blutbestandteilen einschließlich des Ausgangsmaterials für Arzneimittel festgelegt, vgl. Art. 16-23 dieser Richtlinie. Die hierbei eingesetzten In-vitro-Diagnostika müssen den Vorgaben der Richtlinie 1998/79/EG genügen, vgl. Art. 2 Abs. 3 der Richtlinie 2002/98/EG.

Gem. Art. 17 der Richtlinie 2002/98/EG ergreifen die Mitgliedstaaten alle erforderlichen Maßnahmen, damit alle Spender in der Gemeinschaft, nachdem sie ihre Bereitschaft erklärt haben, Blut oder Blutbestandteile zu spenden, der Blutspendeeinrichtung die Informationen gemäß Artikel 29 Buchstabe c) liefern. Hierzu gehört auch die Krankengeschichte des Spenders. Ist diesem eine übertragbare Infektionskrankheit bekannt, muss er sie der Spendeeinrichtung mitteilen, vgl. auch Art. 3 i.V.m. Anhang II B der Richtlinie 2004/33/EG.²⁰

¹⁷ Transfusionsgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 28. August 2007 (BGBl. I S. 2169).

¹⁸ Abl. L 33/30 v. 08.02.2003.

¹⁹ Richtlinie 2005/61/EG der Kommission vom 30. September 2005 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates in Bezug auf die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit und die Meldung erster Zwischenfälle und erster unerwünschter Reaktionen, Abl. L 256/32 v. 01.10.2005.

²⁰ Richtlinie 2004/33/EG der Kommission v. 22.03.04 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates hinsichtlich bestimmter technischer Anforderungen für Blut und Blutbestandteile, Abl. L 91/25 v. 30.03.04.

Zudem muss die Rückverfolgbarkeit von Spenden gem. Art. 14 der Richtlinie 2002/98/EG bestehen. Das hierbei anzuwendende System muss "die uneingeschränkte Rückverfolgbarkeit zum Spender wie auch zur Transfusion und zum Empfänger der Transfusion" gewährleisten.

Gem. Art. 21 der Richtlinie 2002/98/EG gewährleisten die Blutspendeeinrichtungen, dass jede Spende von Blut und Blutbestandteilen gemäß den Anforderungen in Anhang IV getestet wird. Die Mitgliedstaaten tragen Sorge dafür, dass dies auch für jede in die Gemeinschaft eingeführten Spenden geschieht. Der Anhang IV führt insbesondere auch HIV und Hepatitis B und C-Infektionen auf. Da bislang noch kein In-vitro-Diagnostikum für den Nachweis von vCJK auf dem Markt verfügbar ist, fehlt eine Aufführung dieser auf dem Wege der Bluttransfusion übertragbaren Infektion im Anhang IV.

Die Vorgaben der Richtlinie 2002/98/EG werden insbesondere auch durch die Kommissions-Richtlinie 2004/33/EG ergänzt, welche insbesondere Anforderungen an die Aufklärung und Einwilligung der Spender sowie ihre Eignung stellen.

b) Einfachgesetzliche Umsetzung im Transfusionsgesetz (TFG)

Das Transfusionsgesetz stellt im Verhältnis zum Arzneimittelgesetz (AMG)²¹ das speziellere Gesetz dar, dieses bleibt im Übrigen anwendbar.²²

Das Transfusionsgesetz verfolgt gem. § 1 TFG den Zweck, "für eine sichere Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und für eine gesicherte und sichere Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten zu sorgen und deshalb die Selbstversorgung mit Blut und Plasma auf der Basis der freiwilligen und unentgeltlichen Blutspende zu fördern."

aa) Einwilligung und Aufklärung des Spenders

§ 6 Abs. 1 TFG ordnet daher auch an, dass die "Spendeentnahme nur durchgeführt werden (darf), wenn die spendende Person vorher in einer für sie verständlichen Form über Wesen, Bedeutung und Durchführung der Spendeentnahme und der Untersuchungen sachkundig aufgeklärt worden ist und in die Spendeentnahme *und die Untersuchungen* eingewilligt hat. Die Information der Spender muss zumindest den in Anhang II A der Richtlinie 2004/33/EG aufgeführten inhaltlichen Anforderungen genügen, vgl. Art. 2 der Richtlinie 2004/33/EG i.V.m. Art. 249 Abs. 3 i.V.m. Art. 10 EGV.

bb) Tauglichkeitsprüfung im Rahmen von Blut- und Plasmaspenden gemäß dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik

Gemäß § 5 Abs. 1 S. 1 TFG dürfen nur „taugliche Personen“ für die Spende von Blut und Plasma zugelassen werden. Die Tauglichkeit wird hiernach unter Verantwortung eines Arztes nach dem Stand *der medizinischen Wissenschaft und Technik* beurteilt und von diesem festgestellt. Gem. Art. 3 der Richtlinie 2004/33/EG sind die im

²¹ Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 9 Abs. 1 des Gesetzes vom 23. November 2007 (BGBl. I S. 2631).

²² So zutreffend Lippert, in Wenzel (Hrsg.), Handbuch des Fachanwalts Medizinrecht, 2007, S. 1378.

Anhang II B genannten Informationen vom Spender, insbesondere auch zu seinem Gesundheitszustand, einzuholen. Die Zulassung zur Spendeentnahme *so*ll nicht erfolgen, soweit und solange die spendewillige Person nach Richtlinien der Bundesärztekammer von der Spendeentnahme auszuschließen oder zurückzustellen ist, vgl. § 5 Abs. 1 S. 2 TFG. Die Richtlinien der Bundesärztekammer stellen den Stand der Wissenschaft fest und werden gem. § 12a Abs. 1 TFG im Einvernehmen mit der zuständigen Bundesoberbehörde²³ in Form einer Bekanntmachung im Bundesanzeiger verkündet.^{24, 25} Die Einhaltung des Standes der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft und Technik i.S.d. § 5 Abs. 1 TFG wird vermutet, wenn die Richtlinien der Bundesärztekammer nach Absatz 1 beachtet worden sind, vgl. § 12a Abs. 2 TFG. Gem. § 5 Abs. 3 S. 1 TFG sind die spendenden Personen aber unabhängig davon "mindestens" auf HIV und Hepatitis B und C zu untersuchen. Da nur die Nichtuntersuchung auf die ausdrücklich in § 5 Abs. 3 S. 1 TFG genannten Infektionsmarker strafbewehrt ist, vgl. § 31 TFG, bleibt die Nichtuntersuchung auf andere Marker strafrechtlich folgenlos, kann aber u.U. eine zivilrechtliche Haftung nach sich ziehen. Die genannten Vorschriften zur Eignungsfeststellung sind europarechtskonform dahingehend auszulegen, dass die im Anhang III der Richtlinie 2004/33/EG genannten Anforderungen an die Eignung der Spender eingehalten werden, vgl. a.a.O. Art. 4.

Weil es sich gem. § 12a Abs. 2 TFG um eine widerlegbare Vermutung handelt, kann der Stand der Wissenschaft eine Untersuchung auf nicht in den Richtlinien der Bundesärztekammer genannte Marker angezeigt sein, wenn dies die hierzu veröffentlichten Daten nahe legen. Der für die Zulassung zur Spende verantwortliche Arzt ist also ggf. auch dann zur Anwendung von Tests gem. § 5 Abs. 1 TFG verpflichtet und bei der Nichtdurchführung derselben zivilrechtlich haftbar zu machen, selbst wenn die fragliche Untersuchung (noch) nicht in den Richtlinien der Bundesärztekammer aufgeführt wurde. Der Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft und Technik ist damit als Maßstab für die Beurteilung der Tauglichkeit eines Spenders entscheidend. Wird danach ein In-vitro-Diagnostikum zur Feststellung einer durch Bluttransfusion übertragbaren und epidemiologisch signifikanten Infektionskrankheit entwickelt und hat sich dieses in einer Leistungsbewertungsprüfung gem. § 24 MPG als für die Zweckbestimmung geeignet erwiesen und ist für den Verkehr zugelassen, entspricht es dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft und Technik, den Spender auf das Vorliegen dieser Infektion hin zu untersuchen.

cc) Verarbeitung von personenbezogenen Daten der Spender

Gem. § 11 Abs. 2 TFG sind die Blutspendeeinrichtungen ermächtigt, die erforderlichen Einzelangaben personenbezogen beim Spender zu erheben und Risikofälle an die zuständigen Behörden unter Angabe des Geburtsdatums und des Geschlechts der betroffenen Person zu übermitteln. Die positiv auf einen Marker getesteten Spenden werden an das Paul-Ehrlich-Institut, die epidemiologischen Daten an das

²³ Dies ist ebenfalls das Paul-Ehrlich-Institut, vgl. § 27 Abs. 1 TFG.

²⁴ Bekanntmachung der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes (TFG) v. 19.09.05, Bundesanzeiger v. 05.11.05, Nr. 209a, zuletzt geändert am 17.04.07, Bundesanzeiger Nr. 92 vom 19.05.2007, S. 5075.

²⁵ Kritisch zur Rolle der Bundesärztekammer mit zutreffenden Erwägungen *Hasskarl*, Zur Zulässigkeit der Umsetzung der EG-Blutrichtlinien 2002/98/EG und 2004/33/EG in nationales Recht durch Richtlinien der Bundesärztekammer nach §§ 12 und 18 Transfusionsgesetz, *Transfus Med Hemother* 2005;32:34–41.

Robert Koch-Institut gemeldet, vgl. §§ 21 und 22 TFG. Dem Gesundheitsamt ist gem. § 6 Abs. 1 Nr. 1 d) Infektionsschutzgesetz (IfSG)²⁶ bei Verdacht auf eine spongiforme Enzephalopathie, welche durch eine vCJK-Infektion ausgelöst werden kann, ebenfalls eine Meldung zu machen.

