



Epidemiologisches Bulletin

5. Oktober 2015 / Nr. 40

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) in Deutschland

Update 2013/2014

DOI 10.17886/EPIBULL-2015-010

Einleitung

Hinsichtlich Vancomycin-Resistenz bei Enterokokken gehört Deutschland zu den wenigen Ländern in Europa mit (a) vergleichsweise hohen VRE-Raten und (b) einem ansteigenden VRE-Trend. Nach wie vor tritt die erworbene Vancomycin-Resistenz nahezu ausschließlich in Isolaten der Spezies *Enterococcus faecium* auf, Vancomycin-resistente *Enterococcus faecalis* sind in Deutschland und Europa weiterhin sehr selten. Die europäische EARS-Net-Studie (EARS-Net – *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) erfasst die Vancomycin-Resistenz bei *E.-faecium*-Blutkulturisolaten und dokumentiert für Deutschland Häufigkeiten über 10 % (2012: 16,2 %; 2013: 14,5 %), signifikant ansteigend in den letzten 5 Jahren und mit einem leichten Rückgang zwischen 2012 und 2013.

Daten aus deutschen Intensivstationen – zusammengetragen im Rahmen des SARI-Projekts (SARI – Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen) – belegen für VRE in den letzten Jahren eine Zunahme von VRE/1.000 Patiententage mit einer signifikant erhöhten Präsenz von VRE in der Mitte Deutschlands, d.h. einem „Gürtel“ von Nordrhein-Westfalen über Hessen, Thüringen und Sachsen.¹ Andere Surveillance-Systeme wie ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland; <https://ars.rki.de>) und die Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V., PEG (<http://www.p-e-g.de/econtext/resistenzdaten>) bilden ähnliche Entwicklungen ab. In ARS sind nur Daten bis 2012 abrufbar (ab 2013 nur noch Daten zu VRE-Isolaten aus Blutkulturen); bis zu diesem Zeitpunkt war der VRE-Trend ansteigend. Die letzte Studie der PEG hat gemäß ihres 3-Jahresrhythmus für 2013 ansteigende Häufigkeiten der Vancomycin-Resistenz bei *E. faecium* dokumentiert (16,6 %), verglichen mit den Zahlen aus 2010 (12,6 %). In Niedersachsen lässt sich hingegen kein eindeutiger Trend in der Vancomycin-Resistenz bei *E. faecium* in den letzten Jahren erkennen (2011: 5,9 %; 2012: 7,1 %; 2013: 5,8 %; 2014: 6,5 %; ARMIN – Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen; http://www.nlga.niedersachsen.de/portal/live.php?navigation_id=33224&_psmand=20).

Die beschriebenen Entwicklungen nimmt das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Staphylokokken und Enterokokken in Form einer steigenden Anzahl von VRE-Einsendungen wahr. Dabei hatten Einsendungen von VanA-Typ und VanB-Typ VRE nahezu gleiche Anteile (s. ff.).

Auffällig ist der ansteigende Trend von Einsendungen Linezolid-resistenter *E.-faecium*-Isolate seit ca. 2010 (s. ff.), wobei die Mehrzahl dieser Stämme Glycopeptid-sensibel ist, also keine VRE sind. Dieser Trend bildet sich (noch) nicht in Resistenz-Surveillance-Systemen wie ARS, den Resistenzstudien der PEG oder ARMIN ab. Vermutete Häufungen (Ausbrüche) mit Linezolid-resistenten VRE

Diese Woche 40/2015

Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von VRE in Deutschland – Update 2013/2014

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
37. Woche 2015

ARE/Influenza
Zur aktuellen Situation in der
37.–39. Kalenderwoche 2015



konnten für einige Kliniken mittels molekularer Typisierung bestätigt werden.

Im NRZ wurden in den Jahren 2013 und 2014 insgesamt 1.972 Enterokokken-Isolate bearbeitet, die uns von 116 Einsendern zur Bearbeitung zugesandt wurden (6 aus dem Ausland: Irland, Kroatien, Spanien, Australien, die Niederlande und Österreich).

Die überwiegende Zahl der Stämme sind *E. faecium* (90–94%) gefolgt von *E. faecalis* (5–10%) und je anteilig $\leq 1\%$ von VanC-Typ Enterokokken (*E. gallinarum*, *E. casseliflavus*) und Vertretern anderer Spezies (*E. avium/pseudoavium*, *E. hirae*, *E. durans*, u. a.). Die meisten Einsendungen waren VRE (n = 1.662), die in erster Linie der Spezies *E. faecium* (n = 1.619; 97,4%) zuzuordnen waren. Die häufigsten diagnostischen Anfragen zu den an das NRZ eingesandten Isolaten waren (i) eine Bestätigung der Glycopeptid-Resistenz bzw. des Glycopeptid-Resistenztyps (*vanA*, *vanB*; ggf. weitere Glycopeptid-Resistenzgene); eine Bestimmung und/oder Bestätigung von Resistenzen gegen Reserveantibiotika (Linezolid, Tigecyclin, z. T. auch Daptomycin) sowie eine Anfrage nach klonaler Verwandtschaft mehrerer Isolate.

Genotypisierung wird hierbei in einem steigenden Maße in Anspruch genommen aufgrund eines Verdachts eines möglichen gehäuften Auftretens verwandter Isolate von zumeist *E. faecium*-VRE-Isolaten (Ausbruch).

Bei wenigen Einsendungen stand die Klärung der genauen Enterokokken-Spezies im Vordergrund, die gegebenenfalls bei unklarem, biochemischem Ergebnis mittels rDNS-Sequenzierung ermittelt wurde. Im NRZ werden routinemäßig alle Enterokokken-Isolate bis zur Speziesebene differenziert.

Tabelle 1 stellt eine Übersicht zu den 2013 und 2014 im NRZ erhaltenen Enterokokken-Einsendungen und den damit durchgeführten phänotypischen und molekularen Untersuchungen vor.

Enterokokken-Einsendungen und durchgeführte Untersuchungen	n
Anzahl aller bearbeiteten Isolate	1.972
Anzahl der durchgeführten Untersuchungen:	
Phänotypische Identifizierung als Speziesbestätigung	1.972
Genotypische Identifizierung (PCRs) Speziesbestätigung	22
Resistenzbestimmung mittels Mikrobouillonverdünnungstest	1.972
Resistenzbestimmung mittels Etest® (Bestätigungstest) ^a	341
Multiplex-PCRs für <i>vanA</i> , <i>vanB</i> (und zusätzliche <i>van</i> -Gene)	1.915
Multiplex-PCRs für <i>esp</i> , <i>hyl</i> (Virulenzmarker) und IS16	1.911
Genotypisierung mittels Makrorestriktionsanalyse (PFGE)	1.035
Multilocus-Sequenztypisierung	158

Tab. 1: Übersicht der Enterokokken-Einsendungen und der durchgeführten Untersuchungen (2013–2014)

^a Etests® (n): Linezolid (212), Tigecyclin (46), Vancomycin (33), Teicoplanin (28), Daptomycin (15), u. a.

