



Epidemiologisches Bulletin

8. Juli 2013 / Nr. 27

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Zum Auftreten von Azolresistenz bei *Aspergillus fumigatus*

Der Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* kommt ubiquitär in der Natur vor und ist der häufigste Erreger der Aspergillose beim Menschen. Neben der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose sind vor allem das Aspergillom und die invasive Aspergillose als wichtige Krankheitsbilder zu nennen. Die invasive Aspergillose stellt als akute nekrotisierende Form vor allem für neutropenische Patienten eine lebensbedrohliche Komplikation dar, die unbehandelt eine hohe Letalität aufweist. Von ihr muss die chronisch-invasive Form abgegrenzt werden, die vor allem bei lungengeschädigten Patienten (z. B. bei zystischer Fibrose, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Z. n. Tuberkulose) mit keiner oder nur milder Immunschwäche vorkommen kann und kurzfristig keine hohe Letalität aufweist.

Insbesondere für die Therapie der akuten invasiven nekrotisierenden Aspergillose bei neutropenischen Patienten wird als Erstlinientherapie das Triazol-Antimykotikum Voriconazol eingesetzt. In den letzten Jahren mehren sich vor allem aus den Niederlanden und Großbritannien, aber auch aus anderen Ländern Berichte über den Nachweis azolresistenter Isolate von *Aspergillus fumigatus* aus klinischen Materialien.

Der folgende Beitrag soll über die molekularen Grundlagen, die Diagnostik und das Auftreten von azolresistenten *Aspergillus-fumigatus*-Isolaten in Deutschland sowie weltweit informieren.

Die Triazol-Antimykotika Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol hemmen die Lanosterol-14- α -Demethylase (Cyp51) des Schimmelpilzes und blockieren dadurch die Synthese des essenziellen Zellwandbausteins Ergosterol.¹ Die Prognose der invasiven Aspergillose bei hämatologischen Hochrisikopatienten hat sich nicht zuletzt dank des Einsatzes dieser Antimykotika in der letzten Dekade verbessert.²

Schon kurz nach Einführung von Itraconazol vor über 20 Jahren wurden im Jahr 1997 die ersten klinischen *Aspergillus-fumigatus*-Isolate mit Resistenzen gegen dieses Triazol beschrieben.³ Zunächst traten diese in den Niederlanden, in Großbritannien und in Spanien auf. Mittlerweile liegen Einzelberichte darüber aber weltweit vor, die z. T. auch eine Resistenz gegen mehrere therapeutisch einsetzbare Triazol-Antimykotika beschreiben und eine besondere klinische Relevanz darstellen.⁴

Azolresistenzen können durch verschiedene **Mutationen** und **Tandem-Repeats** (TR) in der Promotorregion des Gens *cyp51A* von *Aspergillus fumigatus* entstehen, die eine reduzierte Affinität des Enzyms (s. o.) zu Antimykotika bedingen; die katalytische Aktivität bleibt jedoch erhalten. Bisher wurde weltweit am häufigsten die Kombination der Punktmutation L98H mit einem 34-Basenpaar-Tandem-Repeat (TR/L98H) sowie die Punktmutation M220I nachgewiesen.⁵ Darüber hinaus wurde erst vor Kurzem über die verstärkte Expression einer **Effluxpumpe** bei resistenten *Aspergillus-fumigatus*-Isolaten berichtet, die Azole aktiv aus der Pilzzelle transportieren kann.⁶

Diese Woche

27/2013

Aspergillose

Zum Auftreten von Azolresistenz bei *Aspergillus fumigatus*

Hinweise auf Veranstaltungen

- ▶ 46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V. in Münster
- ▶ 23. Freiburger Infektiologie- und Hygienekongress

Meldepflichtige Infektionskrankheiten

- ▶ Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen April 2013
- ▶ Aktuelle Statistik 24. Woche 2013



Für die Entwicklung **sekundärer Resistenzen** gegen Triazol-Antimykotika werden bei *Aspergillus fumigatus* zwei unterschiedliche Mechanismen vermutet: Einerseits kann sich Resistenz unter **Triazol-Therapie bzw. -Prophylaxe** entwickeln,⁷ andererseits wurden Hinweise dafür gefunden, dass der **Einsatz von Azolen in der Umwelt** (z. B. Landwirtschaft, Gartenpflege u. a.) mit einer Zunahme der Triazol-Resistenz auch bei klinischen *Aspergillus-fumigatus*-Isolaten korreliert.⁸ Azolresistente Umweltilolate sind zusätzlich zu Punktmutationen vor allem durch Tandem-Repeats (TR₃₄ oder TR₄₆) in der Promotorregion des Gens *cyp51A* von *Aspergillus fumigatus* charakterisiert. Derartige Mutationen finden sich auch bei den meisten klinischen Isolaten aus den Niederlanden und einigen anderen Ländern.

Resistenztestung

Für die phänotypische Bestimmung der Azolempfindlichkeit ist die kulturelle Anzucht von *Aspergillus fumigatus* aus klinischen Materialien erforderlich. Die inzwischen festgelegten MHK-Werte (MHK = Minimale Hemmkonzentration) nach EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)⁹ betragen für Itraconazol und Voriconazol jeweils 2 µg/ml und für Posaconazol aktuell 0,25 µg/ml. Zur Resistenzbestimmung und Ermittlung der MHK kann zwar auch der Etest eingesetzt werden, die Bestimmung der MHK durch eine Mikrodilution ist aber die zuverlässigere Methode. Eine PCR (Polymerasekettenreaktion) direkt aus klinischem Material mit anschließender genotypischer Bestimmung von Mutationen im *cyp51A*-Gen von *Aspergillus fumigatus* ist ebenfalls möglich und stellt bei der Hochrisikogruppe der hämatologisch-onkologischen Patienten oft die einzige Möglichkeit des Erregernachweises einschließlich der Resistenzbestimmung dar.¹⁰ Hierbei muss aber darauf verwiesen werden, dass bisher nur *cyp51A*-relevante Mutationen erfasst werden, nicht aber davon unabhängige Mutationen, die ebenfalls zur Resistenz führen können (wie z. B. die verstärkte Expression eines Efflux-Transporters, vgl. Referenz 6).

