



Epidemiologisches Bulletin

2. November 2009 / Nr. 44

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Etablierung von Referenznetzwerken aus Nationalen Referenzzentren mit assoziierten Konsiliarlaboratorien in Deutschland

Berufung von Nationalen Referenzzentren

Seit 1995 werden in Deutschland Nationale Referenzzentren (NRZ) zur Überwachung wichtiger Infektionserreger benannt und durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) berufen und finanziell unterstützt.^{1,2} Der Entscheidung über die zu etablierenden NRZ liegen Überlegungen zur epidemiologischen Relevanz von ausgewählten Erregern oder Syndromen, zur Spezialdiagnostik, zu Resistenzproblemen und zu Maßnahmen des Infektionsschutzes zugrunde.

Die große Zahl von Erregern, die aufgrund ihrer unterschiedlichen Eigenschaften schwer in eine Rangfolge eingearbeitet werden können, stellt eine große Herausforderung für die infektionsepidemiologische Forschung und den Infektionsschutz dar. Für einen sinnvollen Einsatz der begrenzten Ressourcen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) im Rahmen der epidemiologischen Forschung, des Infektionsschutzes und der Surveillance von Infektionskrankheiten ist es daher erforderlich, Infektionserreger nach Public-Health-Kriterien zu priorisieren.^{3,4,5,6,7,8}

Diese Ergebnisse sollen in die Entscheidungen über die Etablierung von NRZ und Konsiliarlaboratorien (KL) einfließen.

Die letztendliche Entscheidung, für welche Erreger oder ausgewählten Syndrome ein NRZ etabliert wird, fällt ein Gremium, das aus Vertretern der Kommission Infektionsepidemiologie, des BMG und des Robert Koch-Instituts (RKI) besteht. Fachliche Beratung erfolgt weiterhin von den Medizinischen Fachgesellschaften. Sofern die Einrichtung eines NRZ als erforderlich angesehen wird, erfolgt eine Ausschreibung, um allen auf diesem Gebiet tätigen Spezialisten eine Bewerbung zu ermöglichen. Die Berufung erfolgt jeweils für eine dreijährige Periode in Abstimmung mit dem o. a. Gremium durch das BMG. Zum Ende der laufenden Berufungsperiode erfolgt eine Evaluation der NRZ, wobei zusätzlich zu den bereits genannten Experten entsprechend dem Aufgabenspektrum des jeweiligen NRZ von der Kommission Infektionsepidemiologie ausgewählte nationale und internationale Fachgutachter hinzugezogen werden.

Auf der Grundlage der Evaluation und nach fachlichen Erfordernissen wird entschieden, welche NRZ weitergeführt werden oder ob es erforderlich ist, neue NRZ zu etablieren. Die bisher durchgeführten Evaluationen führten u. a. zu den Empfehlungen, die geografische Repräsentativität deutschlandweit zu gewährleisten sowie ausreichende Laborkapazität für die Bearbeitung von Ausbrüchen bereitzustellen.

Weiterhin sollte eine enge Zusammenarbeit mit dem ÖGD, vor allem auch mit dem RKI, erfolgen. Auch die Erarbeitung internationaler Publikationen sollte einen besonderen Schwerpunkt darstellen.

Die Bewertung der NRZ orientiert sich insbesondere am allgemeinen Aufgabekatalog für NRZ (s. Übersicht 1, S. 456). Darüber hinaus werden für die einzelnen NRZ spezifische Aufgaben definiert.

Diese Woche 44/2009

Nationale Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien
Etablierung von Referenznetzwerken

Aus dem RKI
Vorstellung des Fachgebietes
„Mikrobielle Toxine“

Meldepflichtige Infektionskrankheiten
Aktuelle Statistik
41. Woche 2009
(Datenstand: 28. Oktober 2009)

ARE/Influenza, Neue Influenza
Zur Situation in der
43. Woche 2009



Übersicht 1: Aufgabenkatalog für Nationale Referenzzentren (Bitte beachten, dass nicht alle Punkte für jedes NRZ zutreffend sind.)

1. Entwicklung bzw. Verbesserung diagnostischer Verfahren, Koordination bei der Standardisierung und Verbreitung allgemeingültiger Testverfahren. Initiierung von Untersuchungen zur Qualitätssicherung
2. Über die Routine hinausreichende Diagnostik und Feintypisierung von Erregern einschließlich molekularbiologischer Untersuchungen zur Aufklärung epidemiologischer Zusammenhänge
3. Führen einer Stammsammlung und Abgabe von Referenzstämmen bzw. von diagnostikspezifischen Referenzpräparaten, mit Ausnahme von ATCC-Stämmen (ATCC: *American Type Culture Collection*) und DSM-Stämmen (DSM: Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen)
4. Aufbau und koordinierende Pflege eines Netzwerkes diagnostischer Einrichtungen
5. Beratungstätigkeit für den ÖGD, Labore, niedergelassene Ärzte, Kliniken und Forschungsinstitute; Durchführung von Weiterbildungen und Öffentlichkeitsarbeit.
6. Zusammenarbeit mit Referenzlaboren anderer Länder sowie den Kollaborationszentren der Weltgesundheitsorganisation (WHO) einschließlich der Teilnahme an internationalen Ringversuchen
7. In Abstimmung mit dem RKI Auswertung und Interpretation der Daten mit dem Ziel, die epidemiologische Situation möglichst repräsentativ für Deutschland zu beschreiben; Initiierung von und Mitarbeit bei Surveillanceprojekten
8. Überwachung der eingehenden Daten mit dem Ziel der zeitnahen Aufdeckung von Ausbrüchen oder Ausbruchgefährden sowie umgehende Mitteilung an das RKI. Unterstützung des ÖGD und des RKI bei ergänzenden Untersuchungen im Rahmen von Ausbruchsuntersuchungen
9. Epidemiologische Analyse und Bewertung der Resistenz- und Virulenzentwicklung
10. Regelmäßige Berichterstattung sowie Beratung des RKI zu den entsprechenden Sachfragen und Mitwirkung bei der Erarbeitung von Empfehlungen des RKI für Diagnostik, Therapie und Prävention sowie allgemein in der angewandten Infektionsepidemiologie