Aufbau und Pflege eines Netzwerkes einsendender diagnostischer Einrichtungen

Das NRZ bekam in 2013 und 2014 von 110 klinisch-mikrobiologischen Laboren aus allen Bundesländern Stämme eingesandt. Aus weiteren 6 Laboren aus dem Ausland erhielten wir Referenzstämmen bzw. einzelne Isolate zur Bestätigung (s. ff.). In 2013 und 2014 erhielten wir im Rahmen einer Kooperation mit einem klinisch-mikrobiologischen Labor in Dublin (Irland) insgesamt 83 VRE-Isolate aus drei Dubliner Krankenhäusern zur Genotypisierung (inkl. 50 VRE-Blutkulturisolate, s. ff.). Darüber hinaus bekamen wir u. a. aus anderen europäischen Ländern zur Bestätigung zugesandt: 2 *vanD*-positive *E. faecium* aus Utrecht (Niederlande), 3 *vanA*-positive und Linezolid-resistente *E. faecium* sowie einen Linezolid-resistenten *E. faecalis* aus Zagreb (Kroatien) und 2 Linezolid-resistente *E. faecium* aus Linz (Österreich).

Klinische Disziplinen und Materialien, in bzw. aus denen die VRE-Stämme isoliert wurden

In 2013 und 2014 wurden 1.662 Einsendungen als VRE eingesandt. Diese VRE-Erreger waren zumeist (> 95%) *E. faecium* und wurden bei Infektionen und Besiedlungen von Patienten vor allem aus den intensivmedizinischen Stationen (besonders der Chirurgie), aus der Inneren Medizin und aus der Hämatologie/Onkologie als den hauptsächlichsten Risikobereichen für VRE isoliert (s. Tab. 2).

Klinische Disziplin	Anzahl (n/%)	
Ambulanter Bereich	14	0,8
Anästhesie	11	0,7
Chirurgie	76	4,5
Dialyse	2	0,1
Geriatric	31	1,9
Gynäkologie	5	0,3
Hämatologie/Onkologie	93	5,6
Herzchirurgie	8	0,5
HNO	6	0,4
Innere Medizin	220	13,2
ITS, interdisziplinäre	165	9,9
ITS, Chirurgie	305	18,4
ITS, Innere Medizin	148	8,9
ITS, Transplant.-Chirurgie	41	2,5
Neonatologie	32	1,9
Nephrologie/Urologie	44	2,6
Neurochirurgie/Neurologie	45	2,7
Orthopädie	15	0,9
Pädiatrie	16	1,0
Psychiatrie	2	0,1
Rehabilitation	114	6,9
Unfallchirurgie	4	0,2
Andere	265	16,0
Summe	1.662	100,00

Tab. 2: Auftreten von 1.662 VRE (zumeist *E. faecium*) aus Infektionen und Besiedlungen bei Patienten in Gesundheitseinrichtungen, alphabetisch aufgeschlüsselt nach klinischen Disziplinen

Materialart	Anzahl (n/%)	
Abstrich (ohne nähere Bezeichnung)	190	11,4
Biopsie	14	0,9
Blutkultur	128*	7,7
Bronchiallavage (BAL)	13	0,8
Drainage	20	1,2
Hautabstrich	6	0,4
Katheter (Harnweg)	4	0,2
Katheterspitze (ZVK)	27	1,6
Punktat	31	1,9
Rektalabstrich/Stuhl	579	34,8
Sekret (ohne nähere Bezeichnung)	11	0,7
Trachealsekret	12	0,7
Urin (Katheterurin)	121	7,3
Urin (nativ)	248	14,9
Wundabstrich	126	7,6
Andere/unbekannt	132	7,9
Summe	1.662	100,0

Tab. 3: Klinische Materialien, aus denen 1.662 VRE (zumeist *E. faecium*) bei infizierten/besiedelten Krankenhaus-Patienten in 2013 und 2014 isoliert wurden

* 50 VRE aus Blutkulturen resultierten aus einer Kooperation mit dem Labor in Dublin (Irland)

Als Bestandteil der natürlichen Flora des Darmes stammten die Einsendungen von Enterokokken vor allem aus Stuhlproben/Rektalabstrichen (34,8%), gefolgt von Isolaten aus Urin (MSU, Katheter-Urin) und Abstrichen (ohne nähere Bezeichnung seitens der Einsender). Aber auch Isolate aus Blutkulturen (7,7%) und Wundabstrichen (7,6%) waren vergleichsweise häufig vertreten (s. Tab. 3).

Spezies und Glycopeptid-Resistenztypen der im NRZ bearbeiteten Enterokokken-Einsendungen

In den Jahren 2013 und 2014 waren innerhalb der VRE-Einsendungen an das NRZ nahezu gleiche Anteile von *vanA*- bzw. *vanB*-positiven *E. faecium*-Isolaten zu verzeichnen (s. Tab. 4). Dies bedeutet, dass bei gleichzeitig steigenden VRE-Zahlen insgesamt in den letzten Jahren der allgemein ansteigende Trend größtenteils durch einen Anstieg im Auftreten und der Verbreitung von *vanB*-Typ VRE begründet ist. Die Ursache dieses vermehrten Auftretens *vanB*-positiver *E. faecium*-Stämme in deutschen (und anderen europäischen) Kliniken ist noch unklar, und wird am NRZ weiter untersucht. U. a. ist erkennbar, dass bestimmte Stammlinien von *vanB*-VRE hier überproportional erfolgreich verbreitet sind (s. MLST-Typisierung von Blutkulturisolaten).

Spezies (Glycopeptid-Resistenztyp)	n (%)
<i>E. faecium (vanA)</i>	809 (41,0)
<i>E. faecium (vanB)</i>	819 (41,5)
<i>E. faecium (vanA + vanB)</i>	5 (0,2)
<i>E. faecium (vanD)</i> ^a	2 (0,1)
<i>E. faecium (van-neg.)</i>	181 (9,2)
<i>E. faecalis (vanA)</i>	18 (0,9)
<i>E. faecalis (vanB)</i>	11 (0,6)
<i>E. faecalis (van-neg.)</i>	98 (5,0)
<i>E. gallinarum (vanC1 + vanB)</i> ^b	1 (0,1)
<i>E. gallinarum (vanC1 + vanA)</i> ^b	4 (0,2)
<i>E. avium (van-neg., vanA oder vanB)</i>	12 (0,6)
andere	12 (0,6)
Summe	1.972 (100,00)

Tab. 4: Spezies-Identifizierung und Glycopeptid-Resistenztypen der Enterokokken-Einsendungen (2013–2014)

^a Einsendungen aus dem University Medical Centre Utrecht, Niederlande;

^b Seltene Isolate von *E. gallinarum*, die neben ihrer natürlichen *vanC1*-kodierte *low-level*-Vancomycin-Resistenz zusätzlich ein *vanA*- bzw. ein *vanB*-Gencluster erworben haben und dadurch (hoch)resistent gegen Vancomycin und Teicoplanin (bei *vanA*-Erwerb) bzw. nur gegen Vancomycin (bei *vanB*-Erwerb) sind.

