

Die Nationalen Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien

Bedeutung und Aufgaben

Nationale Referenzzentren (NRZ)

Im Jahr 1995 wurden verschiedene Maßnahmen zum Aufbau einer Infektionsepidemiologie in Deutschland sowie zur Etablierung infektionsepidemiologischer Netzwerke getroffen [1, 2]. Ein wichtiger Baustein war die Schaffung eines Systems von NRZ und Konsiliarlaboratorien. Diese stellen wesentliche Elemente des Infektionsschutzes dar und ergänzen die infektionsepidemiologische Surveillance durch die mikrobiologische Überwachung bestimmter Erreger. Seit 1995 werden in Deutschland NRZ zur Überwachung wichtiger Infektionserreger benannt, durch das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherheit (BMGS) berufen und auch finanziell unterstützt. Die Entscheidung, für welche Erreger oder ausgewählte Syndrome ein NRZ etabliert wird, fällt das BMGS. Vertreter des Robert Koch-Instituts (RKI), der Kommission Infektionsepidemiologie am RKI und der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften bereiten diese Entscheidung fachlich beratend vor. Sofern die Schaffung 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 3-jährige Periode in Abstimmung mit den oben genannten Gremien. Zum Ende der laufenden Berufungsperiode erfolgt eine Evaluation der NRZ, wobei zusätzlich zu den bereits genannten Experten entsprechend dem Aufgabenspektrum des jeweiligen NRZ aus-

wählte Fachgutachter hinzugezogen werden. Auf der Grundlage der erbrachten Ergebnisse und fachlichen Erfordernisse wird entschieden, welche NRZ weitergeführt werden oder ob das Erfordernis besteht, neue NRZ zu etablieren.

Die Bewertung der NRZ orientiert sich insbesondere am allgemeinen Aufgabenkatalog für NRZ (■ Übersicht 1). Darü-

ber hinaus werden für die einzelnen NRZ spezifische Aufgaben definiert.

In der gegenwärtigen Berufungsperiode, die sich für die Mehrzahl der NRZ auf den Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2007 erstreckt, gibt es insgesamt 15 NRZ. Der Entscheidung über die zu etablierenden NRZ liegen Überlegungen zur epidemiologischen Relevanz von aus-

Übersicht 1

Aufgabenkatalog für Nationale Referenzzentren (NRZ)

1. Entwicklung bzw. Verbesserung diagnostischer Verfahren, Koordination bei der Standardisierung und Verbreitung allgemein gültiger 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. diagnostikspezifischer Referenzpräparate.
4. Beratung diagnostischer Laboratorien.
5. Zusammenarbeit mit Referenzlaboratorien anderer Länder sowie den Kollaborationszentren der WHO einschließlich der Teilnahme an internationalen Ringversuchen.
6. Durchführung von deskriptiven und analytischen epidemiologischen Studien in Abstimmung mit dem Robert Koch-Institut. Initiierung von und Mitarbeit bei Surveillanceprojekten.
7. Innovative Mitarbeit im Bereich der aufsuchenden Epidemiologie: Entwicklung von Algorithmen zur Entdeckung von Ausbrüchen sowie deren Meldung an das Robert Koch-Institut, aktive Unterstützung bei Ausbruchsuntersuchungen.
8. Epidemiologische Analyse und Bewertung der Resistenz- und Virulenzentwicklung.
9. Regelmäßige Berichterstattung sowie Beratung des Robert Koch-Institutes zu den entsprechenden Sachfragen und Mitwirkung bei der Erarbeitung von Empfehlungen des Robert Koch-Institutes für Diagnostik, Therapie und Prävention sowie allgemein in der angewandten Infektionsepidemiologie.

gewählten Erregern oder Syndromen, zur Spezialdiagnostik, zu Resistenzproblemen und zu Maßnahmen des Infektionsschutzes zugrunde.

Für das RKI sind die NRZ und Konsiliarlaboratorien sehr wichtige Gesprächspartner, 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 sowie bei Ausbruchuntersuchungen und infektionsepidemiologischen Studien (Beispiele sind bei den einzelnen NRZ und Konsiliarlaboratorien aufgeführt).

Im Folgenden wird das Leistungsspektrum der 15 NRZ in einer kurzen Zusammenfassung dargestellt. Das Verzeichnis der NRZ und Konsiliarlaboratorien mit dem ausführlichen Leistungsangebot ist im Internet veröffentlicht und kann unter <http://www.rki.de> >Infektionsschutz > Nationale Referenzzentren, Konsiliarlaboratorien abgerufen werden.

