

Benedict Struß, Maxi Müller, Johan Peter Wölber



Die gesundheitliche Relevanz von Restprotein auf Medizinprodukten in der Zahnmedizin – Eine systematische Übersichtsarbeit

Indizes: Aufbereitung, Creutzfeld-Jakob-Krankheit, iatrogene Übertragung, Kreuzinfektion, residual protein, zahnärztliche Instrumente

Zusammenfassung: Ein wichtiger Prozess in der zahnärztlichen Versorgung von Patienten ist die suffiziente Aufbereitung der verwendeten Medizinprodukte (MP), um eine gefahrlose Wiederverwendung zu gewährleisten und iatrogene Übertragungen von Erkrankungen zu verhindern. Hintergrund dieser systematischen Übersichtsarbeit war die Frage, inwieweit verbliebenes Restprotein von vorangegangenen Behandlungen auf zahnärztlichen Medizinprodukten ein Risiko für iatrogene Übertragungen der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJK) im zahnärztlichen Eingriffsbereich darstellt. Einschlusskriterien waren Studien im zahnärztlichen Bereich, die sich auf das Risiko einer Kreuzinfektion mit CJK aufgrund von unzureichender Aufbereitung von Instrumenten bezogen. Die Literaturrecherche erfolgte entsprechend der PRISMA-Leitlinie sowie den Richtlinien der Cochrane Collaboration für systematische Literaturübersichten und wurde von 2 unabhängigen Bewertern mittels einer elektronischen Suchstrategie in 3 Datenbanken (Web of Science, Cochrane libraries, PubMed) sowie manuell durchgeführt. Von 2.036 identifizierten Publikationen konnten nur 2 eingeschlossen werden. Beide Studien konnten inhaltlich keinen Zusammenhang zwischen iatrogenen Übertragungen von CJK und zahnärztlichen Eingriffen feststellen. Die gefundenen Publikationen wurden anhand des ROBINS-I-Schemas auf Bias analysiert und mit einem hohen Bias-Risiko bewertet. Daher können sie nur als bedingt aussagekräftig bewertet werden. Dementsprechend kann derzeit keine evidenzbasierte Aussage getroffen werden, inwieweit zahnärztliche Eingriffe ein Risiko für eine iatrogene Übertragung von proteinassoziierten Erkrankungen darstellen. Vor diesem Hintergrund sind adäquate Studien zu diesem Thema dringend erforderlich.

Warum Sie diesen Beitrag lesen sollten

Die heutigen Anforderungen an die Aufbereitung von Medizinprodukten in der Zahnmedizin sind sehr hoch. Der Beitrag informiert über den aktuellen Stand der Wissenschaft in Bezug auf proteinassoziierte Erkrankungen und die Aufbereitung von zahnärztlichen Instrumenten.

1. EINLEITUNG

Bei den meisten medizinischen Eingriffen kommen unterschiedlichste Instrumente zum Einsatz. Bei der Anwendung am Patienten kommen sie je nach Eingriff mit potenziell infektiösem Material wie Blut, Sekreten oder anderen Körperflüssigkeiten in Kontakt. Bei ungenügender Aufbereitung der betroffenen Instrumente können diese bei Wiederverwendung eine Gefahrenquelle für Übertragungen von Infektionen darstellen.

In Deutschland gibt es mehrere Institutionen, die in gemeinsamen Positionen das Ziel der Aufbereitung definieren, um nosokomiale Infektionen zu reduzieren. Allen voran gibt das Robert Koch-Institut (RKI) Empfehlungen und Richtlinien heraus, aber auch andere Einrichtungen, wie die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) und der Arbeitskreis für Instrumentenaufbereitung (AKI). Das Ziel ist, ohne Einbußen bei den Funktions- und Materialeigenschaften

Manuskript
Eingang: 02.09.2021
Annahme: 19.05.2022

die Keimbelastung so weit zu verringern, dass vom aufbereiteten Instrumentarium bei erneuter Anwendung keine Gefahr mehr für Anwender, Patienten und Dritte ausgeht¹³. Dabei orientiert sich die Reinigungsleistung von Medizinprodukten an festgeschriebenen Grenzwerten. Diese Grenzwerte spiegeln allerdings nicht die Ergebnisse evidenzbasierter Studien wider, sondern berufen sich auf Leitlinien und Normen unterschiedlichster Art. So wird heutzutage häufig das technisch Mögliche als Grundforderung festgelegt.

Angesichts der großen Unterschiede der geforderten Grenzwerte bei der Reinigung von MP und der mangelnden wissenschaftlichen Belege für geforderte Werte stellt sich die Frage nach medizinisch notwendigen Mindestanforderungen an die Reinigung von MP. So werden die geforderten Grenzwerte momentan mithilfe des sogenannten Crile-Klemmen-Tests überprüft und variieren dabei zwischen Grenzwert: $> 150 \mu\text{g}$, Warnbereich: $> 80 \mu\text{g} \leq 150 \mu\text{g}$ und Richtwert: $\leq 80 \mu\text{g}$ ¹³.

