

# DIE AUFGABE DES NATIONALEN REFERENZZENTRUMS FÜR ZECKENÜBERTRAGENE KRANKHEITEN



**CNRT**

Centre national de référence  
pour les maladies transmises par les tiques  
Nationales Referenzzentrum  
für zeckenübertragene Krankheiten

## 1. EINFÜHRUNG

### Zeckenübertragene Krankheiten

Die von Zecken übertragenen Krankheiten, bilden ein echtes Gesundheitsproblem in der Schweiz. Die Bevölkerung ist zunehmend von der Lyme Borreliose und der Frühsommermeningitis betroffen. Es werden pro Jahr zwischen 5'000 bis 10'000 Borreliose-Erkrankungen geschätzt. Genauere Zahlen sind typischerweise nicht vorhanden, die Präventionsmöglichkeiten bleiben limitiert und die Diagnostik bleibt komplex.

Das Nationale Referenzzentrum für zeckenübertragene Krankheiten (CNRT) wurde im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit im Jahre 2009 gegründet. Das CNRT unterstützt das BAG in Bezug auf die Überwachung und Prävention der von Zecken übertragenen Krankheiten (im Speziellen Lyme Borreliose und Frühsommermeningitis). Zudem führt es Spezialisten aus unterschiedlichen Disziplinen zusammen um konkrete Massnahmen zu entwickeln zur Kontrolle der Zunahme von Krankheitsfällen.

## **Zeckenübertragene Krankheiten**

- 1. Einführung**
  - a) Zecken**
  - b) Wirte**
  - c) Pathogene**
  - d) Borrelia**
  - e) Krankheit**
  - f) Diagnostik**
  
- 2. Was sind die Aufgaben des Referenzzentrums ?**
  
- 3. Wie sind wir organisiert ?**
  
- 4. Ein paar konkrete Beispiele unserer aktuellen Arbeit**

# 1. EINFÜHRUNG

## a) Zecken

### Lederzecken (Argasidae)

- Argas
- Ornithodoros
- Nothoaspis
- Otobius

### Schildzecken (Ixodidae) (etwa 80 % aller Arten)

#### Ixodes

- Gemeiner Holzbock (*Ixodes ricinus*)
- Hirschzecke (*Ixodes scapularis*)
- Igelzecke (*Ixodes hexagonus*)
- Fuchszecke (*Ixodes canisuga*)
- Taigazecke (*Ixodes persulcatus*)

#### Rhipicephalus

- Braune Hundezecke (*Rhipicephalus sanguineus*)

#### Dermacentor (Buntzecken)

- Schafzecke (*Dermacentor marginatus*)
- Auwaldzecke (*Dermacentor reticulatus*)
- Amerikanische Hundezecke (*Dermacentor variabilis*)

#### Haemaphysalis

- Reliktzecke (*Haemaphysalis concinna*)

#### Hyalomma

#### Amblyomma

- *Amblyomma americanum* (engl. „Lone Star Tick“)

#### Margaropus



***Argas vespertilionis***

<http://www.flickr.com/photos/28088928@N07/2679415433/>



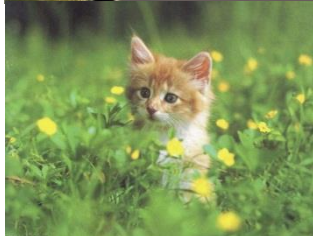
***Rhipicephalus sanguineus***

[http://de.wikipedia.org/wiki/Braune\\_Hundezecke](http://de.wikipedia.org/wiki/Braune_Hundezecke)