NRZ für Borrelien

Neben dem Beratungsangebot zu Fragen der klinischen und mikrobiologischen Diagnostik (Erregernachweis und Serodiagnostik) ist das NRZ für Borrelien an Kulturisolaten, insbesondere aus Liquorproben von Neuroborreliose-Patienten interessiert, um das mögliche Auftauchen neuer Osp-Typen rechtzeitig zu erkennen. Weiterhin erfolgt eine Speziesdiagnose von *B. burgdorferi-s.l.*-Isolaten mittels Pulsfeld-Gel-Elektrophorese und 5S-23S Intergenic Spacer PCR (Polymerase-Kettenreaktion) sowie eine Subtypisierung mittels *ospA*-PCR und *OspA*-Serotypisierung. In speziellen Fällen können ein Antikörpernachweis mittels ELISA, Immunfluoreszenztest, Immunblot sowie eine Liquor/Serum-Index-Bestimmung erfolgen. Des Weiteren kann ein Erregernachweis mittels kulturellem Nachweis und PCR aus Liquor cerebrospinalis, Gelenkpunktat und Biopsiematerial durchgeführt werden. Im NRZ ist eine umfangreiche Stammsammlung der verschiedenen Spezies von *B. burgdorferi* vorhanden. Im Rahmen der Standardisierung diagnostischer Verfahren unterstützt das NRZ das Institut für Standardisierung und Dokumentation

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2005 · 48:998–1004

DOI 10.1007/s00103-005-1114-6

© Springer Medizin Verlag 2005

G. Laude · A. Ammon

Die Nationalen Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien. Bedeutung und Aufgaben

Zusammenfassung

Das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherheit fördert in Deutschland seit 1995 Nationale Referenzzentren (NRZ) zur Laborüberwachung wichtiger Infektionserreger und Syndrome. Ihre Auswahl erfolgt in Abhängigkeit von der epidemiologischen Relevanz der Erreger oder Syndrome, deren Spezialdiagnostik, Resistenzprobleme und den Maßnahmen des Infektionsschutzes. Gegenwärtig existieren 15 NRZ, die jeweils für eine Dauer von 3 Jahren berufen werden. Die derzeitige Berufungsperiode erstreckt sich auf den Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2007. Zum Ende der Berufungsphase findet eine Evaluation der NRZ durch ein ausgewähltes Fachgremium statt. Die Bewertung der Arbeit orientiert sich am Aufgabenkatalog für NRZ. Um für ein möglichst breites

Spektrum von Krankheitserregern fachliche Kompetenz bereitzustellen, wurden zusätzlich zu den NRZ insgesamt 50 Konsiliarlaboratorien zu weiteren gesundheitsrelevanten Infektionserregern und erregerbedingten klinischen Syndromen mit besonderer infektionsepidemiologischer Bedeutung benannt. Sie ergänzen das bestehende Netz von NRZ in sinnvoller Weise. Im Vordergrund ihrer Arbeit steht das Beratungsangebot, insbesondere bei über die Routine hinausgehenden diagnostischen Fragestellungen. Die NRZ und Konsiliarlaboratorien stellen im Rahmen des Infektionsschutzes wichtige Bausteine dar.

Schlüsselwörter

Nationale Referenzzentren · Konsiliarlaboratorien · Aufgabenkatalog

The National Reference Centres and Reference Laboratories. Importance and tasks

Abstract

Since 1995, the German Federal Ministry for Health and Social Security funds National Reference Centres (NRC) for the laboratory surveillance of important pathogens and syndromes. Which pathogens or syndromes are selected to be covered by a NRC depends on their epidemiological relevance, the special diagnostic tools, problems with antimicrobial resistance and necessary infection control measures. Currently, there are 15 NRC, which are appointed for a period of 3 years (currently from January 2005 through December 2007). Towards the end of their appointment all NRC are evaluated by a group of specialists. The assessment of their achievements is guided by a cata-

logue of tasks for the NRC. In addition to the NRC, a total of 50 laboratories are appointed which provide specialist expertise for additional pathogens in order to have a broad range of pathogens for which specialist laboratories are available. Their predominant task is to give advice and support for special diagnostic problems. Both NRC and the specialist laboratories are important parts of the network for infectious disease epidemiology.

Keywords

National Reference Centres · Catalogue of tasks

im Medizinischen Laboratorium e.V. (IN-STDAND) bei Ringversuchen (Serodiagnostik, PCR). Es werden epidemiologische Untersuchungen z. B. zur Seroepidemiologie und Zeckendurchseuchung durchgeführt, auch im Hinblick auf Koinfektionen mit Ehrlichien. So wurden z. B. in Zusammenarbeit mit dem RKI in einer in Brandenburg durchgeführten Fall-Kontroll-Studie Risikofaktoren für die Lyme-Borreliose ermittelt [3].