Im Vordergrund stehen Fragen wie etwa, wie viel Rückstand auf MP nach der Reinigung verbleiben kann, ohne zu einem erhöhten Infektionsrisiko zu führen, und ob es Unterschiede in der Zusammensetzung der Rückstände gibt. Zudem ist oft unklar, ob das Infektionsrisiko von anhaftenden Proteinrückständen oder von anderen Mikroorganismen ausgeht. Nach derzeitigem Kenntnisstand der Autoren können diese Fragen nicht hinreichend für alle Instrumente und Arten von Rückständen beantwortet werden.

Unter den beschriebenen Gesichtspunkten nehmen die proteinassoziierten Erkrankungen eine besondere Stellung ein. Sie befinden sich seit 1990 unter einer systematischen Beobachtung durch das RKI und sind in Deutschland seit 1996 meldepflichtig¹⁹. Während bakterielle Erreger durch gängige Verfahren zuverlässig abgetötet werden können, ist dies bei unbelebten Erregern wie Prionen schwieriger. Prionen als Erreger der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (CJK) sind Proteine, die den meisten heute benutzten Desinfektions- und Sterilisationsverfahren standhalten und diese unbeschadet überstehen können²¹. Das führt zu der derzeitigen Forderung, die Instrumente nach Verwendung an Patienten mit proteinassoziierten Erkrankungen zu verbrennen¹³. Bei einer Häufigkeit von 1–2 Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr zählt die CJK zu den seltenen Erkrankungen beim Menschen, sodass diese Maßnahmen selten zur Anwendung kommen²⁰.

Das RKI unterteilt verschiedene medizinische Bereiche und Eingriffe in unterschiedliche Risikogruppen. Während neurochirurgische Eingriffe und Operationen am Auge als eigene Gruppe mit hohem Risiko genannt werden, fällt die Zahnmedizin im Rahmen der „Kieferchirurgie“ unter „sonstige chirurgische Eingriffe“. Eine genauere Einordnung von zahnmedizinischen Eingriffen wird nicht vorgenommen¹³. So kann davon ausgegangen werden, dass bei proteinassoziierten Enzephalopathien wie der CJK ein größeres Risiko von Kreuzinfektionen bei operativen Eingriffen im Bereich von Nervengewebe (ZNS) besteht als bei Untersuchungen im Mundraum⁵. Es fällt jedoch auf, dass auch für

zahnmedizinische Eingriffe pauschal die Forderung der Instrumentenverbrennung erhoben wird. Allerdings stellt sich die Frage, ob es für den Bereich der Zahnmedizin überhaupt beschriebene Fälle oder Studien zu Kreuzinfektionen bei proteinassoziierten Erkrankungen gab oder gibt.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher, eine systematische Übersichtsarbeit zu erstellen, die die verfügbare Evidenz zu der gesundheitlichen Relevanz von Restprotein auf Medizinprodukten in der Zahnmedizin analysiert, evaluiert und zusammenführt. Zudem sollte – falls möglich – analysiert werden, inwieweit eine Reinigung von kontaminierten MP nötig ist, um eine gefahrlose Wiederverwertung in der zahnärztlichen Therapie zu gewährleisten. Besondere Beachtung wurde dabei proteinassoziierten Erkrankungen wie der CJK gewidmet.

Die Anforderungen für die Aufbereitung von Instrumenten werden in Deutschland durch die Leitlinie der KRINKO und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vorgegeben. Sie beziehen sich auf experimentell entwickelte Werte und technische Standards, die durch die DIN EN ISO 15883 festgelegt sind. Die in der Leitlinie gegebenen Anweisungen sind nach dem Best-Practice-Prinzip zustande gekommen¹³. Dieses Prinzip beschreibt das Vorgehen nach Methoden, die experimentell ermittelt worden sind, sie resultieren also weniger aus evidenzbasierten klinischen Untersuchungen¹³. Die Anforderungen an die Aufbereitung von MP bei an CJK erkrankten Patienten oder bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine CJK besteht, sehen eine Verbrennung aller kritischen und semikritischen MP vor¹³.

2. MATERIAL UND METHODE

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit orientierte sich an den Vorgaben des „Manuals zum Erstellen von systematischen Literaturübersichten“ von Cochrane (<https://training.cochrane.org/handbook/current>).

2.1 Registrierung und Fragestellungen

Das Protokoll für die systematische Literaturübersicht wurde unter PROSPERO mit der Registriernummer CRD42019129764 registriert. Zielführende Fragestellungen wurden wie folgt definiert:

- Gibt es dokumentierte Fälle (auch case reports) über Kreuzinfektionen mit proteinassoziierten Erkrankungen in der Zahnmedizin wie Creutzfeld-Jakob von Patient zu Patient?
- Ab welcher Menge an Restprotein auf zahnärztlichen Medizinprodukten kann keine sichere Wiederverwertung mehr gewährleistet werden?
- Wie hoch ist das Risiko einer Kreuzinfektion mit proteinassoziierten Erkrankungen bei zahnärztlichen Eingriffen?

```
#1 Transmission OR Creutzfeldt-Jakob disease OR Creutzfeldt-Jakob Syndrome OR Cross
Infection OR cross infection OR Infection OR Healthcare Associated Infection OR
Infectious Disease Transmission OR iatrogenic disease

#2 Infection control OR Prevention OR Cleaning OR residual protein OR dental method
OR Root Canal Therapy

#3 dental instruments OR dental equipment OR dentist OR Dental Care OR dental therapy
OR equipment contamination OR Dental Instruments OR adverse effects OR surgical
equipment

#4 #1 AND #2 AND #3

#5 case-control-study OR case report OR case OR systematic review OR comparative
study

#6 #1 AND #2 AND #3 AND #5
```