Der deutliche Rückgang in den Einsendungen von *E. gallinarum*- oder *E. casseliflavus*-Stämmen im Vergleich zu den Vorjahren deutet auf eine verbesserte Enterokokken-Diagnostik (z. B. über MALDI-TOF MS und/oder chromogene Medien) in den Einsendelaboren. In den Enterokokken-Einsendungen waren auch seltene Einsendungen von *E. gallinarum*-Isolaten, die neben der natürlichen *vanC1*-kodierte *low-level*-Vancomycin-Resistenz ein *vanA*- bzw. *vanB*-Gencluster besaßen. Solche Isolate sind dann hochresistent gegen Vancomycin (bei zusätzlichem *vanB*-Besitz) und auch gegen Teicoplanin (bei zusätzlichem *vanA*-Besitz) und können u. U. im primärdiagnostischen Labor zu Fehldiagnosen führen.

Antibiotikaresistenzen *vanA*- bzw. *vanB*-positiver *E. faecium*

Die Resistenzhäufigkeiten der *vanA*- bzw. *vanB*-positiven *E. faecium*-Isolate aus den Einsendungen an das NRZ in 2013 und 2014 gegen 18 verschiedene Antibiotika sind in Tabelle 5 dargestellt (Einschätzung nach EUCAST-Grenzwerten (EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) bzw. ECOFF-Werten (ECOFF – Epidemiological cut-off). Nahezu alle VRE sind ebenso Ampicillin-/Penicillin-resistent und „hochresistent“ gegen Ciprofloxacin (MHK > 16 mg/l). Auffällig sind vor allem die im Jahr 2014 gestiegenen Resistenzraten gegen die Reserveantibiotika Linezolid (10,2%) und Tigecyclin (3,1%) bei *vanA*-positiven *E. faecium* sowie die 2014 höheren Resistenzraten gegen Quinupristin/Dalfopristin (3,8%) und

Antibiotikum	<i>E. faecium</i> (2013)		<i>E. faecium</i> (2014)	
	<i>vanA</i> (n = 418)	<i>vanB</i> (n = 424)	<i>vanA</i> (n = 391)	<i>vanB</i> (n = 393)
Penicillin	99,5	100,0	100,0	100,0
Ampicillin	99,5	100,0	100,0	100,0
Gentamicin ^a	55,7	24,5	38,4	32,1
Streptomycin ^a	63,9	81,1	72,6	75,3
Vancomycin	100,0	98,1	100,0	99,5
Teicoplanin	100,0	0,2 ^b	100,0	1,5 ^b
Daptomycin	0,0	0,0	0,0	0,3
Quinupristin/Dalfopristin	0,7	0,7	1,3	3,8
Clindamycin	96,9	96,9	97,2	95,4
Erythromycin	97,4	97,9	96,7	98,7
Ciprofloxacin ^c	99,0	99,8	100,0	100,0
Moxifloxacin	99,0	99,5	100,0	100,0
Linezolid	4,5	2,4	10,2	1,8
Tetracyclin	64,6	14,9	62,7	16,0
Tigecyclin	0,7	0,2	3,1	0,5
Rifampicin	93,3	93,6	99,7	98,7
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	61,7	84,0	67,5	57,5
Chloramphenicol	0,0	0,0	3,6	1,5

Tab. 5: Antibiotika-Resistenzraten (%) der an das NRZ eingesandten *vanA*- bzw. *vanB*-positiven *E. faecium*-Isolate aus 2013 und 2014. Die Einschätzung erfolgt anhand klinischer EUCAST-Grenzwerte bzw. den angegebenen EUCAST ECOFF-Werten (Ausnahmen s. Legende).

^a Angabe der prozentualen Häufigkeiten von *high-level*-Aminoglycosid-Resistenzen, die entsprechend der klinischen MHK-Grenzwerte von EUCAST ausgewertet wurden.

^b Ein Stamm besaß ein konstitutiv exprimiertes *vanB*-Gencluster; solche seltenen Stämme sind dann auch gegen Teicoplanin resistent.

^c Wir bestimmen eine Hochresistenz gegen Ciprofloxacin als MHK > 16 mg/l, vermittelt vor allem durch Mutationen in *gyrA* und *parC*.

Tigecyclin (0,5%) bei *vanB*-positiven *E. faecium*. In einem *vanB*-positiven *E. faecium*-Stamm wurde die Daptomycin-Resistenz entsprechend MHK-Grenzwert laut CLSI (*Clinical Laboratory Standards Institute*, USA) bzw. ECOFF-Wert von EUCAST für Daptomycin bestätigt (s. auch nächstes Kapitel).

Antibiotikaresistenzen von *E. faecium* gegen Linezolid, Tigecyclin und Quinupristin/Dalfopristin

Neben den seit einigen Jahren deutlich gestiegenen Einsendezahlen von Enterokokken (zumeist VRE) ist auch ein gehäuftes Auftreten von Resistenzen gegen Linezolid, Tigecyclin und Quinupristin/Dalfopristin festzustellen (s. Tab. 6). Resistenzen gegen Linezolid, Tigecyclin (und ggf. Daptomycin) werden jeweils in zwei unabhängigen

Verfahren am NRZ bestätigt (MHK-Werte im Mikrobouillonverdünnungstest und im Etest®).

Die Gesamtresistenzrate gegen Linezolid lag bei allen an das NRZ eingesandten *E. faecium*-Isolaten in 2014 bei 12% (104 von 870 Isolaten). Der größere Anteil dieser Linezolid-resistenten *E. faecium*-Isolate war, wie in 2013 auch, Glycopeptid-sensibel (*vanA*- und *vanB*-negativ). Insgesamt lässt sich ein deutlich ansteigender Trend an Einsendungen mit Linezolid-resistenten *E. faecium*-Isolaten in den letzten Jahren erkennen (s. Tab. 7).