NRZ für *Helicobacter pylori*

Das NRZ führt Beratungen zur Diagnostik und Therapie von *Helicobacter-pylori*-Infektionen durch. Es erfolgen molekular-genetische Untersuchungen zum Nachweis von *H. pylori*-DNA und resistenzspezifischen Mutationen in Magenbiopsien oder Kulturmaterial, aus denen eine Erregerisolierung bzw. eine Subkultur nicht gelingt. Weiterhin werden Anzuchten von *H. pylori* aus klinischem Material und Antibiotika-Resistenzbestimmungen durchgeführt. Es erfolgt der Nachweis von *H. pylori*-Antikörpern in Patientenseren. Bei epidemiologischen Fragestellungen finden Typisierungen und Untersuchungen auf Virulenzfaktoren (*cagA*-, *vacA*-Genotypen, *cag*-Pathogenitätsinsel) statt, auch durch PCR-Analyse und Sequenzierung intergenischer Regionen von *vacA*-, *cagA*-, *pfr*-, *fur*-, *tgt*- und *aroB*-Genen. Weiterhin wird eine Typisierung durch Sequenzanalyse der DNA der Einzelgene *vacA*, *pfr*, *cagA*, *ribA* und *aroB* durchgeführt. Das NRZ führt eine Stammsammlung molekular-genetisch typisierter Isolate mit bekannter Antibiotika-Empfindlichkeit und definiertem klinischen Hintergrund (Duodenalulcus, Magenulkus, Gastritis). Weiterhin erfolgt die Durchführung eines Sentinels zur Antibiotikaresistenz (ResiNet).

NRZ für Meningokokken

Das NRZ für Meningokokken nimmt Beratungen zur Diagnostik und Resistenzbestimmung von *Neisseria meningitidis* sowie auch zu Fragen des Fallmanagements und zu epidemiologischen Untersuchungen von gehäuft auftretenden Meningokokkenerkrankungen wahr. Es führt die serologische Typisierung von Meningokokkenstämmen durch Bestimmung der

Serogruppe durch. Routinemäßig erfolgen am NRZ molekularbiologische Typisierungen mittels einer PorA- und Fe-tA-Sequenzierung, die es ermöglicht, zeitliche und räumliche Häufungen zeitnah zu erkennen. Bei ausgewählten Stämmen wird zusätzlich die MLST (Multi-Locus-Sequenz-Typisierung) durchgeführt. Insbesondere bei Ausbrüchen ist die schnelle Typisierung von Meningokokkenisolaten zur Entscheidung über eine eventuelle Impfindikation wichtig. So ergab z. B. eine Untersuchung von Isolaten bei einer Häufung von invasiven Meningokokkenerkrankungen in Bayern, dass diese Infektionen durch einen identischen Stamm der Serogruppe C verursacht worden waren. Damit war es möglich, Impfkationen bei den entsprechenden Zielgruppen durchzuführen [4].

Zudem erfolgen im NRZ Empfindlichkeitstestungen der übersandten Isolate auf ausgewählte Antibiotika mittels E-test- und *penA*-Sequenzierung. Es werden PCR und DNA-Sequenzierungen zum Nachweis, zur Serogruppenbestimmung und zur Feintypisierung von *N. meningitidis* bei kulturnegativen Verdachtsfällen durchgeführt.

NRZ für Mykobakterien

Neben der Beratung zur Diagnostik und Therapie sowie zu Fragen der Pathogenität und Erregereigenschaften eingesandter Stämme führt das NRZ eine differenzierte Beratung bei resistenten Stämmen und bei ubiquitären Mykobakterien durch. Es erfolgt der kulturelle Nachweis von Mykobakterien und bei speziellen klinischen Indikationen auch der Nachweis mittels Nukleinsäureamplifikationstechniken. Da auch in Deutschland resistente *M. tuberculosis*-Stämme isoliert werden, muss von jedem Erstisolat eine Empfindlichkeitsbestimmung durchgeführt werden. Neben der Differenzierung der Mykobakterien werden alle atypischen Mykobakterien hauptsächlich mit molekularbiologischen Methoden (DNA-Sequenzierung) identifiziert. Alle resistenten *M. tuberculosis*-Stämme werden mit Fingerprint-Methoden untersucht, um eventuelle Infektionsketten aufzudecken. Außerdem werden diese Methoden zur Aufdeckung eventueller Laborkontaminationen eingesetzt.

NRZ für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger

Am NRZ werden Beratungen zu Fragen der Diagnostik, der Virulenz, der Epidemiologie und der Antibiotikaresistenz von ausgewählten Erregern [Salmonellen, Shigatoxin produzierende *E. coli* (STEC), *Campylobacter spp.*, humanpathogene Vibrionen, *Listeria monocytogenes*, andere enteritische Enterobacteriaceen] durchgeführt. Das NRZ führt eine biochemische Diagnostik (Taxonomie) für die angeführten Erregergruppen durch. Weiterhin erfolgen Subdifferenzierungen (Serotypie, Lysotypie, Genotypie wie Pulsfeld-Gel-Elektrophorese – PFGE, Ribotypisierung) sowie Pathovarbestimmungen (Virulenzmuster-Analyse). Bei zahlreichen Ausbrüchen von Salmonellen (aber auch bei STEC, Shigellen) ermöglichen Typisierungen – wie z. B. Lysotypie und PFGE – eine zielgenauere epidemiologische Untersuchung. Auch bei Risikofaktorstudien besteht eine Zusammenarbeit mit der Abteilung für Infektionsepidemiologie am RKI [5, 6, 7]. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit des NRZ ist die Bestimmung der Antibiotikaresistenz für die genannten Erreger.