# 1. EINFÜHRUNG

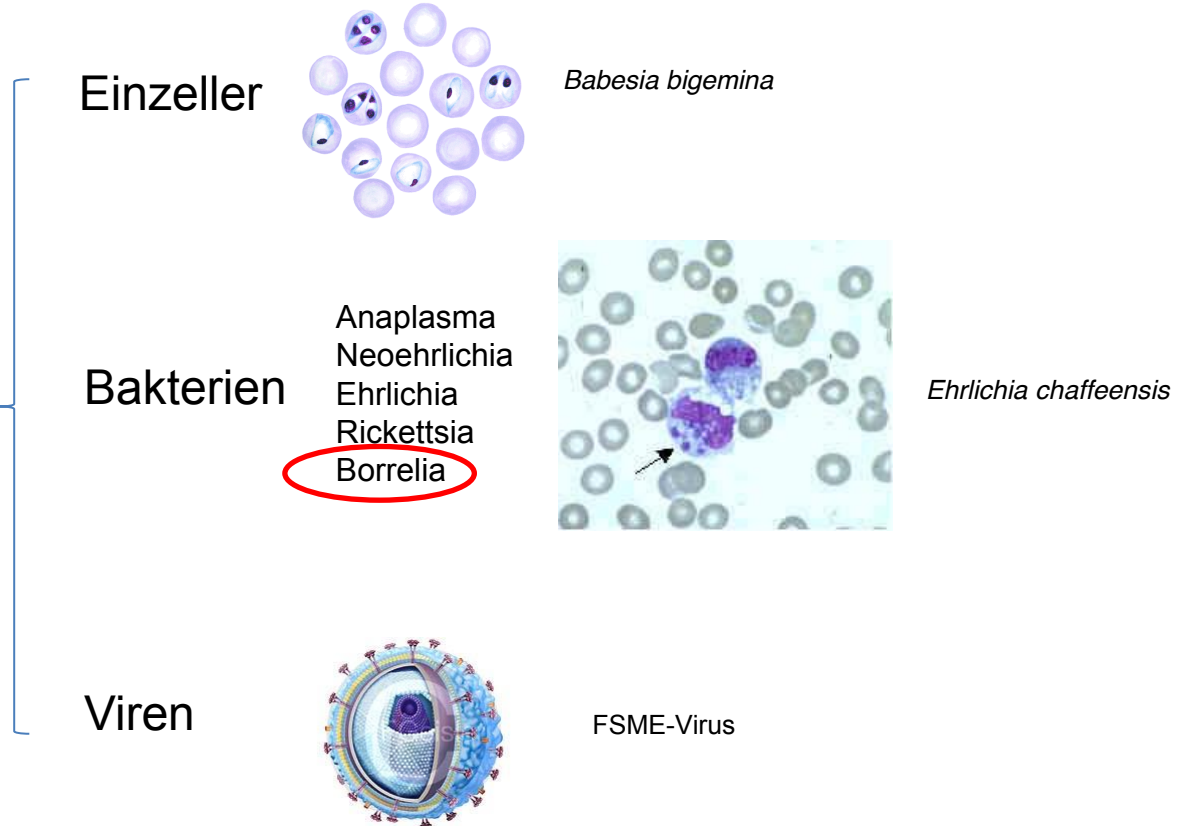
## b) Wirte

*Ixodes ricinus*



# 1. EINFÜHRUNG

## c) Pathogene



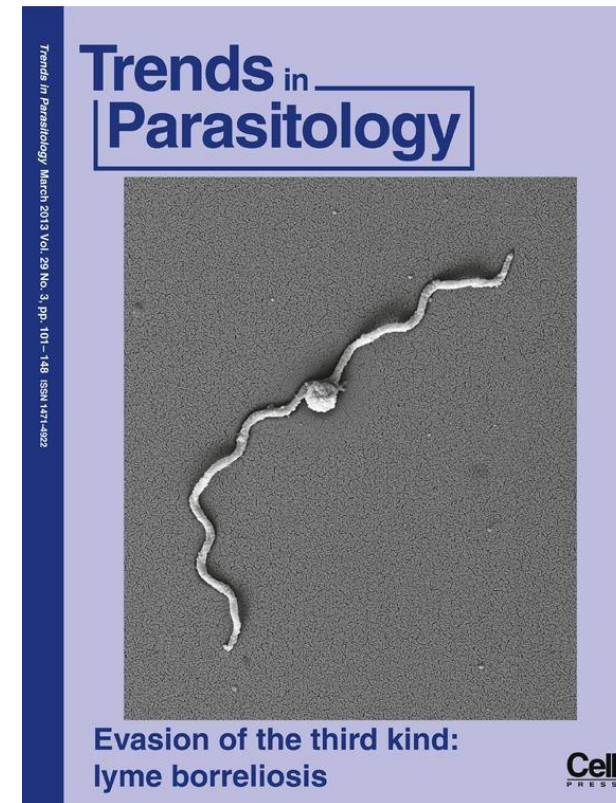
# 1. EINFÜHRUNG

## d) Borrelia

*Ixodes ricinus*



- B. burgdorferi* Johnson et al. 1984
- B. lusitaniae* Johnson et al. 1986
- B. garinii* Baranton et al. 1992
- B. afzelii* Canica et al. 1994
- B. myamotoi* Fukunaga M et al. 1995
- B. valaisiana* Wang et al. 1997
- B. bissettii* Postic 1998
- B. spielmanii* Richter et al. 2006
- B. recurrentis* Bergey et al. 1925
- B. theileri* Bergey et al. 1925
- B. anserina* Bergey et al. 1925
- B. coriaceae* Johnson et al. 1987
- B. duttoni* Bergey et al. 1925
- B. andersoni* Marconi et al 1995
- B. japonica* Kawabata et al 1994
- B. turdae* Fukunaga et al. 1997
- B. tanuki* Fukunaga et al. 1997
- B. sinica* Masuzawa et al. 2001

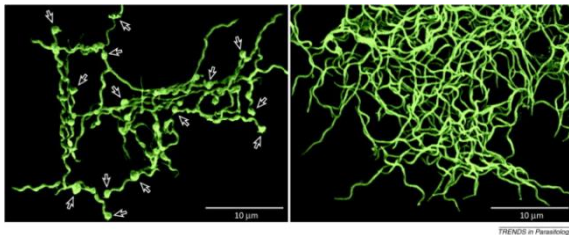