	Resistenztyp	Resistenzraten 2013 n (%)	Resistenzraten 2014 n (%)
Quinupristin/ Dalfopristin	<i>vanA</i>	3/418 (0,72)	5/391 (1,28)
	<i>vanB</i>	3/426 (0,70)	15/393 (3,82)
	VAN-s	0/97 (0,00)	7/86 (8,14)
Linezolid	<i>vanA</i>	19/418 (4,55)	40/391 (10,23)
	<i>vanB</i>	10/426 (2,35)	7/393 (1,78)
	VAN-s	52/97 (53,61)	57/86 (66,28)
Tigecyclin	<i>vanA</i>	3/418 (0,72)	12/391 (3,07)
	<i>vanB</i>	1/426 (0,23)	2/393 (0,51)
	VAN-s	7/97 (7,22)	7/86 (8,14)

Tab. 6: Resistenzraten der in 2013 bzw. 2014 an das NRZ eingesandten *E. faecium*- und *E. faecalis*-Isolate gegen Reserveantibiotika

	Resistent	%	Empfindlich	%	Gesamt
2014	74	9,4	714	90,6	788
2013	78	8,7	823	91,3	901
2012	39	4,0	933	96,0	972
2011	45	5,7	740	94,3	785
2010	10	3,0	327	97,0	337
2009	3	0,8	352	99,2	355
2008	2	0,6	321	99,4	323

Tab. 7: Resistenz von *E. faecium* gegen Linezolid bei NRZ-Einsendungen aus Deutschland, 2008–2014

Insgesamt 2,4%, d.h. 21 von 870 in 2014 eingesandten *E. faecium*-Isolaten waren Tigecyclin-resistent, in 2013 waren es 11 von 941 (1,2%). In 2013 war ein Großteil der Tigecyclin-resistenten Enterokokken-Isolate Glycopeptid-sensibel; in 2014 waren 14 der insgesamt 21 Tigecyclin-resistenten *E. faecium*-Isolate VRE.



Abb. 1: Die Genotypisierung von zumeist *vanA*-positiven *E. faecium*-Isolaten mit zusätzlicher Linezolid-Resistenz mittels *SmaI*-Makrorestriktionsanalyse verweist auf das Vorliegen einer Ausbruchssituation.

Diese 9 *E. faecium*-Isolate, die 8 Patienten aus der Hämatologie/Onkologie eines Universitätsklinikums kolonisierten, verkörpern die Verbreitung des gleichen Stammes.

van-neg., *van*-negativ; *esp*, *hyl* (zwei Virulenzmarker) kodieren das *Enterococcal surface protein* bzw. eine putative Hyaluronidase; m, männlich; w, weiblich.

Die *E. faecium*-Isolate (VanA-Typ, VanB-Typ und Glycopeptid-sensible Isolate) der Einsendungen an das NRZ zeigten 2014 eine Gesamtresistenzrate gegen Quinupristin/Dalfopristin von 3,1% (27 von 870 Isolaten). Die Mehrzahl Quinupristin/Dalfopristin-resistenter *E. faecium*-Isolate war jedoch Glycopeptid-sensibel (s. Tab. 6). Quinupristin/Dalfopristin (Synercid®) ist seit 2007 in Deutschland nicht mehr zur Therapie verfügbar, in den USA ist diese Antibiotika-Kombination noch zu beziehen.

Die Fallzahlen an eingesandten *E. faecalis*-Isolaten sind vergleichsweise gering, weswegen wir von Trendanalysen absehen.

Das rechtzeitige Erkennen von Resistenz-Trends gegen Reserveantibiotika ist eine wichtige Aufgabe eines NRZ (Frühwarnfunktion); die Daten des Resistenz-Surveillance-Systems ARS am Robert Koch-Institut (RKI), der PEG-Resistenzstudien sowie regionaler Systeme wie ARMIN zeigen für Linezolid und die anderen Reserveantibiotika bei Enterokokken keinen Trend (< 1% bei allen klinischen *E. faecium*- bzw. *E. faecalis*-Isolaten; <https://ars.rki.de/>).

Das verstärkte Auftreten von Einsendungen mit Linezolid-resistenten Enterokokken seit 2010 veranlasste uns, ab 2012 routinemäßig MHK-Werte für Linezolid bei allen Einsendungen mittels Etest® zu bestätigen und die Isolate molekular zu untersuchen. Dabei ist der Trend eindeutig Spezies-spezifisch; wenigen Einsendungen an Linezolid-resistenten *E. faecalis* pro Jahr steht ein zunehmender Trend von Linezolid-resistenten *E. faecium*-Isolaten gegenüber. Wir haben im Zeitraum 2008–2014 insgesamt 251 Linezolid-resistente *E. faecium*-Isolate erhalten und molekular charakterisiert.² Einzelne Einsender schickten Isolate aus Häufungen von Infektionen und Besiedlungen mit Linezolid-resistenten *E. faecium*, bei denen wir per Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) einen klonalen Zusammenhang nachweisen konnten (Bsp. s. Abb. 1). Linezolid-Resistenz wird in Enterokokken meist durch eine Punktmutation G2576T in der 23S rDNA vermittelt, wobei das ribosomale Gen in *E. faecium* in sechs Kopien vorkommt. Linezolid-resistente Isolate zeigen

üblicherweise eine Mischung aus Wildtyp- und Mutanten-Alleltypen, was einen molekularen Nachweis, selbst unter Verwendung von DNS-Sequenzierung erschwert. Deswegen nutzen wir ein Testsystem unter Verwendung eines Gelchip-Arrays. In 232 Linezolid-resistenten *E. faecium* (92%) konnten wir die bekannten 23S-Punktmutationen nachweisen; die anderen 19 *E. faecium*-Isolate besaßen anscheinend andere Mutationen, die Linezolid-Resistenz vermitteln können. In 5 Isolaten wurde das *cfi*-Gen mittels PCR nachgewiesen. Das *cfi*-Gen kodiert in Koagulase-negativen Staphylokokken für eine Gen-vermittelte Linezolid-Resistenz und wurde bisher weltweit vereinzelt auch in Enterokokken beschrieben.³ Molekulare Analysen zur Lokalisation und Funktionalität von *cfi* werden momentan durchgeführt.

Genotypisierung von Enterokokken-Isolaten mittels PFGE

Im Jahr 2013 wurden 540 Enterokokken-Isolate (zumeist VRE der Spezies *E. faecium*), die von 56 Einsendern stammten, mittels *SmaI*-Makrorestriktionsanalyse (PFGE) genotypisiert. Dabei wurden von 9 Einsendern mehr als 17 Enterokokken-Isolate je Einsender und jeweilig auch ein gehäuftes Auftreten verwandter oder identischer Isolate innerhalb der jeweiligen Klinik bzw. des jeweiligen Krankenhauses nachgewiesen. Im Jahr 2014 wurden 495 Enterokokken-Isolate (zumeist VRE der Spezies *E. faecium*), die von 40 Einsendern stammten, mittels PFGE genotypisiert. Dabei wurden bei 14 Einsendern (klinisch-mikrobiologische Labore von Krankenhäusern/Kliniken bzw. Privatlabore) mit ≥ 10 Enterokokken-Isolaten je Einsender entsprechend ein gehäuftes Auftreten verwandter oder identischer Isolate innerhalb des jeweiligen Krankenhauses nachgewiesen.