NRZ für Staphylokokken

Das NRZ führt Beratungen zur Diagnostik, zur epidemiologischen Analyse, zur pathogenetischen Relevanz eingesandter Isolate und zu Ergebnissen von Resistenzbestimmungen durch. In Verbindung mit Ergebnissen der Typisierung erfolgen auch Beratungen zur Prävention von Staphylokokken-Infektionen. Wesentliche Aufgaben bestehen weiterhin in der Typisierung der eingesandten *S. aureus*-Stämme mittels Übersichtstypisierung (Lysotypie, *spa*-Sequenztypisierung), der die Bestimmung von Fragmentmustern der genomischen DNS (Pulsfeld-Gel-Elektrophorese) bzw. Multi-Locus-Sequenz-Typisierung (MLST) für ausgewählte Stämme folgen. Außerdem werden Infektketten analysiert, und es wird die Zuordnung klinisch-epidemiologisch wichtiger Stämme zu bekannten Epidemiestämmen und zu klonalen Gruppen von *S. aureus* mit besonderer ätiologischer Bedeutung [z. B. im Zusammenhang mit Toxic-Shock-Syndrom,

mit tief gehenden Haut-Weichteil-Infektionen, mit Dermatitis exfoliativa (Synonyme: Ritter von Rittershain; Staphylococcal Scalded Skin Syndrome)] mittels computergestützter Analysen der molekularen Typisierung vorgenommen. Jüngstes Beispiel hierfür ist die Aufklärung eines Ausbruchs durch lukS-lukF-positive *S. aureus* [8, 9]. In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Infektionsepidemiologie am RKI wurden auch Untersuchungen zur MRSA-Prävalenz bei Bewohnern von Alten- und Pflegeheimen durchgeführt [10]. Weiterhin bietet das NRZ den Nachweis wichtiger Pathogenitätsdeterminanten und von Resistenzgenen mittels PCR bei begründeter klinischer Fragestellung an. Es erfolgt der Nachweis des Enterotoxin-Bildungsvermögens (Phänotyp und PCR für seb-Gene) bei Lebensmittelvergiftungen durch *S. aureus*.

NRZ für Streptokokken

Das NRZ berät zu Fragen der Diagnostik und Therapie von Streptokokkenkrankungen, zur Differenzierung von Streptokokken und verwandter Arten katalasenegativer, grampositiver Kokken sowie zu deren Antibiotikaresistenzbestimmungen. Es erfolgen Beratungen zur Durchführung epidemiologischer Untersuchungen bei gehäuft auftretenden Streptokokkenkrankungen. Bei Streptokokkenisolaten, die mit Standardmethoden nicht bestimmbar sind bzw. eine ungewöhnliche Antibiotikaresistenz aufweisen, wird eine Identifizierung und Resistenzbestimmung vorgenommen. Außerdem werden Typisierungen von Streptokokkenisolaten (insbesondere *Streptococcus pyogenes*) bei Verdacht auf Gruppenerkrankungen mittels konventioneller (u. a. serologische T-Antigen-Typisierung) und molekularbiologischer Methoden (*emm*-Gen-Sequenzierung, Pulsfeld-Gel-Elektrophorese, Vir-Regulon-PCR u. a.) durchgeführt. Es erfolgen molekularbiologische Typisierungen mittels MLST bei ausgewählten Isolaten, insbesondere zur Abklärung epidemiologischer Zusammenhänge. Der Nachweis von Virulenzfaktoren bzw. deren Genen wird bei ausgewählten *S. pyogenes*-Isolaten bei systemischen Infektionen durchgeführt. Weiterhin erfolgt die Bestimmung von Pneumokokkenantikörpern gegen ein-

zelne Serotypen und kumulativ gegen die Serotypen der 23-valenten Vakzine.

NRZ für systemische Mykosen

Das NRZ führt Beratungen zur Diagnostik und Therapie systemischer Mykosen, insbesondere zur Aspergillose, Candidose und Zygomycose, durch. Es bietet eine mykologische Spezialdiagnostik, z. B. Pilz-PCR, sowie eine spezielle Diagnostik opportunistischer Pilzkrankungen mit molekular- oder immunbiologischen Methoden an. Bei besonderen Fragestellungen erfolgt die Identifizierung und Resistenzbestimmung von Candida- und Aspergillusisolaten sowie die Typisierung von Pilzisolaten. Das NRZ besitzt eine Stammsammlung von Pilzisolaten mit besonderen Virulenz- und Resistenzeigenschaften (insbesondere Pilzisolat aus primär sterilen Materialien). Das NRZ arbeitet an der Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren sowie an der Erforschung von Pathogenese-Mechanismen bei systemischen Mykosen unter besonderer Berücksichtigung zukünftiger diagnostischer und therapeutischer Ansätze. Gegenwärtig erfolgt der Aufbau eines Netzwerkes (MykoLabNet-D) zur epidemiologischen Untersuchung systemischer Mykosen (insbesondere Fungämien) in Deutschland.

