

Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe	Einstufungskriterien für Biologische Arbeitsstoffe	TRBA 450
---	---	-----------------

Die Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) geben den Stand der sicherheitstechnischen, arbeitsmedizinischen, hygienischen sowie arbeitswissenschaftlichen Anforderungen zum Umgang mit biologischen Arbeitsstoffen wieder. Sie werden vom

Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS)

aufgestellt und von ihm der Entwicklung entsprechend angepasst. Die TRBA werden vom Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung im Bundesarbeitsblatt bekannt gegeben.

Inhalt

- 1 Anwendungsbereich
- 2 Begriffsbestimmungen
- 3 Allgemeines
- 4 Einstufungskriterien
- 5 Glossar zur Erläuterung der Einstufungskriterien
- 6 Anhaltspunkte für die Bewertung von Fachliteratur zur Pathogenität von Mikroorganismen

1 Anwendungsbereich

Diese TRBA enthält Kriterien für die Einstufung von biologischen Arbeitsstoffen in Risikogruppen gemäß §§ 3 und 4 Biostoffverordnung.

2 Begriffsbestimmungen

Für eine präzise Beschreibung der Einstufungskriterien sind eine Vielzahl von Fachausdrücken erforderlich, die der besseren Übersichtlichkeit wegen am Ende der TRBA unter Nr. 5 in Form eines Glossars erläutert werden.

3 Allgemeines

(1) Gemäß Biostoffverordnung (BioStoffV) hat der Arbeitgeber bei Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen eine Gefährdungsbeurteilung durchzuführen, um die Sicherheit und die Gesundheit der Beschäftigten zu gewährleisten. Hierzu zählt insbe-

sondere die Einstufung der biologischen Arbeitsstoffe. Dabei geht es im Wesentlichen um die Wirkung auf den Menschen durch eine mögliche Exposition.

(2) Biologische Arbeitsstoffe werden entsprechend dem von ihnen ausgehenden Infektionsrisiko gemäß internationaler Absprache in vier Risikogruppen eingestuft. Die Gefahr einer Infektionskrankheit besteht durch biologische Arbeitsstoffe der Risikogruppen 2 bis 4. Prädisponierende Faktoren wie z.B. Genotyp, Konstitution, Immunsuppression und Diabetes mellitus sind im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung zu beachten.

(3) Bei der durch das EU-Recht vorgegebenen Einstufung in Risikogruppen ist die Eigenschaft, Infektionskrankheiten beim gesunden Menschen hervorzurufen, das entscheidende Kriterium. Das Konzept der Richtlinie 2000/54/EG und das der BioStoffV sehen vor, sensibilisierende und toxische Wirkungen bei der Gefährdungsbeurteilung am Arbeitsplatz mit zu berücksichtigen. Eine Orientierungshilfe dabei sind die arbeitsstoffbezogenen Hinweise auf Toxinproduktion (Buchstabe T) und mögliche allergene Wirkungen (Buchstabe A) in den TRBA 460, 462 und 464 sowie in den Einstufungslisten [1-3].

(4) Im Allgemeinen erfolgt die Einstufung biologischer Arbeitsstoffe auf Speziesebene. Im Einzelfall kann eine abweichende Einstufung von Subspezies, definierten Varietäten (Sero- und Pathovarietäten) oder Stämmen erforderlich sein. Diese ist auf der Basis wissenschaftlicher Erkenntnisse anhand der Kriterien nach Nr. 4. vorzunehmen. Es empfiehlt sich, eine abweichende Einstufung durch den Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe bestätigen zu lassen.

Subspezies, Varietäten oder einzelne Stämme können in eine niedrigere Risikogruppe als die Art eingestuft werden, wenn anhand experimenteller Befunde oder durch langjährige Erfahrungen in der industriellen Produktion sicher gezeigt werden kann, dass sie in ihrer Virulenz abgeschwächt sind oder wenn sie bekannte Virulenzgene verloren haben.