Der steigende Bedarf an Genotypisierung im Zusammenhang mit ansteigendem Auftreten von VRE führt zu einer erheblichen Mehrbeanspruchung des NRZ. Wir haben geprüft, inwieweit Methoden wie MALDI TOF MS und DiversiLab Enterococcus® hier eine Entlastung bringen können und als Alternativen zur Stammtypisierung mittels PFGE geeignet wären.

MALDI TOF MS zur Typisierung von Enterokokken

MALDI-TOF Massenspektrometrie ist in primär-diagnostischen Laboren die Methode der Wahl zur Speziesdiagnostik von Bakterien. Es mehren sich Berichte, Tagungsbeiträge und Veröffentlichungen, dass die Methode darüber hinaus auch zur Stammcharakterisierung und -typisierung eingesetzt werden kann. Wir haben an einer umfangreichen Kollektion von Referenz-, Typ- und Teststämmen von *E. faecium*/VRE festgestellt (n = 112; Isolate mit 52 MLST-Typen, u. a. häufige MLST-Typen von Mensch und Tier), dass MALDI-TOF MS auch gegenüber etablierten Methoden wie MLST, PFGE, usw. nur eine sehr begrenzte Diskriminierungsfähigkeit – auch bei Verwendung komplexer Auswertemodi – besitzt und somit für eine Stammcharakterisierung nicht geeignet ist. Auch lässt sich der Resistenzstatus *vanA/vanB* nicht aus dem MALDI TOF MS Spektrum ableiten.^{4,5}

Evaluierung von DiversiLab® Enterococcus kit zur Stammtypisierung von Enterokokken

Wir haben eine kommerzielle repPCR-basierte Typisierungsmethode als Alternative für eine Typisierung von VRE-Isolaten getestet (DiversiLab® Enterococcus, bioMérieux, Nürtingen, DE).⁶ Zunächst wurden Wiederholungsmessungen von ausgewählten Teststämmen durchgeführt, welche alle eine sehr gute Reproduzierbarkeit ergaben. Für eine anschließende Studie wurde eine repräsentative Auswahl von 65 *E. faecium*-Stämmen, die alternativ auch mittels Multi-Locus-Sequenztypisierung (MLST) und PFGE typisiert wurden, verwendet. Die Isolate waren klinisch-epidemiologisch gut charakterisiert und aus Häufungen von Infektionen und Besiedlungen (Ausbrüchen) und aus einzelnen Infektionen (meist Blutkulturisolat). MLST hat 15 verschiedene Typen, DiversiLab® Enterococcus 18 unterscheidbare Clustertypen und die Makrorestriktion in der PFGE 40 Cluster generiert. Offensichtlich bietet PFGE-Typisierung nach wie vor die höchste Diskriminierungsfähigkeit. In Übereinstimmung mit Ergebnissen aus bereits publizierten Studien konnten wir zeigen, dass DiversiLab® Enterococcus mitunter nicht-verwandte Stämme nicht unterscheiden kann. Es wird angeregt, die Ergebnisse der Clusteranalyse durch weitere Typisierungsergebnisse (Antibiogramm, Nachweis bestimmter PCR-Marker) zu konkretisieren und zu unterstützen. Trotz aller Beschränkungen

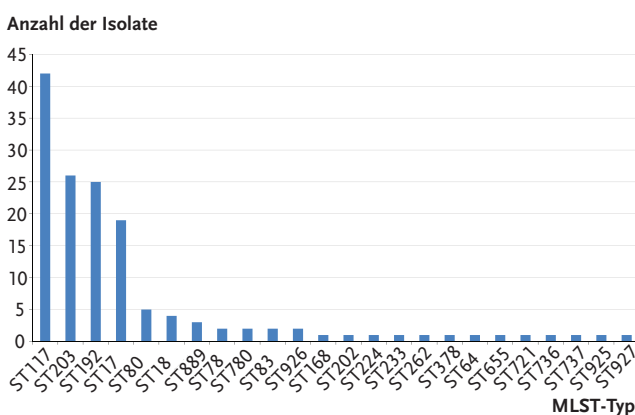


Abb. 2: MLST-Typen von *E. faecium*-Einsendungen aus Blutkulturen mit klinischer Diagnose Bakteriämie/Sepsis aus den Jahren 2011–2014 (n = 145).

hat DiversiLab® Enterococcus einen gewissen Mehrwert aufgrund der Automatisierbarkeit, vorgegebener Auswerteparameter, kommerzieller Software und vor allem Schnelligkeit im Vergleich zu anderen Methoden wie MLST und PFGE.⁶

Typisierung von VRE-/*E. faecium*-Einsendungen aus Blutkulturen mittels MLST

Seit einigen Jahren typisieren wir alle *E. faecium*-Isolate aus Blutkulturen mittels MLST. In 2014 haben wir 62 Blutkulturisolat von 32 verschiedenen Einsendern aus Deutschland untersucht. Davon waren 29 *vanA*-positiv (47%) und 21 *vanB*-positiv (34%). Insgesamt 5 Isolate (8%) waren Linezolid-resistent, eines war Tigecyclin-resistent. Die häufigsten MLST-Typen waren: ST117 (n = 18; 29%); ST203 (n = 16; 26%); ST17 (n = 10; 16%) und ST192 (n = 5; 8%). Eine Verteilung der häufigsten MLST Typen von *E. faecium* aus Blutkulturen aus den Jahren 2011–2014 zeigt Abbildung 2. Es wird ersichtlich, dass ähnlich wie bei MRSA, auch bei VRE- bzw. Hospital-assoziierten *E. faecium*-Isolaten bestimmte klonale Linien überproportional häufig auftreten: In Deutschland waren dies in den letzten Jahren Isolate des ST117, ST203, ST192 und ST17. Bestimmte Stammvarianten sind dabei bevorzugt mit *vanA*- bzw. *vanB*-Genotypen assoziiert, bei einzelnen Stammtypen scheint diese Assoziation weniger ausgeprägt (z. B. ST117). Der häufigste Stammtyp bei *vanB*-Typ VRE aus Einsendungen an das NRZ in den Jahren 2011–2014 ist ST192 (33%), gefolgt von ST117 (25%), ST17 (16%) und ST203 (6%) (nicht dargestellt). Bei *vanA*-Typ VRE ist ST203 der zweithäufigste Epidemie-Stammtyp und macht ein Drittel aller Einsendungen zwischen 2011 und 2014 aus; bei *vanB*-VRE spielt er mit 6% eher eine geringere Rolle. Demgegenüber tritt der ST192 nahezu ausschließlich als *vanB*-Typ VRE auf und ist innerhalb der *vanB*-Typ VRE mit 33% der häufigste Epidemietyp aus Blutkulturen; bei *vanA*-Typ VRE macht er nur 5% (n = 3) aus. Inwieweit hier klonale Verbreitung von Epidemie-Stammtypen (z. B. ST192-*vanB*) und/oder eine Verbreitung über mobile, übertragbare *vanA*-Resistenzplasmide bzw. mobile *vanB*-Elemente eine Rolle bei der Verbreitung der Vancocycin-Resistenz spielen, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen am NRZ.