In der gegenwärtigen Berufungsperiode, die sich für die Mehrzahl der NRZ auf den Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2010 erstreckt, sind insgesamt 18 NRZ aktiv. Das Verzeichnis der NRZ und KL mit dem ausführlichen Leistungsangebot ist im Internet veröffentlicht und kann unter www.rki.de > Infektionsschutz > Nationale Referenzzentren, Konsiliarlabore > Übersicht abgerufen werden.

Ernennung von Konsiliarlaboratorien

Um für ein möglichst breites Spektrum von Krankheitserregern fachliche Kompetenz bereitzustellen, werden neben den NRZ zusätzlich Konsiliarlabore zu weiteren gesundheitsrelevanten Infektionserregern und erregerbedingten klinischen Syndromen mit besonderer infektionsepidemiologischer Bedeutung ernannt. In ihrer Arbeit steht das Beratungsangebot zu über die Routine hinausgehenden Fragen im Vordergrund. Zusätzlich werden spezielle diagnostische Leistungen angeboten.

Die Entscheidung über die Etablierung eines Konsiliarlabors trifft das RKI in Abstimmung mit den entsprechenden medizinischen Fachgesellschaften sowie Vertretern des BMG und der Kommission Infektionsepidemiologie. Die Ernennung zum KL erfolgt durch den Präsidenten des RKI für einen dreijährigen Zeitraum. Gegenwärtig sind 47 KL im Rahmen der angeführten Aufgaben tätig. Im Gegensatz zu den NRZ, die finanziell gefördert werden,

haben die KL langjährig ihr Beratungsangebot ohne finanzielle Unterstützung geleistet. Erst seit dem Jahr 2008 steht ein bestimmter Grundbetrag zur Verfügung, der zur Förderung von Projekten genutzt wurde. Diese finanzielle Unterstützung konnte jedoch nicht an alle KL vergeben werden. Im Jahr 2009 wird daher neben der Förderung von Projekten, die insbesondere die Zusammenarbeit im Rahmen der Netzwerke widerspiegeln sollen, erstmalig für jedes KL ein finanzieller Grundbetrag zur Verfügung gestellt. Als Konsiliarlabor kommt ein Labor infrage, das alle oder eine bestimmte Auswahl von Aufgaben erfüllt (s. Übersicht 2).

Übersicht 2: Aufgabenkatalog für Konsiliarlaboratorien

1. Beratungstätigkeit
(insbesondere des ÖGD sowie von Laboren, niedergelassenen Ärzten, Kliniken und Forschungsinstituten)
2. Arbeiten im Rahmen der Qualitätssicherung
(Teilnahme an Studien und Ringversuchen, z. B. in Zusammenarbeit mit INSTAND, WHO, EU, Fachgesellschaften, Weiterbildung)
3. Weiter- oder Neuentwicklung diagnostischer Verfahren für einzelne Erreger
4. Mitwirkung bei der epidemiologischen Bewertung der Situation spezieller Erreger
5. Mitwirkung und Beratung des RKI bei der Erarbeitung wissenschaftlicher Materialien (z. B. Ratgeber Infektionskrankheiten)

Eine wesentliche Rolle der Nationalen Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien besteht in der Zusammenarbeit mit dem ÖGD. Dabei sind sie auch für das RKI sehr wichtige Kooperationspartner, z. B. bei der Erstellung der Falldefinitionen, die im Rahmen der Übermittlung meldepflichtiger Erreger und Krankheiten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) erarbeitet wurden, bei der Erarbeitung von Ratgebern/Merkblättern für Ärzte sowie bei Ausbruchsuntersuchungen und infektionsepidemiologischen Studien.

Die Koordination und fachliche Abstimmung zwischen den Nationalen Referenzzentren und Konsiliarlaboren erfolgt innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) durch die Ständige Arbeitsgemeinschaft der NRZ und KL.

Etablierung eines Referenznetzwerkes

Seit dem Aufbau einer Infektionsepidemiologie im Jahr 1995 haben die Nationalen Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien wertvolle wissenschaftliche Leistungen erbracht. Sie stellen sowohl national als auch international bedeutensame Ansprechpartner in Fachkreisen dar. Dies wird auch durch eine Vielzahl nationaler und internationaler Publikationen belegt.

Bisher basierte die Arbeit der NRZ und KL jedoch zu häufig auf der Grundlage einer eingeschränkten Auswahl von Einsendern und dabei wurde zu selten die Zusammenarbeit mit anderen thematisch naheliegenden NRZ und KL gesucht. Durch Bildung entsprechender Netzwerke könnten hier mehr als bisher Synergien genutzt werden.