NRZ für Hepatitis-C-Viren

Das NRZ führt Beratungen zur Diagnostik, zur Epidemiologie und Infektionsprävention von HCV-Infektionen durch. Weiterhin erfolgen Beratungen von Laboratorien zur Auswahl und zum Einsatz diagnostischer Methoden sowie zu Fragen der Qualitätssicherung (z. B. für die qualitative und quantitative Bestimmung von HCV-RNA). Bei HCV-Isolaten, die mit den zurzeit üblichen Methoden der HCV-Genotypisierung nicht eingeordnet werden können oder die keine übliche Immunantwort zeigen, findet eine nähere Charakterisierung statt. Spezielle diagnostische Aufgaben werden bei der Bestimmung von Infektionsquellen (Ausbrüche, Look-Back-Verfahren) durch Sequenzvergleiche der Isolate bei Hämodialyse- oder Hämophiliepatienten, Drogengebrauchern, Mutter-Kind-Übertragungen, intrafamiliären Übertragungen so-

wie nosokomialen Infektionen übernommen. Es erfolgt die Abgabe von Referenzvirusstämmen (Typen und Subtypen, die in Europa prävalent sind) zur Evaluation von Verfahren zur HCV-Quantifizierung und von Typisierungsmethoden auf molekularbiologischer Basis.

NRZ für Influenza

Das Beratungsangebot dieses NRZ umfasst Fragen der Diagnostik, der Immunität, der Prophylaxe und Therapie, die Bewertung der epidemischen Potenz von Varianten sowie die Einschätzung der epidemiologischen Situation. Weiterhin erfolgen Beratungen virologischer Laboratorien zur Diagnostik von Influenzavirusinfektionen, insbesondere zur Anzüchtung von Influenzaviren. Es werden Feintypisierungen von angezüchteten Influenzavirusstämmen nach Subtypen und Varianten mithilfe eines Panels spezifischer Immunsereen durchgeführt. Außerdem erfolgen molekulare Charakterisierungen der Oberflächengene Hämagglutinin und Neuraminidase (Sequenzanalyse). Das NRZ führt den Genomnachweis (PCR) und die Virusanzucht bei Influenzaverdachtsfällen im Rahmen der bundesweiten Influenzasurveillance durch und bietet Unterstützung bei der Aufklärung von Ausbrüchen an. So wurde im Rahmen einer Kohortenstudie ein Influenzaausbruch in einem Seniorenheim in Brandenburg untersucht [11]. Das NRZ ist auch auf die Durchführung einer Diagnostik der aviären Influenza vorbereitet.

NRZ für Masern, Mumps, Röteln

Das NRZ berät Laboratorien, klinisch tätige Ärzte und den öffentlichen Gesundheitsdienst zur Diagnostik akuter Infektionen mit Masern-, Mumps-, Rötelnviren, insbesondere in speziellen Fällen, wie bei atypischen, subklinischen und komplizierten Verläufen. Weiterhin werden Beratungen zu Fragen der Immunität gegenüber Masern, Mumps, Röteln als auch zu entsprechenden Impfungen, zu Impfkomplicationen oder zum Impfversagen durchgeführt. Der direkte und indirekte Nachweis der Viren erfolgt mittels klassischer und molekularbiologischer Methoden. Das NRZ bietet Unterstützung bei der laboria-

gnostischen Abklärung von Ausbrüchen und Infektketten sowie bei fraglichen Masern-, Mumps-, Rötelerkrankungen (besonders bei Geimpften und Schwangeren) an [12, 13]. Es führt die genotypische Differenzierung von Wild- und Impfviren durch.

NRZ für Poliomyelitis und Enteroviren

Das NRZ führt Beratungen zur Diagnostik und Immunität durch. Es erfolgen Untersuchungen zur Feststellung der individuellen Immunität gegen Poliomyelitis bei bestehender Indikation sowie die Anzucht und Typisierung von Poliomyelitis- und anderen Enteroviren. Weitere Aufgaben des NRZ sind intratypische Differenzierungen von Poliovirusisolaten (d. h. Unterscheidung zwischen Impf- und Wildviren) bei Poliomyelitisverdachtsfällen durch den Einsatz virologischer und molekularer Methoden. Es erfolgen molekularbiologische Feincharakterisierungen von Enterovirusisolaten (Sequenzierungen), z. B. im Rahmen der Aufklärung von Ausbrüchen.

NRZ für Retroviren

Das NRZ berät zur Diagnostik und Epidemiologie von Immundefizienzviren und T-Zell-Leukämieviren sowie zu Fragen der AIDS-Pathogenese und Therapie. Es führt eine serologische Diagnostik für humane Immundefizienzviren (HIV-1/2) und humane T-Zell-Leukämieviren (HTLV-1/2) durch. Im Rahmen von Verlaufsbeobachtungen, Therapiekontrollen und Resistenzentwicklungen werden quantitative Bestimmungen der Viruslast, genotypische und phänotypische Resistenztestungen, Subtypisierungen und Isolierungen von HIV und HTLV durchgeführt. Bei epidemiologischen Fragestellungen und zur Aufklärung von Infektketten erfolgen Erregernachweise und Typisierungen. Das NRZ führt diagnostische Untersuchungen von Neugeborenen infizierter Mütter durch. Es besitzt eine Stammsammlung von Isolaten, die sowohl gut charakterisierte Laborstämme von HIV-1 sowie NL4-3 und transformierte Zelllinien von HTLV als auch Isolate aus Patientenmaterial (z. B. HIV-1 non-B Subtypen) um-