Epidemiologie

Insbesondere bei hämatologisch-onkologischen Hochrisikopatienten werden in der neutropenischen Phase lebensbedrohliche Infektionen mit Schimmelpilzen wie *Aspergillus fumigatus* oder auch Mucor-Mykosen beobachtet. Ungefähr 40% der Patienten mit akuter Leukämie und invasiver pulmonaler Aspergillose versterben, bei Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation beträgt dieser Prozentsatz sogar nahezu 70%.^{11,12,13} Die klinische Tragweite der Resistenz gegen Triazol-Antimykotika wird ebenfalls vor allem bei immunsupprimierten hämatologisch-onkologischen Patienten deutlich. So betrug beispielsweise die Letalität bei Infektionen durch azolresistente *Aspergillus-fumigatus*-Stämme bei einer derartigen Patientengruppe nahezu 90%.⁴

Die meisten Daten zur Azolresistenz von *Aspergillus fumigatus* liegen bisher aus den Niederlanden und aus Großbritannien vor: Hier konnte insbesondere bei Patienten mit

zystischer Fibrose und bei Patienten mit chronischem Lungenschaden eine Prävalenz der Resistenz gegen Triazol-Antimykotika von inzwischen 6 bis 13% aller untersuchten *Aspergillus-fumigatus*-Isolate ermittelt werden.^{7,14} Auch in Deutschland wurden im vergangenen Jahr erstmals bei zwei hämatologisch-onkologischen Patienten Infektionen mit azolresistenten *Aspergillus-fumigatus*-Stämmen veröffentlicht, wobei beide Patienten die Mutation TR/L98H aufwiesen.^{15,16}

Gemeinsam mit Mitgliedern des MykoLabNet-D hat das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Systemische Mykosen in einer ersten Pilotphase prospektiv während eines 18-monatigen Zeitraums in den Jahren 2011–2012 insgesamt 527 klinische Isolate von *Aspergillus fumigatus* und mehr als 400 Erdbodenproben gesammelt und analysiert. Mit Ausnahme von Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern und Thüringen waren alle Bundesländer in dieser Erhebung vertreten (s. Abb. 1). Die meisten klinischen Isolate stammten aus respiratorischen oder intraoperativ entnommenen Materialien. Mit ungefähr 30% stellten Patienten mit zystischer Fibrose die größte Einzelgruppe dar. Sämtliche klinischen Isolate wurden diagnostisch mit Hilfe der MALDI-TOF Massenspektrometrie als *Aspergillus fumigatus* bestätigt und ihre Empfindlichkeit gegenüber den drei Triazol-Antimykotika Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol mittels Mikrodilution nach EUCAST bestimmt.¹⁷ Die Bodenproben wurden mit Hilfe eines triazolhaltigen Nährbodens zunächst auf das Vorhandensein resistenter Stämme hin durchmustert und auffällige Isolate anschließend mit der Mikrodilutionsmethode weiter charakterisiert. Das *cyp51A*-Gen der resistenten Isolate wurde anschließend sequenziert.

Die Ergebnisse zeigten, dass 3,2% der klinischen Isolate (17/527, in den meisten Fällen ohne Angaben zu einer eventuellen Vorbehandlung mit Azolen) und ungefähr 7% der Bodenproben-Isolate eine erhöhte MHK gegenüber Itraconazol aufwiesen. Mit 8/17 Isolaten (47%) war die Gruppe der resistenten Isolate ohne Mutation im *cyp51A*-Gen bei Patienten in Deutschland am häufigsten vertreten.¹⁸ Ob die erst kürzlich beschriebene Überexpression einer Azol-Effluxpumpe für diese Resistenz verantwortlich ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Entgegen der Situation in den Niederlanden stellte die TR/L98H-Mutation bei den klinischen Isolaten mit 35% aller resistenten Stämme eine vergleichsweise kleine Gruppe dar. Im Gegensatz dazu kam dieser Resistenz-Genotyp jedoch auch in Deutschland bei der großen Mehrzahl der Umweltilolate vor. Von den 17 aus Patientenmaterial (Sputumproben 9/17; 53%) isolierten Itraconazol-resistenten Isolaten zeigten fünf eine Kreuzresistenz mit Voriconazol und zwölf mit Posaconazol, so dass die Gesamtrate der klinischen *Aspergillus-fumigatus*-Isolate mit Resistenzen gegenüber Voriconazol 0,9% und gegenüber Posaconazol 2,3% betrug. Die überwiegende Zahl der Patienten (mit Angabe der Grunderkrankung) litt in dieser Studie an zystischer Fibrose (9/17; 53%).