(5) Unter Opportunisten im Sinne dieser TRBA sind solche Mikroorganismen zu verstehen, die bei gesunden Menschen normalerweise keine Infektionskrankheiten verursachen. Sollten sie dennoch zu Infektionskrankheiten führen, ist dafür neben spezifischen Arteigenschaften auch ihre Konzentration am Infektionsort maßgebend. Entscheidender für die Auslösung einer Infektionskrankheit durch Opportunisten ist aber die Abwehrlage des Wirtes. Infektionen durch Opportunisten bei gesunden Menschen sind Einzelfälle gemessen an der Zahl der Exponierten. Die Entscheidung über die Einstufung in die Risikogruppe 1 oder 2 hängt von der Bewertung der Datenlage für den einzelnen Mikroorganismus ab. Erfolgt eine Einstufung in die Risikogruppe 1 sind diese als Opportunisten entsprechend zu kennzeichnen.

(6) Mit wachsendem Erkenntnisstand der Wissenschaft werden regelmäßig neue Mikroorganismen entdeckt und beschrieben, bei vertrauten Mikroorganismen werden bisher nicht erkannte pathogene Eigenschaften festgestellt. Aufgrund eingehender Charakterisierung können sich zunächst höher eingestufte Organismen als weniger gefährlich erweisen. Hier müssen einerseits die vorhandenen Listen der eingestufteten Mikroorganismen aktualisiert werden, und ggf. müssen Arbeitgeber nicht gelistete oder neu entdeckte Mikroorganismen selbst einstufen. Im Unterschied zur Betrachtung von Gefahrstoffen lässt sich die Bedeutung einzelner Kriterien nicht schema-

tisch wichten. Vielmehr muss eine individuelle fachliche Bewertung vorgenommen werden (Nr. 4.4 bis 4.8).

4 Einstufungskriterien

Die Einstufungskriterien gelten für die Organismengruppen der Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten. Kriterien, die nur für einzelne Organismengruppen gelten, sind unter Nennung der Gruppe durch Kursivdruck hervorgehoben.

4.1 Systematische Stellung

Bezeichnung oder Artbezeichnung (inklusive Serovarietät oder Typbezeichnung, sofern relevant), und ggf. Zuordnung zu Gattungen, Familien und Ordnungen.

4.2 Stoffwechseleigenschaften von Pro- und Eukaryoten

Dieser Punkt 2 ist für die Einstufung von Viren und Parasiten ohne Bedeutung. Es muss sich im Folgenden um eine obligate Eigenschaft handeln.

4.2.1 autotroph

- phototroph
- chemotroph

4.2.2 heterotroph

- psychrophil
- mesophil
- thermophil
- alkalophil/acidophil

4.3 Natürlicher Standort/Lebensweise

- Vorkommen und typische Verbreitung
- Typischerweise apathogen, opportunistisch pathogen oder obligat pathogen
- Biologische Schranken im Wirtsspektrum

Viren:

Bei Viren nur Betrachtung des Wirtsspektrums/Vektorbereichs unter Hervorhebung des Virusreservoirs. Wo ist der Erreger (Virus) natürlicherweise geographisch verbreitet?

4.3.1 freilebend (Umwelt)

4.3.2 saprophytär oder parasitär

Parasiten:

- mit Stadien in der Außenwelt/ohne Stadien in der Außenwelt
- einwirtig/zweiwirtig/mehrwirtig
- Stadien in der Außenwelt sofort infektiös/oder erst nach Reifung infektiös
- mit Vermehrung in der Außenwelt/ohne Vermehrung in der Außenwelt
- mit Vektor/ohne Vektor
- mit Vermehrung im Vektor/ohne Vermehrung im Vektor

4.3.3 Wirtsbereich / Vektoren

- Pflanze
- Tier
- Wirbellose
- Wirbeltiere
- Säugetiere
- Nichtmenschliche Primaten
- Mensch

Viren:

Vermehrung und/oder Verbreitung im Vektor

4.4 Pathogenität für den Menschen, Virulenz

4.4.1 Pathogenitätsfaktoren/Pathogenitätsmechanismen

- Adhäsine
- antiphagozytäre Faktoren (Schleim-Kapseln)
- Invasionsfaktoren
- Toxine (Endotoxine oder Exotoxine)
- Immunmodulatoren

Viren:

Onkogenes Potential oder Gene, die für Proteine kodieren, die im Wirtsorganismus bei der Regulation der Transkription oder der Signalübertragung beteiligt sind wie z. B. Chemokine, Chemokinrezeptoren, Cytokinanaloga, MHC-Analoga, oder Gene, die die Apoptose beeinflussen und für die Pathogenität eine ursächliche Rolle spielen.

