

Überwachung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in der Schweiz: Evaluation und Ausblick

Im Jahr 2001 wurde eine Zunahme der klassischen Fälle der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) festgestellt und es bestand die Gefahr, dass auch in der Schweiz Fälle der varianten CJK (vCJK) auftreten könnten. Diese Situation hatte das Bundesamt für Gesundheit (BAG) im Jahr 2002 veranlasst, die Überwachung, Prävention und Forschung im Bereich menschlicher Prion-Erkrankungen durch die Lancierung des Prion-Programmes 2002–2006 zu intensivieren. Nach dessen Abschluss wurde im Jahr 2007 eine Evaluation durchgeführt. Die Ergebnisse des Prion-Programmes 2002–2006 sollten somit gesichert, und der Umfang der zukünftigen Überwachung, Prävention und Forschung im Prionen-Bereich abgeschätzt werden. Die Evaluation kommt zum Schluss, dass die einzelnen Programmelemente in Anbetracht eines damals epidemiologisch schlecht abschätzbaren Risikos und unter Beachtung des Vorsorgeprinzips verhältnismässig und zweckmässig waren.

1. AUSGANGSLAGE: DAS PRION-PROGRAMM 2002–2006 DES BUNDES

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) intensivierte im Jahr 2001 die Überwachung, Prävention und Forschung im Bereich menschlicher Prion-Erkrankungen. Zwei Hauptgründe waren dafür verantwortlich. Einerseits bestand die Gefahr des Auftretens der varianten CJK (vCJK) auch in der Schweiz, andererseits wurde im Jahr 2001 in der Schweiz eine signifikante Zunahme der Fälle klassischer CJK beobachtet [1, 2, 3, 4].

Das BAG initiierte alsdann ein mehrjähriges Präventions- und Forschungsprogramm (Prion-Programm 2002–2006), das vom Bundesrat im November 2002 gutgeheissen wurde. Die im Rahmen dieses Programms durchgeführten Aktivitäten können wie folgt gegliedert werden:

A) Erarbeitung, Inkraftsetzung und Umsetzung der Verordnung über die Prävention der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei chirurgischen und medizinischen Eingriffen (CJKV)
Das BAG beauftragte die Vereinigung «Swiss-NOSO» der Schwei-

zerischen Gesellschaft für Spitalhygiene, eine CJK Task Force zu bilden, um die wissenschaftlichen Grundlagen des Übertragungsrisikos von Prionen im Zusammenhang mit chirurgischen und medizinischen Eingriffen, sowie der technisch machbaren Prion-Inaktivierungsmethoden zu erarbeiten. Auf der Basis dieser Arbeit wurde ein Bericht mit Empfehlungen zur Prion-effizienten Reinigung, Dekontamination und Sterilisation von chirurgischen Instrumenten erstellt. Mit der CJK-Verordnung (CJKV) wurden diese Empfehlungen verbindlich gemacht. Die Verordnung ist seit dem 1.1.2003 in Kraft. Für die Umsetzung der CJKV sind die Kliniken und Spitäler zuständig. Die Überwachung obliegt den Kantonen und dem BAG [5].

B) Erweiterung und Vertiefung der Überwachungstätigkeit

Mit dem Prion-Programm wurde eine intensivierte Überwachung aller in der Schweiz gemeldeten CJK-Verdachtsfälle eingeführt. Seither wurde jeder einzelne Verdachtsfall vertieft nach den EuroCJD-Diagnosekriterien [6] analysiert. Zusätzlich wurden die seit Anfang 2001 gemeldeten CJK-Fälle soweit möglich

diagnostisch und epidemiologisch mittels einer Fallkontrollstudie nachuntersucht, mit dem Ziel, bekannte oder mögliche Risikofaktoren, welche zum Anstieg der Fallzahlen der sporadischen CJK geführt haben könnten, zu identifizieren [7].