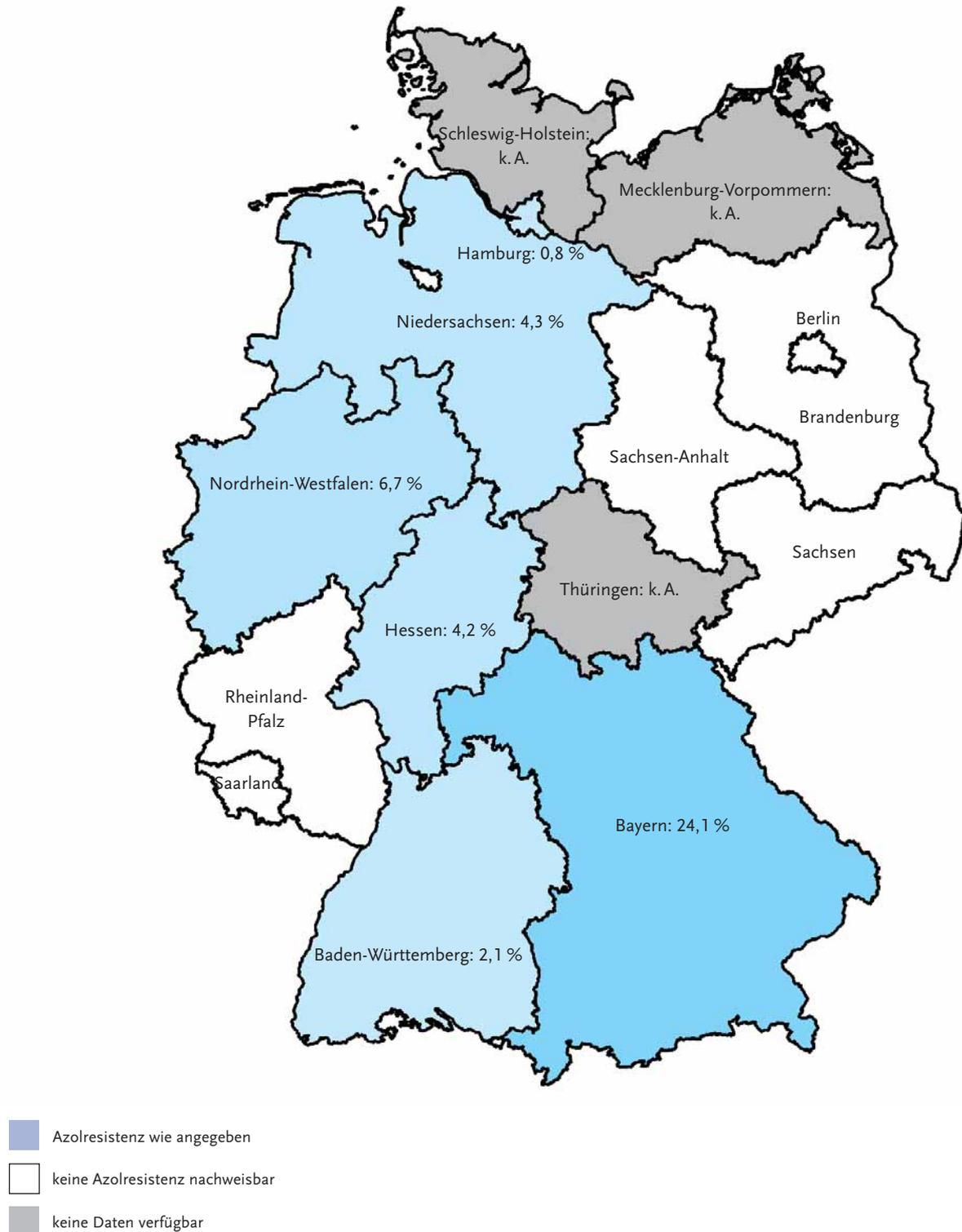


Abb. 1: *Aspergillus fumigatus*-Isolate (Isolate aus klinischen Proben n = 527) mit Angabe der Resistenzrate gegen Triazol-Antimykotika nach Bundesland; gemeinsames Pilotprojekt des NRZ und MykoLabNet-D, 2011–2012

Zwei der 17 Patienten (12 %) mit einer Infektion durch azol-resistente *Aspergillus-fumigatus*-Isolate verstarben; die entsprechenden Mutationen waren entweder TR/L98H oder G54W im *cyp51A*-Gen.

Schlussfolgerungen

In unserer Studie ist die Rate von klinischen *Aspergillus-fumigatus*-Isolaten mit Resistenzen gegen Triazol-Antimykotika im Vergleich zu anderen Ländern mit 3,2% derzeit noch relativ niedrig. Die im Zusammenhang mit dem Einsatz von Triazolen in der Landwirtschaft in Verbindung gebrachte TR/L98H-Mutation ist hierzulande nur bei einem Drittel der resistenten klinischen Isolate nachweisbar. Aufgrund des Nachweises von Resistenzen auch gegen Voriconazol (0,9%) und Posaconazol (2,3%) sollte eine Empfindlichkeitsprüfung bei allen *Aspergillus-fumigatus*-Isolaten aus klinischen Materialien zumindest dann durchgeführt werden, wenn eine antimykotische Therapie vorgesehen ist.

