



Epidemiologisches Bulletin

19. August 2013 / Nr. 33

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE): Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung aus dem NRZ für Staphylokokken und Enterokokken, 2011–2012

Enterokokken der Spezies *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* sind weltweit wichtige Erreger von nosokomialen Infektionen. Übersichtsartikel beschrieben noch vor 10 Jahren eine Verteilung von ca. 90% Infektionen mit *E. faecalis* und ca. 10% *E. faecium*. Dieses Verhältnis kann regional und zwischen einzelnen Krankenhäusern heute deutlich zugunsten von *E. faecium* verschoben sein (bis zu 40% *E. faecium*), wobei sowohl Infektionen mit *E. faecium* (stärker) als auch mit *E. faecalis* (leicht) anstiegen.^{1–3} Zu den Veränderungen im Auftreten von Enterokokken-Infektionen gehört zudem die Zunahme der Häufigkeit von Vancomycin-Resistenz (s. ff.). Typische Enterokokken-/VRE-Infektionen (VRE = Vancomycin-resistente Enterokokken) sind: (Katheter-assoziierte) Harnwegsinfektionen und Septikämien, Wundinfektionen (polymikrobiell; besonders im Abdominalbereich), Peritonitiden sowie Endokarditiden (*E. faecalis*). Infektionen mit Enterokokken betreffen insbesondere immunsupprimierte und intensivmedizinisch versorgte multimorbide Patienten. Personen mit einem großen Risiko, an einer Enterokokken-/VRE-Infektion zu erkranken, sind neutropenische Patienten und Patienten mit Karzinom sowie Patienten mit renaler Insuffizienz (hier meist Besiedlungen). Bei diesen hochvulnerablen Patienten sind VRE-Besiedlungen mit einem hohen Risiko behaftet; so wurde z. B. berichtet, dass sich bei ca. 1/3 der Patienten mit Stammzelltransplantationen aus einer VRE-Besiedlung eine Sepsis entwickelt hatte.⁴

Nur Isolate der beiden Spezies *E. faecalis* und *E. faecium* haben nennenswerte humanmedizinische Bedeutung erlangt und verfügen über erworbene Mehrfachresistenzen. Isolate anderer Enterokokken-Spezies treten nur sporadisch und extrem selten im Zusammenhang mit Ausbrüchen auf.⁵

Die Ursachen des Anstiegs der Zahl von Infektionen mit Enterokokken sind auf mehrere Faktoren zurückzuführen. Detaillierte Untersuchungen und gezielte Studien existieren überwiegend zur Problematik mit VRE.^{6–9} Kurz zusammengefasst führt der vermehrte Einsatz von modernen Antibiotika mit einer sogenannten „Enterokokkenlücke“ (keine Wirksamkeit gegen Enterokokken), z. B. mit (neueren) Fluorchinolonen und Cephalosporinen zu einer selektiven intestinalen Anreicherung von Enterokokken, wodurch deren bakterielle Last im Organismus, als auch im unmittelbaren Umfeld über Fäkalkontamination erhöht wird. Eine deutliche Verschiebung der Patientenpopulation zu zunehmend älteren, multimorbiden Patienten bzw. Patienten mit schweren Grunderkrankungen vergrößert die Risikopopulation für Enterokokken-/VRE-Besiedlungen und -Infektionen. Eine zunehmende Bedeutung von Enterokokken als nosokomiale Infektionserreger resultiert, neben den genannten Faktoren, aus ihrem breiten Spektrum an natürlichen und erworbenen Resistenzen gegen Antibiotika, wobei die erworbene Resistenz gegen Vancomycin als besonders relevant gilt, da es zum einen das Standardtherapeutikum bei Ampicillin-resistenten Stämmen darstellt und zum anderen die Vancomycin-Resistenz ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität bei invasiven Infektionen ist.⁸

Diese Woche

33/2013

Antibiotikaresistenz

Aktuelle Daten und Trends zu Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE)

Meldepflichtige Infektionskrankheiten

Aktuelle Statistik
30. Woche 2013

Nationale Referenzzentren/ Konsiliarlaboratorien

Umzug von am RKI angesiedelten NRZ und KL an neuen Standort innerhalb Berlins



Acht verschiedene Varianten der erworbenen Vancomycin-Resistenz (VanA–VanN) sind beschrieben, wobei lediglich der VanA- und der VanB-Typ von klinischer Bedeutung sind. Die Spezies *Enterococcus gallinarum* und *Enterococcus casseliflavus* besitzen eine natürliche Resistenz gegen Vancomycin (Minimale Hemmkonzentrationen [MHK] von 1–32 mg/l), sie wird als VanC-Phänotyp bezeichnet (VanC-1 *E. gallinarum*, VanC-2 *E. casseliflavus*). Erworbene Vancomycin-Resistenz betrifft nahezu ausschließlich Isolate der Spezies *E. faecium*, Vancomycin-resistente *E. faecalis* und Isolate anderer Spezies sind nach wie vor sehr selten. Vereinzelt traten *E. faecium*-Isolate mit beiden Resistenzgenen auf (PCR-positiv für *vanA* und *vanB*). Die beiden häufigsten Resistenztypen vom VanA- und VanB-Typ sind in der Regel induzierbar, wobei die VanB-vermittelte Resistenz nur durch Vancomycin, aber nicht durch Teicoplanin induziert wird. Daher sind VRE vom VanB-Typ *in vitro* Teicoplaninempfindlich. Unter Teicoplanin-Therapie kann es allerdings zu einer Selektion konstitutiv exprimierter und damit Teicoplanin-resistenter Mutanten kommen, weswegen eine Teicoplanin-Therapie bei *in vitro* empfindlichen Enterokokken vom VanB-Typ nicht empfohlen wird.¹⁰ Isolate anderer Genotypen, wie z. B. zwei VanD-Typ VRE aus 2009, sind in den letzten beiden Jahren nicht eingesandt worden.¹¹

Verschiedene Resistenz-Surveillance-Programme erfassen Resistenzen von Enterokokken einschließlich Vancomycin und geben somit Auskunft über die Raten von VRE. Sie unterscheiden sich im Design, der Abdeckung, der erfassten Populationen u. v. a. m. Zu den bekanntesten zählen:

- (1) ARS, Antibiotikaresistenzen bei Bakterien der stationären und ambulanten Versorgung in Deutschland (<https://ars.rki.de/>);
- (2) EARS-NET, Resistenzen bei wichtigen Bakterien aus invasiven Infektionen in Europa (<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.aspx>);
- (3) Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V., Antibiotikaresistenzen bei klinisch wichtigen Bakterien in Mitteleuropa (http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm);
- (4) SARI, Antibiotikaverbrauch und Resistenzen bei klinisch wichtigen Bakterien auf Intensivstationen deutscher Krankenhäuser (<http://sari.ipse-freiburg.de/>).