Übersicht 2

Aufgaben der Konsiliarlaboratorien
Beratungstätigkeit (z. B. ÖGD, Laboratorien, niedergelassene Ärzte, Kliniken und Forschungsinstitute),
Durchführung von Arbeiten im Rahmen der Qualitätssicherung (Teilnahme an Studien und Ringversuchen, z. B. in Zusammenarbeit mit INSTAND, WHO, EU, Fachgesellschaften, Weiterbildung),
Weiter- oder Neuentwicklung diagnostischer Verfahren für einzelne Erreger,
Mitwirkung und Beratung des Robert Koch-Instituts bei der Erarbeitung wissenschaftlicher Materialien (z. B. Ratgeber Infektionskrankheiten),
Mitwirkung bei der Bewertung der epidemiologischen Situation spezieller Erreger.

fasst, die externen Laboratorien auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden. Darüber hinaus ist eine umfangreiche Sammlung von Plasmiden vorhanden.

NRZ für tropische Infektionserreger

Das NRZ führt Beratungen für diagnostische Laboratorien und klinisch tätige Ärzte zu Fragen und Möglichkeiten der tropenmedizinischen mikrobiologischen Diagnostik (Anzuchtverfahren, Wertigkeit serologischer und molekulargenetischer Methoden, Materialtransport) durch. Es wird ein breites Spektrum tropischer und seltener Erreger abgedeckt. Einige Beispiele:

- Protozoen: Plasmodium, Leishmania, Trypanosoma, Entamoeba etc.,
- Helminthen: Schistosoma, Fasciola, Paragonimus, Filarien, Strongyloides etc.,
- Bakterien: *M. leprae*, *M. ulcerans*, *F. tularensis*, *Orientia tsutsugamushi*, *Rickettsia spp.*,
- Viren: Filoviren, Flaviviren, Togaviren, Bunyaviren, Arenaviren, Affenpocken etc.,
- tropische Pilze, Cryptosporidium, Mikrosporidien, familiäre Fiebersyndrome (z. B. Mittelmeerfieber).

Das NRZ führt serologische Erregernachweise für Parasiten, Bakterien, Viren und Pilze durch. Des Weiteren erfolgen direkte Erregernachweise durch parasitologische, virologische, molekulargenetische (PCR) Methoden. Charakterisierte Stämme und Patientenisolat der o. a. Protozoen und Viren werden für Ringversuche oder für die Auswertung diagnostischer Verfahren an andere Laboratorien abgegeben. Für den

Fall eines Verdachts auf eine Infektion mit hämorrhagischen Fiebertoren besteht ein diagnostischer Notdienst (Tel. Nr.: 040 42818-0). Ein Ergebnis der Differenzialdiagnostik ist innerhalb von 6 Stunden nach Eintreffen der Probe zu erwarten.

NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen

Wesentliche Aufgaben des NRZ bestehen in der Beratung, Schulung, Fort- und Weiterbildung zur Surveillance nosokomialer Infektionen sowie zur Interpretation der Surveillancedaten. Es wird Unterstützung bei der Aufklärung von Ausbrüchen geleistet. Im Rahmen des Ausbaus, der Optimierung und Pflege der Referenzdatenbank für nosokomiale Infektionen (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System – KISS) wurden nachfolgend aufgeführte Module etabliert:

- OP-KISS (für Operationen),
- ITS-KISS (für Intensivstationen) einschließlich MRE-KISS,
- NEO-KISS (für neonatologische Intensivstationen),
- ONKO-KISS (für Patienten mit Blutstammzelltransplantationen),
- AMBU-KISS (für ambulante Operationen),
- DEVICE-KISS (für Normalpflegestationen) einschließlich MRE-KISS,
- MRSA-KISS (für Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*).

Inzwischen beteiligen sich mehr als 300 deutsche Krankenhäuser auf freiwilliger Basis an einem oder mehreren KISS-Modulen, um eine Reduktion der nosokomialen Infektionen zu erreichen oder

ein vorhandenes günstiges Niveau zu bewahren [14].