Literatur

- Howard SJ, Webster I, Moore CB, Gardiner RE, Park S, Perlin DS et al.: Multi-azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 450–453
- Ramos ER, Jiang Y, Hachem R, Kassis C, Kontoyiannis DP, Raad I: Outcome analysis of invasive aspergillosis in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients: the role of novel antimold azoles. *Oncologist* 2011; 16: 1049–1060
- Denning DW, Venkateswarlu K, Oakley KL, Anderson MJ, Manning NJ, Stevens DA et al.: Itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1364–1368
- van der Linden JW, Snelders E, Kampinga GA, Rijnders BJ, Mattsson E, Debets-Ossenkopp YJ et al.: Clinical implications of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*, The Netherlands, 2007–2011. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1846–1854
- Snelders E, van der Lee HA, Kuijpers J, Rijs AJ, Varga J, Samson RA et al.: Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism. *PLoS Med* 2008; 5: e219
- Fraczek MG, Bromley M, Buied A, Moore CB, Rajendran R, Rautemaa R, Ramage G, Denning DW, Bowyer P: The *cdr1B* efflux transporter is associated with non-*cyp51A*-mediated itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* 2013 Apr 19 (Epub ahead of print)
- Camps SM, van der Linden JW, Li Y, Kuijper EJ, van Dissel JT, Verweij PE et al.: Rapid induction of multiple resistance mechanisms in *Aspergillus fumigatus* during azole therapy: a case study and review of the literature. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 10–16
- Snelders E, Camps SM, Karawajczyk A, Schaftenaar G, Kema GH, van der Lee HA et al.: Triazole fungicides can induce cross-resistance to medical triazoles in *Aspergillus fumigatus*. *PLoS One* 2012; 7: e31801
- EUCAST 2013, posting date. Antifungal Agents – breakpoints table for interpretation of MICs. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Antifungal_breakpoints_v_5.0.pdf
- Spieß B, Seifarth W, Merker N, Howard SJ, Reinwald M, Dietz A et al.: Development of novel PCR assays to detect azole resistance-mediating mutations of the *Aspergillus fumigatus cyp51A* gene in primary clinical samples from neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3905–3910
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA et al.: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46(3): 327–360
- Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Enzensberger R et al.: Treatment of invasive fungal infections in cancer patients – recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2009; 88(2): 97–110
- Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA: Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 44(4): 531–540
- Denning DW, Park S, Lass-Flörl C, Fraczek MG, Kirwan M, Gore R et al.: High-frequency triazole resistance found in nonculturable *Aspergillus fumigatus* from lungs of patients with chronic fungal disease. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1123–1129
- Rath PM, Buchheidt D, Spiess B, Arfanis E, Buer J, Steinmann J: First reported case of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* due to the TR/L98H mutation in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 6060–6061
- Hamprecht A, Buchheidt D, Vehreschild JJ, Cornely OA, Spiess B, Plum G, Halbsguth TV, Kutsch N, Stippel D, Kahl P, Persigehl T, Steinbach A, Bos B, Hallek M, Vehreschild MJ: Azole-resistant invasive aspergillosis in a patient with acute myeloid leukaemia in Germany. *Eurosurveill* 2012; 17: 20262
- EUCAST: EUCAST Technical Note on the method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia-forming moulds. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 982–984
- Bader O, Weig M, Reichard U, Lugert R, Kuhns M, Christner M, Held J, Peter S, Schumacher U, Buchheidt D, Tintelnot K, Groß U, and Myko-LabNet-D partners: *cyp51A*-based mechanisms of *Aspergillus fumigatus* azole drug resistance present in clinical samples from Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; May 13 (Epub ahead of print)

Hinweise und Bitte um Zusammenarbeit

Es ist zu befürchten, dass die Resistenz gegen Triazol-Antimykotika bei *Aspergillus fumigatus* weiter zunehmen wird. Das Nationale Referenzzentrum für Systemische Mykosen bittet daher weiterhin um Zusendung von klinischen Isolaten. Des Weiteren wird auch das Vorkommen solcher Isolate in der Umwelt untersucht: Daher untersuchen wir aus der Wohnumgebung von Patienten mit Aspergillosen sowie von benachbarten **landwirtschaftlichen Flächen entsprechende Bodenproben**. Für eine Analyse werden ca. 5 ml trockene Erde in einem sterilen Probengefäß benötigt. Gern untersuchen wir auch mehrere Proben aus einer Region.

Auf der Homepage www.nrz-mykosen.de finden Sie darüber hinaus weitere Möglichkeiten, sich an unseren laufenden Studien zu beteiligen. Dies betrifft derzeit insbesondere die Verbesserung der serologischen Testung der Candidämie und die Spezies-Identifizierung mittels MALDI-TOF Massenspektrometrie.

Beratung und Spezialdiagnostik

Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsmedizin Göttingen
Kreuzberggring 57
37075 Göttingen

Leitung: Prof. Dr. med. Uwe Groß

Tel.: 05 51 . 39–58 01

Fax: 05 51 . 39–58 61

E-Mail: ugross@gwdg.de

Homepage: <http://www.nrz-mykosen.de>

Für diesen Beitrag danken wir Prof. Dr. Uwe Groß, Dr. Oliver Bader, Prof. Dr. Utz Reichard und PD Dr. Michael Weig (NRZ für Systemische Mykosen, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsmedizin Göttingen) sowie Prof. Dr. Dieter Buchheidt (3. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim). **Ansprechpartner** sind Prof. Dr. Groß (E-Mail: ugross@gwdg.de) oder Dr. Bader (E-Mail: obader@gwdg.de); Tel.: 0551.39 5801 oder 0551.39 22346.

Hinweise auf Veranstaltungen

46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V. (DGTI)

Termin: 24.9.–27.9.2013

Veranstaltungsort: Münster, Messe und Congress Centrum, Halle Münsterland, Albersloher Weg 32, 48155 Münster

Veranstalter: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Walter Sibrowski (Institut für Transfusionsmedizin und Transplantationsimmunologie am Universitätsklinikum Münster), Prof. Dr. med. Jürgen Bux (DRK-Blutspendedienst West gGmbH)

Themen: Spenderrekrutierung, Spendermotivation und Spendersicherheit; Herstellung von Blutkomponenten; Infektionsrisiken und Pathogeninaktivierung; rechtliche Grundlagen und Qualitätssicherung; Hämovigilanz; *Patient Blood Management*; klinische Hämotherapie; Stammzelltransplantation und Stammzellbiologie; Zelltherapie und *Tissue Engineering*; Erythrozyten-, Granulozyten- und Thrombozytenphysiologie; moderne Technologien in der Labordiagnostik; Immunhämatologie und Immunogenetik; präparative und therapeutische Apherese; Hämostaseologie und Koagulopathien sowie Plasmoderivate u. a.