Ergebnisse der oben genannten Surveillance-Systeme zeigen einen Anstieg der Vancomycin-Resistenzraten bei Enterokokken für Deutschland in den letzten Jahren. Dabei ist der Anstieg in Deutschland einzig und allein auf eine Häufigkeitszunahme Vancomycin-resistenter *E. faecium* bei gleichbleibenden Raten von <1% Vancomycin-resistenter *E. faecalis* zurückzuführen.^{11,12} Ähnliches trifft für die Situation in anderen europäischen Ländern zu – nahezu alle VRE sind *E. faecium*. Die Raten der Vancomycin-Resistenz bei klinischen *E. faecium*-Isolaten in Deutschland variieren je nach Surveillance-System (s. oben) derzeit zwischen 8–15% mit lokal und regional durchaus größeren Schwankungen (0–≥30%). Die VRE-Raten in Europa va-

riieren ebenso mit <1% in vielen skandinavischen Ländern und hohen Raten von >20% in einzelnen Ländern wie Irland und Portugal. Rückläufige Trends wurden für vier Länder beobachtet, ein signifikanter Anstieg von VRE bei invasiven Infektionen wurde in den letzten Jahren nur für Deutschland beobachtet (s. EARS-Net).

Hinsichtlich des Genotyps war viele Jahre die *vanA*-vermittelte Vancomycin-Resistenz in Deutschland und Europa, Asien sowie den USA und Lateinamerika wesentlich häufiger als *vanB*.^{12,13} Dies korreliert mit nahezu vergleichbaren Raten der Resistenz gegen Vancomycin und Teicoplanin in verschiedenen Surveillancesystemen über viele Jahre. VanB-VRE waren in Deutschland bis vor wenigen Jahren eher die Ausnahme und wurden nie im Zusammenhang mit Häufungen oder Ausbrüchen dokumentiert. Seit 2008 sind ein verstärktes Auftreten und die Verbreitung von VanB-VRE in Deutschland, Frankreich, Polen und Skandinavien zu erkennen. VRE-Einsendungen an unser Referenzlabor aus verschiedenen Kliniken bzw. primärdiagnostischen Laboren zeigten seitdem eine Vielzahl von Häufungen und Ausbrüchen in Einrichtungen deutschlandweit. Dies kann auch in einer wochen-, monate- oder jahrelangen Persistenz von bestimmten Stammtypen in einzelnen Einrichtungen resultieren.¹⁴

Netzwerk einsendender Einrichtungen

Das Netzwerk an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) einsendender Labore umfasste in den Jahren 2011/2012 98 diagnostische Einrichtungen aller Bundesländer, aus denen insgesamt 1.940 Enterokokken-Isolate eingesendet wurden (s. Tab. 1 und 2). Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Einsender in Deutschland.

Bundesland	Isolate (n)	Anteil (%)
Baden-Württemberg	123	6,34
Bayern	264	13,61
Berlin	80	4,12
Brandenburg	33	1,70
Bremen	1	0,05
Hamburg	2	0,10
Hessen	50	2,58
Mecklenburg-Vorpommern	57	2,94
Niedersachsen	239	12,32
Nordrhein-Westfalen	794	40,93
Rheinland-Pfalz	16	0,82
Saarland	1	0,05
Sachsen	91	4,69
Sachsen-Anhalt	33	1,70
Schleswig-Holstein	139	7,17
Thüringen	17	0,88
Summe	1.940	100,00

Tab. 1: Verteilung der Laboratorien des Netzwerkes der Einsender 2011–2102. Insgesamt 45 Isolate wurden aus dem Ausland zugesandt (Summe: 1.985 Isolate).

Spezies	Isolate (n)	Anteil (%)
<i>E. faecium</i>	1.804	91,43
<i>E. faecalis</i>	156	7,91
<i>E. gallinarum</i>	7	0,35
<i>E. casseliflavus</i>	3	0,15
<i>E. avium</i>	2	0,10
<i>E. cecorum</i>	1	0,05
Summe	1.973	100,00

Tab. 2: Einsendungen pro Enterokokken-Spezies an das NRZ, 2011–2012
12 Isolate waren keine Enterokokken (Summe: 1.985 Isolate)

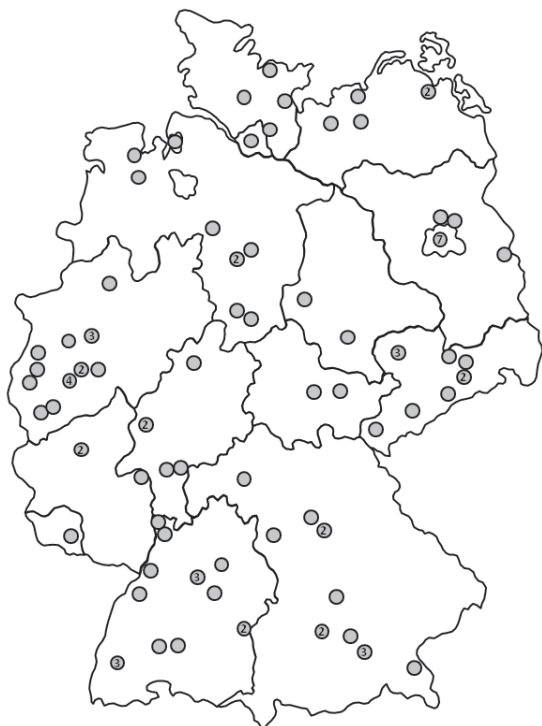


Abb. 1: Geografische Verteilung der Einsendelaboratorien (n=98); 2011/2012
Bei mehr als 1 Einsender pro Standort ist die entsprechende Anzahl im Kreissymbol vermerkt.

In erster Linie handelte es sich um VRE-Isolate und damit um *E. faecium*; *vanB-E.-faecium*-Isolate werden mittlerweile fast genau so häufig wie *vanA*-Stämme dieser Spezies eingesandt (s. Tab. 3).

Spezies	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>	Isolate (n)	Anteil (%)
<i>E. faecium</i>	+	-	901	49,94
	-	+	722	40,02
	+	+	7	0,39
	-	-	174	9,65
Summe			1.804	100,00
<i>E. faecalis</i>	+	-	15	9,62
	-	+	11	7,05
	+	+	0	0,00
	-	-	130	83,33
Summe			156	100,00

Tab. 3: Verteilung der Gene *vanA* und *vanB* auf Isolate von *E. faecalis* und *E. faecium* (Enterokokken-Einsendungen an das NRZ, 2011–2012)

Klinische Herkunft von Enterokokken aus Infektionen und Besiedlungen in deutschen Gesundheitseinrichtungen

Wesentliche klinische Risikobereiche für Infektionen mit Enterokokken und VRE sind die Hämatologie/Onkologie, Nephrologie/Urologie, die chirurgischen Disziplinen und die Innere Medizin (jeweils mit/ohne ITS), Intensivstationen (ITS) und zunehmend die Neonatologie/Pädiatrie (s. Tab. 4).