# 1. EINFÜHRUNG

## e) Krankheit Lyme Borreliose

Stadium I (Frühes lokalisiertes Stadium)	Stadium II (Frühes disseminiertes Stadium)	Stadium III (Spätes/chronisches Stadium)
<p><b>Akute lokale Reaktion nach Zeckenstich</b></p> <p><b>Erythema migrans (EM)</b></p> <p>An der Stelle des Zeckenstiches entwickelt sich eine erythematöse Papel oder Makula. Über Tage bis Wochen kommt es zur Ausbildung einer anulären Läsion mit oft zentraler Abheilung, welche sich langsam ausdehnt.</p>	<p><b>Benignes Lymphozytom</b></p> <p><b>Frühe Neuroborreliose</b></p> <p><b>Karditis</b></p> <p><b>Rheumatologische Beschwerden</b></p>	<p><b>Acrodermatitis chronica atrophicans</b></p> <p><b>Chronische Neuroborreliose</b></p> <p><b>Chronische Lyme-Arthritis</b></p>
Zeitraum nach 3 bis 32 Tagen	Zeitraum Wochen bis zwei Jahren	Zeitraum Monate bis viele Jahre

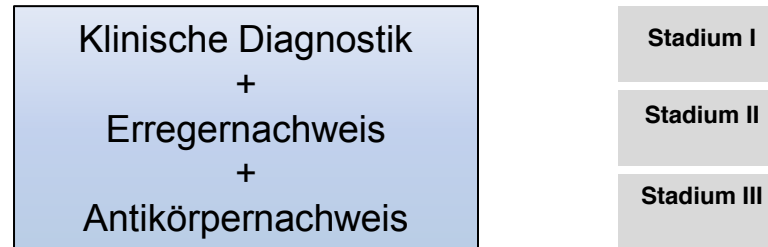
Nach J. Evison et al. Schweizerische Ärztezeitung 2005;86: Nr 42 2375