C) Zusätzliche Ressortforschung

Im Rahmen des Prion-Programms wurden zwei Forschungsprojekte initiiert und unterstützt:

• Gewebebank

Das Ziel des Forschungsprojekts «Gewebebank» bestand darin, subklinische vCJK-Träger in der Schweiz zu identifizieren. Das Nationale Referenzzentrum für Prion-Erkrankungen (NRPE, Institut für Neuropathologie, Universitätsspital Zürich) wurde beauftragt, das Vorkommen und das allfällige Ausmass einer vCJK-Epidemie in der Schweiz abzuklären. Zur Beantwortung dieser Fragen sollte schweizweit eine statistisch aussagekräftige Anzahl Proben von Gewebematerial lymphatischer Organe (z.B. Tonsillen), welches bei operativen Eingriffen anfällt, auf vCJK-Prionen untersucht werden.

• Strain Typing

Die zurzeit einzige und klassische Methode zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Schweizer CJK und Schweizer BSE besteht im «Strain Typing» der Prionproteine. Unter «Strain Typing» wird die vergleichende Untersuchung von krankmachenden Prionproteinen im Tierexperiment verstanden (Maus Bio-Assay). Dabei werden verschiedene Mäusegruppen mit Prionen unterschiedlicher Herkunft (z.B. Mensch, Rind, etc.) angesteckt. Der Vergleich des Erscheinungsbildes (Krankheitsdauer, Histologie, biochemische Tests, etc.) der so ausgelösten Krankheit bei Mäusen gibt in der Folge Aufschluss darüber, ob und wie stark sich die untersuchten Prionproteine bei Mensch und Rind unterscheiden und welches mögliche Ursachen einer CJK-Erkrankung sein könnten.

2. EVALUATION DES PRION-PROGRAMMS 2002-2006

2.1 Kontext der Evaluation

Den Prion-Krankheiten liegt ein bis heute nicht abschliessend geklärtes Krankheitsprinzip zugrunde. Einschätzungen und Voraussagen hinsichtlich des Bedrohungspotenzials von Prion-Erkrankungen sind auch heute noch selbst für Fachleute schwierig.

Insbesondere die Ausgangslage im Jahr 2001 mit einer damals schlecht vorhersagbaren Anzahl von vCJK-Fällen stellte für die Überwachungs-, Präventions- und Forschungsaktivitäten des Bundes im Prion-Bereich eine teilweise mit erheblichen Unsicherheiten behaftete Herausforderung dar. Zudem sind die Wirkungen der Public Health-Massnahmen, wie zum Beispiel die Anzahl verhinderter Fälle, schwierig einzuschätzen und nicht direkt messbar. Angesichts des sehr seltenen Auftretens menschlicher Prion-Erkrankungen einerseits, und der fatalen Folgen einer Erkrankung sowie dem epidemischen Potenzial andererseits, stand bei der Evaluation somit die Frage nach der Verhältnismässigkeit der ergriffenen Massnahmen zur CJK-Prävention im Vordergrund.

Das Prion-Programm 2002–2006 des Bundes wurde im Auftrag des BAG von den Firmen econcept und érasme evaluiert [8]. Die Evaluation zielte darauf ab, das Programm formal abzuschliessen, seine Ergebnisse zu sichern, und empirisch gestützte Entscheide über eine allfällige Weiterführung einzelner Programmelemente zu treffen. Weiter sollten Optionen der Überführung von Programmelementen in die Grundleistungen des BAG aufgezeigt, sowie generalisierbare Erkenntnisse zum Umgang mit epidemiologisch schlecht abschätzbaren Risiken gewonnen werden.

2.2 Resultate und Empfehlungen der Evaluation

Die Folgerungen und entsprechenden Empfehlungen aufgrund der Evaluationsresultate lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Grundsätzlich wird bezüglich des Prion-Programms 2002–2006 eine positive Bilanz gezogen. Das Programm wurde gemäss Bundesrats-

antrag vom 11.11.2002 erfolgreich initiiert. Die CJK-Verordnung und die Massnahmen zur vertieften Überwachung wurden planmässig umgesetzt. Die Forschungsprojekte «Gewebebank» und «Strain Typing» konnten allerdings nicht innerhalb des vorgesehenen Zeitrahmens abgeschlossen werden. Der vollständige Bericht der Resultate der Evaluation sowie detaillierte Informationen können dem Schlussbericht [8, 9] entnommen werden.