Infektionen mit multi- und Vancomycin-resistenten Enterokokken entwickeln sich aus vorangegangener intestinaler Besiedlung des Patienten. Rektalabstriche/Stuhlproben sowie Urine waren die hauptsächlich klinischen Materialien. Wundabstriche waren mit 9% und Blutkulturen mit 5% an den Einsendungen an das NRZ vertreten (s. Tab. 5). Unabhängig vom jeweiligen Material der eingesandten Isolate betrafen die häufigsten Fragestellungen die Bestimmung des *van*-Genotyps und die Abklärung möglicher Transmissionsketten (Bestimmung von klonalen Verwandtschaften anhand des PFGE-Musters [PFGE = Pulsfeldgelelektrophorese] und weiterführende Analysen).

Klinische Disziplin	Isolate (n)	Anteil (%)
ambulanter Bereich	30	1,51
Anästhesie	7	0,35
Chirurgie (mit/ohne ITS) /Herzchirurgie/Transplantations-/Unfallchirurgie	508	25,64
Dermatologie	1	0,05
Dialyse	3	0,15
Endoskopie	1	0,05
Geriatric	18	0,91
Gynäkologie	4	0,20
Hämatologie/Onkologie	111	5,59
HNO	2	0,10
Innere Medizin/Internistische ITS	455	20,91
Intensivtherapie	132	6,65
Neonatologie/Pädiatrie	93	4,69
Nephrologie/Urologie	90	4,54
Neurochirurgie/Neurologie/ Psychiatrie	38	1,91
Orthopädie	5	0,25
Pathologie	1	0,05
Reha-Klinik	37	1,86
unbekannt ^{a)}	488	24,59
Summe	1.985	100,00

Tab. 4: Auftreten von Infektionen/Besiedlungen mit Enterokokken in Gesundheitseinrichtungen, aufgeschlüsselt nach klinischen Disziplinen auf der Basis der Einsendungen an das NRZ im Zeitraum 2011–2012
a) fehlende/unvollständige Angaben auf dem VRE-Einsendeschein

Klinisches Material	Isolate (n)	Anteil (%)
Abstrich (Haut, Perineum, intraoperativ u. ohne genaue Klassifizierung)	185	9,32
Biopsie	10	0,50
Blutkultur	101	5,09
Katheterspitze (Vene)	44	2,22
Bronchialabstrich/BAL/ Sputum/ Trachealsekret	29	1,46
Drainage/Sekret	41	2,06
Punktat	54	2,72
Rektalabstrich/Stuhlprobe	418/108	26,50
Urin (MSU/K-Urin)	353/149	25,28
Wundabstrich	179	9,02
unbekannt ^{a)}	314	15,82
Summe	1.985	100,00

Tab. 5: Klinische Materialien, die den an das NRZ gesendeten Enterokokken-Isolaten (meist VRE) zugrunde lagen (Enterokokken-Einsendungen an das NRZ, 2011–2012)

BAL = Bronchoalveoläre Lavage, MSU = Mittelstrahlurin, K-Urin = Katheter-Urin; a) fehlende/unvollständige Angaben auf dem VRE-Einsendeschein

Resistenz gegen weitere Antibiotikaklassen bei VRE aus deutschen Krankenhäusern

Die in Tabelle 6 zusammengestellten Resistenzdaten zeigen Koresistenzen bei VRE vom *vanA*- und *vanB*-Typ gegen weitere Substanzklassen. Ampicillin-Resistenz liegt nahezu bei allen VRE vor; insofern gehören alle VRE zur Gruppe Hospital-assoziiierter Stämme (s. unten). Ein Teil der *vanA*- bzw. *vanB*-positiven *E. faecium*-Stämme verfügt über Aminoglycosid-Hochresistenzen (Gentamicin oder/und Streptomycin). Unterschiedliche Prävalenzen z. B. bei Gentamicin-Hochresistenz zwischen *vanA*- und *vanB*-Stämmen sind möglicherweise mit dem **gehäuften Auftreten bestimmter Stammvarianten assoziiert, so ist z. B. die *vanB*-Resistenz von *E. faecium* oft mit dem MLST-ST192 assoziiert** (MLST = *Multilocus sequence typing*), der vergleichsweise selten Gentamicin-hochresistent ist.¹⁵ Sehr niedrige Resistenzraten lagen bei *vanA*- und *vanB*-*E. faecium*-Isolaten gegen Quinupristin/Dalfopristin und gegen die anderen Reserveantibiotika Linezolid, Tigecyclin und Daptomycin vor (EUCAST – *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* gibt bei Daptomycin bisher keine klinischen MHK-Grenzwerte vor, die Auswertung erfolgte anhand des „epidemiologischen cut-off“ (ECOFF) Wertes von ≤ 4 mg/l von EUCAST, 2013; Link to MIC distributions).

Resistenzen gegen die Reserveantibiotika Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin

Aus Tabelle 6 sind auch die Resistenzraten bei den Reserveantibiotika Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin zu entnehmen. Wir bestätigen die MHK-Werte der Isolate mit verschiedenen Methoden (Mikrobouillonverdünnungstest, Etest®) und gegebenenfalls genotypischen Verfahren. Insofern sind die Angaben zu Isolaten mit Resistenzen gegen Reserve-

Antibiotikum ^a	Resistenzraten (%) bei <i>E. faecium</i> -Isolaten			
	VanA-Typ		VanB-Typ	
	2011 (n=392)	2012 (n=453)	2011 (n=292)	2012 (n=371)
Penicillin G ^b	99,5	99,8	99,7	100,0
Ampicillin	100,0	99,8	99,7	100,0
Gentamicin ^c	66,1	60,5	18,8	11,6
Streptomycin ^c	45,7	57,4	41,8	67,7
Gentamicin ^c + Streptomycin ^c	31,1	41,0	8,6	8,1
Vancomycin	100,0	100,0	99,3	95,1
Teicoplanin	100,00	100,00	0,0	0,0
Daptomycin ^b	0,0	0,0	0,0	0,0
Quinupristin/Dalfopristin	0,8	0,2	8,2	1,1
Clindamycin ^b	98,5	98,2	93,8	99,2
Erythromycin ^b	99,5	98,7	94,9	99,2
Ciprofloxacin ^b	99,5	100,0	98,6	100,0
Ciprofloxacin-HR ^d	98,5	99,6	97,3	100,0
Moxifloxacin ^b	99,5	100,0	99,0	100,0
Linezolid	3,9	0,7	1,7	1,1
Tetracyclin ^b	65,8	60,7	11,3	16,2
Tigecyclin	0,0	0,4	0,0	0,0
Rifampicin	89,2	94,3	73,6	90,0
Cotrimoxazol	58,8	60,9	69,2	81,9
Chloramphenicol	0,0	0,0	0,0	0,0

Tab. 6: Antibiotikaresistenzen bei *vanA*- bzw. *vanB*-Typ *E. faecium* (Enterokokken-Einsendungen an das NRZ, 2011–2012)