4.4.2 Pathogenität/Virulenz

- opportunistische Stämme
- obligat pathogene Stämme
- virulente Stämme
- avirulente Stämme

Besteht Unklarheit über Pathogenität bzw. Virulenz eines Stammes können gegebenenfalls zur näheren Bestimmung Tierversuche erforderlich sein. Einschlägige rechtliche Vorgaben zu Tierversuchen und zum Tierschutz sind zu beachten.

4.4.3 Krankheitsbild

- Inkubationszeit
- Zeichen und Symptome
- Schwere und Verlauf (chronisch, akut)
- Komplikationen
- Folgekrankheiten, Spätfolgen

4.4.4 Infektiöse Dosis, Kontagionsindex, Infektiösität, Manifestation

4.4.5 Persistenz/Latenz

4.4.6 Behandlungsmöglichkeiten

- spezifisch
- symptomatisch

4.4.7 Vorbeugungsmöglichkeiten

- aktive Immunisierung (z. B. Lebend-, Totimpfstoff, Toxoid)
- passive Immunisierung (z. B. Immunglobulin)
- Chemoprophylaxe (spezifisch, unspezifisch, z. B. Antibiotika, Virustatika)
- Expositionsprophylaxe

4.4.8 Diagnosemöglichkeiten

- Klinische Diagnose
- Labordiagnose (Verfahren, Dauer, Sensitivität, Spezifität, erforderliches Probenmaterial)
- Ab wann nach der Infektion

Parasiten:

Präpatenz, Patenz

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mikroorganismen

Synergistische Infektionen

Viren:

Mehrfachinfektionen

4.6 Mechanismen und Wege der Übertragung und Verbreitung

4.6.1 Übertragungsmodi und Eintrittspforten

- aerogen (über die Luft)/Inhalation
- oral (durch Verschlucken)/Ingestion
- perkutan, sexuell (durch verletzte oder unverletzte Haut oder Schleimhaut/Kontaktinfektion)
- Biss oder Stich von Überträgern (z. B. Fuchs, Zecken, Insekten)
- diaplazentar
- perinatal
- galaktogen/kolostral (laktophor)

4.6.2 Verbreitungsmechanismen und -wege

- Wasser
- Erde
- Luft
- Pflanzen
- Tiere

4.6.3 Ausscheidungswege

- Atemluft
- Körpersekret
- Körperexkrement

4.6.4 Verbreitungsformen

- Sporen
- Konidien
- Eier
- Larven
- Metazerkarien
- Oozysten
- Zysten

4.7 Epidemiologie

4.7.1 Erregerreservoir, Infektionsquellen, geographische Verbreitung

- Umwelt (z. B. Oberflächenwasser)
- Pflanzen
- Tiere

- spezifische Überträger (Vektoren)
- paratenische Wirte (Stapelwirt), transiente Wirte (z. B. Wassergeflügel/*V. cholerae*), Primärwirte typischer Zooanthroponosen
- Mensch

4.7.2 Häufigkeit der Krankheit

- Inzidenz
- Prävalenz
- Morbidität
- Mortalität

4.7.3 Verteilung der Krankheit

- sporadisch
- epidemisch
- endemisch
- pandemisch

4.7.4 Infektionsentstehung

- endogen
- exogen

4.8 Widerstandsfähigkeit / Tenazität

- Dauerstadienbildung, Endosporen
- Chemo-, Desinfektionsmittelresistenz
- Chemotherapeutikaresistenz
- Thermoresistenz
- Strahlenresistenz inkl. UV
- Trockenresistenz

Viren:

allgemeine Resistenz außerhalb einer Wirtszelle, d. h. vermehrungsfähig zu bleiben.