Abb. 1 Angewendete Textwortsuche nach Sinnblöcken

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Anhand des folgenden PICO-Schemas wurden Ein- und Ausschlusskriterien entwickelt:

Patientenpopulation

Gesucht wurde nach beschriebenen Fällen von Kreuzinfektionen oder Übertragungen von Krankheiten aufgrund mangelnder Reinigung von MP. Ausschlaggebend war dabei die Übertragung von Patient zu Patient mit dem Schwerpunkt auf proteinassoziierten Erkrankungen wie der CJK. Studien, in denen eine Kreuzinfektion von Patient zu Patient beschrieben wurde ohne den Zusammenhang zu wiederverwerteten MP, wurden ausgeschlossen. Auch nichtzahnärztliche Übertragungen wurden nicht berücksichtigt.

Intervention

Als Intervention wurde die Aufbereitung von MP, insbesondere die Reinigung, mit anschließender Untersuchung und Einschätzung der Infektiosität betrachtet.

Comparison/Vergleichsgruppe

Voraussetzung für den Einschluss einer Studie war, dass bestehende Verfahren mit dem Schwerpunkt der möglichen Kreuzinfektion geprüft wurden.

Outcome und Endpunkte

Voraussetzung für den Einschluss einer Studie war, dass eine Kreuzinfektion nachgewiesen wurde und diese auf Proteinrückstände auf MP bzw. mangelnde Aufbereitung von MP zurückzuführen war.

Studiendesign

Eingeschlossen wurden nur klinische Studien oder Fallberichte am Menschen. Dies umfasste systematische Literaturübersichten, case reports,

Übersichtsarbeiten und Vergleichsstudien. Eingeschlossen wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache. Bezüglich des Publikationsdatums gab es keine Einschlussbeschränkung.

Der Suchterm setzte sich wie in Abbildung 1 dargestellt zusammen.

2.3 Literatursuche

2.3.1 Elektronische Literatursuche

Die elektronische Suche folgte einem strukturierten Ablauf und wurde auf 3 unterschiedlichen Plattformen durchgeführt: PubMed (Medline), Web of Science und Cochrane Library. Auf der Plattform Web of Science wurde mithilfe einer Textwortsuche in den Datenbanken der Web of Science Core Collection gesucht. Auf der Plattform Cochrane Library wurde mithilfe einer Textwortsuche nach geeigneten Artikeln gesucht. Zudem wurde mit einer kombinierten Schlag- und Textwortsuche die Datenbank PubMed (Medline) durchsucht.

2.3.2 Manuelle Literatursuche

Die manuelle Literatursuche wurde in der wissenschaftlichen Präsenzbibliothek des Universitätsklinikums Freiburg, Department für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, durchgeführt. Die Suche erfolgte im Juli 2019.

2.4 Literaturauswahl

Die Auswahl der verschiedenen Publikationen erfolgte durch 2 unabhängige Personen. Zuerst wurden alle importierten Publikationen anhand von Titel und Abstract in Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet. Für die verbliebenen und zu diesem Zeitpunkt als entweder eingeschlossen oder als unklar betrachteten Publikationen wurde der Volltext (elektronisch über Web of Science, PubMed, Cochrane Library oder Google Scholar) beschafft. Anschließend wurden sämtliche Volltexte sowie die bis zu diesem Zeitpunkt als eingeschlossen betrachteten Publikationen anhand der Ein- und Ausschlusskriterien analysiert.

2.5 Bewertung des risk of bias (rob)

Die eingeschlossenen Publikationen wurden anhand des Schemas „ROBINS-I“ (risk of bias in non randomised studies of intervention) in Bezug auf ihr Verzerrungsrisiko (risk of bias, rob) geprüft²⁹. Zunächst wurde jede Publikation einzeln auf 7 verschiedene Bias überprüft. Die Bewertung dieser 7 Bias wurde im Sinne der Transparenz durch definierte „signalling questions“ unterstützt. Dann wurden alle 7 Bias für jede Publikation zusammengefasst, und es wurde ein Gesamt-rob erhoben. Damit war es möglich, das Biasrisiko einzustufen.

3. ERGEBNISSE

Die Textwortsuche lieferte insgesamt 2.036 Treffer. Mit derselben Suchstrategie wurden Cochrane Library, Web of Science und Medline (PubMed) auf passende Artikel untersucht. Dabei wurden in der Cochrane Library 9 Treffer, im Web of Science 274 Treffer und auf Medline (PubMed) 1.753 Treffer gefunden (Abb. 2).