- Auswertung der MHK-Werte erfolgte entsprechend der klinischen MHK-Breakpoints von EUCAST
- Wenn bei EUCAST keine klinischen MHK-Grenzwerte angegeben waren, erfolgte die Auswertung entsprechend der ECOFF-Werte von EUCAST.
- Auswertung der Hochresistenzen gegen Gentamicin bzw. Streptomycin auch entsprechend klinischer MHK-Breakpoints von EUCAST
- Auswertung der CIP-Hochresistenz: MHK > 16 mg/l¹⁹

antibiotika mehrfach und wiederholt überprüft und bestätigt. *In vitro* waren bis auf eine Ausnahme alle Enterokokken empfindlich gegen **Daptomycin** (Wildtyp-Verteilung ECOFF: $S \leq 4$ mg/l). Ein *vanB*-Typ-*E. faecium*-Stamm (MLST ST192) aus einer Blutkultur erwies sich wiederholt als nicht Daptomycin-empfindlich und hatte sowohl im Mikrobouillonverdünnungstest als auch im Etest® eine Daptomycin-MHK von 8 mg/l. Von den wenigen mit Verdacht auf **Tigecyclin**-Resistenz eingesandten Isolaten zeigten insgesamt 5 Isolate (4 *E. faecalis*, 1 *E. faecium*) MHK-Werte mit 1–4 mg/l ($R > 0,5$ mg/l). **Linezolid**-Resistenz bei Enterokokken, vor allem in *E. faecium*, ist im Gegensatz zu *Staphylococcus aureus*/MRSA keine Ausnahme mehr. In den Jahren 2011–2012 wurden insgesamt 91 Linezolid-resistente Enterokokken (88 *E. faecium*, 3 *E. faecalis*) eingesandt. Dabei fiel auf, dass die Mehrzahl (n=60; 66%) Vancomycin-empfindlich war

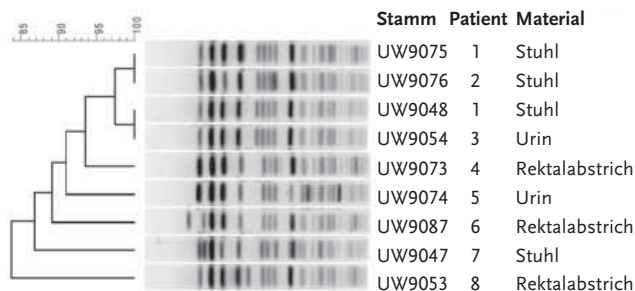


Abb. 2: *Smal*-Makrorestriktionsmuster in der PFGE von Linezolid-resistenten *E. faecium*-Isolaten (VRE) aus einer hämatologisch-onkologischen Station eines deutschen Universitätskrankenhauses im Jahr 2011. Alle Isolate sind PCR-positiv für *vanA* (außer UW9054, *vanA*- und *vanB*-negativ).

($n = 20$ *vanA*; $n = 11$ *vanB*). Linezolid-resistente *E. faecium* traten dabei mitunter auch gehäuft in einzelnen Einrichtungen auf (s. Abb. 2). Die Ursache der Linezolid-Resistenz in Enterokokken sind üblicherweise Mutationen in der 23S ribosomalen DNA. Wir haben retrospektiv die Linezolid-resistenten Enterokokken aus den Jahren 2007–2012 auch auf das Vorhandensein des Resistenzgens *cfr* überprüft. Plasmid-vermittelte Linezolid-Resistenz durch *cfr* kommt selten bei Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) vor und hat vermutlich ein Reservoir in KNS vom Nutztier. Es gibt wenige Einzelfallbeschreibungen über *cfr* in Enterokokken.^{16,17} Wir haben ein *cfr*-positives Isolat aus dem Jahr 2011 identifiziert.

Resistenzraten gegen Reserveantibiotika sind bei klinischen Enterokokken nach wie vor selten, bedürfen aber weiterhin besonderer Aufmerksamkeit. **Die steigenden Einsendezahlen von Linezolid-resistenten Enterokokken-Isolaten** stehen möglicherweise im Zusammenhang mit einem verstärkten klinischen Einsatz dieser Substanz (so weit diese Informationen vorhanden waren); ein Trend, der sich auch bei KNS, nicht aber bei MRSA/*S. aureus* zeigt (s. *Epid. Bull.* 21/2013).

Internationale Studie zur Charakterisierung von klinischen *E. faecalis*-Isolaten

In einem internationalen Konsortium (Dänemark, Deutschland, Norwegen, Polen, die Niederlande, Spanien) wurden 386 aktuelle *E. faecalis*-Stämme verschiedener klinischer Herkunft (z. B. Harnwegsinfektionen, invasive Infektionen, Stuhlscreening) typisiert und hinsichtlich ihres Resistenzspektrums verglichen.¹⁸ Im Gegensatz zu *E. faecium* waren *E. faecalis* nach wie vor meist empfindlich gegen Ampicillin und Vancomycin. Hospitalstämme zeigten häufiger als kommensale Isolate Resistenzen und Multiresistenzen; z. B. waren Hochresistenzen gegen Gentamicin und Streptomycin häufig ($n \geq 40\%$). Es wurden 105 MLST-Typen identifiziert, wobei 21 STs mehr als die Hälfte der untersuchten Stämme repräsentierten. Bestimmte klonale Komplexe wie CC2, CC16 und CC40 treten häufiger auf. **Nosokomiale Infektionen mit mehrfachresistenten *E. faecalis*-Isolaten werden somit nur durch wenige Hospital-assoziierte Klone verursacht.** (Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines EU-Forschungsprojekts generiert.)

Untersuchung von Enterokokken-Isolaten aus Mastitiden beim Rind

In einem interdisziplinären Projekt mit Kollegen vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit Berlin (BVL; Dr. H. Kaspar), Friedrich-Löffler-Institut in Neustadt-Mariensee (FLI; Prof. S. Schwarz, Dr. A. Fessler) sowie der Bruker Daltonik GmbH (Bremen) wurden Gruppe-D-Streptokokken aus klinisch manifesten Mastitiden ($n=199$; je ein Isolat pro Farm) untersucht und u. a. die exzellente Sensitivität und Spezifität von MALDI TOF MS zur Spezies-Identifikation von *E. faecalis* und *E. faecium* gegenüber konventionellen Verfahren bestätigt.²⁰ Die identifizierten Isolate von *E. faecium* ($n=37$) und *E. faecalis* ($n=64$) wurden darüber hinaus hinsichtlich Resistenzen und klonaler Zugehörigkeit (PFGE, MLST) analysiert. Resistenzen gegen Vancomycin und humanmedizinisch bedeutsame Reserveantibiotika traten nicht auf, die häufigste Resistenz war gegen Tetracyclin. Die PFGE-Typisierung der 64 *E. faecalis*-Isolate ergab größere Cluster von verwandten Stämmen, welche MLST-Typen repräsentierten, die auch beim Menschen auftreten (ST40, ST268). Die 37 *E. faecium*-Isolate zeigten deutlich weniger Verwandtschaften und eine Vielzahl neuer MLST-Typen (ST624–ST629). Ein Stamm wies Merkmale von Hospital-assoziierten *E. faecium*-Isolaten auf (Ampicillin-Resistenz, Insertionselement – IS16-positiv, MLST CC17). **Bovine Isolate von *E. faecium* scheinen ein eigenes Reservoir zu bilden, währenddessen bei Isolaten von *E. faecalis* keine ausgeprägte Wirtsspezifität bestimmter klonaler Linien erkennbar war.**