Bezogen auf eine Entwicklung und Anwendung von In-vitro-Diagnostika zur Diagnose von vCJK bedeutet dies, dass hierfür zugelassenes Produkt jedenfalls dann zur Tauglichkeitsfeststellung eines Spenders gem. § 5 Abs. 1 TFG zur Anwendung zu bringen ist, wenn eine nicht fernliegende Möglichkeit besteht, dass das Blut des Spenders mit vCJK infiziert ist.

dd) Aussonderung der Probe und Rückverfolgung im Fall positiver Befunde (sogenanntes "Look back-Verfahren")

Gem. § 19 Abs. 1 S. 1 TFG sind die Spenden, bei denen eine Infektion festgestellt wird, oder die einen *begründeten Verdacht einer Infektion aufweisen, die zu einer schwerwiegenden Erkrankung führen kann*, auszusondern und dem Verbleib vorhandener Spenden nachzugehen (Rückverfolgung). Das Verfahren zur Überprüfung des Verdachts und zur Rückverfolgung richtet sich nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Fraglich ist, was eine "Feststellung" und ein "begründeter Verdacht" i.S. des § 19 Abs. 1 S. 1 TFG darstellt. Der begründete Verdacht liegt dann vor, wenn ernst zu nehmende Erkenntnisse den Schluss nahe legen, dass eine Infektion vorliegt.²⁷ Nach der Auffassung des Arbeitskreises (AK) Blut wird der begründete Verdacht bei einem Spender erst dann angenommen, "wenn eine Probe mit wiederholt positivem bzw. reaktivem Screeningtest in ergänzenden Tests bestätigt positiv bzw. reaktiv oder unbestimmt reagiert".²⁸ Soweit hierbei davon ausgegangen werden muss, dass mit "ergänzenden Tests" andere Testverfahren als der Screeningtest gemeint sind,²⁹ wäre ein begründeter Verdacht in Fällen fehlender alternativer Testverfahren selbst bei schwerwiegenden unbehandelbaren und tödlichen Erkrankungen, die durch Blut übertragen können, nie gegeben. Da das Rückverfolgungsverfahren den Zweck verfolgt, Gesundheitsschäden für den Spender und Dritte zu vermeiden, ist § 19 Abs. 1 S. 1 TFG im Lichte des Art. 2 Abs. 2 S. 1 GG verfassungskonform dahingehend auszulegen, dass bei fehlendem Bestätigungstestverfahren ein "begründeter Verdacht" auch dann gegeben ist, wenn der verwendete Screeningtest als nach dem Stand der Technik geeignet angesehen werden muss, die fragliche Infektion festzustellen. Den hier vorliegenden Fall, dass kein ergänzendes Testverfahren zur Bestätigung des Screeningtests vorhanden ist, hat der AK Blut offenbar nicht berücksichtigt, so dass die vorstehende Auslegung des Begriffs "begründeter Verdacht" nicht den Festlegungen im Votum 34 widerspricht.

Ferner ist zu prüfen, ob die Möglichkeit falsch-positiver Befunde die vorsorgliche Sperrung des Spenders und die Rückverfolgung gem. § 19 TFG ausschließt. Dies muss im Hinblick auf die Schwere der vCJK-Erkrankung und ihre Übertragbarkeit auf

²⁶ Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), zuletzt geändert durch Artikel 2 des Gesetzes vom 13. Dezember 2007 (BGBl. I S. 2904).

²⁷ So zutreffend v. Auer, in v. Auer/Seitz (Hrsg.), Kommentar zum TFG, Stand 2003, Rn. 5 zu § 19; ebenso Flegel in Lippert/Flegel (Hrsg.), Kommentar zum TFG und den Hämotherapie-Richtlinien, 2002, Rn. 6 zu § 19.

²⁸ Vgl. Abschnitt 1.2 des Votums 34 v. 14.06.2006, Bundesgesundheitsblatt 9/2006, S. 940.

²⁹ Dies war jedenfalls nach dem Votum 24 des AK Blut v. 8.11.2000, Bundesgesundheitsblatt 3/2001, S. 305-316, wegen des in Abschnitt 1.2 enthaltenen Verweises auf die Anhänge A2, B2, C2 mit Sicherheit anzunehmen.

die Spendeempfänger jedenfalls dann verneint werden, wenn der Entwicklungsstand des In-vitro-Diagnostikums falsch-positive Befunde als unwahrscheinlich ansehen lässt, vgl. Art. 2 Abs. 2 S. 1 GG.

Der mit Einführung des Rückverfolgungsverfahrens in der EU durch Art. 14 der Richtlinie 2002/98/EG bezweckte Gesundheitsschutz von Spendern und Empfängern liefe zudem leer, wenn die Anforderungen an den "begründeten Verdacht" i.S.d. § 19 Abs. 1 S. 1 TFG aufgrund der im Einzelfall ggf. fehlenden Bestätigungstestverfahren nicht erfüllbar sind. Insoweit ist zur Auslegung von Art. 14 der Richtlinie 2002/98/EG ihr Erwägungsgrund (2) heranzuziehen: "*... Zum Schutz der öffentlichen Gesundheit und zur Verhütung der Übertragung von Infektionskrankheiten müssen bei deren Gewinnung, Verarbeitung, Verteilung und Verwendung alle erdenklichen Vorsichtsmaßnahmen bei entsprechender Berücksichtigung des wissenschaftlichen Fortschritts im Bereich des Nachweises, der Inaktivierung und der Beseitigung von durch Transfusionen übertragbaren Krankheitserregern getroffen werden.*".

Demnach ist je nach Stand der Technik des zu bewertenden Screeningtests zur Feststellung einer vCJK–Infektion ein "begründeter Verdacht" i.S.d. § 19 Abs. 1 S. 1 TFG bei reproduzierbar reaktivem positivem Testergebnis anzunehmen und eine Aussonderung der Probe sowie ein Rückverfolgungsverfahren selbst dann durchzuführen, wenn kein geeigneter Bestätigungstest vorhanden ist.

Insoweit ist fraglich, ob die derzeit in der Entwicklung befindlichen Testverfahren zur Feststellung von vCJK den Entwicklungsstand aufweisen, einen "begründeten Verdacht" i.S.d. § 19 Abs. 1 S. 1 TFG zu generieren. Dies ist jedenfalls dann der Fall, wenn sie sich in methodisch (d.h. insbesondere biometrisch) geeigneten Leistungsbewertungsprüfungen als ausreichend spezifisch und sensitiv und technisch machbar erwiesen haben.

3. Anwendung von In-vitro-Diagnostika zur Diagnose (un-)heilbarer Erkrankungen vor einer Transfusion

Die Entwicklung und Anwendung von In-vitro-Diagnostika zur Diagnose unheilbarer Erkrankungen vor einer Bluttransfusion berührt in mehrfacher Hinsicht die Grundrechte von Spendern und Empfängern.

a) Recht auf körperliche Unversehrtheit im Zusammenhang mit der Leistungsbewertung und Anwendung von In-vitro-Diagnostika im Rahmen von Transfusionen, Art. 2 Abs. 2 GG

Gem. § 24 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 MPG i.V.m. § 20 Abs. 1 Nr. 2 MPG ist Einwilligung nach Aufklärung des Spenders erforderlich, wenn die Gewinnung der zu einer Leistungsbewertung eines In-vitro-Diagnostikums benötigten Proben eigens einen körperlichen Eingriff erfordert oder mehr Blut zu diesem Zweck als sonst notwendig abgenommen wird. Gleiches gilt gem. § 24 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 MPG, wenn es im Rahmen der Leistungsbewertungsprüfung zu anderen invasiven Untersuchungen kommt. Der Eingriff in die körperliche Unversehrtheit des Teilnehmers an diesem Forschungsvorhaben ist dann durch seine Einwilligung gerechtfertigt, vgl. Art. 2 Abs. 2 S. 3 GG.

Wohl in Bezug auf mögliche falsch-positive Ergebnisse in der Phase einer Leistungsbewertungsprüfung ist dies gleichfalls erforderlich, wenn die Ergebnisse der Untersuchung "für die Diagnostik verwendet werden sollen" und keine etablierten Verfahren zur Verfügung stehen, diese zu bestätigen, vgl. § 24 Abs. 1 S. 1 Nr. 3 MPG. Dies ist im Hinblick auf die Entwicklung eines In-vitro-Diagnostikums zur Feststellung einer vCJK-Infektion derzeit der Fall, da die eindeutige Feststellung dieser Erkrankung erst post mortem durch histopathologische Hirnuntersuchung möglich ist.

Wird die Leistungsbewertungsprüfung im Rahmen einer Blutspende durchgeführt, muss die Einwilligung nach Aufklärung des Spenders zu dieser Untersuchung daher nicht nur nach § 24 Abs. 1 S. 1 Nr. MPG, sondern auch gem. § 6 Abs. 1 TFG erfolgen. Personen, die im Rahmen einer Blutspende oder bei einem Verdacht auf eine vCJK-Infektion an einer Leistungsbewertungsprüfung eines In-vitro-Diagnostikums teilnehmen, das zur Feststellung einer vCJK-Infektion entwickelt wird, können daher nicht ohne ihre informierte Einwilligung in diese Studie einbezogen werden. Dies gilt auch dann, wenn die Leistungsbewertung ohne invasive Proben(mehr)abnahme oder sonstigen invasive Untersuchungen durchgeführt werden soll.

b) Recht an den entnommenen Körpersubstanzen als Grundrecht, Art. 2 Abs. 1 GG

Grundsätzlich hat jeder Mensch ein grundrechtlich geschütztes Persönlichkeitsrecht an den ihn entnommenen Körpersubstanzen, soweit diese noch einen Personenbezug aufweisen, d.h. nicht anonymisiert sind, vgl. Art. 2 Abs. 1 GG i.V.m.

Art 1 Abs. 1 S. 1 GG.³⁰Die Leistungsbewertung eines In-vitro-Diagnostikums stellt ein biomedizinisches Forschungsvorhaben mit den einem Menschen entnommenen Körpersubstanzen dar. Die Einwilligung des Grundrechtsträgers ist nach § 24 Abs. 1 MPG konsequenterweise jedenfalls dann erforderlich, wenn die Körpersubstanzen nicht anonymisiert werden, d.h. das Persönlichkeitsrecht des Trägers nicht mehr berührt wird, vgl. § 24 Abs. 1 S. 2 MPG.

Aus 3. a) und b) ergibt sich, dass die Leistungsbewertung eines In-vitro-Diagnostikums nur mit anonymisierten Proben ohne Einwilligung des ehemaligen Probenträgers durchgeführt werden kann, wenn keine der in § 24 Abs. 1 S. 1 MPG genannten Voraussetzungen eingreift und die Untersuchung nicht im Rahmen einer Blutspende erfolgt.