Tagungsorganisation:

Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH

Projektleiter: Martin Singer

Carl-Pulfrich-Straße 1, 07745 Jena

Tel.: 03 641. 311 63 10

Fax: 03 641. 311 62 41

E-Mail: martin.singer@conventus.de

<http://www.conventus.de/>

Hinweise: Die Zertifizierung (CME) ist bei der Landesärztekammer Westfalen-Lippe und dem Deutschen Pflegerat beantragt.

23. Freiburger Infektiologie- und Hygienekongress

Termin: 16.10.–18.10.2013

Veranstaltungsort: Konzerthaus Freiburg, Konrad-Adenauer-Platz 1, 79098 Freiburg

Veranstalter: Deutsches Beratungszentrum für Hygiene (BZH)

Wissenschaftliche Leitung: Dr. med. Ernst Tabori, Dr. med. Wolfgang Gärtner (BZH Freiburg)

Themen: Veränderungen in den verschiedenen Bundesländern ein Jahr nach Inkrafttreten der Hygieneverordnungen; Umgang mit multiresistenten und Problemkeimen; Eindämmung von Antibiotika-Resistenzen; evidenzbasierte Krankenhaushygiene – Ergebnisse einer systematischen Literaturanalyse und einer europäischen Expertengruppe; HIV-positives Personal im Gesundheitswesen; MRE in der Pädiatrie; ART-Kommission: Herausforderungen an eine gezielte Antibiotikatherapie; Behandlungsempfehlungen bei Protheseninfektionen; *Clostridium-difficile*-Hygienemanagement; Konzeption von Krankenhausneubauten; Epidemiologie von MRGN innerhalb und außerhalb des Krankenhauses; Dekolonisierungsmaßnahmen u. a.

Tagungsorganisation:

Brigitte Strübin

BZH GmbH – Deutsches Beratungszentrum für Hygiene

Schnewlinstraße 10, 79098 Freiburg

Tel.: 07 61. 202 678–0

Fax: 07 61. 202 678–28

E-Mail: struebin@bzh-freiburg.de

Hinweise: Schirmherr der Veranstaltung ist Gesundheitsminister Daniel Bahr, der auch zur Eröffnung sprechen wird. – Die Landesärztekammer Baden-Württemberg hat 18 Punkte für das Fortbildungszertifikat für die Teilnahme bewilligt. Weitere Informationen zur Veranstaltung unter www.hygienekongress.de.

| Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten | | | | | | | | | | | | | | Berichtsmonat: April 2013 (Datenstand: 1.7.2013) | |
|--|------------|--------------|--------------|----------------|------------|--------------|-----------|------------|------------|---------------|-----------|------------|-------------------|--|----------|
| Nichtnamentliche Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen gemäß § 7 (3) IfSG nach Bundesländern | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Hinweise zu dieser Statistik s. <i>Epid. Bull.</i> 41/01: 311–314) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Land | Syphilis | | | HIV-Infektion* | | | Malaria | | | Echinokokkose | | | Toxoplasm., konn. | | |
| | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 |
| | April | Jan.–April | April | Jan.–April | April | Jan.–April | April | Jan.–April | April | Jan.–April | April | Jan.–April | April | Jan.–April | April |
| Baden-Württemberg | 37 | 142 | 90 | 1 | 65 | 119 | 10 | 27 | 14 | 3 | 6 | 9 | 1 | 2 | 0 |
| Bayern | 53 | 197 | 172 | 0 | 78 | 157 | 12 | 22 | 18 | 3 | 12 | 8 | 0 | 0 | 0 |
| Berlin | 57 | 234 | 238 | 2 | 101 | 147 | 3 | 13 | 7 | 2 | 4 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Brandenburg | 4 | 21 | 18 | 0 | 18 | 25 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| Bremen | 2 | 17 | 20 | 0 | 9 | 5 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hamburg | 21 | 99 | 72 | 0 | 37 | 74 | 1 | 7 | 24 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hessen | 31 | 132 | 102 | 0 | 44 | 78 | 13 | 26 | 8 | 0 | 3 | 5 | 1 | 2 | 1 |
| Mecklenburg-Vorpommern | 3 | 11 | 19 | 0 | 10 | 6 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Niedersachsen | 35 | 109 | 66 | 1 | 40 | 56 | 8 | 15 | 14 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Nordrhein-Westfalen | 91 | 373 | 386 | 0 | 125 | 234 | 12 | 36 | 20 | 2 | 6 | 4 | 0 | 0 | 3 |
| Rheinland-Pfalz | 8 | 60 | 33 | 1 | 22 | 12 | 2 | 6 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Saarland | 6 | 23 | 10 | 0 | 9 | 8 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sachsen | 15 | 80 | 61 | 0 | 21 | 47 | 2 | 3 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sachsen-Anhalt | 4 | 28 | 21 | 0 | 14 | 14 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Schleswig-Holstein | 7 | 25 | 27 | 0 | 20 | 28 | 1 | 4 | 2 | 1 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Thüringen | 9 | 20 | 23 | 0 | 9 | 11 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Deutschland | 383 | 1.571 | 1.358 | 5 | 625 | 1.021 | 67 | 171 | 120 | 14 | 42 | 32 | 3 | 6 | 9 |