Konsiliarlaboratorien

Um für ein möglichst breites Spektrum von Krankheitserregern fachliche Kompetenz bereitzustellen, werden zusätzlich zu den NRZ Konsiliarlaboratorien zu weiteren gesundheitsrelevanten Infektionserregern und erregurbedingten klinischen Syndromen mit besonderer infektionsepidemiologischer Bedeutung ernannt. Die Entscheidung über die Etablierung eines Konsiliarlaboratoriums trifft das RKI in Abstimmung mit den entsprechenden medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften sowie Vertretern des BMGS und der Kommission Infektionsepidemiologie. Die Ernennung zum Konsiliarlaboratorium erfolgt durch den Präsidenten des RKI für einen Zeitraum von 3 Jahren. Gegenwärtig gibt es 50 Konsiliarlaboratorien. Im Gegensatz zu den NRZ, die vom BMGS finanziell gefördert werden, leisten die Konsiliarlaboratorien ihr Beratungsangebot ohne finanzielle Unterstützung. Die Konsiliarlaboratorien ergänzen das bestehende Netz der NRZ und der Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie der einschlägigen Universitätsinstitute in spezifischer Weise. Das Beratungsangebot steht hier im Vordergrund. Es sollte insbesondere dann in Anspruch genommen werden, wenn über die Routine hinausgehende Fragen beantwortet werden müssen. Zusätzlich werden diagnostische Leistungen angeboten. Als Konsiliarlaboratorium kommt ein Labor infrage, das alle oder eine bestimmte Auswahl von Aufgaben erfüllt (■ Übersicht 2).

Auch bei der Aufklärung von Ausbrüchen spielen die Konsiliarlaboratorien eine bedeutende Rolle, so z. B. bei Ausbrüchen durch Noroviren [15, 16]. Auch nehmen Erkrankungen durch Shigatoxin produzierende *E. coli* (STEC) zu. Wegen der gefürchteten Komplikation eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) wurde die Etablierung eines entsprechenden Konsiliarlaboratoriums für erforderlich gehalten [17]. Ebenso sind Ausbrüche durch Legionellen von Bedeutung [18]. Weiterhin sind in Deutschland in den letzten Jahren zunehmend mehr Menschen an Q-Fieber erkrankt [19]. Hier hat das Konsiliarla-

Tabelle 1

Übersicht über gesundheitsrelevante Infektionserreger und klinische Syndrome, für die es Konsiliarlaboratorien gibt	
Bakterien	Viren
<ul style="list-style-type: none"> • Aktinomyzeten • Anaerobe Bakterien • Bartonellen • Bordetella pertussis • Chlamydien • Clostridium difficile • Coxiella burnetii • Diphtherie • Ehrlichia • Hämolytisch-urämisches Syndrom • Haemophilus influenzae • Klebsiellen • Legionellen • Listerien • Mukoviszidose-Bakteriologie • Mykoplasmen • Treponema (Diagnostik/Therapie) • Treponema (Erreger-Differenzierung) • Tularämie • Whipple-Bakterium • Yersinia pestis 	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoviren • Alpha- und Flaviviren (außer Dengue-Viren) • CMV • EBV, HHV 6, 7, 8 • Filoviren • Hantaviren • HAV und HEV • HBV und HDV• HSV und VZV • Noroviren • Parvoviren • Polyomaviren • Poxviren • Rotaviren • Respiratorische Syncytialviren (RSV), Parainfluenzaviren, Metapneumoviren • Tollwut
Parasiten und Pilze	Elektronenmikroskopische Erregerdiagnostik
<ul style="list-style-type: none"> • Aspergillus • Cryptococcus neoformans, Pseudallescheria boydii/Scedosporium sp. und Erreger außereuropäischer Systemmykosen • Dermatophyten • Echinokokken • Toxoplasma 	<ul style="list-style-type: none"> • Elektronenmikroskopische Erregerdiagnostik (EM-Schnelldiagnostik) • Elektronenmikroskopische Diagnostik viraler Erreger gastrointestinaler Infektionen
Syndrome	
<ul style="list-style-type: none"> • Kongenitale Virusinfektionen • Gastrointestinale Infektionen (bakteriell) • Respiratorische Infektionen (viral) • Spongiforme Enzephalopathie (Pathologie und Genetik) • Spongiforme Enzephalopathie (klinische Diagnostik und Epidemiologie) • ZNS-Infektionen (viral) 	

boratorium für *Coxiella burnetii* in Zusammenarbeit mit dem RKI und örtlichen Gesundheitsbehörden wesentlich zur Aufklärung von Ausbrüchen beigetragen und bei der Erarbeitung von Empfehlungen mitgewirkt [20]. Auch bei den kürzlich aufgetretenen Tollwuterkrankungen nach Organtransplantation haben das Konsiliarlaboratorium für Tollwut sowie das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin maßgeblich an der labor diagnostischen Klärung der Fälle mitgewirkt. Die vom RKI er-

arbeiteten Impfpfehlungen für Kontaktpersonen wurden mit dem Konsiliarlaboratorium abgestimmt [21]. Eine Übersicht über die Erreger, für die gegenwärtig Konsiliarlaboratorien etabliert sind, gibt ■ Tabelle 1. Das detaillierte Leistungsspektrum ist im Internet unter <http://www.rki.de> >Infektionsschutz> Nationale Referenzzentren, Konsiliarlaboratorien abrufbar.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass die NRZ und Konsiliarlaboratorien wichtige Ansprechpartner für das RKI

und den öffentlichen Gesundheitsdienst geworden sind. Eine noch bessere Verzahnung mit der Abteilung für Infektionsbiologie am RKI kann diese Wirkung noch erhöhen. Ein wichtiger Schritt zur Erhöhung des Bekanntheitsgrades dieses Netzwerkes wurde gemacht, als für die NRZ und Konsiliarlaboratorien im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) eine eigene Sitzung etabliert und innerhalb der DGHM auch eine Ständige Arbeitsgemeinschaft der NRZ und Konsiliarlaboratorien eingerichtet wurde.