# 1. EINFÜHRUNG

## f) Diagnostik der Lyme Borreliose

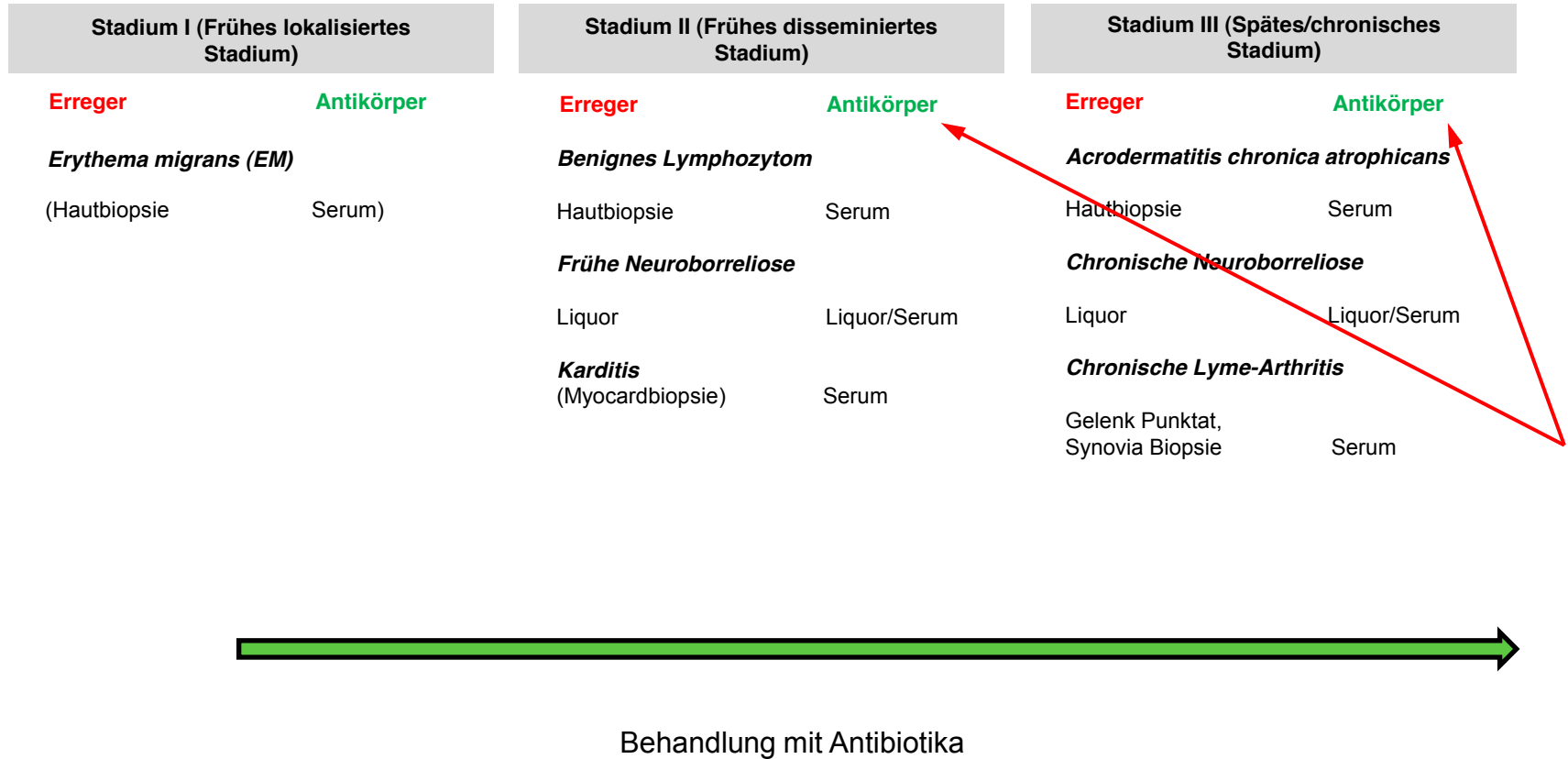


Der Nachweis einer Lyme Borreliose muss unter Umständen auf der Kombination der drei Nachweismethoden in einer logischen Reihenfolge erfolgen:

- a) Klinische Diagnostik allein genügt meistens für Stadium I.
- b) Klinische Diagnostik und Antikörpernachweis wird meistens kombiniert für Stadien II und III eingesetzt.
- c) In speziellen Fällen müssen empfindliche Verfahren, wie die Kultur oder die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) für den Erregernachweis eingesetzt werden, da der direkte mikroskopische Nachweis der Borrelien in Patientenproben ungeeignet ist.