Am 13.07.2020 wurde die Suche erneut durchgeführt, um mögliche neu verfasste Artikel zu erfassen. Die 2. Suche lieferte in PubMed 1.965 Treffer, in der Cochrane Library 10 Treffer und im Web of Science 294 Treffer. Nach weiterer Analyse konnten keine Artikel zusätzlich eingeschlossen werden.

3.1 Auswahl der Studien

Nach Durchsicht der 2.036 importierten Publikationen konnten schließlich 2 Publikationen eingeschlossen werden. Der detaillierte Ablauf der Auswahl der Studien ist im Flussdiagramm dargestellt (Abb. 2).

3.2 Ergebnisse der systematischen Literaturübersicht

Die Datenbanken wurden separat von 2 unabhängigen Ratern (Maxi Müller, Benedict Struß) durchsucht und bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien gefiltert. Die Übereinstimmung der durchsuchten Artikel betrug 100 % ($p0 = 1$, Cohens Kappa = 1). Die Inter-Rater-Varianz mit einem Cohens Kappa von 1 lag damit in einem ausgezeichneten Bereich^{6,24}.

3.3 Eingeschlossene Studien

Die final eingeschlossenen Studien waren:

- Everington D, Smith AJ, Ward HJT, Letters S, Will RC, Bagg J: Dental treatment and risk of variant CJD – a case control study. British Dental Journal 2007, 202: E19
- Molesworth AM, Smith AJ, Everington D, Ord F, Watt P, Will RC, Ward HJT: Risk factors for variant Creutzfeldt-Jakob disease in dental practice: a case-control study. British Dental Journal 2012, 213: E19

3.4 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

In beiden dargestellten Studien konnte kein Zusammenhang zwischen gehäuften zahnärztlichen Eingriffen und CJK bzw. vCJK (variante CJK) festgestellt werden. Auch gab es keinen Hinweis auf eine erhöhte Gefahr der Kreuzinfektion durch zahnärztliche Eingriffe.

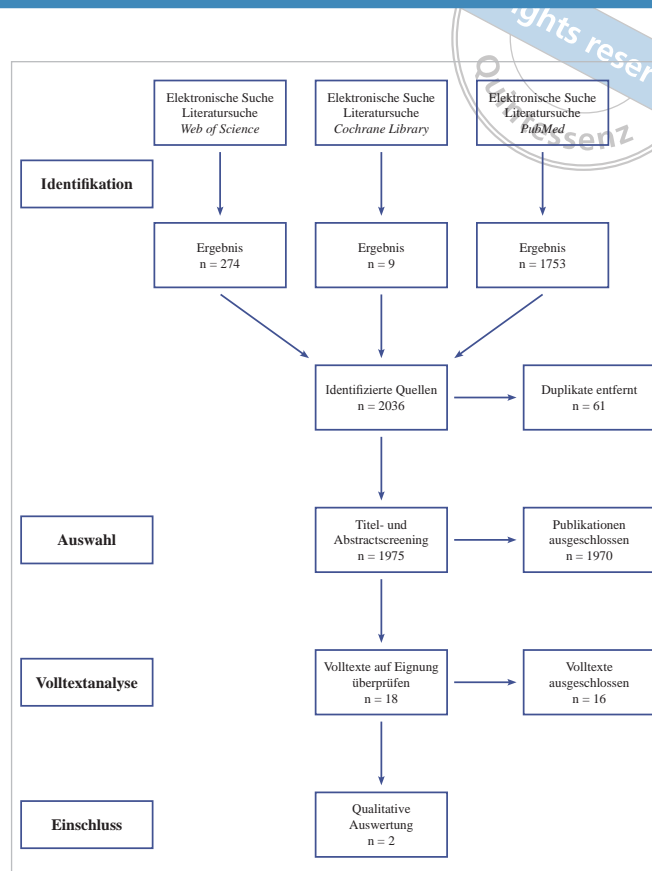


Abb. 2 PRISMA – Flussdiagramm der 4 Phasen einer systematischen Übersichtsarbeit

Art des Bias	Molesworth et al. (2012)	Everington et al. (2007)
Selection Bias	Mäßiges RoB	Mäßiges RoB
Information Bias	Kritisches RoB	Kritisches RoB
Performance Bias	Mäßiges RoB	Geringes RoB
Detection Bias	Kritisches RoB	Geringes RoB
Attrition Bias	Mäßiges RoB	Erhebliches RoB
Reporting Bias	Geringes RoB	Geringes RoB
Andere Ursachen für Bias	Kritisches RoB	Kritisches RoB

Tab. 1 Einschätzung des Verzerrungsrisikos

3.5 Einordnung der Studien nach risk of bias

Die eingeschlossenen Studien wurden anhand des Schemas „ROBINS-I“ auf ihr Verzerrungsrisiko geprüft und bewertet²⁹. Eine Übersicht ist in Tabelle 1 dargestellt.