5 Glossar zur Erläuterung der Einstufungskriterien

Adhäsine	Faktoren, die das spezifische Anhaften von biologischen Arbeitstoffen an Wirtszellen ermöglichen
acidophile Organismen (azidophile O.)	Organismen, die nur im sauren Milieu besonders gut wachsen ($\text{pH} \leq 6$)
aktive Immunisierung	Bewusst herbeigeführter Kontakt des Makroorganismus (Mensch, Tier) mit abgeschwächten lebenden oder abgetöteten Krankheitserregern, ihren zellulären Strukturbestandteilen oder Stoffwechselprodukten (z.B. Toxinen) mit

	dem Ziel, die Bildung schützender spezifischer Immunglobuline (Antikörper) (humorale Immunität) oder den Aufbau einer schützenden zellulären Immunität herbeizuführen
alkaliphile Organismen (alkalophile O.)	Organismen, die nur in alkalischem Milieu besonders gut wachsen ($\text{pH} \geq 8$)
antiphagozytäre Faktoren	Faktoren, die die Aufnahme von belebten oder unbelebten Partikeln in das Innere von Fresszellen (Phagozyten) behindern und so u.a. einen Schritt der Infektionsabwehr stören
apathogen	Nicht krankmachend
Autotrophie (autotroph)	Ernährung ausschließlich auf der Basis von anorganischen Verbindungen.
Chemoprophylaxe (von Infektionskrankheiten)	Gezielte vorbeugende Verwendung von Medikamenten zur Verhinderung einer Infektionskrankheit
diaplazentar	Auf dem Weg durch/über die Plazenta (Mutterkuchen)
Endemie (endemisch)	Ständiges Vorkommen in einem räumlich begrenzten Gebiet. Medizinisch: Erkrankung, die ständig in einem kleinen Teil der Bevölkerung nachweisbar ist.
endogen	Aus innerer Ursache im Körper entstehend oder aus dem eigenen Körper stammend
endogene Viren	Viren, die in das Genom der Keimzellen des Wirtes integriert und über die Keimbahn weitergegeben werden (z.B. einige Retroviren)
endogene Infektion	Infektion durch Organismen der natürlich vorhandenen Flora des Wirtsorganismus, deren Entstehung in der Regel lokale (z.B. Verletzung) oder allgemeine (Abwehrschwäche) bahrende Einflüsse voraussetzt
Endotoxin	1. jedes Toxin (Giftstoff), das erst bei Auflösung von Zellen freigesetzt wird 2. hitzestabiles Toxin (Lipopolysaccharid-Protein-Komplex) in der äußeren Zellmembran Gram-negativer Bakterien. Seine Freisetzung erfolgt erst bei der Auflösung der Bakterienzelle
Endwirt	Bei Parasiten mit Wirtswechsel im Entwicklungsgang derjenige Wirt, in dem der Parasit das geschlechtsreife Stadium erlangt
Epidemie (epidemisch)	Häufung von übertragbaren Krankheiten in zeitlicher und räumlicher Begrenzung
exogen	Durch äußere Ursachen entstanden oder von außen in den Körper eingeführt
exogene Infektion	Infektion, die durch Übertragung eines Erregers von außen auf den Wirt zustande kommt (endogene Viren können auch übertragen werden)
Exotoxin (=Ektotoxin)	Giftstoff, der vom Produzenten aktiv in die Umgebung ausgeschieden wird
Expositionsprophylaxe	Maßnahmen zur Verhinderung der Ausbreitung von Erregern durch Ausschalten von Infektionsquellen, Unterbrechung von Übertragungswegen und Einschränkung der Übertragungsmöglichkeit
Heterotrophie (heterotroph)	Ernährung ausschließlich auf der Basis vorhandener organischer Verbindungen
Immunmodulatoren	Substanzen, die Vorgänge im Immunsystem beeinflussen; meist im Sinne einer Stimulation benutzt
Infektionsdosis	Anzahl von Krankheitserregern, die eine Infektion auslösen kann oder die einem Versuchstier eingegeben wird
Infektiosität	Grad der Fähigkeit eines Krankheitserregers, sich von Wirt zu Wirt übertragen zu lassen, am neuen Wirt zu haften, sich zu vermehren und sich in oder auf dem Wirtsgewebe zu etablieren
Inkubation (Inkubationszeit)	Zeitraum von der Ansteckung (vom Eindringen der Erreger in den Körper) bis zum Auftreten von klinischen Symptomen