# 1. EINFÜHRUNG

## f) Diagnostik der Lyme Borreliose



# 1. EINFÜHRUNG

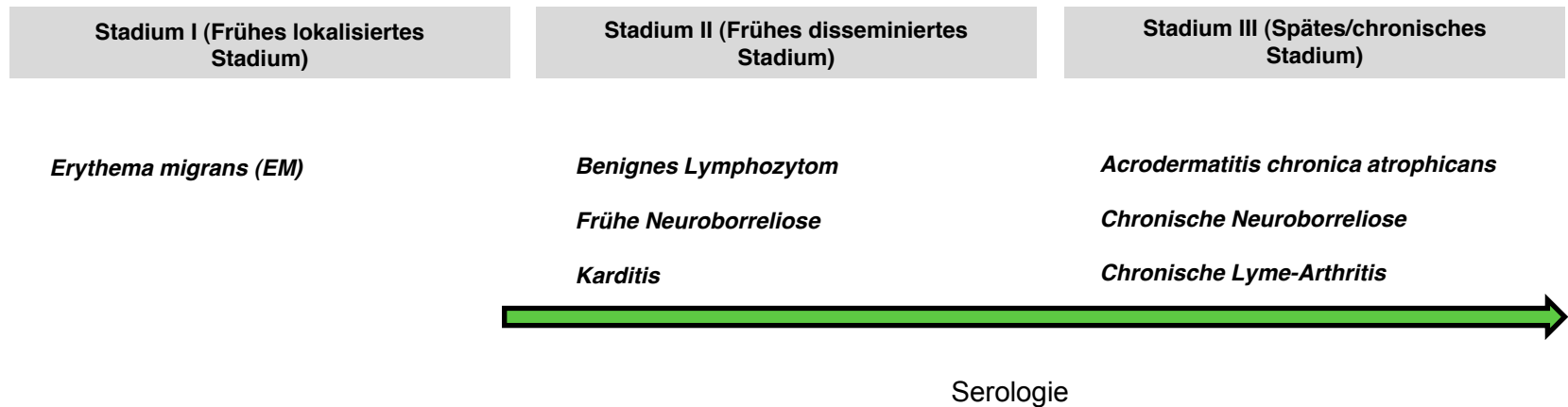
## f) Diagnostik der Lyme Borreliose

### Antikörpernachweis:

Serologische Untersuchungen werden als sogenannte Primär – und Bestätigungs - Diagnostik durchgeführt:

a) Als Primärdiagnostik wird ein ELISA mit **hoher Sensitivität** und **guter Spezifität** empfohlen.

b) Der Immunblot wird nach positivem oder grenzwertigem ELISA zur zusätzlichen Bestätigung verwendet.



## 2. Was sind die Aufgaben des Referenzzentrums ?

Das BAG und das CNRT verfolgen im Bereich der Public Health Mikrobiologie folgende Ziele in Bezug auf zeckenübertragene Krankheiten:

1. Referenzdiagnostik, Primärdiagnostik und Bestätigungsdagnostik
2. Bezugsquelle für Referenzmaterialien
3. Qualitätssicherung und Forschung im Bereich der Testentwicklung
4. Wissenschaftliche Beratung, Vernetzung und Lehre auf internationalem Niveau
5. Überwachung, Frühwarnung und Unterstützung des Massnahmenvollzuges
6. Ausbruchsuntersuchung: Serotypisierung und molekularbiologische Charakterisierung

## 2. Was sind die Aufgaben des Referenzzentrums ?

In Bezug auf die in der Schweiz von Zecken übertragenen Krankheiten Lyme Borreliose und FSME:

1. Angebot einer Referenzdiagnostik

2. Qualitätssicherung und Diagnostikforschung

3. Ueberwachung und Frühwarnung

4. Wissenschaftliche Vernetzung und Beratung

## 2. Was sind die Aufgaben des Referenzzentrums ?

### 1. Angebot einer Referenzdiagnostik

Das CNRT

- a) Kennt und braucht die international anerkannten Standardmethoden der Diagnostik.
- b) Entwickelt und optimiert die Diagnostikmethoden.
- c) Evaluert die Spezifität und Sensitivität dieser Diagnostikmethoden.
- d) Stellt eine Referenzmaterialsammlung zur Verfügung (z.B. charakterisierte Borrelienstämme).
- e) Liefert zu Handen des BAG Informationen zur Diversität der zirkulierenden Pathogene

## 2. Was sind die Aufgaben des Referenzzentrums ?

### 2. Qualitätssicherung und Diagnostikforschung

Das CNRT

- a) Erstellt ein Inventar der in der Schweiz verwendeten Diagnostiktests
- b) Ueberwacht die Qualität der in schweizerischen Labors durchgeführten Diagnostik
- b) Erstellt einen Bericht zum Stand der Qualität der Labordiagnostik mit Empfehlungen zu Händen des BAG
- c) Sucht die Zusammenarbeit mit anderen nationalen Referenzzentren

## 2. Was sind die Aufgaben des Referenzzentrums ?

### 3. Ueberwachung und Frühwarnung

Das CNRT

- a) Erlässt Direktiven zum Probenversand.
- b) Charakterisiert zirkulierende Pathogene in enger Zusammenarbeit mit der Sentinellagruppe.
- c) Steht für Auskünfte und Informationen zur Verfügung.