Typisierung von VRE-/*E. faecium*-Einsendungen aus Häufungen bei irischen Krankenhauspatienten

In 2013 und 2014 erhielten wir als Teil eines Kooperationsprojekts VR-*E. faecium*-Isolate aus Blutkulturen von Patienten aus drei Dubliner Krankenhäusern (Irland). Dies schloss ebenso weitere 13 Linezolid-resistente VRE aus einer dieser Kliniken ein. Irland hat traditionell die höchsten VRE-Raten in Europa, über die Epidemiologie von VRE ist hingegen wenig bekannt. Über 95% der 83 Isolate waren *vanA*-Typ-VRE. Diese 83 *E. faecium*-Isolate wurden mittels PFGE molekular typisiert. Es wurden 15 PFGE-Typen (Cluster) und einige Einzelstämme gefunden. Die Linezolid-resistenten VRE bildeten ein eigenes Cluster. Diese Ergebnisse deuten an, dass in Hochprävalenzregionen die VRE-Epidemiologie (anders als bei MRSA) in einer Klinik heterogen und polyklonal sein kann. Auch in Irland sind die

üblichen Stammvarianten verbreitet, eine MLST-Analyse repräsentativer Isolate ergab ST78, ST203, ST17 und ST18.⁷

Phylogenetische Untersuchungen an *E.-faecalis*-Isolaten

Im Rahmen von Forschungsinitiativen (Europäische Union – EU, Bundesministerium für Bildung und Forschung – BMBF) haben wir verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen zu Isolaten der Spezies *E. faecalis* bearbeitet. Im Rahmen einer BMBF-Forschungsinitiative zu Erregern von Harnwegsinfektionen wurden Experimente zur Phylogenie, Physiologie, Populationsstruktur und Antibiotikaresistenz von *E.-faecalis*-Isolaten aus dem klonalen MLST-Komplex ST40 durchgeführt. Isolate dieses MLST-Typs sind weltweit verbreitet und zeigen keine Wirtsspezifität. An einer heterogenen und internationalen Sammlung an *E.-faecalis*-Isolaten konnten wir u. a. durch Ganzgenom-Vergleiche zeigen, dass Isolate von Tier und Mensch (Besiedlung und Infektionen) sich kaum unterscheiden und physiologisch sehr eng verwandt sind.⁸ Im Rahmen dieses Projekts wurde auch das erste Genom eines *E.-faecalis*-Isolats vom Tier komplett geschlossen.⁹ Dieses Tierisolat zeigt eine neuartige genomische Insel und ein erhöhtes pathogenes Potenzial in einer Reihe von Tierexperimenten.⁸ In einem EU-geförderten Forschungsprojekt zum Vorkommen von mobilen genetischen Elementen in *E. faecium* und *E. faecalis* einer internationalen Sammlung wurde u. a. ermittelt, dass speziell die Isolate des MLST-Typs ST40 viele mobile genetische Elemente und beispielsweise eine statistisch signifikante Häufung von Antibiotika-Resistenzen besitzen (außer Resistenz gegen Vancomycin).¹⁰

Akkreditierung des NRZ – Teil Enterokokken und QM/EQA

Im Jahr 2014 wurde mit der Erstellung einer normenkonformen Dokumentation der Untersuchungsmethoden sowie erweiterten Validierungs- und Verifizierungsexperimenten für das NRZ – Teil Enterokokken – die Akkreditierung dieses Bereiches im Mai 2015 erfolgreich durchgeführt. Somit ist das gesamte NRZ für Staphylokokken und Enterokokken im Robert Koch-Institut Wernigerode als Prüflabor nach DIN EN ISO/IEC 17025 sowie als medizinisches Laboratorium nach DIN EN ISO 15189 zugelassen.

Fazit und Ausblick

Aufgrund steigender VRE-Raten und -Häufigkeiten ist das NRZ Enterokokken mit einer zunehmenden Anzahl an Einsendungen, bei gleichzeitig erhöhtem Bedarf an analytischer Tiefe (PFGE-Typisierung, MLST) und angeforderten Spezialuntersuchungen konfrontiert (Bestätigung von Resistenzen gegen Reserveantibiotika). Das Stammmaterial des NRZ ist aufgrund der Vielzahl der einsendenden Labore und der Diversität der Fragestellungen sehr gut geeignet, allgemeine Trends abzubilden. Darüber hinaus nimmt das NRZ eine wichtige Funktion in der frühzeitigen Erkennung von neuen Trends wahr (z. B. Verbreitung neuer Stammvarianten, Resistenz-Entwicklungen gegen Reserveantibiotika), die in klassischen Surveillance-Erhebungen nicht bzw. erst deutlich verspätet auffällig werden. (s. auch ARS [<https://ars.rki.de/>], Resistenzstudien

der PEG [<http://www.p-e-g.de/econtext/resistenzdaten>]). Die Stammtypisierung bei VRE bleibt vergleichsweise aufwendig; Methoden wie DiversiLab® Enterococcus bieten Alternativen zur aufwendigen Makrorestriktion in der PFGE, haben aber Limitationen. Das NRZ ist hier aktiv in verschiedenen Initiativen involviert, deren Ziel es ist, Ganzgenom-basierte Stammtypisierung im Bedarfsfall bzw. mittelfristig als Routinemethode zur Stammtypisierung anbieten zu können. Die vergleichsweise hohe Zahl von VRE in Deutschland erfordert besondere Wachsamkeit.