Übersicht 3: Netzwerk koordinierender Nationaler Referenzzentren mit assoziierten Konsiliarlaboratorien

1. Netzwerk für Parasiten, tropische und vektorübertragene Erkrankungen

Sprecher: Herr Prof. Dr. Fleischer, NRZ für tropische Infektionserreger, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg

Feste Mitglieder: NRZ Tropische Infektionserreger
NRZ für Borrelien
KL Ehrlichia
KL Echinokokken
KL Filoviren
KL Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

Zusätzliche Teilnehmer: KL *Cryptococcus (C.) neoformans*, *Pseudallescheria boydii/Scedosporium sp.* und Erreger außereuropäischer Systemmykosen

2. Netzwerk für enterale Infektionen

Sprecherin: Frau PD Dr. Flieger, NRZ für Salmonellen und andere bakterielle Enteritisreger, RKI, Wernigerode

Feste Mitglieder: NRZ Salmonellen u. a. bakterielle Enteritisreger
KL Gastrointestinale Infektionen (bakteriell)
KL Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS)
KL Listerien
KL Noroviren
KL Rotaviren
KL Hepatitis-A-Virus, Hepatitis-E-Virus
KL *Clostridium difficile*
KL Elektronenmikroskopische Diagnostik viraler Erreger gastrointestinaler Infektionen
KL Treponema (Erreger-Differenzierung)
KL Whipple-Bakterium

Zusätzliche Teilnehmer: NRZ Tropische Infektionserreger
KL Adenoviren

3. Netzwerk für invasive bakterielle Infektionen

Sprecher: Herr Prof. Dr. Frosch/Herr Prof. Dr. Vogel, NRZ für Meningokokken, Universität Würzburg

Feste Mitglieder: NRZ Meningokokken
NRZ Streptokokken
KL Diphtherie
KL *Haemophilus influenzae*

Zusätzliche Teilnehmer: KL anaerobe Bakterien

4. Netzwerk für Atemwegsinfektionen

Sprecherin: Frau Dr. Schweiger, NRZ für Influenza, RKI, Berlin

Feste Mitglieder: NRZ Influenza
NRZ Mykobakterien
KL Adenoviren
KL Klebsiellen
KL Legionellen
KL *Bordetella pertussis*
KL Mykoplasmen
KL Respiratorische Syncytialviren, Parainfluenzaviren, Metapneumoviren
KL Aktinomyzeten
KL Chlamydien

Zusätzliche Teilnehmer: NRZ Streptokokken
KL Parvoviren
KL *C. neoformans*, *Pseudallescheria boydii/Scedosporium sp.* u. Erreger außereuropäischer Systemmykosen
KL Aspergillus
KL Mukoviszidose-Bakteriologie (2 Standorte: Norddeutschland/Hannover, Süddeutschland/München)

5. Netzwerk für Mykosen

Sprecher: Herr Prof. Dr. Groß, NRZ für Mykosen, Universität Göttingen

Feste Mitglieder: NRZ Systemische Mykosen
KL Aspergillus
KL *C. neoformans*, *Pseudallescheria boydii/Scedosporium sp.* u. Erreger außereuropäischer Systemmykosen
KL Dermatophyten

Zusätzliche Teilnehmer: KL Mukoviszidose-Bakteriologie (2 Standorte: Bereich Norddeutschland/Hannover, Bereich Süddeutschland/München)

6. Netzwerk für sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen

Sprecher: Herr Prof. Dr. Fleckenstein, NRZ für Retroviren, Universität Erlangen-Nürnberg, im jährlichen Wechsel mit Herrn Prof. Dr. Roggen-dorf, NRZ für Hepatitis-C-Viren, Universität Essen

Feste Mitglieder: NRZ Hepatitis-C-Viren
NRZ Retroviren
NRZ Papillom- und Polyomaviren
KL Hepatitis-B-Virus und Hepatitis-D-Virus
KL Treponema (Diagnostik/Therapie)

Zusätzliche Teilnehmer: KL Parvoviren
KL Chlamydien

7. Netzwerk für Infektionen bei Immundefizienz oder Schwangerschaft

Sprecher: Herr Prof. Dr. Mertens, KL Humanes Cytomegalievirus, Universität Ulm

Feste Mitglieder: NRZ Masern, Mumps, Röteln
KL Epstein-Barr-Virus, Humanes Herpes-Virus 6,7,8
KL *Herpes-simplex*-Virus, Varizella-Zoster-Virus
KL Humanes Cytomegalievirus (HCMV)
KL Kongenitale Virusinfektionen (HCMV)
KL Parvoviren
KL Toxoplasma

Zusätzliche Teilnehmer: NRZ Streptokokken
NRZ Papillom- und Polyomaviren
KL Adenoviren
KL Listerien
KL Treponema (Diagnostik/Therapie)

8. Netzwerk für antimikrobielle Resistenz

Sprecher: Herr Prof. Dr. Witte, NRZ Staphylokokken, RKI, Wernigerode

Feste Mitglieder: NRZ Staphylokokken
NRZ *Helicobacter pylori*
NRZ Surveillance von nosokomialen Infektionen
NRZ für gramnegative Krankenhausreger
KL anaerobe Bakterien
KL Mukoviszidose-Bakteriologie
(2 Standorte: Norddeutschland/Hannover, Süddeutschland/München)

Zusätzliche Teilnehmer: NRZ Systemische Mykosen
NRZ Salmonellen u. a. bakterielle Enteritisreger
KL Klebsiellen

9. Netzwerk für Zoonosen

Sprecherin: Frau PD Dr. Fischer, KL *Coxiella burnetii*, Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Stuttgart

Feste Mitglieder: KL Bartonellen
KL *Coxiella burnetii*
KL Hantaviren
KL Pockenviren
KL Tollwut
KL Tularämie
KL *Yersinia pestis*
KL Leptospiren
KL Elektronenmikroskopische Erregerdiagnostik (EM-Schnelldiagnostik)

Zusätzliche Teilnehmer: NRZ Tropische Infektionserreger
NRZ Streptokokken
NRZ Salmonellen u. a. bakterielle Enteritisreger
KL Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)
KL Chlamydien
KL Toxoplasma
KL Filoviren

10. Netzwerk für Infektionen des zentralen Nervensystems

Sprecherin: Frau Prof. Dr. Zerr, NRZ Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien, Göttingen

Feste Mitglieder: NRZ Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien (2 Standorte: Göttingen, München)
NRZ für Poliomyelitis und Enteroviren
KL ZNS-Infektionen (viral)

Zusätzliche Teilnehmer: KL *C. neoformans*, *Pseudallescheria boydii/Scedosporium sp.* und Erreger außereuropäischer Systemmykosen
KL Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)
KL Toxoplasma
KL Treponema (Diagnostik/Therapie)

Aus diesem Grund hat die Kommission Infektionsepidemiologie gemeinsam mit dem RKI begonnen, den Aufbau von Netzwerken innerhalb der NRZ und KL zu initiieren.