Inzidenz	Häufigkeit des Neuauftretens einer Erkrankung in einer bestimmten Population
kolostral	Die zum Ende einer Schwangerschaft gebildete 'Vormilch' betreffend
Kontagionsindex	Verhältnis der an einer Infektion manifest Erkrankten zu dem nicht erkrankten Anteil eines exponierten Bevölkerungsteils („Kontaktpersonen“), in der Regel bezogen auf 100 derartige der Infektion ausgesetzte Kontaktpersonen
Kontagiosität (kontagiös)	Ansteckungsfähigkeit, ansteckend: die Erreger eines infizierten Organismus werden auf verschiedenen Wegen ausgeschieden und können - mittelbar oder unmittelbar - auf andere übertragen werden
Latenz	Bei Bakterien, Viren, Parasiten: Zeitweiliges Verborgensein einer Infektionskrankheit Bei Bakteriophagen: Phase von der Infektion bis zum Auftreten erster infektiöser Stadien
mesophile Organismen	Organismen, die bei Temperaturen von etwa 20-40°C besonders gut wachsen
Morbidität	Erkrankungshäufigkeit: Zahl der Erkrankten in einer Population bezogen auf 100 000 Individuen pro Jahr
Mortalität	Sterblichkeit: Zahl der Sterbefälle in einer Population bezogen auf 100000 Individuen pro Jahr
obligat(orisch) pathogen	Obligat: ausschließlich, unerlässlich, unbedingt Pathogen: eine Krankheit auslösend, verursachend, induzierend
opportunistisch pathogen	Nur krankheitsverursachend, wenn die Abwehrfähigkeit des Wirtsorganismus durch lokale (z.B. Wunden) oder allgemeine (z.B. Immunsuppression) Faktoren gestört ist
(per-)orale Übertragung	Übertragung durch Verschlucken, mit dem Verdauungstrakt als Eintrittspforte für den Krankheitserreger (z.B. fäkal-oral)
Pandemie (pandemisch)	Häufung von übertragbaren Krankheiten in zeitlicher, aber nicht räumlicher Begrenzung
Parasit (parasitär)	Schmarotzer: Lebewesen, das sich auf (Ektoparasit) oder in dem Körper (Endoparasit) anderer Organismen (Wirte) vorübergehend (temporär) oder dauernd (stationär) aufhält und sich auf deren Kosten ernährt
paratenischer (Stapelwirt)	Wirt, in den ein parasitäres Stadium eines Tieres eindringt, sich aber bei anhaltender Infektiosität nicht weiterentwickelt
parenterale Übertragung	Übertragung unter Umgehung des Magen-Darm-Kanals (z.B. durch i.m./i.v. Injektion, Bluttransfusion, Organtransplantation, Schnitt- und Stichverletzungen, Stich oder Biss von lebenden Vektoren)
passive Immunisierung	Verabreichung von spezifischen Antikörpern menschlichen oder tierischen Ursprungs
Patenz Präpatenz (2)	(1) Zeitraum, in dem Parasiten oder ihre Entwicklungsstadien in Blut, Kot, Urin oder der Haut des Wirtes nachweisbar sind (2) Zeitraum von der Infektion eines Wirtes mit Parasiten bis zu ihrer Nachweisbarkeit in Blut, Kot, Urin oder der Haut
perinatal	Zeit um die Geburt
Persistenz persistierend	Fortbestehend; hier im Sinne anhaltender Lebensfähigkeit von Krankheitserregern ohne ihre Vermehrung
phototrophe Organismen	Organismen, die Licht als Energiequelle nutzen
Prävalenz	Häufigkeit eines bestimmten Merkmales oder einer bestimmten Krankheit zu einem bestimmten Zeitpunkt
psychrophile Organismen	Organismen, die nur bei Temperaturen ≤ 20 °C besonders gut wachsen
Saprophyt	Organismus, der sich von toten organischen Stoffen ernährt

