



# Epidemiologisches Bulletin

8. November 2010 / Nr. 44

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Enterokokken mit Vancomycin-Resistenz in deutschen Krankenhäusern 2008/2009

Situationsbericht zur Verbreitung und Resistenzentwicklung

### Enterokokken als Erreger nosokomialer Infektionen

Die grampositiven Enterokokken gehören zur normalen Darmflora von Mensch und Tier, sie können aber auch Wund- und Harnwegsinfektionen, Peritonitiden, intraabdominale Abszesse oder schwere Infektionen wie Bakteriämien/Septikämien und Endokarditiden hervorrufen. Diese Infektionen treten insbesondere bei immunsupprimierten Patienten auf.

Lange Zeit wurden Enterokokken nur als bedingt pathogen eingeschätzt, jedoch sind sie mittlerweile mit rund 12 % Häufigkeit die dritt wichtigste Bakteriengattung, die nosokomiale Infektionen in deutschen Krankenhäusern verursacht. Von den derzeit 37 Enterokokkenspezies besitzen *Enterococcus (E.) faecalis* und *E. faecium* die größte klinische Bedeutung; *E. faecalis* ist verantwortlich für 70 %–95 %, *E. faecium* für 5 %–30 % der durch Enterokokken verursachten Infektionen (und Besiedlungen). Dabei ist der Anteil von *E. faecium* im Vergleich zu *E. faecalis* in den letzten Jahren stetig gestiegen (in einzelnen Kliniken auf bis zu 40 %). Dies kann auch aus den Daten der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) entnommen werden: Die prozentualen Häufigkeiten des Vorkommens von *E. faecium* (im Vergleich zu *E. faecalis*) hatten sich in vier PEG-Studien zur Antibiotika-Resistenzsituation klinisch bedeutsamer bakterieller Infektionserreger in Mitteleuropa (Deutschland, Österreich und Schweiz) signifikant erhöht: 9,3 % in 1998, 15,7 % in 2001, 24,4 % in 2004 und 33,9 % in 2007.

Die Häufigkeiten des Auftretens dieser beiden wichtigsten Enterokokkenarten werden durch die Art des jeweiligen Krankenhauses und seiner Abteilungen, das entsprechende Patientengut (zunehmende Anzahl älterer und/oder immunsupprimierter Patienten, die vorrangig betroffen sind) sowie den im Krankenhaus bzw. in der jeweiligen Klinikabteilung vorherrschenden Antibiotika-Selektionsdruck beeinflusst.

In diesem Zusammenhang sind vor allem jene Antibiotika zu nennen, die zwar eine Vielzahl bakterieller Krankheitserreger (insbesondere im gramnegativen Bereich) erfassen, aufgrund ihrer natürlichen und/oder erworbenen Resistenzen nicht aber die Gattung *Enterococcus*. Zu den Enterokokken selektierenden Antibiotika zählen vor allem moderne, oft auch oral applizierbare Cephalosporine und Fluorchinolone. Gerade durch die orale Applikationsmöglichkeit gelangen diese Antibiotika in den Intestinaltrakt, das natürliche Habitat der Enterokokken, und können dort zu ihrer Selektion beitragen. Werden dann noch Glycopeptide therapeutisch eingesetzt, besteht die zusätzliche Gefahr der Selektion von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE).

Enterokokken, aber insbesondere *E. faecium* verfügen über eine breite Vielfalt natürlicher (intrinsischer) und erworbener Antibiotikaresistenzen (mit Tendenz zur Multiresistenz). So ist bei *E. faecium* – neben anderen erworbenen Resis-

Diese Woche

44/2010

### Antibiotikaresistenz

VRE in deutschen Krankenhäusern 2008/2009

### Public Health

EHES – Europäisches Projekt zur Vereinheitlichung von Untersuchungssurveys im Rahmen von DEGS

### Meldepflichtige Infektionskrankheiten

- ▶ Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen August 2010 (Datenstand: 1. November 2010)
- ▶ Aktuelle Statistik 41. Woche 2010 (Datenstand: 3. November 2010)