Literatur

1. Gastmeier P, Schröder C, Behnke M, Meyer E, Geffers : Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. J Antimicrob Chemother 2014;69:1660–1664
2. Klare I, Fleige C, Geringer U, Thuermer A, Bender J, Mutters NT, Mischnik A, Werner G: Increased frequency of linezolid resistance among clinical *Enterococcus faecium* isolates from German hospital patients. J Global Antimicrob Res 2015;3:128–131
3. Liu Y, Wang Y, Schwarz S, Li Y, Shen Z, Zhang Q, Wu C, Shen J: Transferable multiresistance plasmids carrying *gfr* in *Enterococcus* spp. from swine and farm environment. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:42–48
4. Lasch P, Fleige C, M. Stämmeler, Layer F, Nübel U, Witte W, Werner G: Insufficient discriminatory power of MALDI-TOF mass spectrometry for typing of *Enterococcus faecium* and *Staphylococcus aureus* isolates. J Microbiol Methods 2014;100:58–69
5. Lasch P, Jacob D, Klee SR, Werner G: Discriminatory power of MALDI-TOF mass spectrometry for phylogenetically closely related microbial strains. IN: Applications of mass spectrometry in microbiology: From strain characterization to rapid screening for antibiotic resistance (Demirev and Sandrin, eds.). Springer (2015): 1st edition. [in print]
6. Werner G, Fleige C, Neumann B, Bender J, Layer F, Klare I: Evaluation of DiversiLab®, MLST and PFGE typing for discriminating clinical *Enterococcus faecium* isolates. J Microbiol Meth 2015;118:81–84
7. Ryan L, O'Mahony E, Wrenn C, FitzGerald S, Fox U, Boyle B, Schaffer K, Werner G, Klare I: Epidemiology and molecular typing of VRE bloodstream isolates in an Irish tertiary care hospital. J Antimicrob Chemother 2015;70:2718–2724
8. Zischka M, Kuenne CT, Blom J, Wobser D, Sakinç T, Schmidt-Hohagen K, Dabrowski PW, Nitsche A, Hübner J, Hain T, Chakraborty T, Linke B, Goesmann A, Voget S, Daniel R, Schomburg D, Hauck R, Hafez HM, Tielen P, Jahn D, Solheim M, Sadowy E, Larsen J, Jensen LB, Ruiz-Garbajosa P, Quinones D, Mikalsen T, Bender J, Steglich M, Nübel U, Witte W, Werner G: Comprehensive molecular, genomic and phenotypic analysis of a major clone of *Enterococcus faecalis* MLST ST40. BMC Genomics 2015;16:175 [doi:10.1186/s12864-015-1367-x]
9. Zischka M, Kuenne C, Blom J, Dabrowski PW, Linke B, Hain T, Nitsche A, Goesmann A, Larsen J, Jensen LB, Witte W, Werner G: Complete genome sequence of the porcine isolate *Enterococcus faecalis* D32. J Bacteriol 2012;194:5490–5491
10. Mikalsen T, Pedersen T, Willems R, Coque TM, Werner G, Sadowy E, van Schaik W, Jensen LB, Sundsfjord A, Hegstad K: Investigating the mobile in clinically important lineages of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. BMC Genomics 2015;16:282

Bericht aus dem Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken. **Ansprechpartner** für den Teil Enterokokken: Dr. Ingo Klare; Leiter Priv.-Doz. Dr. Guido Werner. Wir danken allen kooperierenden Laboren für die zumeist jahrelange und erfolgreiche Zusammenarbeit und die Übersendung des interessanten Stammmaterials.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

37. Woche 2015 (Datenstand: 30.9.2015)

Land	Darmkrankheiten											
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Salmonellose			Shigellose		
	2015	2014	1.–2014	2015	2014	1.–2014	2015	2014	1.–2014	2015	2014	1.–2014
37.	1.–37.	1.–37.	37.	1.–37.	1.–37.	37.	1.–37.	1.–37.	37.	1.–37.	1.–37.	
Baden-Württemberg	156	4.683	4.685	4	82	81	61	943	902	1	25	38
Bayern	215	6.137	5.852	4	192	186	58	1.247	1.563	7	80	62
Berlin	70	2.280	2.078	5	59	58	19	358	487	2	49	60
Brandenburg	67	1.757	1.714	3	33	24	18	373	499	0	6	4
Bremen	18	411	380	0	2	0	3	45	39	0	2	3
Hamburg	31	1.321	1.436	1	15	37	9	182	205	5	29	30
Hessen	128	3.240	3.271	2	26	32	30	573	636	1	31	25
Mecklenburg-Vorpommern	41	1.416	1.494	0	45	69	5	260	383	0	0	2
Niedersachsen	152	3.963	4.019	7	131	120	42	832	933	0	9	4
Nordrhein-Westfalen	479	13.138	13.425	4	162	223	67	1.921	2.173	0	27	29
Rheinland-Pfalz	100	2.739	2.794	7	77	73	26	479	567	1	13	19
Saarland	24	790	879	1	9	2	2	83	108	0	0	2
Sachsen	128	4.009	3.701	6	135	150	31	706	1.057	0	20	17
Sachsen-Anhalt	38	1.216	1.332	1	52	60	11	428	677	0	6	9
Schleswig-Holstein	55	1.797	1.828	0	20	25	11	250	317	0	7	3
Thüringen	48	1.464	1.456	1	26	28	15	419	727	0	5	10
Deutschland	1.750	50.378	50.347	46	1.066	1.168	408	9.104	11.274	17	309	317

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Erkrankung+			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2015	2014	1.–2014	2015	2014	1.–2014	2015	2014	1.–2014	2015	2014	1.–2014	2015	2014	1.–2014
37.	1.–37.	1.–37.	37.	1.–37.	1.–37.	37.	1.–37.	1.–37.	37.	1.–37.	1.–37.	37.	1.–37.	1.–37.	
Baden-Württemberg	0	83	80	37	5.338	4.782	16	1.677	1.950	5	292	364	1	29	44
Bayern	4	242	211	69	7.888	5.424	23	2.271	3.778	8	451	577	9	105	113
Berlin	4	50	53	33	2.020	2.085	4	1.280	1.287	4	232	247	3	94	76
Brandenburg	3	61	74	69	2.804	2.420	3	1.658	1.520	1	69	65	5	45	56
Bremen	0	4	3	5	395	453	1	189	153	0	17	17	0	1	6
Hamburg	3	51	39	20	1.362	1.320	9	729	748	2	78	84	0	32	18
Hessen	4	136	105	28	4.131	2.842	10	1.502	1.772	6	150	206	6	76	57
Mecklenburg-Vorpommern	0	35	35	25	2.663	2.100	14	1.251	1.255	1	68	103	3	67	56
Niedersachsen	4	140	167	52	4.942	4.415	18	2.719	1.972	6	98	145	5	62	73
Nordrhein-Westfalen	8	363	286	90	15.507	9.313	21	4.290	5.220	14	347	610	13	193	270
Rheinland-Pfalz	3	114	116	47	4.512	2.708	5	1.024	1.123	3	94	101	3	23	31
Saarland	0	17	13	14	1.333	506	6	236	520	0	23	32	1	6	10
Sachsen	7	209	179	93	7.284	5.512	27	4.585	2.702	4	220	160	7	152	144
Sachsen-Anhalt	5	113	115	56	3.942	3.028	12	2.195	1.874	1	36	67	4	69	40
Schleswig-Holstein	1	30	66	8	1.634	1.710	3	611	699	2	41	45	0	15	11
Thüringen	4	165	167	38	3.420	2.766	7	2.594	2.057	3	91	119	3	37	32
Deutschland	50	1.813	1.710	685	69.194	51.397	180	28.822	28.633	60	2.309	2.942	63	1.006	1.037

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 die Referenzdefinition erfüllen, in der ausgewiesenen Meldewoche im Gesundheitsamt eingegangen und dem RKI bis zum angegebenen Datenstand übermittelt wurden (s. <http://www.rki.de> > Infektionsschutz > Infektionsschutzgesetz > Falldefinitionen sowie im *Epidemiologischen Bulletin* 6/2015), **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.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