Die Frage ist daher, ob und wann eine ehemalige Körpersubstanz anonymisiert ist, so dass die daraus gewonnenen Daten ebenfalls nicht mehr personenbezogen sind. Die Anonymisierung von Körpersubstanzen, die als Datenträger personenbezogener Daten anzusehen sind, wird in entsprechender Anwendung von § 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)³¹wie folgt definiert:

"Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können."

Die Anonymisierung der im Rahmen von Spenden zur Bluttransfusion anfallenden Blutproben, die auf Krankheiten mit möglicherweise schwerwiegenden Verläufen, wie HIV, Hepatitis B und C oder auch die vCJK-Infektion, untersucht werden, ist nicht statthaft, da diese Spenden auf den Spender rückverfolgbar sein müssen, vgl. § 19 Abs. 1 TFG i.V.m. Art. 14 Abs. 1 der Richtlinie 2002/98/EG. Fraglich ist, ob dies auch für Proben gilt, die im Rahmen einer Leistungsbewertungsprüfung eines In-vitro-Diagnostikums zur Feststellung schwerwiegender Erkrankungen eingesetzt werden. § 19 Abs. 1 S. 1 TFG unterscheidet seinem Wortlaut und Sinn und Zweck nach nicht, woher der begründete Verdacht des Bestehens einer Infektion mit einem schwerwiegende Erkrankungen auslösenden Erreger kommt. Insbesondere muss der Verdacht nicht innerhalb der Tauglichkeitsprüfung des Spenders gem. § 5 TFG aufgetreten sein. In diesem Fall wäre der Spender von vorneherein von der Spende auszuschließen. Gemäß Abschnitt 2.1 des Anhangs III der Richtlinie 2004/33/EG sind mit Blick auf vCJK-Infektionen bereits solche "Personen mit einer familiären Vorgeschichte, bei der ein Risiko für TSE besteht, oder Personen, die ein Hornhaut- oder Dura-Mater-Transplantat erhalten haben oder die mit aus menschlichen Hypophysen gewonnenen Arzneimitteln behandelt wurden." von der Fremdblutspende auszuschließen. Sie sieht ferner vor, "dass bei einer neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit weitere Vorsichtsmaßnahmen empfohlen werden" können, a.a.O.

³⁰ Vgl. Lippert, Forschung an und mit Körpersubstanzen - wann ist die Einwilligung des ehemaligen Trägers erforderlich? MedR 2001, S. 406 ff.

³¹ Bundesdatenschutzgesetz in der Fassung der Bekanntmachung v. 14.01.2003 (BGBl. I S. 66), zuletzt geändert durch Art. 1 des Gesetzes vom 22.08.06 (BGBl. I, S. 1970).

Das MPG setzt in § 24 Abs. 1 S. 1 Nr. 3 voraus, dass die Leistungsbewertungsprüfung die zum Zeitpunkt ihrer Durchführung einzige Form der Diagnosestellung des Bestehens einer Infektion oder einer Erkrankung sein kann. Auch Blutspender werden auf ihre körperliche Gesundheit hin untersucht, vgl. § 5 TFG. Insoweit ist die Tauglichkeitsfeststellung eine anlassbezogene Gesundheitsprüfung; die dabei erfolgte Feststellung einer Infektion oder Erkrankung kann damit auch eine "Diagnose" i.S.d. § 24 Abs. 1 S. 1 Nr. 3 MPG und auch - je nach Entwicklungsstand des In-vitro-Diagnostikums - ein "begründeter Verdacht" i.S.d. § 19 Abs. 1 S. 1 TFG sowie unter Umständen eine "gesicherte Feststellung" i.S.d. § 19 Abs. 1 S. 4 TFG sein, (s. hierzu weiter unten). Dies ist nur bei Personen, die weder Spender i.S.d. TFG sind, noch einen Krankheitsverdacht aufweisen, nicht so.

Die Zustimmung und Aufklärung des Teilnehmers einer Leistungsbewertungsprüfung eines In-vitro-Diagnostikums, welches zur Feststellung einer vCJK-Infektion entwickelt wird, ist daher gem. § 24 Abs. 1 MPG immer erforderlich, es sei denn, der Teilnehmer ist kein Blutspender, das verwendete Blut wird faktisch anonymisiert und es wird kein oder nicht mehr Blut extra zum Zweck der Teilnahme an der Leistungsbewertungsprüfung abgenommen.

c) Recht an den aus den entnommenen Körpersubstanzen gewonnenen Daten als Grundrecht des Spenders

aa) *Recht auf informationelle Selbstbestimmung*, Art. 2 Abs. 1 i.V.m. Art. 1 Abs. 1 S. 1 GG

Das Recht des Einzelnen, grundsätzlich selbst darüber zu bestimmen, ob und welche ihn betreffenden personenbezogenen Einzelangaben verarbeitet werden, ist vom erstmals Bundesverfassungsgericht im Jahr 1983 aus dem Allgemeinen Persönlichkeitsrecht (Art. 2 Abs. 1 GG) und der Menschenwürde (Art. 1 Abs. 1 S.1 GG) gefolgert worden.³² Dieses Grundrecht ist nicht schrankenlos gewährleistet. Einschränkungen bedürfen aber einer gesetzlichen Grundlage und müssen dem Grundsatz der Verhältnismäßigkeit entsprechen; vor allem dürfen sie nicht weiter gehen als zum Schutz öffentlicher Interessen unerlässlich.³³

Der Schutz personenbezogener Daten wird in Europa auch durch Art. 8 Abs. 1 EMRK sowie die europäische Datenschutzrichtlinie 1995/46/EG³⁴ gewährleistet.

Im vorliegenden Zusammenhang handelt es sich insbesondere bei der Vorschrift des § 11 TFG um eine Eingriffsnorm i.S.d. Datenschutzrechts. Gem. § 11 Abs. 2 TFG dürfen die Spendeeinrichtungen personenbezogene Daten der spendenden Personen erheben, verarbeiten und nutzen, soweit das für die in § 11 Abs. 1 TFG genannten Zwecke erforderlich ist. Sie übermitteln die protokollierten Daten den zuständigen Behörden und der zuständigen Bundesoberbehörde, soweit dies zur Erfüllung der Überwachungsaufgaben nach dem Arzneimittelgesetz oder zur Verfolgung von Straftaten oder Ordnungswidrigkeiten, die im engen Zusammenhang mit der Spendeentnahme stehen, erforderlich ist. Zur Risikoerfassung nach dem

³² BVerfGE 65, S. 1, 43 (Volkszählung).

³³ BVerfGE 65, S. 1, 44 (Volkszählung).

³⁴ Richtlinie 95/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 24. Oktober 1995 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr, Abl. L 281/31 v. 23.11.1995.

Arzneimittelgesetz sind das Geburtsdatum und das Geschlecht der spendenden Person anzugeben.

Für den Fall der Feststellung einer vCJK-Prion-Infektion im Rahmen einer Eignungsprüfung gem. § 5 Abs. 1 TFG sind die erhobenen und gespeicherten Daten an die zuständigen Behörden zu übermitteln. Diese Übermittlung ist auch für den Schutz der Volksgesundheit unerlässlich und damit verfassungskonform.

bb) Recht auf (Nicht-)Wissen über die gesundheitliche Verfassung als Grundrecht aus Art. 2 Abs. 1 i.V.m. Art. 1 Abs. 1 S. 1 GG

Das Recht auf informationelle Selbstbestimmung aus Art. 2 Abs. 1 i.V.m. Art. 1 Abs. 1 S. 1 GG beinhaltet auch das Recht, eine Information über die eigene Person (nicht) zur Kenntnis zu nehmen.

(1) Auskunftsanspruch des Spenders in Bezug auf einen positiven Befund im Rahmen eines vCJK-Screeningtests

Fraglich ist, ob der Blutspender gegenüber der Spendeinrichtung einen Auskunftsanspruch in Bezug auf das Testergebnis einer von ihm bewilligten vCJK-Untersuchung mittels eines Screeningtests hat, wenn die Infektion damit noch nicht als "gesichert festgestellt" i.S.d. § 19 Abs. 1 S. 4 TFG anzusehen ist und der verantwortliche Arzt ihn daher nicht über das Ergebnis der Untersuchung zu informieren hat.

Das Recht auf Auskunft über die von einer verantwortlichen Stelle verarbeiteten personenbezogenen Daten steht der betroffenen Person gem. §§ 19, 34 BDSG zu. Er kann nicht wirksam auf sein Auskunftsrecht verzichten, vgl. § 6 Abs. 1 BDSG.

Jedoch gilt das Auskunftsrecht nicht unbeschränkt. Insoweit ist zwischen öffentlich-rechtlichen und nicht-öffentlichen Einrichtungen zu unterscheiden.

(a) Die Auskunftserteilung durch eine öffentlich-rechtliche Einrichtung (Gesundheitsbehörden, Universitätskliniken oder sonstige Krankenhäuser, deren Träger die Länder oder Kommunen sind) gegenüber der betroffenen Person unterbleibt gem. § 19 Abs. 4 Nr. 3 BDSG (oder gleichlautendem Landesdatenschutzrecht), soweit

"...

3. *die Daten oder die Tatsache ihrer Speicherung nach einer Rechtsvorschrift oder ihrem Wesen nach, insbesondere wegen der überwiegenden berechtigten Interessen eines Dritten, geheim gehalten werden müssen und deswegen das Interesse des Betroffenen an der Auskunftserteilung zurücktreten muss"*

Fraglich ist, ob die Ergebnisse eines vCJK-Tests gegenüber der betroffenen Person "als ihrem Wesen nach geheim zu haltende Daten oder Tatsachen" anzusehen sind.