* Hinweis zu den „Nichtnamentlichen Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen gem. § 7 (3) IfSG nach Bundesländern“

Auf Grund eines Personalengpasses kommt es vorübergehend zu Verzögerungen bei der Bearbeitung und Eingabe von HIV-Meldungen. Sowohl die Zahl der für den aktuellen Monat ausgewiesenen Meldungen als auch die für den Gesamtjahreszeitraum 2013 stimmen daher nicht mit den tatsächlich erfolgten Meldungen überein, die in ihrer Größenordnung in etwa der der Vormonate entsprechen. Das RKI ist bemüht, die Daten so bald als möglich auf den aktuellen Stand zu bringen.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

24. Woche 2013 (Datenstand: 3.7.2013)

| Land | Darmkrankheiten | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-------------------------|---------------|---------------|-----------------------------|------------|------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------|------------|------------|
| | Campylobacter-Enteritis | | | EHEC-Erkrankung (außer HUS) | | | Erkr. durch sonstige darpmpathogene E. coli | | | Salmonellose | | | Shigellose | | |
| | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 |
| | 24. | 1.–24. | 1.–24. | 24. | 1.–24. | 1.–24. | 24. | 1.–24. | 1.–24. | 24. | 1.–24. | 1.–24. | 24. | 1.–24. | 1.–24. |
| Baden-Württemberg | 194 | 2.028 | 2.293 | 2 | 44 | 38 | 9 | 80 | 109 | 27 | 455 | 532 | 1 | 17 | 21 |
| Bayern | 213 | 2.363 | 2.404 | 6 | 121 | 89 | 14 | 220 | 256 | 71 | 888 | 728 | 2 | 44 | 39 |
| Berlin | 64 | 957 | 1.095 | 0 | 27 | 25 | 8 | 222 | 126 | 14 | 213 | 273 | 0 | 30 | 44 |
| Brandenburg | 46 | 631 | 703 | 0 | 12 | 15 | 11 | 142 | 99 | 12 | 272 | 328 | 0 | 8 | 3 |
| Bremen | 13 | 130 | 144 | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 | 8 | 2 | 43 | 41 | 0 | 1 | 2 |
| Hamburg | 39 | 593 | 645 | 0 | 20 | 29 | 5 | 50 | 33 | 11 | 185 | 153 | 1 | 14 | 17 |
| Hessen | 91 | 1.225 | 1.321 | 2 | 15 | 29 | 1 | 37 | 56 | 30 | 441 | 437 | 1 | 20 | 8 |
| Mecklenburg-Vorpommern | 40 | 536 | 592 | 0 | 14 | 13 | 3 | 115 | 191 | 9 | 203 | 207 | 0 | 0 | 1 |
| Niedersachsen | 106 | 1.417 | 1.676 | 4 | 73 | 66 | 4 | 208 | 208 | 36 | 892 | 806 | 1 | 9 | 8 |
| Nordrhein-Westfalen | 373 | 5.352 | 5.949 | 7 | 123 | 132 | 19 | 376 | 429 | 48 | 1.540 | 1.720 | 4 | 23 | 28 |
| Rheinland-Pfalz | 92 | 1.140 | 1.298 | 4 | 43 | 50 | 6 | 95 | 78 | 13 | 313 | 443 | 0 | 32 | 10 |
| Saarland | 26 | 394 | 379 | 1 | 6 | 4 | 0 | 13 | 16 | 3 | 65 | 64 | 0 | 0 | 1 |
| Sachsen | 108 | 1.481 | 1.751 | 2 | 66 | 48 | 20 | 308 | 356 | 52 | 525 | 712 | 0 | 11 | 12 |
| Sachsen-Anhalt | 33 | 542 | 563 | 3 | 26 | 19 | 14 | 256 | 193 | 19 | 668 | 462 | 1 | 4 | 3 |
| Schleswig-Holstein | 48 | 706 | 746 | 2 | 21 | 33 | 0 | 24 | 38 | 24 | 272 | 214 | 0 | 6 | 5 |
| Thüringen | 39 | 585 | 655 | 0 | 15 | 24 | 3 | 135 | 159 | 46 | 470 | 607 | 0 | 4 | 8 |
| Deutschland | 1.525 | 20.080 | 22.214 | 33 | 630 | 618 | 117 | 2.285 | 2.355 | 417 | 7.445 | 7.727 | 11 | 223 | 210 |