A) Erarbeitung, Inkraftsetzung und Umsetzung der Verordnung über die Prävention der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei chirurgischen und medizinischen Eingriffen (CJKV)
Wichtiges Ergebnis bei der Erarbeitung der Präventionsmassnahmen waren die von der Swiss-NOSO-CJK-Task Force erarbeiteten Empfehlungen zur Reinigung und Sterilisation von chirurgischen Instrumenten und die CJK-Verordnung. Die Zielvorgaben wurden erreicht, einzig für die ZahnärztInnen wurden keine Empfehlungen publiziert.

In den Spitälern werden die Reinigungs- und Sterilisationsvorschriften (Art. 2 Abs. 1 CJKV) in der Regel umgesetzt und das Übertragungsverbot von Dura mater (Art. 3 CJKV) eingehalten. Aufgrund der erhobenen Daten in den Expertenbefragungen muss aber vermutet werden, dass in manchen Facharztpraxen die wieder verwendbaren invasiven Medizinprodukte nur teilweise vorschriftsmässig behandelt werden [9]. Die Evaluation kam zum Schluss, dass daher Handlungsbedarf bei der Information und der Ausbildung des zuständigen Personals besteht, dies vor allem in den betroffenen Facharztpraxen.

Obwohl sich die CJK-Situation beruhigt hat und die rückläufige BSE-Prävalenz das damit verbundene Risiko für vCJK verminderte, macht die CJK-Verordnung weiterhin Sinn. Die Vorgabe, dass in Spitälern und Kliniken Instrumente aus invasiven Eingriffen, sowie in Arztpraxen chirurgische, ophthalmologische, otorhinolaryngologische oder kieferchirurgische Eingriffe verwendet wurden, mit 134 °C während 18 Minuten in gesättigtem gespanntem Wasserdampf sterilisiert werden müssen und das Verbot der Übertragung

menschlicher Dura mater behalten ihre Gültigkeit. Nach Einschätzung der befragten Expertinnen und Experten wäre eine Aufhebung der CJKV aufgrund des heutigen Wissensstandes nicht verantwortbar.

B) Erweiterung und Vertiefung der Überwachungstätigkeiten

Der Überwachung von CJK-Verdachtsfällen wird von allen beteiligten Expertinnen und Experten eine zentrale Bedeutung beigemessen.

Die Zusatzbemühungen im Rahmen der intensivierten Überwachung und die Fallkontrollstudie konnten keine abschliessende Erklärung geben, weshalb sich die CJK-Inzidenz in der Schweiz im Jahre 2001 im Vergleich zu den Vorjahren verdoppelte [7, 10]. Dank der Intensivierung der Überwachungs-Massnahmen ab 2002 wäre jedoch ein allfälliges Vorkommen der vCJK in der Schweiz recht schnell entdeckt worden.

Die neu etablierte enge Zusammenarbeit zwischen dem Human- und Veterinärbereich wurde als sehr positiv bewertet, und auch in Zukunft als notwendig erachtet, um im Falle von Zoonosen eine adäquate Früherkennung zu gewährleisten bzw. eine Übertragung zu verhindern.

C) Zusätzliche Ressortforschung

Die Forschungsprojekte «Gewebebank» und «Strain Typing» sind noch nicht abgeschlossen. Die ursprünglichen Forschungsfragen können daher noch nicht vollständig beantwortet werden.

• Gewebebank

Beim Forschungsprojekt «Gewebebank» hat die Einhaltung der hohen ethischen Anforderungen mehr Zeit in Anspruch genommen als ursprünglich geplant. So mussten in jedem Kanton Ethikanträge gestellt, in jedem Spital die Kooperation mit den ausführenden ÄrztInnen gesucht und jede Patientin bzw. jeder Patient überzeugt werden, die entnommenen Tonsillen der Forschung zur Verfügung zu stellen. Dies führte dazu, dass im vorgegebenen Zeitrahmen weniger als die Hälfte der ursprünglich 8000 angestrebten Proben gesammelt werden konnte. Bis Ende April 2007 waren insgesamt 3640 Proben eingegangen.