Zunächst fällt auf, dass die Auskunftsverweigerung im Interesse des Betroffenen bewusst nicht aufgeführt worden ist. Wie der Zusatz "...insbesondere wegen der überwiegenden berechtigten Interessen eines Dritten..." in § 19 Abs. 4 Nr. 3 BDSG zeigt, sind die den Auskunft begehrenden selbst betreffenden Daten damit

regelmäßig nicht als geheimhaltungsbedürftig im Sinne dieser Vorschrift anzusehen, sofern kein sonstiger Ausschlussstatbestand des § 19 Abs. 4 BDSG eingreift. Auch sind medizinische Daten nicht ihrem Wesen nach geheimhaltungsbedürftig.³⁵ Vielmehr kann die Verweigerung der Auskunft über medizinische Daten, insbesondere (Verdachts-)Diagnosen zu einer Verletzung der Würde und des Selbstbestimmungsrechts der betroffenen Person führen (siehe hierzu näher sogleich). Auch das Bundesverwaltungsgericht hält es für mit dem Grundrecht auf freie Entfaltung der Persönlichkeit unvereinbar, einem ehemaligen Untergebrachten die Einsicht in die ihn betreffenden Akten eines psychiatrischen Landeskrankenhauses ausschließlich mit der Begründung zu verweigern, es bestehe die Gefahr, dass sich der Antragsteller durch die Einsichtnahme gesundheitlich schädige.³⁶

(b) Ähnliches gilt für den *Auskunftsanspruch* bei Verarbeitung personenbezogener Daten im *nicht-öffentlichen Bereich* (d.h. beispielsweise Blutspendeeinrichtungen der Hilfsorganisationen, Krankenhäuser in privater Trägerschaft etc.) gem. § 34 Abs. 4 i.V.m. § 33 Abs. 2 Nr. 3 BDSG.

Gemäß § 34 Abs. 4 BDSG besteht keine Pflicht zur Auskunftserteilung, *"wenn der Betroffene nach § 33 Abs. 2 S. 1 Nr. 2, 3, und 5-7 BDSG nicht zu benachrichtigen ist."*

"Eine Pflicht zur Benachrichtigung besteht" gem. § 33 Abs. 2 S. 1 Nr. 3 BDSG *"nicht, wenn*

3. die Daten nach einer Rechtsvorschrift oder ihrem Wesen nach, namentlich wegen des überwiegenden rechtlichen Interesses eines Dritten, geheim gehalten werden müssen."

Da die Daten mit Einwilligung des Betroffenen erhoben werden, entfällt bereits eine Benachrichtigungspflicht gem. § 33 Abs. 1 BDSG. § 34 Abs. 4 BDSG hat vorrangig den Zweck, den Ausschluss der Benachrichtigungspflicht nach § 33 Abs. 2 BDSG nicht mittels des gem. § 34 Abs. 1 BDSG gewährten Auskunftsanspruchs zu durchbrechen (Konsistenzgedanke). Auch kann der Betroffene nicht wirksam auf seinen Auskunftsanspruch verzichten, vgl. § 6 Abs. 1 BDSG.

Wenn man mit der herrschenden Auffassung annimmt, dass unabhängig von einer fehlenden Benachrichtigungspflicht nach § 33 Abs. 1 BDSG die Auskunft nicht zu erteilen ist, wenn einer der Ausschlussstatbestände des § 33 Abs. 2 S. 1 Nr. 2, 3, und 5-7 BDSG eingreift, so sind doch die tatbestandlichen Voraussetzungen des § 33 Abs. 2 S. 1 Nr. 3 BDSG vorliegend nicht erfüllt, da es sich bei der (Verdachts-) Diagnose einer vCJK-Infektion im Rahmen eines Screeningtests nicht um eine "ihrem Wesen nach geheimhaltungsbedürftige" Tatsache handelt. Zwar wird in der älteren, sämtlich vor dem Inkrafttreten der Richtlinie 1995/46/EG sowie der

³⁵ Ebenso die h.L., vgl. Gola/Schomerus, Kommentar zum BDSG, 8. Aufl. 2005, Rn. 28 zu § 19 m.w.N. ; Mallmann, in Simitis (Hrsg.), Kommentar zum BDSG, 2006, Rn. 100 zu § 19.

³⁶ BVerwG, NJW 1989, S. 2960.

umfangreichen Änderungen des BDSG im Jahr 1990 und 2001 ergangenen Judikatur des BGH³⁷ eine Einschränkung des grundsätzlich von diesem anerkannten Einsichtsrechts³⁸ eines Patienten in die ihn betreffenden Krankenunterlagen, insbesondere bezüglich objektivierbarer medizinischer Befunde und Berichte über Behandlungsmaßnahmen aufgrund berechtigter Interessen des Arztes, des Patienten oder Dritter angenommen. Insbesondere soll dies gelten, wenn die Gefahr eines Selbstmordes der betroffenen Person gegeben ist.³⁹ Allerdings steht diese Rechtsprechung und die sich ihr teilweise anschließende Literatur⁴⁰ nicht im Einklang mit den verfassungsrechtlichen Anforderungen.

Gesundheitsdaten einer natürlichen Person sind aufgrund einer verfassungskonformen Auslegung der Ausschlussstatbestände des §§ 19 Abs. 4 Nr. 3, 33 Abs. 2 Nr. 3 i.V.m. 34 Abs. 4 BDSG, in der Regel nicht "*ihrem Wesen nach*" als geheimhaltungsbedürftige Einzelangaben anzusehen,⁴¹ da ansonsten das durch Art. 2 Abs. 1 i.V.m. Art. 1 Abs. 1 S. 1 GG grundrechtlich geschützte Interesse an der Kenntnis der einen Patienten betreffenden Krankheitsdisposition in Gestalt einer (Verdachts-) Diagnose (sofern denn bereits nach dem Stand von Wissenschaft und Technik von einer solchen aufgrund eines positiven vCJK-Testergebnisses gesprochen werden kann und muss), in regelmäßig nicht verhältnismäßiger Weise verletzt würde. Zudem ist die in Bezug auf den Auskunftsanspruch bezüglich medizinischer Einzelangaben von der herrschenden Lehre gemachte Unterscheidung zwischen öffentlich-rechtlichen Einrichtungen und nichtöffentlichen Einrichtungen willkürlich und daher als gleichheitswidrig abzulehnen (vgl. Art. 3 Abs. 1 GG).

Bezogen auf den Zugang zu Krankenunterlagen hat das Bundesverfassungsgericht in seinem Beschluss vom 09.01.2006⁴² festgestellt,

"dass das Recht auf Selbstbestimmung und die personale Würde des Patienten (Art. 1 Abs. 1 in Verbindung mit Art. 2 Abs. 1 GG) es gebieten, jedem Patienten gegenüber seinem Arzt und Krankenhaus grundsätzlich einen Anspruch auf Einsicht in die ihn betreffenden Krankenunterlagen einzuräumen. Dieses Informationsrecht des Patienten ist zwar von Verfassungs wegen nicht ohne Einschränkungen gewährleistet.... Das ändert aber nichts daran, dass es seine Grundlage unmittelbar im grundrechtlich gewährleisteten Selbstbestimmungsrecht des Patienten hat und daher nur zurücktreten muss, wenn ihm entsprechend gewichtige Belange entgegenstehen. ... Bei der demnach notwendigen Abwägung kommt dem Informationsinteresse des Patienten grundsätzlich erhebliches Gewicht zu. Ärztliche Krankenunterlagen betreffen mit ihren Angaben über Anamnese, Diagnose und therapeutische Maßnahmen den Patienten unmittelbar in seiner Privatsphäre Deshalb und wegen der möglichen erheblichen Bedeutung der in solchen Unterlagen enthaltenen Informationen für

³⁷ Vgl. etwa BGH NJW 1983, 330.

³⁸ BGH NJW 1978, 2337, 2339; NJW1985, 674.

³⁹ Vgl. Dix, in Simitis (Hrsg.), Kommentar zum BDSG, 2006, Rn. 76 zu § 33.

⁴⁰ Vgl. Gola/Schomerus, Kommentar zum BDSG, 8. Aufl. 2005, Rn. 34 zu § 33; Dix, a.a.O. (Fn. 38)

⁴¹ Wie hier „grundsätzlich“ auch Dix, a.a.O. (Fn. 38).

⁴² BVerfG, 2 BvR 443/02, http://www.bverfg.de/entscheidungen/rk20060109_2bvr044302.html.

selbstbestimmte Entscheidungen des Behandelten hat dieser generell ein geschütztes Interesse daran, zu erfahren, wie mit seiner Gesundheit umgegangen wurde, welche Daten sich dabei ergeben haben und wie man die weitere Entwicklung einschätzt."

Der Ausschluss von der Kenntnis einer durch ein In-vitro-Diagnostikum (vermeintlich oder tatsächlich) festgestellten vCJK-Prionen-Infektion kann daher nur dann erfolgen, wenn dies durch überwiegende verfassungsrechtliche Interessen im Einzelfall gerechtfertigt ist.

Dies ist im vorliegenden Kontext möglicherweise nur so lange und soweit gegeben, als die zur Feststellung einer vCJK-Prion-Infektion zu entwickelnden oder entwickelten In-vitro-Diagnostika die überwiegende Wahrscheinlichkeit von falsch-positiven Ergebnissen aufweisen. In diesen Fällen könnte u.U. das grundsätzlich berechnete Informationsinteresse des sich einer vCJK-Testung unterziehenden Person durch den Schutz ihrer geistigen und seelischen Gesundheit aufgewogen werden, mit der Folge, dass diesem ein positiver Befund (zunächst) nicht mitgeteilt werden muss.

Vorauszusetzen ist aber, dass eine Auskunft über einen medizinischen Befund die weitere Behandlung des Patienten gefährdet, wie dies zum Beispiel bei einer schweren psychiatrischen Erkrankung denkbar ist. Bei einem ansonsten gesunden Blutspender kann diese Voraussetzung aber nicht bejaht werden. Auch spricht die fehlende Behandelbarkeit der vCJK-Erkrankung nicht für den Ausschluss des Auskunftsrechts, da durch die Kenntnis eines positiven Testergebnisses die Behandlung des Infizierten eben nicht vereitelt werden kann. Die mutmaßliche oder tatsächliche Gefahr für die psychische Gesundheit und eine damit ggf. einhergehende Suizidalität der von einer vCJK-Infektion betroffenen Person kann und muss zudem durch andere Behandlungs- und Betreuungsmaßnahmen hinreichend wirksam abgewendet werden.

Der Gesetzgeber selbst hat durch die in § 19 Abs. 1 S. 4 TFG im Fall der anlässlich einer Blutspende gesichert festgestellten Infektion bzw. Erkrankung vorgeschriebene Pflicht des verantwortlichen Arztes zur Aufklärung des Spenders über den Befund vorgesehen, obgleich durch diese Information bzw. ihre Fehlverarbeitung möglicherweise eine Gefährdung für die seelische und/oder körperliche Gesundheit hervorgerufen werden kann. Diese spezialgesetzlich vorgesehene Wertung spricht nicht dafür, dass unterhalb der Schwelle der "gesicherten Feststellung" ein Auskunftsanspruch des Spenders gegenüber der Spendeinstitution regelmäßig gemäß den Vorschriften des BDSG ausgeschlossen werden soll.