saprophytär	
sporadisch	Vereinzelt (vorkommend); verstreut
synergistische Wirkung	Die Gesamtwirkung mehrerer Ereignisse oder Erreger ist größer als die Summe ihrer Einzelwirkungen
thermophile Organismen	Organismen, die nur bei Temperaturen ≥ 40 °C besonders gut wachsen können
Übertragung	Transport eines Infektionserregers von einer Infektionsquelle (z.B. infiziertes Material, erregerhaltige Kultur, infiziertes Tier, infizierter Mensch) auf den Menschen oder andere Wirte
Vektor	1. (Über-)Träger (lebend oder unbelebt) von Infektionserregern. 2. (GenTG): Ein biologischer Träger, der Nukleinsäure-Elemente in eine neue Zelle einführt
Zwischenwirt	Bei mehrwirtigen Parasiten der Wirt, in dem sich der Parasit ungeschlechtlich vermehrt oder in dem die larvalen Stadien eine Metamorphose durchmachen

6 Anhaltspunkte für die Bewertung von Fachliteratur zur Pathogenität von Mikroorganismen

6.1 Vorbemerkung

Ziel ist die Einstufung von Mikroorganismen in Risikogruppen nach dem Stand der Wissenschaft. Die nachfolgenden Punkte sollten dabei unbedingt beachtet werden, sind aber keine Kriterien für den Ausschluss einer Literaturstelle.

6.2 Literaturquellen

- Primärliteratur/wissenschaftliche Literatur
(*Bewertung der Häufigkeit zuverlässiger Informationen, Peer Review, in ISI gelistet*)
- Einzelfallbeschreibung/Fachartikel/Review/Publikation eines Fachgremiums
(*Review mit Zitaten der zugänglichen Originalarbeiten, einschlägige Erfahrung des Fachgremiums*)
- Fachkompetenz des Autors/Autoren-Kollektivs
(*Veröffentlichungen der Autoren, einschlägige Erfahrung der Institute*)
- Alter der Publikation in Bezug zu neueren Publikationen

6.3 Beschreibung des Infektionsgeschehens

- Identifizierung des Erregers
(*geeignete Techniken zur Identifizierung, Verwendung von Referenzstämmen*)
- Exponierte Personengruppe
 - Beschäftigte
(*Beschreibung der Arbeitsbedingungen, Art der Exposition, Gefährdungsbeurteilung, Angaben zu Schutzmaßnahmen*)
 - Allgemeinbevölkerung

(natürliche Exposition über die Umwelt, direkter/indirekter Kontakt, Zoonose)

- Patient
(gesund, abwehrgeschwächt/Vorschädigungen, ausführliche Beschreibung des Befundes)
- Vorschläge/Hinweise auf eine Einstufung
(nationale/internationale Einstufung, Begründung der Einstufung)

Literatur

- [1] Richtlinie 2000/54/EG des europäischen Parlaments und des Rates über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr. L 262/21 vom 17.10.2000

- [2] Merkblätter "Sichere Biotechnologie - Eingruppierung biologischer Agenzien" der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie;
Viren (BGI 631, bisher ZH 1/344)
Parasiten (BGI 632, bisher ZH 1/345)
Bakterien (BGI 633, bisher ZH 1/346)
Pilze (BGI 634, bisher ZH 1347)
Jedermann-Verlag Dr. Otto Pfeffer oHG; Postfach 10 31 40; 69021 Heidelberg

- [3] Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit: „Liste risikobewerteter Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten“. Bundesgesundheitsbl. 3/01, S. 246, auch unter dem Stichwort Gentechnik im Internet unter www.rki.de