Alle gesammelten und untersuchten Proben waren negativ. Die Proben werden erneut getestet falls in der Zukunft noch sensitivere Testmethoden zum Prion-Nachweis zur Verfügung stehen. Trotz dieser Ergebnisse kann aufgrund des Stichproben-Charakters der gesammelten Proben nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass heute in der Schweiz subklinische Träger von vCJK vorkommen.

- Strain Typing

Beim Forschungsprojekt «Strain Typing» verzögerte sich der ursprüngliche Terminplan. Die Tiere wurden zwar planmässig infiziert, die Mäuse erkrankten aber erst nach 2–3 Jahren. Infolge dieser langen Inkubationszeit konnten noch nicht alle Proben gesammelt und getestet werden. Gemäss dem heutigen Stand können die Resultate des Projekts die Forschungsfragen noch nicht abschliessend beantworten.

Für eine Gesamtbeurteilung der Effektivität der Forschungsprojekte ist es daher noch zu früh. Im Rahmen der beiden beschriebenen Forschungsprojekte konnten aber neue und sensitivere diagnostische Verfahren entwickelt werden [11]. Zudem stellt das gesammelte Probenmaterial eine wertvolle Basis dar für die Validierung und Evaluation von weiteren zukünftig noch sensitiveren Methoden. Zudem erwarten die beteiligten Forschenden, dass dank dem gesammelten Probenmaterial in Zukunft neue Erkenntnisse in der Prionen-Forschung allgemein, und der Prävention von Prion-Erkrankungen gewonnen werden können.

Die Resultate der einzelnen Forschungsprojekte (d. h. Fallkontrollstudie, Forschungsprojekte «Gewebebank» und «Strain Typing») werden zu gegebenem Zeitpunkt veröffentlicht.

Trotz der Tatsache, dass heute nicht gesagt werden kann, wie viele CJK-Fälle durch die getätigten Massnahmen verhindert werden konnten, sind sich die Hauptbeteiligten (BAG, NRPE, Swiss-NOSO, BVET, Kantone) einig, dass sich der zusätzliche Ressourceneinsatz gelohnt hat, und die gebührende Beachtung des Vorsorgeprinzips gerechtfertigt war.

Dies vor allem deshalb, weil aufgrund der damaligen Datenlage und der damals noch offenen Frage, ob die im Tierbereich getroffenen Massnahmen greifen würden, von einer drohenden vCJK-Epidemie ausgegangen werden musste.

3. WEITERFÜHRUNG DER ÜBERWACHUNG, PRÄVENTION UND FORSCHUNGSPROJEKTE BEZÜGLICH CJK IN DER SCHWEIZ

Aufgrund der Empfehlungen aus der Evaluation nach Abschluss des Prion-Programmes des Bundes hat das BAG in Absprache mit seinen hauptbeteiligten Partnern entschieden, folgende Aktivitäten weiterzuführen:

3.1 TSE-Plattform

Die TSE-Plattform (TSE=Transmissible spongiforme Enzephalopathie), ein Gremium von TSE-Experten aus relevanten Fachbereichen (z.B. Veterinärmedizin, Lebensmittelsicherheit, Infektiologie, etc.) soll als institutionalisiertes Gefäss auch weiterhin regelmässig einberufen werden und den Informations- und Erfahrungsaustausch zwischen den Hauptakteuren garantieren. Die Erfahrung hat gezeigt, dass eine derartige Plattform die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Experten aus den verschiedenen Fachbereichen begünstigt und für das schnelle und koordinierte Initiieren von umfassenden und verhältnismässigen Massnahmen unumgänglich war.

3.2 CJK-Verordnung

Zum jetzigen Zeitpunkt besteht kein Bedarf, die CJK-Verordnung anzupassen, da weder die definitiven Ergebnisse der Forschungsprojekte «Gewebebank» und «Strain Typing» vorliegen, noch der aktuelle Wissensstand bezüglich der Übertragung von TSE-Erkrankungen unmittelbaren Handlungsbedarf anzeigt. Sobald jedoch die Ergebnisse der Schweizer Forschungsstudien als auch neue Erkenntnisse hinsichtlich alternativer Sterilisationsmethoden und Daten zur Risiko-Abschätzung verschiedener operativer Eingriffe vorliegen, erscheint eine Überprüfung der CJK-Verordnung sinnvoll.