Etablierung von molekularen Schnelltests zur Identifikation von Hospital-assoziierten Stämmen von *E. faecium*

Häufungen von Infektionen und Kolonisierungen bei Krankenhauspatienten werden durch Hospital-assoziierte (HA) *E. faecium*-Stämme verursacht. Diese unterscheiden sich im Core Genome als auch Accessory Genome von kommensalen *E. faecium*-Stämmen. Hospitalstämme zeigen ein erhöhtes Ausbreitungspotenzial im nosokomialen Milieu und sind das Reservoir für Vancomycin-Resistenz.^{1,2} Die Verlässlichkeit eines molekularen Schnelltests basierend auf einem IS-Element, welches mit bestimmten Resistenzdeterminanten bzw. genomischen Inseln in Hospital-assoziierten *E. faecium* verknüpft ist, wurde an einer umfangreichen Sammlung von Stämmen unterschiedlichen humanen, tierischen und sonstigen Ursprungs (Lebensmittel, Umwelt) bestimmt. Der Marker IS16 war ausschließlich in 155 Blutkultur-Isolaten von *E. faecium*, nicht aber in 97 Isolaten aus tierischer und anderer Herkunft nachweisbar und ist somit herkömmlichen molekularen Testmethoden zur Vorhersage von Hospitalstämmen von *E. faecium* überlegen, die auf den Genen *esp* und *hylEfm* basieren.²¹

Performance und Verlässlichkeit von real-time-PCR-basierten Screeningtests (*vanA/vanB*) zur Erkennung einer VRE-Besiedlung

Die Verlässlichkeit (Sensitivität, Spezifität, Vorhersagewert) eines real-time-PCR-basierten Screeningtests zur Erkennung einer VRE-Besiedlung mittels Perianal- bzw. Rektal-

abstrich wurde in einem Kooperationsprojekt an klinischen Einrichtungen der Universitäten Heidelberg (Dr. Schütt, Prof. Dr. Wendt) und Freiburg (Dr. Serr, Dr. Schneider) analysiert.²² Die Spezifität und Sensitivität des Tests wurde an 51 Referenz- und Typstämmen untersucht, wobei der Assay korrekt alle *vanA*- und *vanB*-Stämme, nicht aber die Genotypen *vanC* bis *vanG* angezeigt hatte. Insgesamt wurden 1.786 Screening-Proben analysiert. Der Test hatte eine sehr gute Sensitivität (93%) und eine etwas geringere Spezifität (87%), was maßgeblich aus einem Anteil falsch positiver VanB-Befunde resultierte. Diese auch in anderen, ähnlich konzipierten Tests gefundenen Probleme stehen vermutlich mit einem Reservoir der *vanB*-Gene in anderen intestinalen Besiedlern in Zusammenhang. Eine möglicherweise geringe Sensitivität des verwendeten Vergleichstests („Goldstandard“; kulturbasierter Nachweis von VanB-Enterokokken mit einer zu hohen Vancomycinmenge) kann hier aber auch ursächlich sein.

Nachweis von *vanB*-Typ-VRE mit variabler Expression der Vancomycin-Resistenz

VanB-Typ-VRE zeigen je nach verwendetem/r Standard/Methodik (CLSI, EUCAST) mitunter Vancomycin-MHK-Werte im sensiblen (EUCAST) bzw. intermediären Bereich (CLSI). Der Vorhersagewert von verschiedenen Diagnostik- und Screeningmethoden mag davon unmittelbar betroffen sein (Sensitivität/Spezifität).^{14,23} Das verstärkte Einsenden von *vanB*-Typ-VRE an unser Referenzlabor hat uns veranlasst, dieser Fragestellung in einem Vergleichstest nachzugehen.²⁴ Drei chromogene VRE-Medien, zwei Etest[®]-Protokolle und verschiedene Mikrodilutionsmethoden wurden hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität zur Identifikation von repräsentativ aus unserer Sammlung der letzten Jahre zusammengestellten und genotypisch *vanB*-positiven Stämmen untersucht. Die chromogenen Selektivmedien zeigten eine sehr gute Sensitivität und Spezifität, die Expertensysteme der Laborautomaten erfassen auch *vanB*-Typ-VRE unabhängig vom hinterlegten Standard gut (CLSI, EUCAST). Die Etest[®]-Makromethode (höheres Inokulum, Vollmedium anstatt Mueller-Hinton-Agar) hatte eine bessere Sensitivität (Präzision) als die Standardmethode; allerdings nur bei *vanB*-Typ *E. faecium*-Stämmen. Unsere Analysen zeigten, dass die bessere Sensitivität der Etest[®]-Makromethode bei *vanB*-Typ *E. faecalis*-Isolaten zu Lasten der Spezifität geht und hier nicht zu empfehlen ist (30% der *vanA*/*vanB*-negativen Kontrollstämmen zeigten MHK-Werte im resistenten Bereich²⁵). Die Spezifität und Sensitivität der getesteten chromogenen VRE-Medien war unabhängig von der Spezifität bei *vanB*-Stämmen als sehr gut einzuschätzen.^{24,25}

Wirtsbereich von *vanA*-Plasmiden

Der häufigste Typ der Vancomycin-Resistenz bei Enterokokken bleibt der *vanA*-Typ. Das entsprechende Gencluster ist zumeist auf Plasmiden lokalisiert, welche häufig zwischen verschiedenen Stämmen übertragbar sind (konjugativ). In Enterokokken existieren konjugative Plasmide mit breitem Wirtsbereich, die zwischen verschiedenen Enterokokken-Spezies, aber auch verwandten grampositiven Bakterien

ausgetauscht werden können. Ein Beispiel hierfür sind *incI8*-Typ-Plasmide mit sehr breitem Wirtsbereich, die u. a. auch in einzelnen VRSA-Stämmen (Vancomycin-resistente *S. aureus*) als Vancomycin-Resistenz-vermittelndes Element identifiziert wurden. In einem internationalen Forschungsprojekt sind wir der Frage nachgegangen, ob der enge Wirtsbereich häufiger *vanA*-Plasmidtypen daran liegt, dass Vancomycin-Resistenz nahezu ausschließlich bei *E. faecium*, sehr selten aber bei anderen Enterokokken-Spezies (inkl. *E. faecalis*) vorkommt. Zusammengefasst haben die Ergebnisse unserer Untersuchungen folgendes ergeben: (a) **häufige *vanA*-Plasmidtypen haben einen sehr engen Wirtsbereich, der meist nur *E. faecium* einschließt**; (b) Plasmide aus *E. faecalis* sind mit einer viel höheren Effizienz in *E. faecium* zu übertragen als umgekehrt; (c) intestinale Besiedler wie Laktokokken, Laktobazillen und Bifidobakterien teilen den Wirtsbereich mit den häufigen *vanA*-Plasmiden nicht und (d) einzelne *vanA*-Plasmidtypen führen nach Erwerb zu keinem messbaren Fitnessverlust im Empfängerstamm und erleichtern somit die Verbreitung der Resistenz unter nichtselektiven Bedingungen.^{26,27} (Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines EU-Forschungsprojekts generiert.)