Ziel dieser Netzwerke ist es, den Erfahrungsaustausch von NRZ und KL zu diagnostischen Methoden und Präventionsansätzen zu fördern und die Ausstrahlung der Referenzstruktur deutschlandweit zu verbessern. Außerdem sollte Laborkapazität auch für epidemiologische Fragestellungen, insbesondere im Falle großräumiger Ausbrüche, erweitert werden. Eine weitere wesentliche Aufgabe besteht darin, innerhalb der Netzwerke noch effizienter erregersübergreifende Fragestellungen zu bearbeiten.

Innerhalb der Europäischen Union (EU) besteht der Anspruch auf gleichwertige Lebensbedingungen. Dabei spielt der Gesundheitsschutz eine wichtige Rolle. Vor allem Maßnahmen zum Schutz vor Infektionskrankheiten können schnell grenzüberschreitende Dimensionen entwickeln. Dies erfordert vielfältige Aktivitäten und Regelungen der EU, die den Informationsaustausch und die Koordination im Bereich des Infektionsschutzes zum Ziel haben.^{9,10,11,12}

In diesem Zusammenhang werden auch das *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) und die EU-Kommission Europäische Referenzzentren einrichten. Die Wettbewerbsfähigkeit deutscher NRZ und KL muss daher innerhalb der EU gestärkt werden. Dabei stellen bereits bestehende Netzwerkerfahrungen eine wesentliche Voraussetzung dar. In Zukunft wird auch die Akkreditierung der Labore eine unabdingbare Voraussetzung sein.

Der von der Kommission Infektionsepidemiologie erarbeitete Vorschlag für ein Netzwerk koordinierender NRZ mit assoziierten KL wurde auf der Sitzung der Ständigen DGHM-Arbeitsgemeinschaft NRZ/KL im Februar 2009 in Stuttgart mit den NRZ und KL diskutiert. In den Diskussionen wurde von den Teilnehmern der Tagung die Etablierung von Netzwerken nachdrücklich befürwortet.

Jedes der vorgeschlagenen Netzwerke hat einen Sprecher gewählt. Die Aufgaben der Sprecher bestehen vor allem in der Organisation von Netzwerktreffen und in der Koordinierung gemeinsamer Projekte. Weiterhin sind sie Ansprechpartner für die Fragestellungen, die das gesamte Netzwerk betreffen. Bei krankheitsspezifischen oder erregerspezifischen Fragestellungen sind jedoch die jeweiligen NRZ oder KL weiterhin die direkten Ansprechpartner.

Eine finanzielle Förderung der Netzwerke kann in begrenztem Umfang durch das RKI erfolgen. Diese Förderung kann vor allem für die Finanzierung von Forschungsprojekten der Netzwerke und für Reisemittel im Rahmen von Netzwerktreffen eingesetzt werden.

Auf der Basis der Tagung in Stuttgart wurde das in Übersicht 3 (s. S. 457) dargestellte Netzwerkmodell erarbeitet. Dabei wurde berücksichtigt, dass NRZ und KL auch gleichzeitig in mehreren Netzwerken tätig sein können. Sie können sowohl als „feste Mitglieder“ in das Netzwerk integriert

als auch im Rahmen bestimmter Projekte als „zusätzliche Teilnehmer“ tätig sein. Die Struktur der Netzwerke soll jedoch einen dynamischen Charakter behalten, so dass auch in Zukunft, abhängig von Aufgaben und Projekten, neue Zuordnungen möglich sind.

Evaluierung und zukünftige Förderungsmöglichkeiten der Referenznetzwerke

Die Kommission Infektionsepidemiologie wird die Arbeit der Netzwerke engmaschig beobachten und evaluieren und ggf. steuernd eingreifen.

Mit zunehmender Leistungsfähigkeit der Netzwerke wird angestrebt, auch längerfristige Projekte zu finanzieren. Dadurch sollen die NRZ und KL weiter gestärkt und international wettbewerbsfähig gemacht werden.

Die Kommission Infektionsepidemiologie wird die Modalitäten der Förderung ausarbeiten, um die wissenschaftliche Arbeit der KL sowie die Zusammenarbeit zwischen NRZ und KL zu unterstützen und den Erfordernissen auf nationaler und internationaler Ebene anzupassen.