Vollzugshilfen (d. h. Empfehlungen für Zahnärzte/innen und Richtlinien

zur Aufbereitung von sterilen Medizinprodukten in Arzt- und Zahnarztpraxen und weiteren Gesundheitseinrichtungen) werden zurzeit von Swiss-NOSO [12] und Swissmedic [13] ausgearbeitet und zu gegebenem Zeitpunkt veröffentlicht.

3.3 Vertiefte Überwachung

Die Massnahmen zur vertieften Überwachung (d. h. die klinische und pathologische Überwachung eines jeden Verdachtsfalls und die Klassifizierung gemäss EuroCJD-Normen) wird wie bis anhin weitergeführt. Diese Aktivitäten wurden im Rahmen des neuen Vertrages zwischen dem BAG und dem Nationalen Referenzzentrum für Prion-Erkrankungen (NRPE) in die Grundleistungen aufgenommen. Dies soll dazu beitragen, dass auch in Zukunft neue Gefahren frühzeitig erkannt werden. Die zusätzlich ergriffenen Massnahmen zur vertieften Nachuntersuchung des Inzidenzanstiegs von 2001 und den Folgejahren (Fallkontrollstudie), welche keine neuen Erkenntnisse gebracht haben, werden abgeschlossen.

3.4 Forschungsprojekt «Gewebebank»

Im Rahmen des Forschungsprojekts «Gewebebank» werden keine weiteren Proben mehr gesammelt. Der Abschluss des Projekts «Gewebebank» (d.h. Beenden der biochemischen Analysen der bisher gesammelten Proben und «Screening» der Gewebebank mit neu entwickelten, sensitiveren diagnostischen Tests) ist durch das Nationale Referenzzentrum für Prion-Erkrankungen (NRPE) gesichert und finanziert. Die Verantwortlichkeiten hinsichtlich der Lagerung der Gewebebank sowie der anonymisierten Verwaltung der Patientendaten wurden durch entsprechende Verträge mit dem NRPE sowie der Schweizerischen Akademie für medizinische Wissenschaften (SAMW) geregelt.

3.5 Forschungsprojekt «Strain Typing»

Das Forschungsprojekt «Strain Typing» soll planmässig weitergeführt und zum Abschluss gebracht werden. Die Resultate dieser Studie könnten eine Grundlage bilden, um weitere Hypothesen über den Ursprung des Anstiegs der Schweizer

CJK-Fälle im Jahr 2001 zu formulieren. Diese könnten dazu beitragen, effektive Präventionsmassnahmen auszuarbeiten, um das Risiko einer Übertragung menschlicher Prion-Erkrankungen zu minimieren.

Das Forschungsprojekt «Strain Typing» soll bis Mitte 2010 durch die wichtigen Partnerinstitutionen NRPE, Nationales Referenzlabor für TSE bei Tieren (NeuroCenter, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern) und Institut für Viruserkrankungen und Immunprophylaxe (IVI, Mittelhäusern/BE) mittels eines gemeinsamen Finanzierungsmodells (NRPE, BVET und BAG) weitergeführt und abgeschlossen werden.

3.6 Schlussfolgerungen

Das BAG hat den Abschluss des vierjährigen Prion-Programms des Bundes zum Anlass genommen, die Massnahmen der öffentlichen Gesundheit zum Schutz der Bevölkerung vor iatrogenen Übertragungen von Prionen und die damit in Zusammenhang stehenden Forschungsprojekte zu evaluieren. Dabei ging es auch um die Frage, welche Massnahmen weiterhin zweckdienlich und erforderlich sind, und wie viele Mittel der öffentlichen Hand in den kommenden Jahren sinnvollerweise aufgewendet werden müssen, um Übertragungsrisiken zu vermindern und Änderungen im epidemiologischen Geschehen frühzeitig zu erkennen. Aufgrund der Evaluation kommen das BAG, das nationale Referenzzentrum für Prionosen und die Expertinnen und Experten der TSE-Plattformⁱ gemeinsam zum Schluss, dass

1. zum jetzigen Zeitpunkt eine Weiterführung oder Erneuerung des Prionprogramms des Bundes nicht notwendig ist,
2. die Erkenntnisse und Erfahrungen des Programms gesichert werden sollen,
3. der finanzielle, personelle und strukturelle Abbau nur soweit erfolgen soll, dass bei einer allfälli-

gen substanziellen Veränderung der Bedrohungslage weiterhin zeitadäquat reagiert werden kann.