Enterococcus faecium aus Blutkulturen

Dem NRZ wurden 2011–2012 insgesamt 96 Enterokokken-Isolate aus Blutkulturen eingesandt; davon waren 8 *E. faecalis* (ein Stamm war *vanA*-positiv). Von den 88 *E. faecium* waren 38 *vanA*-positiv (43%) und 39 *vanB*-positiv (44%). Eine Auswahl von 69 (ohne Kopie-Isolate) *E. faecium* wurde mittels MLST typisiert. Es wurden 14 MLST-Typen bestimmt (inkl. 2 neue MLST-Typen; 2 waren nicht bestimmbar), wobei 10 Typen jeweils maximal zweimal auftraten. **Drei MLST-Typen waren deutlich häufiger: ST117** (n = 23; 26%); **ST192** (n = 15; 17%); **ST203** (n = 9, 10%). Eine Stammvariante des ST117 war zwischen den Jahren 1996–2000 in Deutschland bereits einmal sehr weit verbreitet, diese Isolate zeigten ein identisches Makrorestriktionsmuster in der PFGE und weitere identische Merkmale (*esp*-positiv, *hylEfm*-negativ, alle *vanA*-positiv²⁸). Derzeitige Isolate des ST117 sind diverser, z. B. hinsichtlich Vancomycin-Resistenz (*vanA*-negativ, *vanB*-negativ) als auch im Besitz verschiedener Markergene (*esp*, *hylEfm*). Isolate des ST192 traten bisher fast nur als *vanB*-positive Stämme auf bzw. als deren Vancomycin-empfindliche Varianten.¹⁵ Isolate des ST203 waren in den Jahren 2004/2005 in Kliniken Südwestdeutschlands bereits einmal als *vanA*-Typ-VRE sehr prävalent²⁹; die 9 Blutkulturisolate stammen aus 8 verschiedenen Einrichtungen mehrerer Bundesländer und waren divers hinsichtlich Besitz der *van*-Gene und anderer Marker (*esp*, *hylEfm*).

Fazit

Von den beiden klinisch bedeutsamen Enterokokken-Spezies *E. faecalis* und *E. faecium* verfügt *E. faecium* über ein breiteres Spektrum an intrinsischen und erworbenen Antibiotikaresistenzen und erlangt dadurch zunehmende Bedeutung als nosokomialer Erreger. Deutliche Unterschiede gibt es bei den erworbenen Resistenzen dieser zwei Spezies, insbesondere hinsichtlich der Resistenzraten von Ampici-

cillin und Glycopeptiden. So sind nahezu alle klinischen *E. faecium*-Isolate resistent gegen Ampicillin. Hospital-assoziierte *E. faecium*-Stämme besitzen neben der Ampicillin-Resistenz auch meist Ciprofloxacin-Hochresistenz sowie bestimmte „Virulenzmarker“ wie *esp* und *hyl_{Efm}* sowie das mobile IS16-Element. Das Reservoir der übertragbaren Vancomycin-Resistenzen (derzeit vor allem VanA und VanB) ist *E. faecium*, wobei es in den letzten Jahren zu einer deutlich gestiegenen Häufigkeit des Auftretens Hospital-assoziiertes *vanB*-positiver *E. faecium* kam. Günstig sieht die Situation noch bezüglich der *in vitro* Wirksamkeit der Reserveantibiotika Linezolid und Tigecyclin aus, da hier bisher eher selten Resistenzen festzustellen sind. Häufungen mit Linezolid-resistenten *E. faecium*-Stämmen sind in einzelnen Einrichtungen bereits bekannt. Die weitere Ausbreitung Krankenhaus-assoziiertes, multiresistenter *E. faecium*-Isolate sollte nicht nur aus krankenhaushygienischer Sicht verhindert werden (insbesondere wenn Resistenzen gegen Reserveantibiotika vorliegen). Zur Vermeidung der weiteren Ausbreitung der übertragbaren Vancomycin-Resistenz innerhalb von *E. faecium* oder auf *E. faecalis*, *Staphylococcus aureus*³⁰ und andere klinisch bedeutsame grampositive Bakterien ist neben einer hohen Compliance mit Basis- und erweiterten Hygienemaßnahmen auch eine frühzeitige Erkennung und Charakterisierung solcher Isolate notwendig. Wir fordern daher ausdrücklich unsere Kollegen in den primär diagnostischen Laboratorien auf, uns entsprechende Stämme mit auffälligen bzw. seltenen Resistenzen zur weiteren Abklärung an das NRZ zu senden.