| Land | Darmkrankheiten | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----------------|--------------|--------------|-----------------------------------|---------------|---------------|----------------------|---------------|---------------|------------|--------------|--------------|------------------|------------|------------|
| | Yersiniose | | | Norovirus-Erkrankung ⁺ | | | Rotavirus-Erkrankung | | | Giardiasis | | | Kryptosporidiose | | |
| | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 |
| | 24. | 1.–24. | 1.–24. | 24. | 1.–24. | 1.–24. | 24. | 1.–24. | 1.–24. | 24. | 1.–24. | 1.–24. | 24. | 1.–24. | 1.–24. |
| Baden-Württemberg | 0 | 66 | 72 | 57 | 4.286 | 5.614 | 57 | 2.010 | 3.055 | 11 | 222 | 266 | 0 | 12 | 12 |
| Bayern | 8 | 125 | 168 | 81 | 5.661 | 10.643 | 72 | 4.179 | 3.754 | 8 | 364 | 354 | 3 | 33 | 28 |
| Berlin | 0 | 36 | 39 | 20 | 1.442 | 2.447 | 28 | 1.726 | 1.614 | 8 | 195 | 201 | 0 | 28 | 37 |
| Brandenburg | 3 | 42 | 43 | 21 | 1.985 | 3.161 | 65 | 3.351 | 1.493 | 2 | 44 | 41 | 4 | 29 | 13 |
| Bremen | 1 | 9 | 4 | 7 | 293 | 524 | 2 | 233 | 85 | 0 | 8 | 9 | 1 | 2 | 0 |
| Hamburg | 1 | 27 | 42 | 21 | 1.577 | 2.160 | 9 | 1.566 | 1.062 | 8 | 76 | 77 | 1 | 6 | 11 |
| Hessen | 8 | 68 | 75 | 43 | 3.861 | 4.302 | 34 | 1.311 | 1.544 | 8 | 123 | 122 | 0 | 16 | 26 |
| Mecklenburg-Vorpommern | 3 | 21 | 25 | 38 | 2.875 | 2.461 | 43 | 1.366 | 1.142 | 2 | 52 | 53 | 1 | 23 | 24 |
| Niedersachsen | 7 | 95 | 84 | 53 | 5.222 | 7.378 | 60 | 3.766 | 2.315 | 5 | 90 | 91 | 0 | 24 | 35 |
| Nordrhein-Westfalen | 11 | 191 | 243 | 117 | 12.393 | 13.789 | 121 | 8.194 | 5.174 | 8 | 321 | 363 | 3 | 63 | 67 |
| Rheinland-Pfalz | 3 | 54 | 80 | 42 | 2.953 | 3.671 | 33 | 1.542 | 2.009 | 5 | 72 | 76 | 0 | 13 | 8 |
| Saarland | 0 | 5 | 14 | 17 | 1.021 | 1.286 | 12 | 306 | 469 | 2 | 11 | 10 | 0 | 3 | 0 |
| Sachsen | 4 | 152 | 135 | 92 | 5.231 | 7.431 | 66 | 4.228 | 2.228 | 4 | 131 | 132 | 3 | 58 | 29 |
| Sachsen-Anhalt | 5 | 71 | 82 | 51 | 2.794 | 4.192 | 56 | 1.704 | 1.732 | 0 | 45 | 42 | 2 | 36 | 16 |
| Schleswig-Holstein | 0 | 43 | 23 | 15 | 1.511 | 1.982 | 25 | 1.158 | 945 | 1 | 27 | 34 | 0 | 4 | 5 |
| Thüringen | 7 | 107 | 134 | 32 | 2.443 | 4.174 | 96 | 2.900 | 1.616 | 4 | 37 | 34 | 1 | 8 | 19 |
| Deutschland | 61 | 1.112 | 1.263 | 707 | 55.548 | 75.215 | 779 | 39.540 | 30.237 | 76 | 1.818 | 1.905 | 19 | 358 | 330 |

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-labor diagnostisch 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, jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen. – Für das **Jahr** werden detailliertere statistische Angaben heraus-

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

24. Woche 2013 (Datenstand: 3.7.2013)

| Land | Virushepatitis | | | | | | | | |
|------------------------|----------------|------------|------------|---------------------------|------------|------------|---------------------------|--------------|--------------|
| | Hepatitis A | | | Hepatitis B ⁺⁺ | | | Hepatitis C ⁺⁺ | | |
| | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 |
| | 24. | 1.–24. | 1.–24. | 24. | 1.–24. | 1.–24. | 24. | 1.–24. | 1.–24. |
| Baden-Württemberg | 0 | 34 | 27 | 1 | 33 | 28 | 13 | 386 | 389 |
| Bayern | 2 | 36 | 34 | 2 | 56 | 49 | 14 | 443 | 490 |
| Berlin | 1 | 26 | 18 | 3 | 31 | 28 | 16 | 237 | 266 |
| Brandenburg | 1 | 14 | 9 | 0 | 6 | 4 | 0 | 26 | 40 |
| Bremen | 1 | 20 | 2 | 0 | 6 | 4 | 0 | 10 | 13 |
| Hamburg | 1 | 11 | 9 | 1 | 16 | 17 | 1 | 62 | 74 |
| Hessen | 1 | 20 | 16 | 1 | 33 | 27 | 7 | 186 | 155 |
| Mecklenburg-Vorpommern | 0 | 16 | 4 | 0 | 7 | 10 | 2 | 22 | 28 |
| Niedersachsen | 4 | 31 | 27 | 1 | 16 | 10 | 2 | 134 | 131 |
| Nordrhein-Westfalen | 1 | 63 | 72 | 2 | 69 | 62 | 21 | 321 | 314 |
| Rheinland-Pfalz | 0 | 27 | 18 | 1 | 27 | 24 | 10 | 106 | 102 |
| Saarland | 0 | 5 | 1 | 0 | 2 | 9 | 2 | 26 | 36 |
| Sachsen | 0 | 11 | 6 | 1 | 19 | 16 | 4 | 135 | 134 |
| Sachsen-Anhalt | 1 | 10 | 10 | 2 | 12 | 10 | 1 | 66 | 50 |
| Schleswig-Holstein | 0 | 10 | 1 | 1 | 6 | 5 | 3 | 60 | 81 |
| Thüringen | 1 | 10 | 6 | 0 | 9 | 6 | 3 | 28 | 58 |
| Deutschland | 14 | 344 | 260 | 16 | 348 | 309 | 99 | 2.248 | 2.361 |