### ARE/Influenza

Zur Situation in der 43. Woche



Natürliche (intrinsische) Resistenzen	Erworbene Resistenzen
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Cephalosporine</li> <li>▶ semisynthetische Penicilline (z. B. Oxacillin)</li> <li>▶ Monobactame (Aztreonam)</li> <li>▶ Aminoglycoside (<i>low-level</i>-Typ): Gentamicin, Streptomycin</li> <li>▶ Lincosamide</li> <li>▶ Polymyxine</li> <li>▶ Streptogramine (<i>E. faecalis</i>)</li> <li>▶ Vancomycin (<i>low-level</i>: <i>E. gallinarum</i>: VanC<sub>1</sub>, <i>E. casseliflavus</i>: VanC<sub>2/3</sub>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ampicillin (besonders in <i>E. faecium</i>)</li> <li>▶ Macrolide</li> <li>▶ Tetracycline (einschließlich Tigecyclin)</li> <li>▶ Aminoglycoside (<i>high-level</i>-Typ): Gentamicin, Streptomycin</li> <li>▶ Chloramphenicol</li> <li>▶ Chinolone</li> <li>▶ Glycopeptide (Vancomycin, Teicoplanin): vor allem in <i>E. faecium</i>: VanA, VanB</li> <li>▶ Streptogramine (<i>E. faecium</i> und verwandte Spezies)</li> <li>▶ Oxazolidinone (Linezolid)</li> </ul>

Tab. 1: Antibiotikaresistenzen bei Enterokokken

tenzen – vor allem die weit verbreitete Ampicillin-Resistenz zu nennen. Mittlerweile sind ca. 90 % der klinischen *E. faecium*-Isolate gegen dieses Antibiotikum unempfindlich; die Daten der o.g. PEG-Studie von 2007 dokumentieren für *E. faecium* (n = 250) eine Ampicillin-Resistenzrate von 87,6 %. Dagegen wird für *E. faecalis* (n = 488) eine Ampicillin-Resistenzrate von 1,6 % in der PEG-Studie von 2007 angegeben. Ähnliche Resistenzhäufigkeiten in diesen beiden Enterokokkenspezies wurden für 2008/2009 durch das repräsentative flächendeckende Antibiotikaresistenz-Überwachungssystem ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland) berichtet, allerdings wurden die Ampicillin-Resistenzhäufigkeiten bei *E. faecalis* zumeist mit unter 1 % angegeben.

Eine weitere wichtige Gruppe sind die erworbenen *High-level*-Resistenzen gegen Aminoglycoside (Gentamicin, Streptomycin). Liegt bei Enterokokken eine Ampicillin-Resistenz oder/und Hochresistenz gegen Gentamicin/Streptomycin vor, kommt es zum Versagen der ansonsten synergistisch und bakterizid wirkenden Kombination Ampicillin plus Aminoglycosid.

Eine Zusammenfassung der bei Enterokokken vorkommenden natürlichen und erworbenen Resistenzen befindet sich in Tabelle 1. Daraus ist ersichtlich, dass bei Enterokokken auch schon Resistenzen gegen wichtige „Reserveantibiotika“ wie Linezolid oder Tigecyclin auftreten können, wenngleich bisher selten.

Phänotyp	Erworbene Resistenz					Natürliche (intrinsische) Resistenz
	VanA	VanB	VanD	VanE*	VanG	VanC
MHK <sub>VAN</sub> (mg/l)	8–1.000	4–1.000	64–128	8–32	16	2–32
MHK <sub>TPL</sub> (mg/l)	4–512	0,5–1	0,25–64	0,5	0,5	0,5–1
Expression	induzierbar (VAN, TPL)	induzierbar (VAN)	konstitutiv	induzierbar (VAN)	induzierbar (VAN)	konstitutiv
Lokalisation	Plasmid/ Chromosom	Chromosom/ Plasmid	Chromosom	Chromosom	Chromosom	Chromosom
Mobiles Element	Tn1546	Tn1547 Tn1549 Tn5382	(?)	(?)	(?)	(?)
Konjugation	+/-	+/-	-	-	+	-
Ligase-Gen	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>	<i>vanD</i>	<i>vanE</i>	<i>vanG</i>	<i>vanC</i>
Ligase-Produkt	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser
Vorkommen bei Enterokokken spp.	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. durans</i> <i>E. hirae</i> <i>E. mundtii</i> <i>E. raffinosus</i> <i>E. avium</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. durans</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. raffinosus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. gallinarum</i> ( <i>vanC</i> <sub>1</sub> ) <i>E. casseliflavus</i> ( <i>vanC</i> <sub>2/3</sub> )

Tab. 2: Typen der Resistenz gegen Glycopeptidantibiotika bei Enterokokken

\* *vanE* zuerst in *Bacillus popilliae* beschrieben; VAN = Vancomycin; TPL = Teicoplanin