Aufgrund dieser Einschätzung hat das BAG entschieden, die Überwachung der Prionenerkrankungen beim Menschen durch das obligatorische Meldewesen und die Fallabklärungen des nationalen Referenzzentrums beizubehalten. Die beiden Forschungsprojekte «Gewebebank» und «Strain Typing» werden dagegen nur insofern weitergeführt, als bestehende Daten und Proben noch gesichert und ausgewertet werden. Schliesslich besteht in den von der CJKV abgedeckten Bereichen aufgrund des heutigen Wissenstandes zur Zeit kein substanzieller zusätzlicher Regelungsbedarf. ■

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Sektion Früherkennung und Epidemiologie

Weitere Informationen

Telefon: 031 323 87 06
Fax 031 323 87 95
E-Mail: epi@bag.admin.ch

Literatur

1. Die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und die iatrogene Übertragbarkeit: Präventions- und Forschungsprogramm des Bundes. BAG Bulletin Nr. 44 vom 29. Oktober 2001, 830–31.
2. Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in der Schweiz, 2001: Zunahme der Meldungen. BAG Bulletin Nr. 3 vom 14. Januar 2002, 28–29.
3. Klassische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit: Zunahme der Meldungen 2001/2002. BAG Bulletin Nr. 29 vom 15. Juli 2002, 517–18.
4. Glatzel M, Rogivue C, Ghani A, Streffer JR, Amsler L, Aguzzi A. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland. *Lancet* 2002 Jul 13; 360(9327): 139–41.
5. Verordnung vom 20. November 2002 über die Prävention der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei chirurgischen und medizinischen Eingriffen (CJKV; SR 818.101.21). BAG Bulletin Nr. 3 vom 13. Januar 2003, 28–30.: http://www.admin.ch/ch/d/sr/818_101_21/index.html
6. The European and allied countries collaborative study group of CJD (EuroCJD): <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/EUROINDEX.htm>
7. Creutzfeldt-Jakob-Krankheit: Zahlen 2002 und Resultate aus der vertieften Abklärung der Fälle 2001. BAG Bulletin Nr. 26 vom 23. Juni 2003, 440–44.

8. econcept AG - Forschung, Beratung, Projektmanagement: <http://www.econcept.ch/>
érasme sa – études et recherches appliquées à la sociologie et au marketing: <http://www.erasm.ch/>
9. BAG, Abteilung Gesundheitsstrategien, Sektion Forschungspolitik, Evaluation und Berichterstattung: <http://www.bag.admin.ch/evaluation/01759/02073/03173/index.html?lang=de>
10. Ruegger J, Eckert T, Stoeck K, Amsler L, Blaettler T, Zwahlen M, Glatzel M, Aguzzi A, Hess K. Case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland: Analysis of possible risk factors with regard to an increased CJK-incidence 2001–2004. 2008, in preparation.
11. Sigurdson CJ, Nilsson KP, Hornemann S, Manco G, Polymenidou M, Schwarz P, Leclerc M, Hammerström P, Wüthrich K, Aguzzi A. Prion strain discrimination using luminescent conjugated polymers. *Nat. Methods* 2007 Dec 4(12): 1023–30.
12. <http://www.chuv.ch/swiss-noso/daccueil.htm>
13. <http://www.swissmedic.ch/>

ⁱ Mit Vertretern aus Bundesamt für Gesundheit BAG, Bundesamt für Veterinärwesen BVET, Institut für Viruserkrankungen und Immunprophylaxe IVI, Swissmedic, Bundesamt für Landwirtschaft, SUVA, Swiss NOSO und Nationales Referenzzentrum für Prionenerkrankungen NRPE