3.6 Zusammenfassung der Bewertung des risk of bias

Beide Studien wiesen viele schwerwiegende Probleme auf und waren bezüglich des Verzerrungsrisikos insgesamt als kritisch zu bewerten. Die Beurteilung berücksichtigte den schlechtesten Wert für die Gesamtbewertung. Dabei erfolgte die Bewertung des Gesamtrisikos auf der Grundlage des Cochrane-Handbuchs für systematische Übersichtsarbeiten⁶.

3.7 Abschließende Ergebnisbewertung

Nach der Analyse der identifizierten Studien wurde das Ergebnis anhand der Fragestellungen erneut beurteilt:

- Gibt es dokumentierte Fälle (auch case reports) über Kreuzinfektionen mit proteinassoziierten Erkrankungen in der Zahnmedizin wie Creutzfeld-Jakob von Patient zu Patient?
 - Es konnten keine nachgewiesenen Fälle von Kreuzinfektionen im zahnmedizinischen Bereich ermittelt werden.
- Ab welcher Menge an Restprotein auf zahnärztlichen MP kann keine sichere Wiederverwertung mehr gewährleistet werden?
 - Es wurden keine Anhaltspunkte für Grenzwerte in Bezug auf Restprotein auf zahnärztlichen MP gefunden. Ferner sind keine genauen Grenzwerte bekannt.
- Wie hoch ist das Risiko einer Kreuzinfektion mit proteinassoziierten Erkrankungen bei zahnärztlichen Eingriffen?
 - Abschließend lässt sich zu diesem Zeitpunkt nur ein gewisses Risiko einer Kreuzinfektion bei zahnärztlichen Eingriffen vermuten, allerdings kann dieses Risiko nicht nachweislich bestätigt werden. So geht man bei Eingriffen wie Wurzelkanalbehandlungen und Extraktionen von dem höchsten Risiko aus. Allerdings wird angenommen, dass die dabei eingesetzten Instrumente mehrmals zum Einsatz kommen.

4. DISKUSSION

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, mittels einer systematischen Übersichtsarbeit Evidenz zu der Frage zu sammeln, inwieweit verbliebenes Restprotein auf zahnärztlichen Medizinprodukten ein Risiko für iatrogene Übertragungen der CJK im zahnärztlichen Eingriffsbereich darstellt. Es konnten lediglich 2 Studien mit einem hohen risk of bias identifiziert werden, die keinen Hinweis auf eine Kreuzinfektion mit CJK im zahnärztlichen Bereich belegen konnten.

Ein Grund für die geringe Zahl an Studien könnte die Schwierigkeit der Datenerhebung sein. Aufgrund der sehr langen Inkubationszeit der CJK von mehreren Jahren lassen sich Fälle von Kreuzinfektionen nur schwer mit bestimmten Ursachen in der Vergangenheit assoziieren^{3, 7, 16, 21}. Bei einer ausführlichen Krankengeschichte überschneiden sich unter Umständen

durchgeführte Eingriffe aus unterschiedlichen Teilgebieten¹¹. So ist es z. B. möglich, dass sich ein Patient aufgrund einer Operation am ZNS mit CJK infiziert hat und erst nach ein paar Jahren eine Erkrankung festgestellt wird, die fälschlicherweise auf einen anderen Eingriff zurückgeführt wird^{3, 10}. Zusätzlich handelt es sich bei der CJK um eine seltene Erkrankung, bei der iatrogene Übertragungen nicht mehr als 1 % der Fälle auszumachen scheinen^{14, 19}. Somit müssen alle vorhandenen Daten über einen großen Zeitraum gesammelt werden. Diese Daten werden unter anderem durch Dritte zusammengetragen und teilweise mündlich erhoben^{7, 16}. Das kann zu Ungenauigkeiten und möglichen Fehlern in der Auswertung führen.

Es konnte letztlich in beiden Studien kein Zusammenhang zahnärztlicher Behandlungen mit einer Übertragung von CJK bei Patienten festgestellt werden^{7, 16}. Genauso konnte kein erhöhtes Risiko für bestimmte zahnärztliche Eingriffe identifiziert werden. Als besonders kritisch werden aufgrund des Kontakts mit Nervengewebe Wurzelkanalbehandlungen eingeschätzt^{7, 16, 17}. Aber auch bei diesen Therapiemaßnahmen konnte bis jetzt keine Übertragung nachweislich belegt werden.

Da beide Studien lediglich als Querschnittsstudien durchgeführt wurden, ist ihre Aussagekraft per se stark eingeschränkt. Allerdings lassen sich für die Fragestellung aus ethischen Gründen keine Interventionsstudien durchführen, in denen Probanden mit und ohne kontaminierte Instrumente behandelt werden.