Will der Bundesgesetzgeber von der in Art. 13 Abs. 1 f) der Richtlinie 1995/46/EG befindlichen Ermächtigung zur Abweichung von dem in Art. 12 dieser Richtlinie festgelegten Auskunftsrecht zum Schutz der betroffenen Person in Bezug auf seine im Rahmen von Blutspenden verarbeiteten medizinischen Daten rechtswirksam Gebrauch machen, muss er dies aufgrund des Rechtsstaatsprinzips (Art. 20 Abs. 3 GG) in hinreichend bestimmter Weise, d.h. durch ausdrückliche Einbeziehung der betroffenen Person und den in der Richtlinie genannten Schutzzweck in einen

Ausschlusstatbestand tun (Lehre vom Vorbehalt des Gesetzes).⁴³ Insoweit bietet sich ggf. eine Ergänzung des § 19 Abs. 1 TFG an. Der rechtsunterworfenen Blutspender kann jedenfalls aus den genannten Vorschriften des BDSG nicht schließen, dass ihm, ohne, dass ein anderer Ausschlusstatbestand vorliegt, aufgrund sonstiger, nicht näher gesetzlich spezifizierter Geheimhaltungsbedürfnisse ihn selbst existentiell betreffende und für seinen weiteren Lebensweg entscheidende Informationen über seinen eigenen Gesundheitszustand zu seinem Schutz vorenthalten werden dürfen.

Ergebnis zu (1) Da eine Auskunftsverweigerung einen Grundrechtseingriff (Recht auf Informationelle Selbstbestimmung, vgl. Art. 2 Abs. 1 S. 1 GG i.V.m. Art. 1 Abs. 1 S. 1 GG) darstellt, ist eine solche nur auf der Grundlage eines hinreichend bestimmten Gesetzes möglich (sogenannte Lehre vom Vorbehalt des Gesetzes. Im Ergebnis bestehen jedenfalls dann keine gesetzlichen Gründe zur Auskunftsverweigerung gegenüber der auf vCJK-Prionen mit ihrer Einwilligung getesteten Person, wenn keine Gründe für die Annahme sprechen, dass es sich bei einem positiven Testbefund auf vCJK um ein falsch-positives Ergebnis handelt, vgl. §§ 19 Abs. 4 Nr. 3, 34 Abs. 4 i.V.m. 33 Abs. 2 Nr. 3 BDSG.

(2) Pflicht zur Unterrichtung des Spenders im Fall eines positiven Befundes im Screeningtest zur Feststellung der vCJK-Infektion gem. § 19 Abs. 1 S. 4 TFG

Gem. § 19 Abs. 1 S. 4 TFG besteht im Fall der "gesicherten Feststellung" einer Infektion, die zu einer schwerwiegenden Erkrankung führen kann, eine Unterrichtungspflicht des verantwortlichen Arztes gegenüber der spendenden Person. Sinn und Zweck dieser Unterrichtungspflicht gegenüber dem Spender ist die dadurch für diesen geschaffene Möglichkeit, ggf. bestehende kurative oder symptomatische therapeutische Maßnahmen rechtzeitig einzuleiten und – im Fall einer Infektionsgefahr für Dritte – einer (weiteren) Ausbreitung der Erkrankung durch eigenes verantwortliches Handeln entgegen zu wirken. In letztgenanntem Sinn dient sie in Verbindung mit §§ 223, 229 Strafgesetzbuch (StGB) sowie zivilrechtlichen Haftung aus § 823 Abs. 1 des Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB) auch dem Lebens- und Gesundheitsschutz Dritter, vgl. Art. 2 Abs. 2 S. 1 GG.

Die Unterrichtung gem. § 19 Abs. 1 S. 4 TFG stellt einen Eingriff in das Recht auf Informationelle Selbstbestimmung des Spenders in Gestalt des "Rechts auf Nichtwissen" dar. Zwar sind bei der Umsetzung von europäischen Richtlinien diese und nicht die Verfassung Prüfungsmaßstab für das Recht der Mitgliedstaaten.⁴⁴ Die Richtlinie 2002/98/EG beinhaltet eine Informationspflicht des Mitgliedstaates gegenüber dem infizierten Spender in Bezug auf die Art seiner Infektion zwar nicht, erhebt aber im Fall der Information über einen anormalen Befund die (rechtlich die Mitgliedstaaten nicht bindende) Forderung, den Spender gleichzeitig zu beraten (vgl. a.a.O. Erwägungsgrund (19)). Eine solche Informationspflicht ergibt sich auch nicht aus Art. 2 i.V.m. Ziff. 8 des Anhangs II A der Richtlinie 2004/33/EG. Hiernach bedarf es der Mitteilung an den Spender, dass die Blutspendeeinrichtung verpflichtet ist,

⁴³ St. Rechtsprechung des BVerfG, vgl. hierzu *Sachs*, in *Sachs* (Hrsg.), *Kommentar zum Grundgesetz*, 4. Aufl. 2007, Rn. 113 ff zu Art. 20 m.w.N.

⁴⁴ Zum Gebot der richtlinienkonformen Auslegung vgl. statt vieler nur EuGH, Urteil v.05.10.2004 Rs. C-397 bis C-401/01 (Pfeiffer u.a.) - Slg. 2004, S. I-8835.

den Spender über ein geeignetes Verfahren in Kenntnis zu setzen, sofern die Testergebnisse auf für seine Gesundheit bedeutende Abweichungen hindeuten. Dies bedeutet aber nicht, dass eine europarechtlich begründete Pflicht bestünde, den Spender über ein konkretes positives Testergebnis ohne seine Einwilligung zu unterrichten.

Woher die gesicherte Feststellung des Bestehens einer Infektion mit einem eine schwerwiegende Erkrankung auslösenden Erreger kommt, ist nach § 19 Abs. 1 S. 4 TFG unerheblich. Vielmehr genügt, dass die gesicherte Feststellung "anlässlich der Spende" erfolgte. Als "gesichert festgestellt" ist der Infektionsstatus dann anzusehen, wenn das nach dem AK Blut-Votum 24 (neu: 34) durchgeführte Testregime keinen Zweifel an der Infektion zulässt.⁴⁵ Auch hier wird wiederum gedanklich vorausgesetzt, dass ein zweites Testverfahren zur Bestätigung des vCJK-Screeningtests überhaupt verfügbar ist. Da die "gesicherte Feststellung" eine höhere Gewissheit voraussetzt, als der "begründete Verdacht" i.S.d. § 19 Abs. 1 S. 1 TFG, kann von dem Erfordernis eines positiven Befundes im Rahmen eines Referenztests nicht oder nur unter besonderen Voraussetzungen abgewichen werden. Fraglich ist daher, ob der in § 19 Abs. 1 S. 4 TFG vorgesehene Eingriff in das Recht auf Nichtwissen in Gestalt der ärztlichen Unterrichtungspflicht im Fall einer vCJK-Infektion auch dann verfassungsrechtlich gerechtfertigt und ggf. geboten ist, wenn ein Bestätigungstest nicht vorhanden ist.

Dies richtet sich danach, ob die Unterrichtungspflicht zur Wahrung öffentlicher Interessen, die das Recht auf Nichtwissen des Spenders überwiegen, hierfür geeignet und notwendig ist und kein milderes Mittel zur Erreichung des verfolgten Zwecks zur Verfügung steht (Grundsatz der Verhältnismäßigkeit).⁴⁶

Als das Recht auf Nichtwissen überwiegendes öffentliches Interesse ist das Recht der Spender und der potentiellen Empfänger von Blutproben, aber auch anderer, die mit Blut des infizierten Spenders in Kontakt kommen (etwa Chirurgen oder Zahnärzte) auf Leben und körperliche Unversehrtheit, vgl. Art. 2 Abs. 2 S. 1 GG. Die Übertragung von schwere Krankheiten auslösenden Erregern auf Dritte ist im Fall weiterer Spenden durch den infizierten Spender nicht ausgeschlossen. Ferner ist zu berücksichtigen, dass kein flächendeckendes Informationssystem existiert, welches die infizierte Person von weiteren Spenden sicher ausschließt. Die Gefahr, dass diese Maßnahme nicht immer ausreichend ist, um eine Übertragung durch Blutkontakte etc. zu verhindern, kann jedoch nicht gänzlich von der Hand gewiesen werden. Die Information des Spender über die "gesichert festgestellte" Infektion dient daher dem Schutz der Grundrechte des Spenders, aber eben auch der Rechte Dritter auf Leben und körperliche Unversehrtheit, vgl. Art. 2 Abs. 2 S. 1 GG.⁴⁷ Ein milderes gleich geeignetes Mittel, den Gesundheitsschutz zu realisieren, ist nicht erkennbar.

Aus Sicht des infizierten Spenders mag die Unterrichtung über ein positives Ergebnis eines vCJK-Screeningtests u.U. eine besondere Härte darstellen, da er mit der Information über die Möglichkeit des Bestehens einer unheilbaren und tödlich verlaufenden Krankheit konfrontiert wird. Dies eröffnet ihm aber andererseits auch

⁴⁵ Vgl. v. Auer, a.a.O., Fn. 21, Rn. 16 zu § 19.

⁴⁶ St. Rechtsprechung des BVerfG, vgl. nur BVerfGE 33, 367, 376 f. = NJW 1972, 2214.

⁴⁷ Ebenso v. Auer, a.a.O., Fn. 21, Rn. 16 zu § 19.

die Chance, mit dieser Situation zum Zeitpunkt seiner noch jedenfalls während der Inkubationszeit bestehenden geistigen und körperlichen Fähigkeiten aktiv und verantwortungsvoll umzugehen und ggf. pflegerische und/oder therapeutische Maßnahmen rechtzeitig zu planen und zu ergreifen sowie ggf. seine Familienangelegenheiten zu regeln. Jedenfalls bedarf es in diesen Fällen zur Vermeidung suizidaler Handlungen einer initialen und begleitenden medizinischen Beratung (vgl. § 19 Abs. 1 S. 5 TFG) und seelsorgerischen oder psychologischen Betreuung.