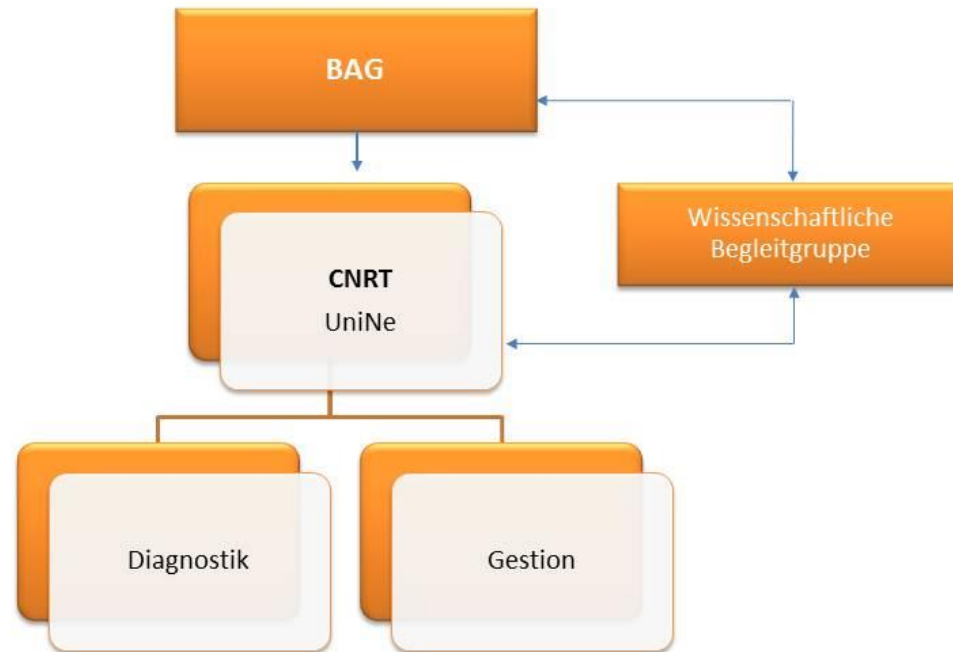
### 4. Wissenschaftliche Vernetzung und Beratung

Das CNRT

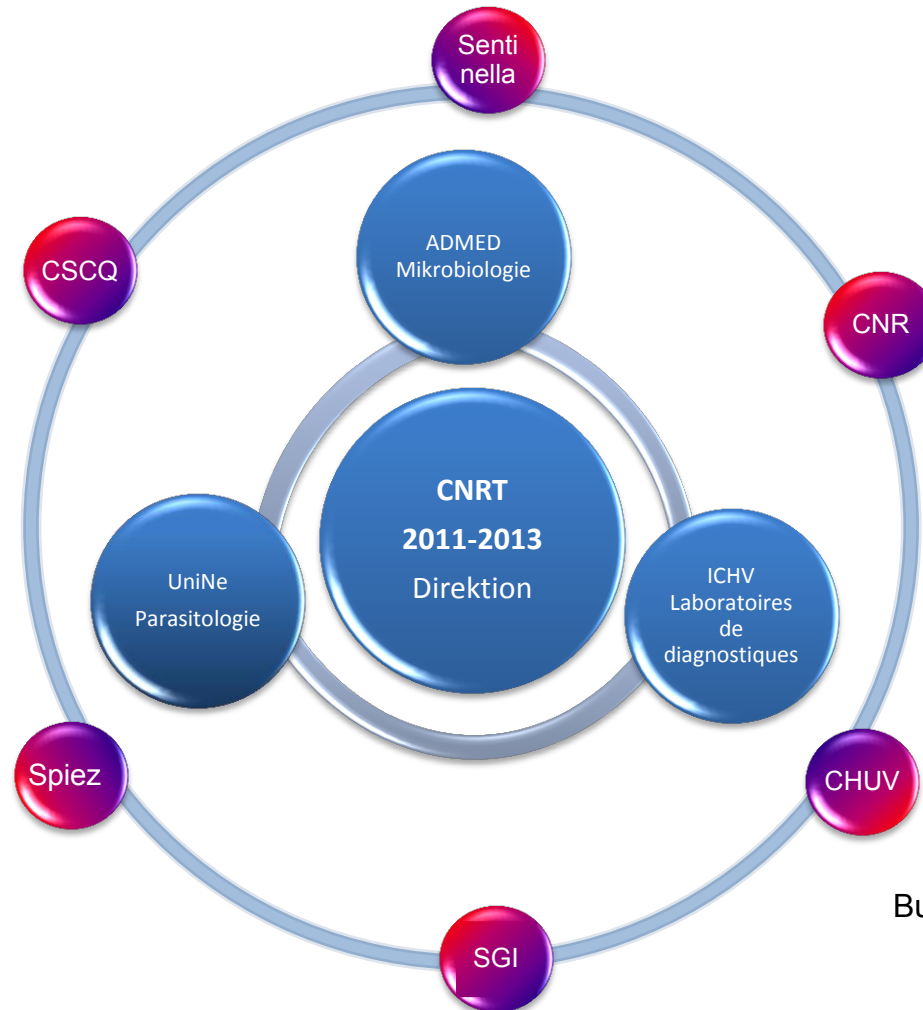
- a) Liefert dem BAG alle relevanten Informationen und erstellt Berichte