Am Menschen wurden bis jetzt nur Übertragungen im Rahmen von bestimmten ärztlichen Eingriffen festgestellt. So wurde im Jahr 2008 der Zusammenhang zwischen CJD und Cornea-Transplantaten untersucht. Bei 4 Patienten konnte dabei zwar keine eindeutige Übertragung von CJK aufgrund eines infizierten Transplantats festgehalten werden, allerdings wurde eine Übertragung vermutet¹⁵. Eine weitere Studie untersuchte die Übertragung von CJK durch Dura-mater-Transplantate in Japan zwischen 1975 und 2008¹. Es konnten insgesamt 132 Fälle von Kreuzinfektionen festgestellt werden. Diese wurden zu fast 100 % auf einen Hersteller zurückgeführt. Bei Patienten, die seit 1993 Dura-mater-Transplantate erhalten hatten, konnte keine weitere Kreuzinfektion festgestellt werden. Zusätzlich wurde eine mögliche Übertragung aufgrund von Bluttransfusionen angeführt¹⁴. Insgesamt konnten bis 2016 492 Fälle von iatrogen übertragener CJK festgestellt werden, von denen 476 Fälle auf Dura-mater-Transplantate und die Behandlung mit kontaminierten menschlichen Wachstumshormonen beruhten⁵. Die restlichen Fälle beruhten auf Eingriffen am ZNS mit kontaminierten Instrumenten, Bluttransfusionen und kontaminierten EEG-Elektroden⁵.

Um ein Risiko für Eingriffe im zahnärztlichen Bereich abzuschätzen, wurden weitere Studien angelegt, die die Infektiosität von oralen Geweben untersuchten. Dabei wurden vor allem Gewebe wie Tonsillen und Nervengewebe der Pulpa verglichen. Im Vergleich zu Nervenge-

webe weist das Gewebe von Tonsillen eine deutlich geringere Menge an Prion Protein Scrapie (PrPSc) auf²³. Weitere Studien belegen, dass in der Pulpa von Zähnen noch kleinere Mengen enthalten sind, sodass bis heute keine Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass orale Gewebe eine hohe Konzentration an PrPSc aufweisen^{4, 9, 26}. Jedoch ist nicht bekannt, welche Menge an PrPSc für eine Kreuzinfektion notwendig ist.

Zusammenfassend wird ein Risiko für eine mögliche Übertragung durch zahnärztliche Eingriffe vermutet, bestätigt werden konnte es allerdings bis jetzt nicht^{18, 22, 25, 27, 28}.

Die dargestellten Ergebnisse werfen Fragen bezüglich der aktuellen Anforderungen an die Aufbereitung von zahnärztlichen Instrumenten auf. So werden die Anforderungen an die Aufbereitung von Instrumenten in Deutschland durch die Leitlinie der KRINKO und des BfArM vorgegeben. Diese Vorgaben innerhalb der Leitlinie sind nach dem Best-Practice-Prinzip zustande gekommen¹³. Dieses Prinzip beschreibt das Vorgehen nach Methoden, die experimentell ermittelt worden sind. Die resultierenden Anforderungen folgen daher weniger aus evidenzbasierten klinischen Untersuchungen¹³. Die Anforderungen für die Aufbereitung von MP bei an CJK erkrankten Patienten oder solchen, bei denen der Verdacht auf eine CJK besteht, sehen eine Verbrennung aller kritischen und semikritischen MP vor¹³. Bei Patienten mit Verdacht auf CJK werden die betroffenen MP erst nach Sicherstellung der Ursache weiter aufbereitet oder entsprechend vernichtet. Sollte sich der Verdacht nicht bestätigen, werden die MP wie gewohnt aufbereitet und wieder verwendet¹³. Diese Maßnahmen werden aufgrund eines vermuteten Risikos der Übertragung ebenso in der Zahnmedizin angewendet^{7, 16, 19}.

Eine vollständige Säuberung von benutzten Instrumenten ist nicht immer möglich. So weisen viele Instrumente, gerade die mit hohen Anforderungen an die Aufbereitung, nach dem Reinigungs- und Aufbereitungsprozess noch Rückstände auf, die als potenziell infektiös zu erachten sind²⁷. Als besonders kritisch sind dabei Wurzelkanalinstrumente zu bewerten. Sie sind aufgrund ihrer Form schwer von Rückständen zu befreien und weisen somit potenziell mehr infektiöses Material auf, das auf den Instrumenten verbleibt^{2, 8, 27}. Fest steht, dass das Infektionsrisiko von der Menge des infektiösen Materials und der Wirtsresistenz abhängt¹². Da orales Gewebe einen geringen Grad an infektiösem Material vermuten lässt, stellt sich die Frage, wie groß das Risiko einer Übertragung durch Wurzelkanalinstrumente in Wirklichkeit ist.

Momentan wird aufgrund des Verdachtsrisikos dazu geraten, Einmalprodukte für Wurzelkanalbehandlungen zu verwenden^{7, 16}. Dadurch kann das Risiko des bis zu diesem Zeitpunkt risikoreichsten zahnärztlichen Eingriffs deutlich reduziert werden²⁸. Diese Risikoeinschätzungen werfen die Frage auf, inwieweit sich die geforderten Maßnahmen in Zahnarztpraxen sinnvoll umsetzen lassen. Derzeit ist die Anamnese die einzige praktikable Möglichkeit, innerhalb einer zahnärztlichen Konsultation eine CJK-Erkrankung bei Patienten festzustellen. Die Reliabilität der Anamnese basiert allerdings vollständig auf dem Gesundheitswis-

sen des Patienten. Aufgrund der langen Inkubationszeit von CJK könnte der Fall eintreten, dass ein Patient unwissentlich mit CJK infiziert ist und alle verwendeten Instrumente ohne besondere Aufbereitungsmaßnahmen wiederverwendet werden. Zu diesem Zeitpunkt ist davon auszugehen, dass solch ein Fall bereits eingetreten ist^{7, 16}. Für das standardmäßige Vorgehen in Fällen, in denen ein an CJK erkrankter Patient behandelt werden soll, verweisen die Bundeszahnärztekammer und der deutsche Arbeitskreis für Hygiene in der Zahnmedizin (DAHZ) auf die Leitlinie des RKI. Folglich müssten alle Instrumente nach einer Behandlung vernichtet werden¹³.