| Land | Weitere Krankheiten | | | | | | | | |
|------------------------|-----------------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-------------|--------------|--------------|
| | Meningokokken-Erkrankung, invasiv | | | Masern | | | Tuberkulose | | |
| | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 | 2013 | | 2012 |
| | 24. | 1.–24. | 1.–24. | 24. | 1.–24. | 1.–24. | 24. | 1.–24. | 1.–24. |
| Baden-Württemberg | 0 | 21 | 22 | 5 | 14 | 15 | 8 | 266 | 222 |
| Bayern | 1 | 27 | 29 | 45 | 422 | 52 | 8 | 257 | 332 |
| Berlin | 0 | 17 | 11 | 37 | 360 | 16 | 3 | 169 | 151 |
| Brandenburg | 0 | 3 | 3 | 1 | 51 | 0 | 1 | 45 | 45 |
| Bremen | 0 | 2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 2 | 17 | 17 |
| Hamburg | 0 | 4 | 4 | 0 | 9 | 2 | 4 | 83 | 64 |
| Hessen | 0 | 10 | 13 | 0 | 7 | 10 | 16 | 196 | 200 |
| Mecklenburg-Vorpommern | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 32 | 44 |
| Niedersachsen | 0 | 18 | 18 | 0 | 10 | 3 | 8 | 133 | 138 |
| Nordrhein-Westfalen | 2 | 41 | 36 | 1 | 25 | 11 | 18 | 453 | 498 |
| Rheinland-Pfalz | 0 | 11 | 15 | 0 | 4 | 1 | 1 | 61 | 75 |
| Saarland | 0 | 5 | 3 | 0 | 1 | 0 | 3 | 15 | 13 |
| Sachsen | 2 | 9 | 7 | 1 | 26 | 0 | 2 | 59 | 71 |
| Sachsen-Anhalt | 0 | 1 | 8 | 0 | 6 | 0 | 3 | 52 | 45 |
| Schleswig-Holstein | 1 | 14 | 5 | 0 | 4 | 2 | 2 | 36 | 47 |
| Thüringen | 0 | 7 | 5 | 0 | 1 | 0 | 3 | 32 | 39 |
| Deutschland | 6 | 192 | 184 | 90 | 942 | 112 | 83 | 1.906 | 2.001 |

gegeben. Ausführliche Erläuterungen zur Entstehung und Interpretation der Daten finden sich im *Epidemiologischen Bulletin* 18/01 vom 4.5.2001.

+ Beginnend mit der Ausgabe 5/2011 werden ausschließlich laborbestätigte Fälle von Norovirus-Erkrankungen in der Statistik ausgewiesen. Dies gilt auch rückwirkend.

++ 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, Deutschland

24. Woche 2013 (Datenstand: 3.7.2013)

| Krankheit | 2013 | 2013 | 2012 | 2012 |
|--|-----------|--------------|--------------|--------------|
| | 24. Woche | 1.–24. Woche | 1.–24. Woche | 1.–52. Woche |
| Adenovirus-Konjunktivitis | 26 | 1.143 | 657 | 2.146 |
| Brucellose | 0 | 7 | 13 | 28 |
| Creutzfeldt-Jakob-Krankheit * | 0 | 31 | 61 | 124 |
| Dengue-Fieber | 10 | 411 | 186 | 615 |
| FSME | 7 | 60 | 33 | 195 |
| Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) | 2 | 24 | 20 | 69 |
| Hantavirus-Erkrankung | 2 | 56 | 1.562 | 2.824 |
| Hepatitis D | 1 | 11 | 5 | 18 |
| Hepatitis E | 10 | 189 | 155 | 388 |
| Influenza | 9 | 69.787 | 10.594 | 11.564 |
| Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae | 15 | 213 | 151 | 323 |
| Legionellose | 16 | 275 | 207 | 654 |
| Leptospirose | 2 | 25 | 8 | 85 |
| Listeriose | 17 | 159 | 154 | 428 |
| Ornithose | 0 | 6 | 7 | 16 |
| Paratyphus | 0 | 27 | 21 | 43 |
| Q-Fieber | 0 | 50 | 108 | 200 |
| Trichinellose | 0 | 7 | 1 | 2 |
| Tularämie | 0 | 8 | 4 | 21 |
| Typhus abdominalis | 1 | 45 | 27 | 58 |

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

An dieser Stelle steht im Rahmen der aktuellen Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten Raum für kurze Angaben zu bestimmten neu erfassten Erkrankungsfällen oder Ausbrüchen von besonderer Bedeutung zur Verfügung („Seuchentelegramm“). Hier wird ggf. über das Auftreten folgender Krankheiten berichtet: Botulismus, vCJK, Cholera, Diphtherie, Fleckfieber, Gelbfieber, konnatale Röteln, Lepra, Milzbrand, Pest, Poliomyelitis, Rückfallfieber, Tollwut, virusbedingte hämorrhagische Fieber. Hier aufgeführte Fälle von vCJK sind im Tabellenteil als Teil der meldepflichtigen Fälle der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit enthalten.

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

► Redaktionsassistent: Sylvia Fehrmann
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)
Tel.: 030.18754-2455, Fax: -2459
E-Mail: FehrmannS@rki.de

Vertrieb und Abonentenservice

E.M.D. GmbH
European Magazine Distribution
Birkenstraße 67, 10559 Berlin
Tel.: 030.33099823, Fax: 030.33099825
E-Mail: EpiBull@emd-germany.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 Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: www.rki.de > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

Druck

Brandenburgische Universitätsdruckerei und Verlagsgesellschaft Potsdam mbH

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)
PVKZ A-14273