### 3. Wie sind wir organisiert ?



### 3. Wie sind wir organisiert ?



Budget: 100'000 Fr pro Jahr

## 4. Ein paar konkrete Beispiele unserer Arbeit in Bezug auf die Lyme Diagnostik

1. Erstellung eines Inventars der in der Schweiz verwendeten Diagnostiktests für Borrelia
2. Ueberwachung der Qualität der in schweizerischen Labors durchgeführten Borreliadiagnostik
3. Evaluierung der Spezifität und Sensitivität der verwendeten Diagnostikmethoden



## 4. Ein paar konkrete Beispiele unserer Arbeit in Bezug auf die Diagnostik

### 1. Erstellung eines Inventars von in der Schweiz verwendeten Lyme Diagnostiktests:

- Versand eines Fragebogens an 74 medizinisch-diagnostisch anerkannte Labors
- 64% der Labors sandten uns das Formular zurück

Primärdiagnostik: 9 Testsysteme

AESKULISA Borrelia G
VIDAS Lyme IgG
Liaison Borrelia IgG (VlsE)
borrelia recomWell
Ridascreen
Enzygnost Lyme Link
Luminex Multimatrix
VIDAS IgG + IgM
C6 Lyme ELISA Kit

Bestätigungsdagnostik: 5 Kits

Euroline WB
Mikrogen recomline
Multimetrix Luminex borrelia
Viramed ViraStripe
Virotech Lineblot



➔ Hohe Komplexität, benötigt weitere Analysen

## 4. Ein paar konkrete Beispiele unserer Arbeit in Bezug auf die Diagnostik

### 2. Ueberwachung der Qualität, der in schweizerischen Labors durchgeführten Borreliose Diagnostik

2010 hat das CNRT Kontakt aufgenommen mit dem Schweizerischen Zentrum für Qualitätskontrolle (CSCQ) um eine Ueberwachung, der in der Schweiz durchgeführten serologischen Diagnostiktest für die Lyme Borreliose durchzuführen.

#### Das CSCQ

Veranstaltung von **Ringversuchen** zur externen Qualitätskontrolle für medizinische Laboratorien.

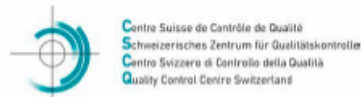
Akkreditierung-Zertifikat ISO 17043



## 4. Ein paar konkrete Beispiele unserer Arbeit in Bezug auf die Diagnostik

### 2. Ueberwachung der Qualität, der in schweizerischen Labors durchgeführten Borreliose Diagnostik

- Um solche Ringversuche durchzuführen, braucht es entsprechende standardisierte Testseren in genügender Menge. Die mit dem CNRT assoziierten Labors ADMED und ICHV stellen klar definierte Seren zur Verfügung.
- Das CSCQ hat dann schweizerische Diagnostiklabors eingeladen an einer solchen Studie teilzunehmen. Etwa 20 Labors erklärten sich bereit, an einer Qualitätskontrolle Lyme teilzunehmen.
- Ein erster Test wurde Ende 2010 durchgeführt. Zu Beginn 2012 nahmen bereits 27 Labors an der Studie teil!