Literatur

- Petersen LR, Ammon A, Hamouda O, Breuer T, Kießling S, Bellach B, Niemer U, Bindert FJ, Ostroff S, Kurth R: Developing national epidemiologic capacity to meet challenges of emerging infections in Germany. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 576–584
- Laude G, Ammon A: Die Nationalen Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2005; 48: 998–1004
- Doherty JA: Establishing priorities for national communicable disease surveillance. *Can J Infect Dis* 2000; 11 (1): 21–24
- RKI: Zur Priorisierung von Infektionskrankheiten im ÖGD. *Epid Bull* 2008; 40: 343–347
- Krause G, et al.: How can infectious diseases be prioritized in public health? *EMBO reports* 2008; 9: S22–S26
- Krause G, Alpers K, Benzler J, Bremer V, Claus H, Haas W, et al.: Prioritising infectious diseases in Germany (Poster); International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance, 23.–25.02.2007 Vienna. 23-2-2007. Ref Type: Generic
- Krause G, Alpers K, Benzler J, Bremer V, Claus H, Haas W, et al.: Standardised Delphi Method for Prioritising Foodborne and Zoonotic Diseases in Germany (Poster); Priority Setting of Foodborne and Zoonotic Pathogens; 19.–21.07.2006 Berlin. 19-7-2006. Ref Type: Generic
- Krause G: Prioritization of Infectious Diseases by Public Health Criteria, 8th EMBO/EMBL Joint Conference on Science and Society; 2.-3.11.2007 Heidelberg, Germany. 2-11-2007. Ref Type: Generic
- Krause G: Infektionsschutz europäisch – von staatlicher Souveränität zu internationaler Vernetzung. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2009; 52: 147–148
- Schreck S, Strauss R, Lücking G, Krause G: EU-Strukturen zur Überwachung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2009; 52: 149–156
- Hollmeyer H, Eckmanns T, Krause G: Surveillance gemäß den Internationalen Gesundheitsvorschriften (2005). *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2009; 52: 168–175
- Ammon A, Faensen D: Surveillance von Infektionskrankheiten auf europäischer Ebene. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2009; 52: 176–182

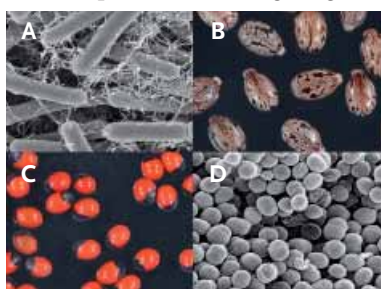
Für diesen Beitrag danken wir Dr. Gabriele Laude und Dr. Gérard Krause (Robert Koch-Institut Berlin) sowie Prof. Dr. Manfred Kist (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene am Universitätsklinikum Freiburg, der auch als Vorsitzender der Ständigen Arbeitsgemeinschaft der NRZ und KL fungiert). **Ansprechpartnerin** ist Dr. Laude (E-Mail: LaudeG@rki.de).

Etablierung der Gruppe „Mikrobielle Toxine“ im Zentrum für Biologische Sicherheit

Im Jahr 2003 wurde im Zentrum für Biologische Sicherheit (ZBS) des RKI das neue Fachgebiet „Mikrobielle Toxine“ etabliert, das sich thematisch mit biologischen Toxinen aus Bakterien und Pflanzen befasst, die nach Expertenmeinung für bioterroristische Zwecke eingesetzt werden könnten.

Zu den untersuchten Proteotoxinen gehören z. B. das Pflanzentoxin **Rizin** aus *Ricinus communis* sowie die bakteriellen Botulinumtoxine (BoNT) aus *Clostridium* (*C.*) *botulinum* sowie das **Staphylokokken-Enterotoxin B** (SEB) aus *Staphylococcus aureus* (s. Abb. 1).¹ Im Zentrum unserer Arbeiten stehen zum einen Fragestellungen im Bereich der Detektion der hochmolekularen Proteotoxine mit modernen immunologischen, funktionellen, spektrometrischen und molekularbiologischen Methoden. Zum anderen bearbeiten wir ausgewählte Fragestellungen zur Prävalenz und der Genetik sowie den Pathogenitätsmechanismen zugrundeliegender Organismen.

Der Nachweis biologischer Toxine stellt in mehrfacher Hinsicht eine Herausforderung dar: **Erstens** sind die Toxine, anders als bioterroristisch relevante Bakterien und Viren, auch in Abwesenheit des produzierenden Organismus und seiner genetischen Information aktiv. DNA-basierte Detektionsverfahren wie die hochsensitive PCR liefern daher im Fall der Toxine keine ausreichende diagnostische Sicherheit. Vielmehr müssen die Toxine selbst nachgewiesen werden, wobei Antikörper (AK) als zentrales Hilfsmittel zur sensitiven und spezifischen Proteindetektion benötigt werden. **Zweitens** kommen die genannten Toxine in verschiedenen Proteinvarianten oder Isoformen vor, die sich zum Teil erheblich in ihrer Struktur unterscheiden. Als Beispiel seien hier die BoNT genannt: Seit 2005 ist bekannt, dass es neben den 7 Serotypen (A bis G) mehr als 25 verschiedene Subtypen der bekannten Serotypen gibt, die sich in ihrer Sequenz und damit in ihrer Reaktivität gegenüber spezifischen AK zum Teil deutlich unterscheiden. Die BoNT werden von den Bakterien assoziiert an verschiedene Hüllproteine als hochmolekulare Proteinkomplexe sezerniert. Problematisch ist, dass durch die Hüllproteine Oberflächenepitope verdeckt werden, was wiederum mit der Bindung an AK interferiert. Hier gilt es sicherzustellen, dass die reinen Neurotoxine und die Neurotoxin-Komplexe aller bekannter Serotypen und Subtypen zweifelsfrei nachgewiesen werden. **Drittens** zählen einige der bioterroristisch relevanten Toxine zu den giftigsten Substanzen, die bekannt sind (dies gilt insbesondere für BoNT), d. h. der Nachweis der Toxine muss bis in den unteren pg/ml-Bereich auch aus komplexen Matrices gelingen.^{1,2}



A *Clostridium botulinum*
(EM-Bild des Erregers)
B *Ricinus communis*
(Pflanzensamen)
C *Abrus precatorius*
(Pflanzensamen)
D *Staphylococcus aureus*
(EM-Bild des Erregers)

