

## **Hypro-Oss - Sterilisation und BSE-Sicherheit**

### **Vorschriften zum Schutz vor BSE**

Der Hersteller verfügt über Dokumente, die bestätigen, dass das Land eine Benachrichtigungspflicht für BSE-Fälle erlassen hat und dass alle geschlachteten Tiere, die 30 Monate oder älter sind, einer Pflichtuntersuchung unterzogen werden müssen. Grundlage dafür sind die Bekanntmachungen des Landwirtschaftsministeriums Nr. 286/1999, Nr. 399/2001, und Nr. 400/2001 (der Gesetzessammlung). Der Hersteller überwacht aktuelle Anforderungen oder Anordnungen, die von der Europäischen Union herausgegeben werden, einschließlich des Gesundheitskodex für Landtiere der Weltorganisation für Tiergesundheit (OIE), und reagiert entsprechend auf diese.

### **Futtermittelkontrolle**

Das Ursprungsland und die Länder, aus denen die Einfuhr von Rindern erlaubt ist, müssen strenge Verfahrensweisen umsetzen, um das Risiko einer BSE-Übertragung zu minimieren. Das Ursprungsland hat den Einsatz von gemahlenem Fleisch/Knochen von Wiederkäuern als Futtermittel verboten. Dessen Einsatz als Futtermittel ist seit 19 Jahren untersagt und entspricht somit den Anforderungen der Norm C SN EN 12442-2. Darüber hinaus ist es im Einklang mit den seit 1991 geltenden Gesetzen in der Tschechischen Republik verboten, tierisches Eiweiß, das aus Säugetieren gewonnen wurde, als Futtermittel für Rinder einzusetzen. Des Weiteren ist es verboten, Rinder zu importieren, die mit tierischem Eiweiß gefüttert wurden.

### **Historische Dokumentation und Rückverfolgbarkeit**

Das Rohmaterial stammt ausschließlich von gesunden Rindern, die jünger als 3 Jahre sind. Jedes einzelne Tier muss auf BSE getestet werden, seine Züchtung muss dokumentiert werden und seine Abstammung muss rückverfolgbar sein. Es ist nicht erlaubt, Rohmaterial aus Tieren mit hohem Risiko, wie etwa verstorbene oder notgeschlachtete Tiere oder Tiere mit Verdacht auf TSE (Anhang Nr. 12 NV Nr. 336/2004) zu gewinnen. Die Erscheinungshäufigkeit von BSE wird unter Verwendung der aktuellsten Informationen der OIE und mit Berücksichtigung der aktuellsten Informationen des tschechischen, staatlichen Veterinärdienstes kontinuierlich überwacht. Das Gewebe stammt von Vertragsschlachthäusern in der Tschechischen Republik und ist vorwiegend einheimischen Ursprungs. In den Fällen, in denen die geschlachteten Tiere importiert wurden, ist es stets erforderlich, dass diese Tiere zur menschlichen Ernährung geeignet sind, was alle gesetzlich festgelegten Sicherheitsanforderungen bezüglich des BSE-Risikos auf Staatsebene und europäischer Ebene einschließt und sie dadurch mit einheimischer Aufzucht vergleichbar macht.

### **Risiko der Kontamination mit Viren oder Infektionserregern, Prionen, BSE**

Der aktuelle Wissenstand zu übertragbaren spongiformen Enzephalopathien, insbesondere der geringen Erscheinungshäufigkeit von BSE in der Tschechischen Republik, erfordern eine genauere Betrachtung dieses Risikos. Dementsprechend empfiehlt das Gesundheitsministerium strenge Maßnahmen zur besseren Kontrolle der BSE-Krankheit:

1. Der Hersteller verwendet bovines Knochenmaterial von Rindern, die weniger als 3 Jahre alt sind, unter veterinärmedizinischer Kontrolle stehen, für die menschliche Ernährung geeignet sind und mit negativem Ergebnis auf BSE getestet wurden;
2. die Schlachthäuser auf dem Gebiet der Tschechischen Republik unterliegen Rechtsnormen, die den Standards der Europäischen Union entsprechen, und sind in einer Liste zugelassener Objekte des tschechischen staatlichen Veterinärdienstes enthalten;
3. Es besteht die Pflicht zur klinischen und laborgestützten Überprüfung von Verdachtsfällen. Alle aktuell geschlachteten Tiere, die älter als 30 Monate sind, werden einer Pflichtuntersuchung nach **Westernblot und einem Enfer-Test** unterzogen, im Falle eines positiven Ergebnisses wird dieses durch immunhistologische Untersuchung überprüft.