Literatur

- Top J, Willems R, Bonten M: Emergence of CC17 *Enterococcus faecium*: from commensal to hospital-adapted pathogen. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008; 52: 297–308
- Willems RJ, van Schaik W: Transition of *Enterococcus faecium* from commensal organism to nosocomial pathogen. *Future Microbiol* 2009; 4: 1125–1135
- Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM, et al.: Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001–2008. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 713–721
- Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, et al.: Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 615–621
- Samuel J, Coutinho H, Galloway A, et al.: Glycopeptide-resistant *Enterococcus raffinosus* in a haematology unit: an unusual cause of a nosocomial outbreak. *J Hosp Infect* 2000; Nov; 70(3): 294–296
- Maki DG, Agger WA: Enterococcal bacteremia: clinical features, the risk of endocarditis, and management. *Medicine* 1998; 67: 246–269
- Landry SL, Kaiser DL, Wenzel RP: Hospital stay and mortality attributed to nosocomial enterococcal bacteremia: a controlled study. *Am J Infect Control* 1989; 17: 323–329
- DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA: Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 327–333
- Butler AM, Olsen MA, Merz LR et al.: Attributable costs of enterococcal bloodstream infections in a nonsurgical hospital cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 28–35
- Holmes NE, Ballard SA, Lam MM, et al.: Genomic analysis of teicoplanin resistance emerging during treatment of *vanB* vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections in solid organ transplant recipients including donor-derived cases. *J Antimicrob Chemother* 2013; 2013 Apr 23 [doi:10.1093/jac/dkt130]
- Klare I, Werner G, Witte W: Enterokokken mit Vancomycin-Resistenz in deutschen Krankenhäusern 2008/2009. *Epid Bull* 2010; 44: 427–436
- Werner G: Vancomycin-resistente Enterokokken – Epidemiologie, Diagnostik, Typisierung, Trends. *Krankenhaushygiene up2date* 2012; 7: 291–304
- Werner G: (2012) Current trends of emergence and spread of vancomycin-resistant enterococci. In: *Antibiotic resistant bacteria – a continuous challenge in the new millennium*; Pana M (Ed), ISBN: 978-953-51-0472-8, in tech; pp 1–52 [Online: <http://www.intechopen.com/books/antibiotic-resistant-bacteria-a-continuous-challenge-in-the-new-millennium/current-trends-of-emergence-and-spread-of-vancomycin-resistant-enterococci>]
- Werner G, Klare I, Fleige C, Geringer U, Witte W, et al.: Vancomycin-resistant *vanB*-type *Enterococcus faecium* isolates expressing varying levels of vancomycin resistance and being highly prevalent among neonatal patients in a single ICU. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; 1: 21
- Werner G, Fleige C, Geringer U, Klare I: Spread of *vanB*-type *Enterococcus faecium* of MLST ST192 in German hospitals, 2009–2011. *23rd ECCMID 2013*, Berlin, 27.–30.04.2013; P1404
- Diaz L, Kiratisin P, Mendes RE, Panesso D, Singh KV, Arias CA: Transferable plasmid-mediated resistance to linezolid due to *cfr* in a human clinical isolate of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3917–3922
- Liu Y, Wang Y, Schwarz S, Li Y, Shen Z, Zhang Q, Wu C, Shen J: Transferable multiresistance plasmids carrying *cfr* in *Enterococcus* spp. from swine and farm environment. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 42–48
- Kuch A, Willems RJ, Werner G, et al.: Insight into antimicrobial susceptibility and population structure of contemporary human *Enterococcus faecalis* isolates from Europe. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 551–558
- Werner G, Fleige C, Ewert B, Laverde-Gomez JA, Klare I, Witte W: High-level ciprofloxacin resistance among hospital-adapted *Enterococcus faecium* (CC17). *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 119–125. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.012
- Werner G, Fleige C, Fessler AT, et al.: Improved identification including MALDI-TOF mass spectrometry analysis of group D streptococci from bovine mastitis and subsequent molecular characterization of corresponding *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates. *Vet Microbiol* 2012; 160: 162–169
- Werner G, Fleige C, Geringer U, van Schaik W, Klare I, Witte W: IS element IS16 as a molecular screening tool to identify hospital-associated strains of *Enterococcus faecium*. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 80
- Werner G, Serr A, Schütt S, Schneider C, Klare I, Witte W, Wendt C: Comparison of direct cultivation on a selective solid medium, polymerase chain reaction from an enrichment broth, and the BD GeneOhm™ *VanR* Assay for identification of vancomycin-resistant enterococci in screening specimens. *Diagn Microbiol Inf Dis* 2011; 70: 512–521
- Arends JP, Zhou X, Kampinga G, Sabat A, Meessen NEL, Friedrich AW: Prevalence of phenotypically vancomycin-susceptible, but *vanB*-PCR positive, *Enterococcus faecium*: Do we overlook VRE *vanB* carrying strains in our hospitals? *22rd ECCMID 2012*, London, 31.3.–03.04.2012, P 1289
- Klare I, Fleige C, Geringer U, Witte W, Werner G: Performance of three chromogenic VRE screening agars, two Etest vancomycin protocols and different microdilution methods in detecting *vanB* genotype *Enterococcus faecium* with varying levels of vancomycin expression. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 74: 171–176
- Werner G, Klare I, Fleige C, Geringer U, Witte W: Performance of different diagnostic tests in detecting *vanB* genotype *Enterococcus* spp. with varying levels of vancomycin resistance expression. *64. Jahrestagung der DGHM 2012*, 30.09.–03.10.2012, Hamburg, DMP11
- Werner G, Freitas AR, Coque TM, et al.: Host range of enterococcal *vanA* plasmids among Gram-positive intestinal bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 273–282
- Starikova I, Al-Haroni M, Werner G, et al.: Fitness costs of various mobile genetic elements in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother* 2013 [in press; doi:10.1093/jac/dkt270]
- Klare I, Konstabel C, Badstübner D, Werner G, Witte W: Occurrence and spread of antibiotic resistances in *Enterococcus faecium*. *Int J Food Microbiol* 2003; 88: 269–290
- Borgmann S, Schulte B, Wolz C, Gruber H, Werner G, Goerke C, Klare I, Beyser K, Heeg P, Autenrieth IB: Discrimination between epidemic and non-epidemic glycopeptide-resistant *E. faecium* in a post-outbreak situation. *J Hosp Infect* 2007; 67: 49–55
- PAHO/WHO, 27 June 2013. Epidemiological Alert: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22187&Itemid

Bericht aus dem NRZ für Staphylokokken und Enterokokken von Dr. Ingo Klare (KlareI@rki.de) und Dr. Guido Werner (WernerG@rki.de). Wir bedanken uns bei allen einsendenden Laboratorien für die zur Verfügung gestellten Enterokokken-Stämme.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

30. Woche 2013 (Datenstand: 14.8.2013)

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
	30.	1.–30.	1.–30.	30.	1.–30.	1.–30.	30.	1.–30.	1.–30.	30.	1.–30.	1.–30.	30.	1.–30.	1.–30.
Baden-Württemberg	163	3.064	3.436	3	65	56	5	109	169	47	687	817	0	26	28
Bayern	208	3.666	3.781	3	145	137	30	356	385	64	1.274	1.214	2	58	52
Berlin	61	1.367	1.575	2	33	32	9	272	199	13	293	351	2	37	52
Brandenburg	91	1.016	1.066	0	17	19	5	192	133	14	351	404	0	8	4
Bremen	11	193	221	0	6	4	0	5	9	5	55	59	0	1	2
Hamburg	50	926	884	2	27	41	7	91	40	11	247	208	4	19	22
Hessen	109	1.888	1.959	1	19	35	10	61	70	30	606	695	0	26	13
Mecklenburg-Vorpommern	79	872	932	0	18	13	16	212	275	8	256	293	0	1	1
Niedersachsen	167	2.322	2.486	3	94	87	14	271	302	29	1.084	1.081	2	11	9
Nordrhein-Westfalen	477	8.103	8.583	7	154	167	18	516	594	101	2.061	2.347	0	28	35
Rheinland-Pfalz	96	1.689	1.933	3	58	63	6	118	121	16	422	582	0	34	12
Saarland	37	607	579	0	6	5	0	18	20	2	88	99	1	2	1
Sachsen	228	2.405	2.783	4	85	62	14	410	486	30	875	971	0	15	14
Sachsen-Anhalt	54	818	894	2	40	22	23	367	279	11	778	607	0	4	3
Schleswig-Holstein	98	1.142	1.097	1	26	43	4	35	51	24	351	277	0	7	5
Thüringen	54	874	1.015	1	19	32	7	176	222	28	668	912	0	6	8
Deutschland	1.983	30.952	33.224	32	812	818	168	3.209	3.355	433	10.096	10.917	11	283	261