Abb. 1: Toxinproduzierende Organismen

Ein Engpass im Feld der mikrobiellen und pflanzlichen Toxine mit Relevanz zum Bioterrorismus ist die Zugänglichkeit von spezifischen, hochaffinen AK gegen die nativen Moleküle. Um für das Gebiet der Bundesrepublik einen dauerhaften Zugang zu diesen zentralen Hilfsmitteln für Forschung und Diagnostik sicherzustellen, wurden in unserer Gruppe mehr als 30 **monoklonale AK** und daneben **polyklonale AK** aus verschiedenen Spezies **gegen alle humanpathogenen BoNT, Rizin und SEB generiert und charakterisiert**. Auf Basis dieser Reagenzien wurden klassische immunologische Nachweisverfahren etabliert und für verschiedene komplexe Matrices validiert. Ein Schwerpunkt unserer Arbeiten ist es, die AK in verschiedene innovative arraybasierte Detektionsplattformen zu implementieren, die in der Lage sind, mehrere Toxine simultan aus einer komplexen Matrix sensitiv, schnell und einfach nachzuweisen.³ Hier arbeiten wir in drittmittelgeförderten Projekten mit Partnern aus Wissenschaft und Industrie zusammen, um marktreife Lösungen zu entwickeln, die für wissenschaftlich ausgerichtete Labore, Sicherheitsbehörden und/oder Einsatzkräfte vor Ort tauglich sind.

Zum Aufbau einer qualitätsgesicherten Diagnostik erstellen wir für die genannten Toxine Referenzmaterialien (Bakterienstämme, Proteinstandards, Diagnostika), die auch außerhalb des RKI im Rahmen von Kooperationen zur Verfügung gestellt werden. In diesem Zusammenhang organisieren wir derzeit den ersten weltweiten **Ringversuch zum Nachweis von Rizin**, an dem 17 Labore aus 12 Ländern teilnehmen. Die Vernetzung nationaler und internationaler Labore, die im Bereich der genannten biologischen Toxine arbeiten, ist ein Hauptanliegen unserer Arbeit. In Zusammenarbeit mit den Bundesländern führen wir derzeit epidemiologische Untersuchungen zu Krankheiten durch, die durch Clostridientoxine, insbesondere *C. botulinum*, verursacht werden. Am RKI sind in diesem Zusammenhang folgende Methoden zum Nachweis und zur Typisierung von BoNT bzw. *C. botulinum* etabliert: funktioneller Toxinnachweis mittels Mausbioassay, Antigennachweis mittels Multiplex-Toxinarray³, ELISA und MALDI-TOF-Spektrometrie sowie anaerobe Anzucht des Erregers und Typisierung des Toxins mittels *real-time* TaqMan-PCR und Sequenzierung.

Aufgrund der aktuellen Untersuchungen bitten wir im Fall einer Botulismus-Verdachtsdiagnose um eine rasche Benachrichtigung (Kontakt s. u.).

Literatur

1. Franz DR: Defense against toxin weapons. In: Textbook of military medicine: medical aspects of chemical and biological warfare. Sidell FR, Takafuji ET, Fanz DR, Borden Institute, TMM Publications, Washington DC, USA 1997; pp. 603–619
2. Lindstrom M, Korkeala H: Laboratory diagnostics of botulism. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 298–314
3. Pauly D, Kirchner S, Stoermann B, Schreiber T, Kaulfuß S, Schade R, Zbinden R, Avondet MA, Dorner MB, Dorner BG: Simultaneous quantification of 5 bacterial and plant toxins from complex matrices using a multiplexed fluorescent magnetic suspension array. Analyst 2009; 134: 2028–2039

Für diesen Beitrag danken wir Dr. Brigitte G. Dorner, RKI, FG Mikrobielle Toxine (ZBS3), die auch als **Ansprechpartnerin** zur Verfügung steht (E-Mail: DornerB@rki.de; Tel.: 030 18. 754 – 25 00, Fax: 030 18. 754 – 25 01).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

41. Woche 2009 (Datenstand: 28.10.2009)

Land	Darmkrankheiten														
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darm-pathogene E. coli			Salmonellose			Shigellose		
	41.	1.-41.	1.-41.	41.	1.-41.	1.-41.	41.	1.-41.	1.-41.	41.	1.-41.	1.-41.	41.	1.-41.	1.-41.
	2009		2008	2009		2008	2009		2008	2009		2008	2009		2008
Baden-Württemberg	113	5.335	5.543	1	65	56	9	215	276	110	2.322	3.474	0	86	58
Bayern	112	6.415	5.985	1	115	113	18	666	840	116	3.735	4.885	3	105	81
Berlin	53	1.935	2.196	0	37	32	2	362	262	13	613	1.024	2	30	29
Brandenburg	54	1.760	1.874	0	20	11	5	278	236	20	775	1.406	0	9	9
Bremen	16	323	394	0	1	2	2	18	25	5	110	237	0	3	5
Hamburg	32	1.407	1.535	1	21	13	3	34	31	16	545	652	1	31	19
Hessen	87	3.289	2.872	0	12	9	3	98	80	48	1.668	2.364	0	42	37
Mecklenburg-Vorpommern	57	1.633	1.588	1	7	8	17	181	198	14	695	976	0	5	3
Niedersachsen	92	4.116	4.480	6	100	109	13	477	525	71	2.338	3.083	0	17	36
Nordrhein-Westfalen	279	11.801	12.128	5	121	133	14	741	959	185	6.267	7.244	3	46	52
Rheinland-Pfalz	62	2.632	2.744	2	59	43	5	210	211	46	1.387	2.147	2	35	23
Saarland	27	993	957	0	6	4	1	32	40	8	307	555	0	1	2
Sachsen	110	3.936	4.494	2	57	82	28	656	678	55	1.788	2.701	3	35	28
Sachsen-Anhalt	48	1.303	1.278	0	13	8	18	395	362	29	1.117	1.632	0	12	7
Schleswig-Holstein	62	1.856	2.006	1	26	31	0	49	86	25	641	904	0	9	3
Thüringen	47	1.622	1.610	1	17	10	14	456	545	21	1.062	1.798	0	9	12
Deutschland	1.251	50.356	51.684	21	677	664	152	4.868	5.354	782	25.370	35.082	14	475	404