Dieser Kalender ist unverbindlich und kann bei Bedarf ausnahmsweise geändert werden.  
In jedem Bericht werden die Versanddaten der nächsten Ringversuche angegeben.

#### 1 - Hauptprogramme

		Monat												
		01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	
Ringversuche	Versanddaten der Proben 2013													
	Programme	Frequenz	7. Januar	28. Januar	25. Februar	25. März	29. April	27. Mai	24. Juni	29. Juli	26. August	30. September	28. Oktober	2. Dezember
BL	Lyme-Borreliose		◆		◆			◆			◆			



## 4. Ein paar konkrete Beispiele unserer Arbeit in Bezug auf die Diagnostik

### 2. Ueberwachung der Qualität, der in schweizerischen Labors durchgeführten Borreliose Diagnostik

- Der Ringversuch startet mit dem Versenden der Seren.
- Die Labors senden ihre Resultate, welche sie mit ihren Testkits erhielten zusammen mit ihren Interpretationen und Erklärungen an das CSCQ zurück.
- Das CSCQ führt dann eine zentrale und anonymisierte Auswertung durch
- Ein spezieller Expertenbericht an alle Teilnehmer, fasst die Resultate und die Interpretationen der Auswertungen zusammen.
- Zusätzlich werden allgemeine Informationen zur Lyme Borreliose mitgegeben.
- Eine erste Analyse zeigt, dass die teilnehmenden Labors grösstenteils korrekte Resultate liefern.
- Ein zusammenfassender Bericht mit Empfehlungen wird Ende dieses Jahres auch zu Händen des Bundesamtes für Gesundheitswesen erstellt.

**CSCQ**



## 4. Ein paar konkrete Beispiele unserer Arbeit in Bezug auf die Diagnostik

### 3. Evaluierung der Spezifität und Sensitivität der verwendeten Diagnostikmethoden



#### EVALUATION of ██████ Borrelia IgG and IgM assays

Blots ICHV-ADMed IgG : Negative 15, Positive 15  
Blots ICHV-ADMed IgM: Negative 12, Equivocal 1, Positive 18  
Cumulative results IgG-IgM: Negative 6, equivocal 1, Positive 23

#### Patients with neuroborreliosis (N= 30)

Borrelia IgG : Negative 1, Positive 29  
Borrelia IgM: Negative 9, Equivocal 1, Positive 20  
Cumulative results IgG-IgM: Positive 30

Blots ICHV IgG : Negative 3, Positive 27  
Blots ICHV IgM: Negative 15, Equivocal 4, Positive 11  
Cumulative results IgG-IgM: Equivocal 1, Positive 29

#### Patients with arthritis (N= 10) and acrodermatitis chronica atrophicans (N=10)

Borrelia IgG : Positive 20  
Borrelia IgM: not tested

Blots ICHV IgG : Positive 20  
Blots ICHV IgM: not tested

#### Blood donors (N=80)

Borrelia IgG : positive 7 (.8%), equivocal 7 (8.8%), Negative 66 (82.5%)  
Borrelia IgM : positive 8 (10%), equivocal 5 (6.3%) Negative 67 (83.8%)  
Cumulative results IgG-IgM: Positive 14, Equivocal 14, Negative 52

Blots ADMed IgG: positive 5, equivocal 1, negative 74  
Blots ADMed IgM: positive 6, equivocal 5, negative 70  
Cumulative results IgG-IgM: Positive 10, Equivocal 3, Negative 67





## Zusammenfassung

Welche Tests sind auf dem Markt und werden verwendet ?



Wie arbeiten die Labors ?



Was ist die Qualität der angebotenen Tests ?



Das CNRT wird am Ende seiner Mandatsperiode 2011-2013, unter anderem, Informationen und Aussagen über die Qualität der Diagnostik in der Schweiz angeben können



**CNRT**

Centre national de référence  
pour les maladies transmises par les tiques  
Nationales Referenzzentrum  
für zeckenübertragene Krankheiten

<http://www2.unine.ch/cnrt>