### Prinzipien der Eliminierung BSE verursachender Organismen

Das Rohmaterial für *Hypro-Oss* entstammt der Rindertibia. Das ausgewählte Rohmaterial wird im gefrorenen Zustand in einer Kunststoffverpackung bei Temperaturen von höchstens  $-18^{\circ}\text{C}$  gelagert. Das Risiko der Kontamination mit Mikroorganismen wird durch die Lagerung bei  $-18^{\circ}\text{C}$  eingedämmt, sowie regelmäßig kontrolliert und dokumentiert. Im Verlauf der Produktion wird das Rohmaterial mit **bakteriziden Lösungen von Natriumchlorid, Peressigsäure und einer gesättigten Kalziumhydroxidlösung** behandelt, um das Risiko einer Kontamination mit Bakterien, Viren und Pilzen einzudämmen.

### Methoden zur Inaktivierung von Viren und Infektionserregern

Während der letzten Jahre wurden bedeutende Fortschritte in der Methodologie der **Inaktivierung von Prionen** erzielt. Diese Verfahren beruhen auf dem synergetischen Effekt von Tensiden und alkalischen Flüssigkeiten oder auf Glykanen in alkalischem Medium und wahrscheinlich auf katalysierter Photolyse. Diese Verfahren leiten strukturelle Veränderungen wie etwa eine Entkristallisierung des Prionenproteins ein (welches empfindlich gegenüber Proteolyse ist). Dies führt zu einer irreversiblen, nicht-toxischen Umformung des Prionenproteins. Dieses Verfahren ähnelt der irreversiblen strukturellen Umwandlung von Kollagen in Gelatine. Kollagen, das auf diese Weise behandelt wurde und in der Herstellung von *Hypro-Oss* verwendet wird, besteht aus prionenfreiem Gewebe, das in Bezug auf TSE vollkommen sicher ist.

### Deaktivieren oder Entfernen von Infektionserregern

Das Verfahren, dementsprechend das Kollagen behandelt wird, beinhaltet mehrere, wiederholte **Extraktionen, die eingesetzt werden, um nicht-kollagene, globuläre Proteine aus dem Bindegewebe zu entfernen, da Prionen (die Infektionserreger des BSE) in die Gruppe der globulären Proteine gehören.** Das Extraktionsverfahren ist eine zusätzliche Sicherheitsmaßnahme, die die Zahl der Prionen - sofern überhaupt welche im Gewebe vorhanden waren - weiter reduziert. Ein weiteres technisches Verfahren, das im Hinblick auf die **Deaktivierung von Prionen geeignet ist, ist der Einsatz gesättigter Kalziumhydroxidlösung mit einem pH-Wert von 12,5. Das Prionenprotein (globuläres Protein) enthält eine**

**elongierte Formation vom Beta-Faltblatt-Typ, die sich durch den Einsatz hydrotropischer Substanzen (gesättigte Kalziumhydroxidlösung mit einem pH-Wert von 12,5) in eine physiologisch normale (nicht-infektiöse) Formation umwandelt.** Der Einsatz von Hydroxiden wird im WHO-Dokument mit der Bezeichnung "CPMPaCVMP EMEA/410/01, Rev. 2" als eine effektive Maßnahme zur Reduktion des Übertragungsrisikos von TSE durch Medizinprodukte empfohlen.

### **Einhaltung von Verfahren im Hinblick auf entscheidende Eliminierungsparameter**

Der Hersteller muss in der Lage sein, für jede Charge des produzierten Medizinproduktes Hypro-Oss eine Dokumentation (Produktionsprotokoll) vorzuweisen, aus der hervorgeht, dass alle entscheidenden Parameter, die in den allgemeinen Prinzipien zur Eliminierung festgelegt wurden, während der Produktion überwacht und kontrolliert wurden. Der Hersteller ist darüber hinaus verpflichtet, weiterhin alle Änderungen und neuen Informationen zu verfolgen, so dass jegliches, vorher möglicherweise unentdeckt gebliebenes Risiko aufgedeckt wird.

### **Gammabestahlung**

Nach der abschließenden Verpackung der Hypro-Oss Glasflaschen in einer Doppelblisterpackung wird *Hypro-Oss* als abschließendem Sterilisationsschritt einer Gammabestahlung unterzogen. Gammastrahlensterilisation ist ein Verfahren, das nahezu alle Mikroorganismen wie Pilze, Bakterien, Viren oder Sporen effektiv abtötet oder eliminiert. Gammabestahlung ist ein physikalisches Dekontaminationsverfahren, da es Bakterien tötet, indem es die bakterielle DNA aufbricht und dadurch die Zellteilung der Bakterien verhindert.