Eine Pflicht zur Unterrichtung des Spenders besteht aber dann nicht, wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich bei dem durch das In-vitro-Diagnostikum festgestellten Befund wahrscheinlich um ein falsch-positives Ergebnis handelt und die Testmethode daher nicht die Annahme einer als nach dem Stand der Technik "gesichert festgestellten" Infektion rechtfertigt. Dies wird jedenfalls dann nicht mehr mit guten Gründen angenommen werden können, wenn das Gerät CE-zertifiziert ist und den Anforderungen gemäß getestet wurde, welche für die in Liste A des Anhangs II der Richtlinie 1998/79/EG genannten In-vitro-Diagnostika gelten, die Spezifität und Sensitivität im Rahmen von Leistungsbewertungsprüfungen festgestellt wurde und mehrere weitere Tests mit diesem Testverfahren einen positiven Befund beim Spender aufzeigen.

Ist der einzige zur Verfügung stehende Test zur Feststellung von vCJK so weit entwickelt und etabliert, dass kein vernünftiger Zweifel an der Richtigkeit des Testergebnisses begründbar ist, muss daher bereits bei einem reproduzierbar positiven Ergebnis einer zweiten Untersuchung derselben und einer zweiten Probe von einer "gesicherten Feststellung" i.S.d. § 19 Abs. 1 S. 4 TFG auch dann ausgegangen werden, wenn kein Referenztest zur Bestätigung dieses Ergebnisses besteht.

Die technische Eignung des noch in der Leistungsbewertungsprüfung befindlichen In-vitro-Diagnostikums zur "gesicherten Feststellung" kann je nach dem Entwicklungsstand desselben daher zu bejahen oder zu verneinen sein.

Ergebnis zu (2): Zur Zeit kann angesichts der klinisch nicht hinreichend nachgewiesenen Validität der in der Entwicklung befindlichen Screeningtests zur Feststellung einer vCJK noch nicht davon ausgegangen werden, dass der Infektionsstatus im Fall eines positiven Ergebnisses als "gesichert festgestellt" anzusehen ist. Eine Unterrichtungspflicht bei positivem Ergebnis gem. § 19 Abs. 1 S. 4 TFG besteht daher nach der hier vertretenen Auffassung – vorbehaltlich der weiteren Entwicklung - noch nicht.

(3) Unterrichtung des Empfängers einer ggf. infizierten Spende gem. § 19 Abs. 1 S. 6 - 8 TFG

Diese Sätze lauten:

"Sind Blutprodukte, bei denen der begründete Verdacht besteht, dass sie Infektionserreger übertragen, angewendet worden, so sind die Einrichtung der Krankenversorgung verpflichtet, die behandelten Personen unverzüglich zu unterrichten und ihnen eine Testung zu empfehlen. Vor der Testung ist die schriftliche Einwilligung der behandelten Person einzuholen. Die behandelte Person ist eingehend zu beraten."

Der Begriff des "begründeten Verdachts" ist ebenso wie in § 19 Abs. 1 S. 1 TFG auszulegen,⁴⁸ so dass in diesem Fall auch die Einrichtungen der Krankenversorgung zur Information der Spendeempfänger verpflichtet sind.

d) Problematik der Auswirkung von (falsch-positiven) vCJK-Befunden bei Leistungsbewertungsprüfung und Anwendung von hierfür zugelassenen In-vitro-Diagnostika in der Transfusionsmedizin auf die Spendebereitschaft

Gem. Art. 20 Abs. 1 der Richtlinie 2002/98/EG ergreifen die

"Mitgliedstaaten die notwendigen Maßnahmen, um freiwillige, unbezahlte Blutspenden zu fördern, damit erreicht wird, dass Blut und Blutbestandteile so weit wie möglich aus solchen Spenden stammen."

Einem Rückgang der Spendebereitschaft steht auch der Zweck des TFG entgegen, vgl. § 1 TFG. Allerdings muss festgestellt werden, dass die Spendebereitschaft nach der Konzeption der Richtlinie 2002/98/EG sowie des TFGs nicht der Sicherheit der Spenden untergeordnet ist, sondern umgekehrt die Sicherheit der Spenden u.a. die Spendebereitschaft erhöhen soll.

Wenn und soweit durch die nach § 5 TFG durchzuführenden Eignungsuntersuchungen Erreger für schwere Erkrankungen festgestellt werden können, die u.a. dem Spender auch mitzuteilen sind, so wird der damit ggf. einhergehende Rückgang der Spendebereitschaft durch das Gesetz zugunsten der Sicherheit der Spenden in Kauf genommen.

Im Kontext von vCJK-Infektionen kann die Entwicklung und Anwendung von In-vitro-Diagnostika zu ihrer Erkennung damit grundsätzlich nicht mit einem Hinweis auf den Rückgang der Spendebereitschaft unterbunden werden.

⁴⁸ Für den Fall der HIV-, HBV- oder HCV-Infektion fordert der AK Blut in Abschnitt 1.3 des Votums 34 (a.a.O., Fn. 28), dass die Infektion beim Empfänger „nachgewiesen“ sein muss und ernsthafte Anhaltspunkte bestehen, dass die Infektion durch verabreichte Blutprodukte übertragen wurde.

4. Haftung des Herstellers eines In-vitro-Diagnostikums zur Feststellung von vCJK-Infektionen im Fall falsch-positiver Ergebnisse wegen nachfolgenden Suizids des Betroffenen

Zu prüfen ist, ob der Hersteller eines In-vitro-Diagnostikums für die Folgen eines falsch-positiven Ergebnisses haftet. Dies ist vor der CE-Zertifizierung und Zulassung für den Verkehr nicht der Fall, da die Eignung erst festgestellt werden muss. Auch aus diesem Grund ist im Fall des Vorliegens der Voraussetzungen des § 24 Abs. 1 MPG, insbesondere der Nr. 3, eine Probandenversicherung abzuschließen, vgl. § 20 Abs. 1 Nr. 9 i.V.m. Abs. 3 MPG. Nach der Zulassung des In-vitro-Diagnostikums für den Verkehr gilt § 1 Abs. 1 des Produkthaftungsgesetzes (ProdHaftG). Hiernach ist der Hersteller des Produkts verpflichtet, dem Geschädigten den daraus entstehenden Schaden zu ersetzen, wenn durch den Fehler eines Produkts jemand getötet, sein Körper oder seine Gesundheit verletzt oder eine Sache beschädigt wird. Ein vermeintlich zutreffendes, tatsächlich aber falsch-positives oder –negatives Ergebnis einer vCJK-Infektion kann ggf. zum Suizid des Betroffenen oder zur Verbreitung der Infektion, beispielsweise über die Blutspende, führen. Dies ist im ersteren Fall aber keine direkte kausale Folge des Produktfehlers, sondern Folge einer eigenschädigenden Handlung des Geschädigten. Selbst wenn man trotz des unterbrochenen Kausalverlaufes und des Prinzips der Eigenverantwortlichkeit des Spenders demgegenüber eine Zurechnung des Suizides bejaht und damit grundsätzlich von einer Erfüllung des Tatbestands des § 1 Abs. 1 ProdHaftG ausgeht, dürfte durch das Mitverschulden des Betroffenen gem. § 6 Abs. 1 ProdHaftG i.V.m. § 254 des Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB)⁴⁹ eine Haftungsminderung anzunehmen sein.

⁴⁹ Bürgerliches Gesetzbuch in der Fassung der Bekanntmachung vom 2. Januar 2002 (BGBl. I S. 42, 2909; 2003 I S. 738), zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 4. Juli 2008 (BGBl. I S. 1188).

5. Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei der Leistungsbewertungsprüfung von In-vitro-Diagnostika

a) Gem. § 24 Abs. 1 MPG i.V.m. § 20 Abs. 7 MPG

In den Fällen des § 24 Abs. 1 S. 1 MPG ist vor der Durchführung einer Leistungsbewertungsprüfung eines In-vitro-Diagnostikums das Votum einer bei der zuständigen Bundesoberbehörde registrierten unabhängigen Ethik-Kommission einzuholen, vgl. § 24 Abs. 1 S. 1 MPG i.V.m. § 20 Abs. 7 und 8 MPG. Da die zustimmende Stellungnahme dieser Ethik-Kommission nicht zwingend erforderlich ist, vgl. § 20 Abs. 8 S. 3 MPG, handelt es sich hierbei lediglich um ein einfaches Verwaltungshandeln in Gestalt einer Beratung. Das Votum der Ethik-Kommission stellt damit keinen Verwaltungsakt i.S.d. § 35 S. 1 Verwaltungsverfahrensgesetz (VwVfG) dar. Die Ethik-Kommission hat die Beratung aber nach den geltenden Rechtsvorschriften durchzuführen, da sie im Wege der Beleihung, welche die Registrierung gem. § 20 Abs. 8 MPG darstellt, eine Behörde i.S.d. § 1 Abs. 4 VwVfG wird. Als Teil der Exekutive ist sie gem. Art. 20 Abs. 3 GG an die Gesetze gebunden.⁵⁰ Die Ethikkommission hat hierbei die Aufgabe, den Prüfplan mit den erforderlichen Unterlagen, insbesondere nach ethischen und rechtlichen Gesichtspunkten, mit mindestens fünf Mitgliedern mündlich zu beraten und zu prüfen, ob die Voraussetzungen nach § 20 Absatz 1 Nr. 1 und 4 bis 9, Absatz 4 Nr. 1 bis 3 und Absatz 5 MPG vorliegen. Hierbei fällt negativ auf, dass von der Ethik-Kommission keine Stellungnahme zum Inhalt der Aufklärung und Einwilligung des Forschungsteilnehmers erwartet wird.

b) Aufgrund von § 15 Berufsordnungen der Ärztekammern der Länder

Die Ethik-Kommissionen sind zum allergrößten Teil durch oder aufgrund der Heilberufe- und/oder Kammergesetze der Länder bei den Ärztekammern und Medizinischen Fakultäten eingerichtet worden. Sie haben nach diesen Gesetzen und ihren Satzungen vorrangig die Aufgabe, die Mitglieder der Ärztekammer bzw. der Medizinischen Fakultät zu beraten.⁵¹ Dies korrespondiert mit der gesetzlichen oder berufsordnungsrechtlichen Pflicht der Mitglieder der Ärztekammer, sich von einer bei dieser gebildeten Ethik-Kommission im Fall eines biomedizinischen Forschungsvorhabens beraten zu lassen, vgl. § 15 der Berufsordnungen der Ärztekammern der Länder. Selbst wenn also die Voraussetzungen des § 24 Abs. 1 S. 1 MPG nicht vorliegen und daher die Einbeziehung einer Ethik-Kommission gem. § 20 Abs. 7 MPG nicht erforderlich ist, kann aufgrund des biomedizinischen Charakters der Leistungsbewertungsprüfung die vorgängige Anrufung einer Ethik-Kommission berufsrechtlich geboten sein, wenn der für die Durchführung Verantwortliche ein Arzt ist.