Land	Virushepatitis								
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺			Hepatitis C ⁺		
	41.	1.-41.	1.-41.	41.	1.-41.	1.-41.	41.	1.-41.	1.-41.
	2009		2008	2009		2008	2009		2008
Baden-Württemberg	2	64	79	1	61	78	13	646	820
Bayern	2	127	113	2	84	80	15	900	1.000
Berlin	0	49	73	0	50	52	15	513	610
Brandenburg	0	27	8	0	14	14	1	59	71
Bremen	0	6	7	1	6	3	2	25	40
Hamburg	1	19	41	0	33	23	2	115	77
Hessen	0	78	82	2	39	54	6	244	271
Mecklenburg-Vorpommern	1	18	12	0	8	13	1	50	45
Niedersachsen	1	61	59	0	23	45	6	221	247
Nordrhein-Westfalen	2	166	167	1	110	130	11	574	791
Rheinland-Pfalz	3	53	43	0	64	64	5	223	256
Saarland	0	7	16	0	11	15	3	58	56
Sachsen	0	20	30	0	34	30	9	204	257
Sachsen-Anhalt	0	16	18	0	19	18	6	153	134
Schleswig-Holstein	1	25	20	2	17	18	1	122	170
Thüringen	1	21	22	0	23	11	5	115	92
Deutschland	14	757	790	9	596	648	101	4.222	4.937

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die in der ausgewiesenen Woche im Gesundheitsamt eingegangen sind und bis zum 3. Tag vor Erscheinen dieser Ausgabe als klinisch-labordiagnostisch bestätigt (für Masern, CJK, HUS, Tuberkulose und Polio zusätzlich auch klinisch bestätigt) und als klinisch-epidemiologisch bestätigt dem RKI übermittelt wurden, **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen,

41. Woche 2009 (Datenstand: 28.10.2009)

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Darmkrankheiten															Land
Yersiniose			Norovirus-Erkrankung			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose			
41.	1.-41.	1.-41.	41.	1.-41.	1.-41.	41.	1.-41.	1.-41.	41.	1.-41.	1.-41.	41.	1.-41.	1.-41.	
2009		2008	2009		2008	2009		2008	2009		2008	2009		2008	
3	146	177	54	13.389	15.669	16	3.343	4.606	7	400	495	0	46	62	Baden-Württemberg
4	359	396	68	18.287	16.997	50	6.997	7.347	14	620	814	2	41	45	Bayern
0	82	103	60	6.144	5.874	17	2.450	2.051	13	293	318	2	55	59	Berlin
3	95	136	91	7.342	7.630	24	4.500	4.006	3	80	114	4	32	22	Brandenburg
1	24	16	3	1.387	753	3	268	343	0	33	25	0	5	8	Bremen
0	84	70	6	3.811	3.527	7	1.357	1.867	6	96	100	0	11	12	Hamburg
7	192	190	20	8.351	9.050	14	2.466	2.608	6	192	246	3	32	29	Hessen
0	62	63	31	3.788	7.549	20	3.338	4.241	6	130	123	5	63	45	Mecklenburg-Vorpommern
6	265	324	28	11.582	15.747	22	4.519	5.925	5	157	215	9	150	112	Niedersachsen
8	477	482	84	32.477	33.856	38	9.315	11.458	14	442	619	1	184	131	Nordrhein-Westfalen
1	146	200	31	7.424	8.380	16	2.522	3.372	5	147	194	0	35	13	Rheinland-Pfalz
0	35	34	2	1.824	2.657	2	689	628	0	29	33	0	5	2	Saarland
10	429	499	98	14.381	15.932	64	7.223	10.450	7	194	269	6	99	102	Sachsen
2	146	192	124	8.500	6.787	13	3.389	4.234	1	72	92	1	25	28	Sachsen-Anhalt
2	99	166	9	4.397	6.175	6	1.107	2.255	1	58	68	0	6	5	Schleswig-Holstein
5	294	344	124	7.077	10.207	15	3.542	5.416	1	84	65	4	28	27	Thüringen
52	2.935	3.392	833	150.161	166.790	327	57.025	70.807	89	3.027	3.790	37	817	702	Deutschland

Weitere Krankheiten										Land
Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Masern			Tuberkulose				
41.	1.-41.	1.-41.	41.	1.-41.	1.-41.	41.	1.-41.	1.-41.		
2009		2008	2009		2008	2009		2008		
0	38	36	0	67	383	6	420	443	Baden-Württemberg	
0	68	64	0	42	305	10	468	521	Bayern	
1	29	18	0	31	29	5	206	225	Berlin	
1	14	14	0	4	5	2	74	69	Brandenburg	
0	5	3	0	0	6	0	47	28	Bremen	
0	6	3	0	211	2	2	148	126	Hamburg	
0	18	21	0	21	35	5	305	337	Hessen	
0	7	12	0	0	6	3	63	43	Mecklenburg-Vorpommern	
0	31	29	0	70	14	9	274	277	Niedersachsen	
1	98	90	0	76	49	20	864	902	Nordrhein-Westfalen	
1	23	21	0	14	37	0	140	170	Rheinland-Pfalz	
0	3	3	0	1	10	1	49	46	Saarland	
0	16	15	0	2	3	1	139	150	Sachsen	
0	10	7	0	0	1	1	101	109	Sachsen-Anhalt	
0	20	11	0	23	7	1	67	72	Schleswig-Holstein	
0	12	9	0	1	14	1	77	97	Thüringen	
4	398	356	0	563	906	67	3.442	3.615	Deutschland	

jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen. – Für das Jahr werden detailliertere statistische Angaben herausgegeben. Ausführliche Erläuterungen zur Entstehung und Interpretation der Daten finden sich im *Epidemiologischen Bulletin* 18/01 vom 4.5.2001.