Korrespondierender Autor

Dr. G. Laude

Abteilung für Infektionsepidemiologie,
Robert Koch-Institut,
Postfach 650261, 13302 Berlin
E-Mail: laudeg@rki.de

Literatur

- Petersen LR, Ammon A, Hamouda O et al. (2000) Developing national epidemiologic capacity to meet challenges of emerging infections in Germany. *Emerg Infect Dis* 6:576–584
- Petersen LR, Ammon A (1997) Applied infectious disease epidemiology in Germany. *Gesundheitswesen* 59:696–698
- RKI (2001) Risikofaktoren für Lyme-Borreliose: Ergebnisse einer Studie in einem Brandenburger Landkreis. *Epidemiol Bull* 21:147–149
- RKI (2004) Zu einer Häufung von Meningitiden durch Meningokokken der Serogruppe C in Bayern. *Epidemiol Bull* 19:162
- RKI (2004) Risikofaktoren für sporadische STEC-(EHEC-)Erkrankungen. *Epidemiol Bull* 50:434–439
- RKI (2005) Risikofaktoren für sporadische STEC-Erkrankungen: Empfehlungen für die Prävention. *Epidemiol Bull* 1:1–3
- RKI (2004) Shigellose: Gehäuftes Auftreten bei Männern in Berlin im Jahr 2004. *Epidemiol Bull* 8:59–63
- RKI (2005) Ausbruch von Furunkeln durch lukS-lukF-positive *Staphylococcus aureus* in einem Dorf in Brandenburg, 2002–2004. *Epidemiol Bull* 10:79–83
- RKI (2004) Community acquired MRSA weltweit und in Deutschland. *Epidemiol Bull* 5:33–36
- Heudorf U, Bremer V, Heuck D et al. (2002) MRSA-Prävalenz bei Bewohnern von Alten- und Pflegeheimen sowie bei Patienten einer geriatrischen Rehabilitationsklinik. *Hyg Med* 27(1/2):16–19
- RKI (2005) Influenza-Ausbruch in einem Seniorenheim in Brandenburg: Zur Effektivität der Schutzimpfung. *Epidemiol Bull* 12:99–101
- RKI (2001) Aktueller Masernausbruch in Nordfriesland. *Epidemiol Bull* 17:113–115
- RKI (2002) Zu den aktuellen Masern-Ausbrüchen in Deutschland. *Epidemiol Bull* 12:100–101
- Gastmeier P, Daschner F, Rüden H (2005) Surveillance von nosokomialen Infektionen mit dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) lohnt sich. *Krankenhaus* 2:119–122
- RKI (2004) Norovirus-Infektionen: Gehäuftes Vorkommen in der Saison 2004/2005 zu erwarten. *Epidemiol Bull* 50:439–440
- RKI (2004) Erkrankungen durch Noroviren in Deutschland in saisonaler Darstellung von 2001 bis 2004. *Epidemiol Bull* 36:295–302
- RKI (2003) Zur Epidemiologie des EHEC-bedingten Durchfalls in Norddeutschland – Vorstellung von zwei Studien. *Epidemiol Bull* 8:55–59
- RKI (2002) Epidemiologische Daten zur Legionellose in Deutschland 1994 bis 2000. *Epidemiol Bull* 22:182–184
- Hellenbrand W, Breuer T, Petersen L (2001) Changing epidemiology of Q Fever in Germany, 1947–1999. *Emerging Infectious Diseases* 7:789–796
- RKI (2003) Q-Fieber: Hinweis auf mögliche Komplikationen und Folgen. *Epidemiol Bull* 28:216–217
- RKI (2005) Zu Tollwuterkrankungen nach Organtransplantation. *Epidemiol Bull* 7:51–52

Schneller Nachweis von multiresistenten Krankheitserregern

Die Zunahme von multiresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) in den letzten Jahren erfordert insbesondere für Patienten mit bestimmten Risikofaktoren einen systematischen Test auf MRSA bei Aufnahme in ein Krankenhaus, um eine weitere Verbreitung durch geeignete Hygienemaßnahmen zu verhindern.

Wissenschaftler des Robert Koch-Instituts haben nun einen schnellen und spezifischen Nachweis dieser antibiotikaresistenten Bakterien im Krankenhaus entwickelt. Es handelt sich dabei um ein PCR-Verfahren, das in einem Schritt sowohl das Resistenzgen tragende Element als auch die speziesspezifische chromosomale Region nachweist. Bislang mussten das für die Antibiotikaresistenz verantwortliche Gen und der Abschnitt des Chromosoms, durch den *S. aureus* identifiziert wird, getrennt voneinander untersucht werden.

Weitere Informationen: <http://www.rki.de>
> Infektionsschutz > Krankenhaushygiene

**Quelle: Robert Koch-Institut
(www.rki.de)**