⁵⁰ Vgl. hierzu näher v. Dewitz, in v. Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethik-Kommissionen in der medizinischen Forschung, Gutachten Oktober 2004, http://webarchiv.bundestag.de/archive/2007/0108/parlament/gremien/kommissionen/archiv15/ethik_med/gutachten/gutachten_n01_ethikkommissionen.pdf, S. 237 ff. m.w.N.

⁵¹ Vgl. beispielsweise § 4c Abs. 1 Kammergesetz Berlin.

6. Ergebnis und Ausblick

Zusammenfassend ist Folgendes festzuhalten:

1. Leistungsbewertungen von In-vitro-Diagnostika sollen die CE-Zertifizierung und damit die Verkehrsfähigkeit derartiger Medizinprodukte in der EG ermöglichen und dienen dazu, ihre Sicherheit und Eignung für den angestrebten Zweck festzustellen.
2. Um den Gesundheitsschutz der Bevölkerung zu gewährleisten, müssen In-vitro-Diagnostika, welche die Feststellung von schwerwiegenden, epidemiologisch bedeutsamen, Infektionserkrankungen ermöglichen, gem. § 5 Abs. 1 TFG in der Tauglichkeitsfeststellung von Blutspendern eingesetzt werden. Dies gilt unter den Voraussetzungen, dass die IVD technisch sicher und geeignet sind, und keine anderen Maßnahmen (z.B. Spenderausschluss) ausreichende Sicherheit gewährleisten. Angesichts der aktuell bekannten Epidemiologie von vCJK in Deutschland und bisher nur vier gesicherten Übertragungen durch Bluttransfusionen im VK, sowie der beschriebenen Schwierigkeiten bei der Leistungsbewertung erscheint allerdings die Einführung von vCJK-Tests derzeit nicht geboten.
3. Die Leistungsbewertungsprüfung eines In-vitro-Diagnostikums zur Feststellung von vCJK-Infektionen setzt regelmäßig die Einwilligung nach Aufklärung des Teilnehmers voraus, vgl. § 24 Abs. 1 MPG. Einzig denkbare Ausnahme hiervon ist die Untersuchung faktisch anonymisierter Proben von Personen, die nicht zugleich Spender i.S.d. TFG sind und bei denen auch sonst kein Krankheitsverdacht besteht und deren Blutproben zu anderen Zwecken, als der Leistungsbewertungsprüfung gewonnen wurden.
4. Bereits das Vorliegen eines "begründeten Verdachts" einer Infektion eines Spenders mit vCJK-Prionen verpflichtet den verantwortlichen Arzt zur Aussonderung der Spende, Rückverfolgung und Unterrichtung sowie Untersuchung der Spendeempfänger und der Unterrichtung der zuständigen Behörden, wenn nicht die begründete Annahme besteht, dass es sich wahrscheinlich um einen falsch-positiven Befund handelt, vgl. § 19 Abs. 1 S. 1 und S. 6-8 sowie Abs. 3 TFG. Diese Annahme kann angesichts der weitgehend unbekanntem Epidemiologie der vCJK-Infektion nicht allein mit statistischen Erwägungen begründet werden. Sie muss sich vielmehr maßgeblich an der durch Leistungsbewertungsprüfungen zu belegenden Sensitivität und Spezifität sowie technischen Machbarkeit der zu entwickelnden Testsysteme zur Feststellung einer vCJK-Infektion orientieren. Unter der Voraussetzung, dass ein vCJK-Test zur Verfügung stünde, wäre die Tatsache, dass es bislang kein Testverfahren zur Bestätigung oder zur Widerlegung eines reaktiven vCJK-Screeningtestergebnisses gibt, allein kein hinreichender Grund, die Annahme eines "begründeten Verdachts" einer Infektion mit vCJK-Prionen i.S.d. § 19 Abs. 1 S. 1 TFG auszuschließen.

5. Im Rahmen oder anlässlich von Blutspenden durchgeführte Untersuchungen mit einem In-vitro-Diagnostikum zur Feststellung einer vCJK-Infektion führt bei positivem Befund zur Pflicht des verantwortlichen Arztes, den Spender hierüber zu unterrichten und zu beraten, sofern angenommen werden muss, dass das In-vitro-Diagnostikum als geeignet angesehen werden muss, eine vCJK-Infektion "sicher festzustellen", vgl. § 19 Abs. 1 S. 4 TFG. Insoweit hängt es zunächst vom jeweiligen Entwicklungsstand des In-vitro-Diagnostikums ab, ob dieses bereits im Stadium der Leistungsbewertungsprüfung als zur gesicherten Feststellung einer vCJK-Infektion als geeignet anzusehen ist. Dies kann nach dem derzeitigen Kenntnisstand mit Blick auf die in der Entwicklung befindlichen Testsysteme derzeit noch nicht bejaht werden.
6. Im Fall der Mitteilung des positiven Testergebnisses, ist der Betroffene ärztlich zu beraten und zu betreuen, vgl. § 19 Abs. 1 S. 5 TFG. Insoweit ist zu berücksichtigen, dass derzeit keine Methode existiert, das positive Untersuchungsergebnis ante mortem zu bestätigen und keine Therapie besteht, die tödlich verlaufende vCJK-Erkrankung kurativ zu behandeln.
7. Die Teilnehmer einer Leistungsbewertungsprüfung mit einem In-vitro-Diagnostikum zur Feststellung von vCJK sind auf ihre Anfrage hin über das Testergebnis zu unterrichten, vgl. §§ 19, 34 BDSG. Hierbei sind sie vor der Teilnahme und danach darauf hinzuweisen, dass ein positives Testergebnis nicht in jedem Fall bedeutet, dass sie tatsächlich mit vCJK-Prionen infiziert sind und selbst im Fall einer Infektion keine Aussage über die Frage, ob die Erkrankung ausbricht, getroffen werden kann. Darüber hinaus muss ihnen Beratung und Hilfe angeboten werden.
8. Die möglicherweise negativen Auswirkungen der Anwendung von Testverfahren zur Feststellung von vCJK-Infektionen auf die Spendebereitschaft im Allgemeinen stellen keinen hinreichend geeigneten Grund dar die Leistungsbewertungsprüfung oder Einführung eines In-vitro-Diagnostikums zur Feststellung von vCJK bei Blutspenden zu behindern, jedenfalls, so lange nicht mit anderen Untersuchungsmethoden der Ausschluss einer solchen Infektion bei Spendern von Blut und Blutzubereitungen bereits mit abgedeckt werden kann.
9. Ethik-Kommissionen sind entweder aufgrund von § 24 Abs. 1 i.V.m. § 20 Abs. 7 und 8 MPG vor der Leistungsbewertungsprüfung eines In-vitro-Diagnostikums einzubeziehen und/oder, wenn dies aufgrund berufsrechtlicher Vorgaben (vgl. § 15 der Berufsordnung der Ärztekammern) der Fall ist.

Anlage C: Glossar

BSE	Bovine spongiforme Enzephalopathie; degenerative neurologische Erkrankung beim Rind, die durch Prionen ausgelöst wird
CJK	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit; TSE-Erkrankung des Menschen; durch Medikamente übertragbar (iatrogen) oder sporadisch auftretend
sCJK	sporadisch auftretende Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
vCJK	Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit; 1996 erstmals beschriebene TSE bei Menschen, die durch den BSE-Erreger ausgelöst wurde
Codon	Abfolge von drei Nukleotiden eines Gens, die eine bestimmte Aminosäure eines Proteins festlegen
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker; TSE-Erkrankung des Menschen
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
heterozygot	verschiedene Kopien (Allele) eines Gens im doppelten (diploiden) Chromosomensatz eines Individuums
HIV	humanes Immundefizienz Virus (Erreger von AIDS)
homozygot	gleiche Kopien (Allele) eines Gens im doppelten (diploiden) Chromosomensatz eines Individuums
IVD	In-vitro-Diagnostika
M	Methionin
MAK	Monoklonaler Antikörper
MPG	Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz)
Prion	infektiöses Protein, das TSE-Erkrankungen auslöst
PrP	Prionprotein
PrP^C	zelluläre, nicht pathogene Form des Prionproteins (c=cellular)
PrP^{TSE}	pathogene Form des Prionproteins
TFG	Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz)
TSE	Transmissible (übertragbare) spongiforme Enzephalopathie; Oberbegriff für von Prionen ausgelöste neurologische Erkrankungen
V	Valin
VK	Vereinigtes Königreich (Großbritannien, Nordirland)

Anlage D: Literatur

1. Gemeinsame Pressemitteilung des Paul-Ehrlich-Instituts und des Robert Koch-Instituts. Gesamtstrategie Blutversorgung im Angesicht der BSE-Krise. <http://www.pei.de>
2. Arbeitsgruppe "Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJD": Overall Blood Supply with Regard to Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) - Report of the Working Group Commissioned by the German Federal Ministry of Health, April 13, 2006. *Transf Med Hemother* 33(Suppl. 2); 2006 (Sonderheft)
3. Seitz R, von Auer F, Blümel J, Burger R, Buschmann A, Dietz K, Heiden M, Hitzler WE, Klamm H, Kreil T, Kretzschmar H, Nübling M, Offergeld R, Pauli G, Schottstedt V, Volkens P, Zerr I. Impact of vCJD on blood supply. *Biologicals* 35:79-97; 2007
4. Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Ges Neurol Psychiatr* 57:1-18; 1920
5. Jakob A. Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befund (Spastische Pseudosklerose – Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Dtsch Z Nervenheilk* 70:132-146; 1921
6. Glatzel M, Abela E, Maissen M, Aguzzi A. Extraneural pathogenic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 349:1812-1820; 2003
7. Bishop MT, Ritchie DL, Will RG, Ironside JW, Head MW, Thomson V, Bruce M, Manson JC. No Major Change in vCJD Agent Strain after Secondary Transmission via Blood Transfusion. *PLoS ONE* 3:1-6; 2008
8. The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit (NCJDSU). Variant Creutzfeldt-Jakob disease current data. <http://www.cjd.ed.ac.uk/vcjdworld.htm>
9. Dietz K, Raddatz G, Wallis J, Müller N, Zerr I, Duerr H-P, Lefèvre H, Seifried E, Löwer J. Blood Transfusion and Spread of Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Emerging Infectious Diseases* 13:89-96; 2007
10. Clarke P, Will RG, Ghani AC. Is there the potential for an epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease via blood transfusion in the UK? *J Roy Soc Interface* 4:675-684; 2007
11. Garske T, Vortrag im Paul-Ehrlich-Institut am 28.05.2008
12. Mead S, Joiner S, Desbruslais M, Beck JA, O'Donoghue M, Lantos P, Wadsworth JDF, Collinge J. Creutzfeldt-Jakob Disease, Prion Protein gene Codon 129VV, and a Novel PrP^{Sc} Type in a Young British Woman. (2007), *Arch Neurol*, 64 (12), 1780-1784