+ Dargestellt werden Fälle, die vom Gesundheitsamt nicht als chronisch (Hepatitis B) bzw. nicht als bereits erfasst (Hepatitis C) eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 46/05, S. 422). Zusätzlich werden für Hepatitis C auch labordiagnostisch nachgewiesene Fälle bei nicht erfülltem oder unbekanntem klinischen Bild dargestellt (s. *Epid. Bull.* 11/03).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

41. Woche 2009 (Datenstand: 28.10.2009)

Krankheit	41. Woche 2009	1.–41. Woche 2009	1.–41. Woche 2008	1.–52. Woche 2008
Adenovirus-Erkrankung am Auge	3	132	141	180
Brucellose	0	12	21	24
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	1	57	101	124
Dengue-Fieber	6	222	219	273
FSME	5	277	248	289
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	52	51	59
Hantavirus-Erkrankung	6	78	210	243
Hepatitis D	0	7	6	7
Hepatitis E	1	79	83	104
Influenza	1.401	48.905	14.090	14.852
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	4	149	116	152
Legionellose	8	389	418	524
Leptospirose	2	73	47	66
Listeriose	6	288	253	307
Ornithose	2	21	20	22
Paratyphus	2	65	69	86
Q-Fieber	1	177	326	370
Trichinellose	0	1	1	1
Tularämie	0	5	14	15
Typhus abdominalis	0	43	58	69

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Neu erfasste Erkrankungen von besonderer Bedeutung**Erreger anderer hämorrhagischer Fieber – Chikungunya-Fieber:**

1. Hessen, 46 Jahre, weiblich (Infektionsland Malediven)
2. Sachsen-Anhalt, 46 Jahre, männlich (Infektionsland Malediven)
3. Baden-Württemberg, 34 Jahre, männlich (Infektionsland Indien) (26. bis 28. Chikungunya-Fall 2009)

Infektionsgeschehen von besonderer Bedeutung**Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza für die 43. Kalenderwoche 2009**

Deutschland: Die Aktivität der ARE liegt bundesweit in der 43. KW im geringfügig erhöhten Bereich, in der AGI-Großregion Süden im moderat erhöhten Bereich und damit über den jahreszeitlich zu erwartenden Werten. Die Werte für den Praxisindex wurden für die Wochen 40 bis 43 aufgrund der relevanten Viruszirkulation in diesem Zeitraum neu berechnet. Bei deutlicher Viruszirkulation besonders im Süden Deutschlands ist eine zusätzliche Krankheitslast durch die Neue Influenza A/H1N1 jetzt auch auf Bevölkerungsebene nachweisbar. Weitere Informationen zur aktuellen Situation unter <http://influenza.rki.de>.

International, Ergebnisse der europäischen Influenzasurveillance durch EISN: Neun Länder berichteten für die 42. Woche über eine für diese Jahreszeit ungewöhnliche Influenza-Aktivität über dem Hintergrundbereich. **Island** meldete sehr hohe Aktivität, **Irland** und der **nordirische Teil des Vereinigten Königreichs** meldeten hohe Aktivität, **Belgien, Bulgarien, die Niederlande, Spanien, Schweden und England** meldeten mittlere Intensität. Weitere Informationen unter <http://ecdc.europa.eu>.

Daten aus den USA: Die US-CDC berichtet für die 41. KW über eine weiter ansteigende, weitverbreitete Influenza-Aktivität in den meisten Bundesstaaten der USA. Die Positivenrate lag bei 37,5% (4.855/12.943), alle subtypisierten Influenzaviren waren Neue Influenza A/H1N1. Die Rate an Arztkonsultationen wegen ILI lag deutlich über dem Hintergrundbereich für diese Jahreszeit, die Mortalität (Pneumonie und Influenza) lag über dem epidemiologischen Schwellenwert. Weitere Informationen unter <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>.

Informationen zur weltweiten Situation können auf den Internetseiten der WHO aufgerufen werden unter <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>.

Quelle: Influenza-Wochenbericht für die 43. Kalenderwoche 2009 aus dem RKI in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) und dem NRZ für Influenza am RKI.

Impressum**Herausgeber**

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030.18754-0
Fax: 030.18754-2328
E-Mail: EpiBull@rki.de

Das Robert Koch-Institut ist ein
Bundesinstitut im Geschäftsbereich des
Bundesministeriums für Gesundheit

Redaktion

► Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)
Tel.: 030.18754-2324
E-Mail: Seedatj@rki.de

► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)
E-Mail: MarcusU@rki.de

► Redaktionsassistentin: Sylvia Fehrmann;
Claudia Paape, Franziska Bading (Vertretung)
Tel.: 030.18754-2455, Fax: -2459
E-Mail: FehrmannS@rki.de

Vertrieb und Abonnentenservice

Plusprint Versand Service Thomas Schönhoff
Bucher Weg 18, 16356 Ahrensfelde
Tel.: 030.9487813
Fax: 030.948781-50
E-Mail: info@pvsberlin.de

Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die **aktuelle** Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abbruffunktion** unter 030.18754-2265 abgerufen werden. Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: www.rki.de > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

Druck

MB Medienhaus Berlin GmbH

Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A-14273