Da ein genaues Risiko von Kreuzinfektionen durch zahnärztliche Eingriffe nur abgeschätzt werden kann, sollten weitere Untersuchungen angestrebt werden, um Praktikabilität und Relevanz der momentan geforderten Maßnahmen zu überprüfen und diese gegebenenfalls anzupassen. Im Zusammenhang mit den aktuellen Ereignissen der Coronapandemie sollten auch die Einflüsse von Antigenproteinen und deren Übertragung betrachtet werden. Angesichts des hohen Virentiters in der Mundhöhle bei einer Coronainfektion stellt sich die Frage nach der Möglichkeit einer Übertragung der Antigene von SARS-CoV-2 von Patient zu Patient. Unter den genannten Gesichtspunkten lässt sich dafür ebenfalls nur ein geringes Risiko vermuten, es bedarf aber weiterer Untersuchungen.

5. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Wie die Ergebnisse der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit zeigen, kann derzeit keine eindeutige Aussage dazu getroffen werden, inwieweit ein Risiko einer iatrogenen Übertragung von CJK im zahnärztlichen Bereich besteht. Dieses Ergebnis unterstreicht die bereits geäußerten Forderungen nach weiteren Studien zu dieser Fragestellung^{7, 16}. Des Weiteren unterstreicht dieses Ergebnis, dass aufgrund der Komplexität der CJK und der betroffenen Bereiche Vorsicht bei der Interpretation und praktischen Umsetzung publizierter Ergebnisse angebracht ist. Die 2 ausgewerteten Publikationen konnten keinen Zusammenhang zwischen einer iatrogenen Übertragung von CJK und zahnärztlichen Eingriffen nachweisen. Die besprochenen Ergebnisse lassen ein gewisses Risiko vermuten. So scheint das potenziell größte Risiko von Wurzelkanalbehandlungen und in geringerem Ausmaß auch von Extraktionen auszugehen. Dieses Risiko besteht aber nur dann, wenn die Wurzelkanalinstrumente mehrmals verwendet werden. Heutzutage kommen im Bereich der Wurzelkanalbehandlungen jedoch größtenteils Einmalprodukte zum Einsatz. Dies verringert das vermutete Risiko drastisch und damit auch die Gefahr einer Kreuzinfektion mit CJK. Zusätzlich konnten keine klinischen Fälle einer dokumentierten Kreuzinfektion identifiziert werden. Die bisherige Risikoabschätzung erfolgt hauptsächlich auf der Basis von Versuchen an Tieren und kann nur bedingt auf die Situation am Menschen angewendet werden.

Weiterhin konnten keine Grenzwerte für Restprotein auf zahnärztlichen Instrumenten festgestellt werden oder ab welcher Menge ein erhöhtes Risiko für Kreuzinfektionen zu erwarten ist. Diesbezüglich gilt es weitere Studien durchzuführen, auch mit der Frage, ob die heutigen Methoden der Aufbereitung in der Lage sind, zahnärztliches Instrumentarium bei CJK sicher für eine mehrmalige Verwendung aufzubereiten.

Aufgrund des hohen Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studien lässt sich keine genaue Aussage treffen bezüglich des Risikos einer Übertragung durch Proteinrückstände auf zahnärztlichem Instrumentarium. Für eine genauere Risikoabschätzung sind deshalb weitere Untersuchungen dringend erforderlich.

Zahnärztinnen und Zahnärzte sollten daher besonderes Augenmerk auf die Diagnose und Anamnese bei ihren Patienten legen, um die entsprechenden Schutzmaßnahmen ergreifen zu können.

Auf der Basis der hier vorgestellten Literaturdaten und der unklaren wissenschaftlichen Lage kann das Risiko für bestimmte Instrumente nicht formuliert werden. Dies steht im Kontrast zu den geforderten Aufbereitungsstandards und zeigt den Bedarf an weiterer Forschung.

INTERESSENKONFLIKTE

Die Autorin und die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors bestehen.