37. Woche 2015 (Datenstand: 30.9.2015)

Land	Virushepatitis und weitere Krankheiten														
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺⁺			Hepatitis C ⁺⁺			Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Tuberkulose		
	2015		2014	2015		2014	2015		2014	2015		2014	2015		2014
	37.	1.–37.	1.–37.	37.	1.–37.	1.–37.	37.	1.–37.	1.–37.	37.	1.–37.	1.–37.	37.	1.–37.	1.–37.
Baden-Württemberg	1	39	41	5	71	45	15	604	668	0	31	29	11	438	340
Bayern	4	75	63	19	310	100	18	705	784	1	29	26	24	747	488
Berlin	0	24	22	0	42	56	10	300	408	0	9	17	7	259	255
Brandenburg	2	15	17	1	24	13	0	41	52	0	10	4	3	111	79
Bremen	0	1	4	1	2	7	0	5	31	0	1	2	0	52	40
Hamburg	0	10	13	2	28	32	1	77	93	0	7	6	4	129	102
Hessen	1	39	32	5	161	51	8	340	430	0	10	9	11	384	364
Mecklenburg-Vorpommern	0	4	5	1	10	7	0	30	29	0	5	6	3	34	46
Niedersachsen	2	41	39	3	49	29	3	164	170	0	23	12	4	284	262
Nordrhein-Westfalen	4	117	93	5	158	114	9	608	637	0	36	39	20	836	767
Rheinland-Pfalz	0	19	17	1	33	19	9	171	178	0	19	14	3	195	127
Saarland	0	2	8	0	5	13	2	26	85	0	1	1	0	23	42
Sachsen	0	8	12	0	19	17	6	204	255	1	5	3	2	117	101
Sachsen-Anhalt	0	21	15	2	36	16	4	47	66	0	7	3	4	123	81
Schleswig-Holstein	1	16	11	1	21	12	5	227	110	1	4	12	0	71	58
Thüringen	0	18	17	1	15	2	5	52	94	0	9	5	1	63	49
Deutschland	15	449	409	47	984	533	95	3.603	4.090	3	206	188	97	3.869	3.201

Land	Impfpräventable Krankheiten														
	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2015		2014	2015		2014	2015		2014	2015		2014	2015		2014
	37.	1.–37.	1.–37.	37.	1.–37.	1.–37.	37.	1.–37.	1.–37.	37.	1.–37.	1.–37.	37.	1.–37.	1.–37.
Baden-Württemberg	0	111	9	0	40	47	0	1	2	13	532	1.122	19	2.051	2.804
Bayern	0	156	100	2	103	97	0	6	7	34	1.436	1.894	29	3.128	2.990
Berlin	0	1.238	11	4	35	40	0	5	3	9	452	501	20	1.143	1.169
Brandenburg	0	102	3	1	9	6	0	0	3	9	409	422	5	427	506
Bremen	0	0	4	0	5	1	0	0	0	0	30	15	0	233	353
Hamburg	0	86	13	0	42	19	0	0	1	2	102	134	4	359	252
Hessen	1	63	19	0	21	45	0	0	1	7	322	495	15	914	946
Mecklenburg-Vorpommern	0	16	1	1	9	7	0	0	0	4	132	148	2	191	138
Niedersachsen	1	46	7	2	34	32	0	1	3	9	416	629	12	1.164	1.049
Nordrhein-Westfalen	1	66	24	1	137	200	0	3	3	40	1.157	1.322	72	3.111	3.931
Rheinland-Pfalz	0	6	3	0	31	38	0	1	4	4	219	422	12	514	550
Saarland	0	0	1	0	6	4	0	0	1	2	37	74	0	72	83
Sachsen	0	270	4	1	13	20	0	0	1	8	233	518	22	1.419	1.452
Sachsen-Anhalt	0	71	4	0	11	4	0	0	2	6	168	319	11	285	407
Schleswig-Holstein	0	39	40	0	28	19	0	2	2	2	118	146	4	321	333
Thüringen	0	165	0	0	8	10	1	2	3	4	328	486	1	353	286
Deutschland	3	2.435	243	12	532	589	1	21	36	153	6.092	8.648	228	15.687	17.250

+ Es werden ausschließlich laborbestätigte Fälle von Norovirus-Erkrankungen in der Statistik ausgewiesen.

++ 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).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

37. Woche 2015 (Datenstand: 30.9.2015)

Krankheit	2015	2015	2014	2014
	37. Woche	1.–37. Woche	1.–37. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	6	366	1.004	1.167
Brucellose	2	31	31	47
Chikungunya-Fieber	3	86	92	162
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	41	69	90
Dengue-Fieber	12	472	460	626
FSME	5	175	212	265
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	2	53	62	85
Hantavirus-Erkrankung	7	686	341	571
Hepatitis D	0	13	13	17
Hepatitis E	26	864	456	671
Influenza	4	77.059	6.962	7.508
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	4	391	327	461
Legionellose	23	585	545	859
Leptospirose	2	51	107	160
Listeriose	9	488	411	608
Ornithose	1	6	8	9
Paratyphus	1	24	18	26
Q-Fieber	0	258	197	262
Trichinellose	0	8	1	1
Tularämie	2	18	9	21
Typhus abdominalis	2	41	34	58

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Neu erfasste Erkrankungen von besonderer Bedeutung**Diphtherie**Rheinland-Pfalz, 20 Jahre, männlich (*C. diphtheriae*, Hautdiphtherie) (9. Diphtherie-Fall 2015)**Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza in der 37. bis 39. Kalenderwoche (KW) 2015**

Die Aktivität der ARE ist von der 37. bis zur 39. KW 2015 bundesweit gestiegen, die Werte des Praxisindex lagen insgesamt im Bereich der ARE-Hintergrund-Aktivität und damit auf einem für die Jahreszeit üblichen Niveau. In einzelnen AGI-Regionen überstieg die ARE-Aktivität aufgrund der gegenwärtigen Rhinovirus-Zirkulation geringfügig die Hintergrundrate.

Internationale Situation

Ergebnisse der globalen Influenzasurveillance (WHO-Update Nr. 246 vom 21. September 2015) Die Ergebnisse im Update der WHO beruhen auf Daten bis zum 6. September 2015. Aus den Ländern der gemäßigten Zone der nördlichen Hemisphäre wurde weiterhin über eine niedrige, für diese Jahreszeit übliche Influenza-Aktivität berichtet mit einer sporadischen Zirkulation von hauptsächlich Influenza-A-Viren.

Ausführliche Informationen sind abrufbar unter: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/en/.

Quelle: Influenza-Monatsbericht der AG Influenza des RKI für die 37.–39. Kalenderwoche 2015

Impressum**Herausgeber**

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030.18 754-0
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. Markus Kirchner, Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)

E-Mail: KirchnerM@rki.de

► Redaktionsassistentz: Francesca Smolinski, Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)

Tel.: 030.18 754-24 55

E-Mail: SmolinskiF@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 € 55,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 5,- 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