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Erkrankung ⁺			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2013		2012	2013		2012	2013		2012	2013		2012	2013		2012
	30.	1.–30.	1.–30.	30.	1.–30.	1.–30.	30.	1.–30.	1.–30.	30.	1.–30.	1.–30.	30.	1.–30.	1.–30.
Baden-Württemberg	4	77	97	47	4.583	5.930	13	2.183	3.173	9	281	314	0	26	17
Bayern	6	175	228	114	6.189	11.095	26	4.438	3.980	16	465	439	4	47	44
Berlin	3	46	44	4	1.532	2.570	8	1.801	1.679	1	223	240	1	38	56
Brandenburg	1	53	53	22	2.112	3.344	6	3.425	1.596	1	53	50	2	36	17
Bremen	0	10	7	0	301	546	0	239	88	0	11	13	0	2	0
Hamburg	3	38	48	20	1.673	2.284	4	1.611	1.099	4	89	94	0	8	12
Hessen	4	92	90	31	4.092	4.474	5	1.414	1.603	9	159	148	5	28	33
Mecklenburg-Vorpommern	1	25	28	22	3.013	2.594	16	1.496	1.272	4	63	72	3	30	28
Niedersachsen	5	115	113	33	5.471	7.628	19	3.914	2.530	3	112	117	1	30	45
Nordrhein-Westfalen	13	251	303	98	13.041	14.394	27	8.596	5.523	14	403	474	2	75	113
Rheinland-Pfalz	3	80	97	19	3.109	3.837	6	1.619	2.074	4	99	94	0	14	12
Saarland	0	6	16	4	1.096	1.327	6	369	521	0	12	13	0	4	0
Sachsen	6	195	180	71	5.683	7.863	21	4.482	2.505	6	161	176	3	73	47
Sachsen-Anhalt	3	90	102	55	3.070	4.381	11	1.831	1.935	1	52	57	1	47	22
Schleswig-Holstein	2	60	36	11	1.614	2.103	9	1.220	1.009	1	34	43	1	10	6
Thüringen	7	147	157	46	2.662	4.411	24	3.121	1.793	0	46	42	0	10	25
Deutschland	61	1.460	1.599	597	59.241	78.781	201	41.759	32.380	73	2.263	2.386	23	478	477

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

30. Woche 2013 (Datenstand: 14.8.2013)

Land	Virushepatitis								
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺⁺			Hepatitis C ⁺⁺		
	2013		2012	2013		2012	2013		2012
	30.	1.–30.	1.–30.	30.	1.–30.	1.–30.	30.	1.–30.	1.–30.
Baden-Württemberg	2	49	35	1	41	35	23	516	482
Bayern	2	50	44	0	66	61	26	588	599
Berlin	0	27	22	0	36	34	13	299	329
Brandenburg	0	15	11	0	6	7	1	33	47
Bremen	0	21	2	1	10	5	0	13	14
Hamburg	0	13	13	0	20	21	2	77	88
Hessen	4	29	21	1	36	31	8	235	210
Mecklenburg-Vorpommern	0	17	5	0	7	10	1	30	40
Niedersachsen	0	33	33	0	22	17	6	167	185
Nordrhein-Westfalen	1	77	88	0	80	83	17	404	408
Rheinland-Pfalz	0	34	21	1	35	31	8	143	125
Saarland	0	5	1	0	7	11	2	35	51
Sachsen	0	12	8	0	25	18	5	181	174
Sachsen-Anhalt	0	14	11	0	16	12	1	80	65
Schleswig-Holstein	0	11	6	0	8	7	1	80	98
Thüringen	0	11	8	0	10	6	0	39	71
Deutschland	9	418	329	4	425	389	114	2.920	2.986

Land	Weitere Krankheiten								
	Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Masern			Tuberkulose		
	2013		2012	2013		2012	2013		2012
	30.	1.–30.	1.–30.	30.	1.–30.	1.–30.	30.	1.–30.	1.–30.
Baden-Württemberg	0	25	26	3	40	17	10	344	285
Bayern	0	33	33	55	602	63	16	336	410
Berlin	0	17	13	6	464	17	0	202	191
Brandenburg	0	3	3	1	57	0	1	63	53
Bremen	0	3	3	0	2	2	1	26	25
Hamburg	0	5	5	0	10	3	3	108	88
Hessen	0	13	13	1	9	15	8	254	240
Mecklenburg-Vorpommern	1	4	2	0	1	0	3	46	52
Niedersachsen	0	18	24	0	11	3	5	183	164
Nordrhein-Westfalen	1	46	40	4	92	13	21	595	636
Rheinland-Pfalz	0	16	16	0	7	3	5	82	92
Saarland	0	6	3	0	1	0	2	20	17
Sachsen	0	10	8	2	45	0	1	87	94
Sachsen-Anhalt	0	2	10	0	11	0	1	66	68
Schleswig-Holstein	2	18	8	0	7	2	1	49	57
Thüringen	0	8	5	0	1	0	0	37	51
Deutschland	4	227	212	72	1.360	138	78	2.498	2.523

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

30. Woche 2013 (Datenstand: 14.8.2013)

Krankheit	2013	2013	2012	2012
	30. Woche	1.–30. Woche	1.–30. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	32	1.332	854	2.146
Brucellose	0	13	15	28
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	1	52	76	123
Dengue-Fieber	12	485	247	615
FSME	27	176	120	195
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	2	29	29	69
Hantavirus-Erkrankung	6	77	2.222	2.824
Hepatitis D	0	17	6	18
Hepatitis E	5	249	214	388
Influenza	6	69.834	10.604	11.564
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	1	224	185	323
Legionellose	17	373	316	654
Leptospirose	1	35	19	85
Listeriose	21	246	212	429
Ornithose	0	8	7	16
Paratyphus	1	31	26	43
Q-Fieber	2	61	125	200
Trichinellose	0	10	1	2
Tularämie	0	9	5	21
Typhus abdominalis	2	48	34	58

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Infektionsgeschehen von besonderer Bedeutung

Diphtherie:

Bayern, 47 Jahre, männl.; Hautdiphtherie, Infektionsland Deutschland (2. Diphtherie-Fall 2013)

Nationale Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien an neuem Standort in Berlin

Mehrere am Robert Koch-Institut angesiedelte Nationale Referenzzentren (NRZ) und Konsiliarlaboratorien (KL) wechseln in den nächsten Wochen innerhalb Berlins an den Standort:

Robert Koch-Institut
Seestr. 10
D-13353 Berlin

Das **NRZ Masern Mumps Röteln** ist **ab dem 19.8.2013** unter der o. a. Adresse zu erreichen. In der Zeit vom 14.8.–23.8.2013 kann es zu Verzögerungen im Bearbeitungsprozess kommen. Dringliche Einsendungen sollten telefonisch unter 030.18 754–25 16/23 08 abgestimmt werden.

Für das **NRZ Influenza** tritt die Adressänderung **ab dem 9.9.2013** in Kraft.

Das **NRZ für Poliomyelitis und Enteroviren** und die **KL für Noroviren** bzw. **Rotaviren** sind **ab dem 19.9.2013** unter der neuen Adresse zu erreichen. In der Zeit vom 10.9.–30.9.2013 kann es zu Verzögerungen im Bearbeitungsprozess kommen.

Impressum

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030.18 754–0
Fax: 030.18 754–23 28
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.: 030.18 754–23 24

E-Mail: Seedatj@rki.de

► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)

E-Mail: MarcusU@rki.de

► Redaktionsassistent: Sylvia Fehrmann

Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)

Tel.: 030.18 754–24 55, Fax: –24 59

E-Mail: FehrmannS@rki.de

Vertrieb und Abonentenservice

E.M.D. GmbH

European Magazine Distribution

Birkenstraße 67, 10559 Berlin

Tel.: 030.330 998 23, Fax: 030.330 998 25

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 Quellangabe 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

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.