13. NewScientist vom 5. Januar 2008 (S. 11, "Mysterious death reignites vCJD fears")
14. Gambetti P, Dong Z, Yuan J et al. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann Neurol* 63: 697-708; 2008
15. Krebs B, Bader B, Klehmet J, Grasbon-Frodl E, Oertel WH, Zerr I, Stricker S, Zschenderlein R, Kretzschmar HA. A novel subtype of Creutzfeldt–Jakob disease characterized by a small 6 kDa PrP fragment. *Acta Neuropathol* 114:195-199; 2007
16. Parchi P, Giese A; Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46:224-233;1999
17. Oesch B, Westaway D, Wälchli M, McKinley MP, Kent SBH, Aebersold R, Barry RA, Tempst P, Teplow DB, Hood LE, Prusiner SB, Weissmann C. A cellular gene encodes scrapie PrP(27-30) protein. *Cell* 40:735-746; 1985
18. Basler K, Oesch B, Scott M, Westaway D, Wälchli M, Groth DF, McKinley MP, Prusiner SB, Weissmann C. Scapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gen. *Cell* 46:417-428; 1986
19. Caughey BW, Dong A, Bhat KS, Ernst D, Hayes SF, Caughey WS. Secondary structure analysis of the scrapie-associated protein PrP(27-30) in water by infrared spectroscopy. *Biochemistry* 30:7672-7680; 1991
20. Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, Mehlhorn I, Huang Z, Fletterick RJ, Cohen FE, Prusiner SB. Conversion of alpha-helices into beta-sheets features the formation of the scrapie prion proteins. *PNAS* 90:10962-10966; 1993
21. Safar J, Wille H, Itri V, Groth D, Serban H, Torchia M, Cohen FE, Prusiner SB. Eight prion strains have PrP^{Sc} molecules with different conformations. *Nature Med* 4:1157-1165; 1998
22. Kascsak RJ, Rubenstein R, Merz PA, Tonna-DeMasi M, Fersko R, Carp RI, Wisniewski HM, Diringer H. Mouse polyclonal and monoclonal antibody to scrapie-associated fibril proteins. *J Virol* 61:3688-3693; 1987
23. Barry RA, Prusiner SB. Monoclonal antibodies to the cellular and scrapie prion protein. *J. Infect. Dis* 154:518-521; 1986
24. Korth C, Stierli B, Streit P, Moser M, Schaller O, Fischer R, Schulz-Schaeffer W, Kretschmar H, Raeber A, Braun U, Ehrensperger F, Hornemann S, Gluckshuber R, Riek R, Billeter M, Wüthrich K, Oesch B. Prion (PrP^{Sc})-specific epitope defined by a monoclonal antibody. *Nature* 390:74-77; 1997
25. Moromcini G, Mangieri M, Morbin M, Mazzoleni G, Ghetti B, Gabrielli A, Williamson RA, Giaccone G, Tagliavini F. Pathogenic prion protein is

specifically recognized in situ by a novel PrP conformational antibody. *Neurobiology of Disease* 23:717-724; 2006

26. Ulrih NP, Skrt M, Veranic P, Galvani V, Vranac T, Curin Serbec V. Oligomeric forms of peptide fragments PrP(214-226) in solution are preferentially recognized by PrP^{Sc}-specific antibody. *Biochem Biophys Res Commun* 344:1320-1326; 2006
27. Salguero FJ, Diaz-San Segundo F, Brun A, Cano MJ, Torres JM. Comparison of three monoclonal antibodies for use in immunohistochemical detection of bovine spongiform encephalopathy protease-resistant prion protein. *J Vet Diagn Invest* 18:106-109; 2006
28. Biasini E, Seegulam ME, Patti BN, Solfrosi L, Medrano AZ, Christensen HM, Senatore A, Chiesa R, Williamson RA, Harris DA. Non-infectious aggregates of the prion protein react with several PrP^{Sc}-directed antibodies. *J Neurochem* 105:2190-2204; 2008
29. Morel N, Simion S, Frobert Y, Volland H, Mourton-Gilles C, Negro A, Sorgato MC, Creminon C, Grassi J. Selective and efficient immunoprecipitation of the disease-associated form of the prion protein can be mediated by non-specific interactions between monoclonal antibodies and scrapie-associated fibrils. *J Biochem Chem* 279:30143-30149; 2004
30. Pan T, Li R, Wong B-S, Kang S-C, Ironside J, Sy M-S. Novel antibody-lectin enzyme-linked immunosorbent assay that distinguishes prion proteins in sporadic and variant cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Microbiol* 43:1118-1126; 2005
31. Safar JG, Geschwind MD, Deering C, Didorenko S, Sattavat M, Sanchez H, Serban A, Vey M, Baron H, Giles K, Miller BL, DeArmond SJ. Diagnosis of human prion disease. *PNAS* 102:3501-3506; 2005
32. Bessen RA, Marsh RF. Biochemical and physical properties of the prion protein from two strains of the transmissible mink encephalopathy agent. *J Virol* 66:2096-2101; 1992
33. Barron RM, Campbell SL, King D, Bellon A, Chapman KE, Williamson RA, Manson JC. High titers of transmissible spongiform encephalopathy infectivity associated with extremely low levels of PrP^{Sc} in vivo. *J Biol Chem* 282:35878-35886; 2007
34. Berardi VA, Cardone F, Valanzano A, Lu M, Pocchiari M. Preparation of soluble infectious samples from scrapie-infected brain: new tool to study the clearance of transmissible spongiform encephalopathy agents during plasma fractionation. *Transfusion* 46:652-658; 2006
35. Wadsworth JDF, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslais M, Luthert PJ, Collinge J. Tissue distribution of protein resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet* 358:171-180; 2001

36. Silveira JR, Raymond GJ, Hughson AG, Race RE, Sim VL, Hayes SF, Caughey B. The most infectious prion protein particle. *Nature* 437:257-261; 2005
37. Brown P, Rohwer RG, Dunstan BC, MacAuley C, Gajdusek DC, Drohan WN. The distribution of infectivity in blood components and plasma derivatives in experimental models of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 38:810-816; 1998
38. Brown P, Cervenáková L, McShane LM, Barber P, Rubenstein R, Drohan WN. Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Transfusion* 39:1169-1178; 1999
39. Cervenakova L, Yakovleva O, McKenzie C, Kolchinski S, McShane L, Drohan WN, Brown P. Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vCJD and GSS strains of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 43:1687-1694; 2003
40. Houston F, Foster JD, Chong A, Hunter N, Bostock CJ. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 356:999-1000; 2000
41. Hunter N, Foster J, Chong A, McCutcheon S, Parnham D, Eaton S, MacKenzie C, Houston F. Transmission of prion diseases by blood transfusion. *J Gen Virol* 83:2897-2905; 2002
42. Yakovleva O, Janiak A, McKenzie C, McShane L, Brown P, Cervenakova L. effect of protease treatment on plasma infectivity in variant Creutzfeldt-Jakob disease mice. *Transfusion* 44:1700-1705; 2004
43. Phil Minor, NIBSC, Vortrag auf dem Workshop der Europäischen Kommission am 26.10.2007 in Brüssel
44. Marni Uger, Amorfix Life Sciences, Vortrag auf dem Workshop der Europäischen Kommission am 26.10.2007 in Brüssel
45. Health Protection Agency, TED-Publication 30072-2007, 06.02.2007
46. Pan T, Sethi J, Nelsen C, Rudolph A, Cervenakova L, Brown P, Orser CS. Detection of misfolded prion protein in blood with conformationally sensitive peptides. *Transfusion* 47:1418-1425; 2007
47. Saborio GP, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature* 411:810-813; 2001
48. Atarashi R, Moore RA, Sim VL, Hughson AG, Dorward DW, Onwubiko HA, Priola SA, Caughey B. Ultrasensitive detection of scrapie prion protein using seeded conversion of recombinant prion protein. *Nature Methods* 4:645-650; 2007

49. Atarashi R, Wilham JM, Christensen L, Hughson AG, Moore RA, Johnson LM, Onwubiko HA, Priola SA, Caughey B. Simplified ultrasensitive prion detection by recombinant PrP conversion with shaking. *Nature Methods* 5:211-212; 2008
50. Colby DW, Zhang Q, Wang S, Groth D, Legname G, Riesner D, Prusiner SB. Prion detection by an amyloid seeding assay. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:20914-20919; 2007
51. Mahal SP, Baker CA, Demczyk CA, Smith EW, Julius C, Weissmann C. Prion strain discrimination in cell culture: the cell panel assay. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:20908-20913; 2007
52. Falsig J, Julius C, Margalith I, Schwarz P, Heppner FL, Aguzzi A. A versatile prion replication assay in organotypic brain slices. *Nature Neurosci* 11:109-117; 2008
53. Fagge TJ, Barclay GR, Stove GC, Stove G, Robinson MJ, Head MW, Ironside JW, Turner ML. Application of Atomic Dielectric Resonance Spectroscopy for the screening of blood samples from patients with clinical variant and sporadic CJD. *J Transl Med* 5:41; 2007
54. Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* L 331/1 vom 07.12.1998
55. Amorfix. Press Release 19.08.2008
56. Haschberger B, Henseler O, Hesse J, Heiden M, Seitz R. Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für die Jahre 2005 und 2006. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 51:353–372; 2008