LITERATUR

1. Ae R et al.: Update: Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease – Japan, 1975–2017. *MMWR* 2018; 67(9): 274–278
2. Azarpazhooh A, Leake JL: Prions in dentistry – what are they, should we be concerned, and what can we do? *J Can Dent Assoc* 2006; 72(1): 53–60
3. Belkin NL: Creutzfeldt-Jakob disease identifying prions and carriers. *AORN Journal* 2003; 78(2): 204–210
4. Blanquet-Grossard F et al.: Prion protein is not detectable in dental pulp from patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Dent Res* 2000; 79(2): 700–700
5. Bonda DJ et al.: Human prion diseases: surgical lessons learned from iatrogenic prion transmission. *FOC* 41(1): E10 (2016)
6. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Institut für Medizinisches Wissensmanagement. „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“. 1. Auflage 2016
7. Everington D et al.: Dental treatment and risk of variant CJD – a case control study. *Br Dent J* 2007; 202(8): E19–E19
8. Ferreira Murgel CA et al.: A comparison of techniques for cleaning endodontic files after usage: a quantitative scanning electron microscopic study. *Journal of Endodontics* 1990; 16(5): 214–217
9. Head MW et al.: Investigation of PrPres in dental tissues in variant CJD. *Br Dent J* 2003; 195(6): 339–343
10. Ironside JW et al.: Pathological diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Apmis* 2002; 110(1): 79–87
11. Kobayashi A et al.: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier 2018; 207–218
12. Kohn WG et al.: Guidelines for infection control in dental health-care settings – 2003. *MMWR Recomm Rep* 52, RR-17, 1–61 (2003)
13. Krinko, RKI, BfArM: Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten. 2012
14. Llewelyn C et al.: Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *The Lancet* 2004; 363(9407): 417–421
15. Maddox RA et al.: Creutzfeldt-Jakob disease in recipients of corneal transplants. *Cornea* 2008; 27(7): 851–854
16. Molesworth AM et al.: Risk factors for variant Creutzfeldt-Jakob disease in dental practice: a case-control study. *Br Dent J* 2012; 213(11): E19–E19
17. Palacios-Sánchez B et al.: Implications of prion diseases for dentistry: an update. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2008; 105(3): 316–320
18. Porter S et al.: The human transmissible spongiform encephalopathies (TSEs): implications for dental practitioners. *Br Dent J* 2000; 188(8):432–436
19. RKI: Die variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) – Epidemiologie und Schutzmaßnahmen gegen eine Übertragung von Mensch zu Mensch. 2010
20. RKI: Epidemiologisches Bulletin 26/2015. 2015
21. Scheckel C, Aguzzi A: Prions, prionoids and protein misfolding disorders. *Nat Rev Genet* 2018; 19(7): 405–418
22. Smith AJ et al.: Prion diseases and dental treatment: principles and practice of patients with/suspected or at-risk of CJD: Case reports. *Br Dent J* 2003; 195(6): 319–321
23. Smith AJ et al.: Prions and the Oral Cavity. *J Dent Res* 2003; 82(10): 769–775
24. Sterne JA et al.: ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; i4919
25. Sushma B et al.: Prions in dentistry: a need to be concerned and known. *J Oral Maxillofac Pathol* 2016; 20(1): 111
26. The EUROSURGYCJD Research Group et al.: Tissue classification for the epidemiological assessment of surgical transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. A proposal on hypothetical risk levels. *BMC Public Health* 2005; 5(1): 9
27. Walker JT et al.: Cleanability of dental instruments – implications of residual protein and risks from Creutzfeldt-Jakob disease. *Br Dent J* 2007; 203(7): 395–401
28. Walker JT et al.: Implications for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in dentistry: a review of current knowledge. *J Dent Res* 2008; 87(6): 511–519
29. Whiting P et al.: ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of Clinical Epidemiology* 2016; 69, 225–234

The health relevance of residual protein on medical devices in dentistry. A systematic review

Keywords: Creutzfeldt-Jakob disease, cross-infection, dental instruments, iatrogenic transmission, reprocessing, residual protein

Abstract: An important process in the dental care of patients is the sufficient reprocessing of used medical devices (MD) to ensure safe reuse and to prevent iatrogenic transmission of diseases. The aim of this study was to provide a systematic review of the extent to which residual protein from previous treatments on dental medical devices poses a risk for iatrogenic transmission of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in dental procedures. Inclusion criteria were studies in the dental field related to the risk of cross-infection of Creutzfeldt-Jakob disease due to inadequate reprocessing of instruments. The literature search was conducted according to the PRISMA guideline as well as the Cochrane Collaboration guidelines for systematic literature reviews and was performed by 2 independent evaluators using an electronic search strategy in 3 databases (Web of Science, Cochrane Library, PubMed) as well as manually. Of 2,036 identified publications, only 2 publications could be included. The publications found were analyzed for bias using the ROBIN-I scheme. In terms of content, the studies were unable to establish an association between iatrogenic transmission of CJD and dental procedures. However, because both studies had a high risk of bias, they were of limited value. Accordingly, no conclusion can be made at this time regarding the extent to which dental procedures pose a risk for iatrogenic transmission of protein-associated diseases. Against this background, adequate studies on this topic are urgently needed.



Benedict Struß

Benedict Struß Klinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Dr. Maxi Müller Klinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Prof. Dr. Johan Woelber Klinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Kontakt: Benedict Struß, Klinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg

(Abb. 1 und 2: B. Struß, Porträtfoto: B. Struß)