## Resistenzraten in %

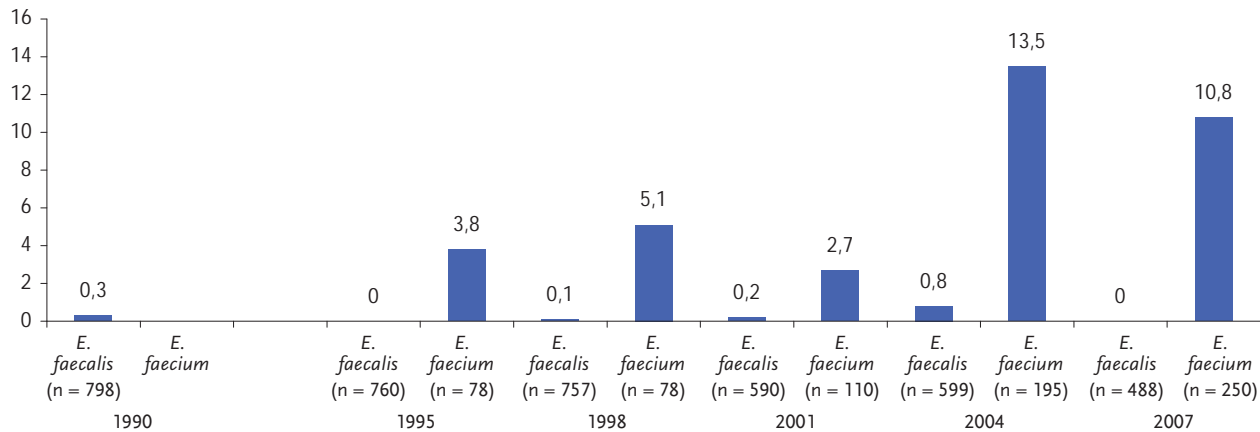


Abb. 1: Vancomycin-Resistenz bei klinischen Isolaten von *E. faecalis* und *E. faecium* in Mitteleuropa (Deutschland, Österreich, Schweiz; Daten der PEG); 1990 wurden *E. faecalis* und *E. faecium* gemeinsam als *E. faecalis* geführt.

### Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) – Resistenztypen und Häufigkeit des Auftretens

VRE – synonym wird auch der Begriff GRE (Glycopeptid-resistente Enterokokken) benutzt – traten erstmals vor fast 25 Jahren zeitgleich in Kliniken in Frankreich und Großbritannien auf. Heute sind VRE in Krankenhäusern nahezu weltweit verbreitet, wenn auch mit unterschiedlichen Inzidenzen.

Innerhalb der klinisch bedeutsamen transferablen Glycopeptid-Resistenztypen unterscheidet man zwischen dem VanA- und VanB-Typ, als weitere erworbene Glycopeptid-Resistenztypen sind VanD, VanE und VanG zu nennen, die jedoch bisher keine klinische Bedeutung erlangt haben. Daneben existieren bei Enterokokken noch die Spezies-spezifischen intrinsischen Vancomycin-low-level-Resistenztypen VanC<sub>1</sub> (*E. gallinarum*) und VanC<sub>2/3</sub> (*E. casseliflavus*), die aber ebenfalls klinisch und therapeutisch unbedeutend sind (s. Tab. 2). Sehr seltene Stämme von *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* können allerdings neben ihrer intrinsischen, vanC<sub>1</sub>- bzw. vanC<sub>2/3</sub>-vermittelten Low-level-Vancomycin-Resistenz zusätzlich das vanA- bzw. vanB-Gencluster aufgenommen haben. Diese Isolate sind dann hochresistent gegen Vancomycin (im Fall der zusätzlichen Präsenz des vanB-Clusters) bzw. hochresistent gegen Vancomycin und Teicoplanin (aufgenommenes vanA-Cluster), und es lassen sich bei diesen Isolaten auch beide Resistenzgene (vanC<sub>1</sub> + vanA oder vanB bzw. vanC<sub>2/3</sub> + vanA oder vanB) mittels PCR nachweisen.

Der VanA-Resistenztyp zeichnet sich durch Kreuzresistenz zwischen Vancomycin und Teicoplanin aus, während bei dem VanB-Resistenztyp Vancomycin-Resistenz, aber Teicoplanin-Empfindlichkeit vorliegt. Allerdings kann der VanB-Typ unterschiedlich stark exprimiert sein. Dies schlägt sich in MHK-Werten für Vancomycin von 4 – 1.000 mg/l nieder und erschwert somit die Erfassung solcher Isolate im klinisch-mikrobiologischen Labor. Um dem besser Rechnung zu tragen, sind von der EUCAST (European Commission on Antimicrobial Susceptibility Testing) im Jahr 2010 die klinischen Breakpoints zur Auswertung der MHK-Werte von Glycopeptiden bei Enterokokken modifiziert worden: Van-

comycin (sensibel ≤ 4 mg/l, resistent > 4 mg/l), Teicoplanin (sensibel ≤ 2 mg/l, resistent > 2 mg/l).

Bei nosokomialen Enterokokken-Isolaten dominiert nach wie vor der VanA-Typ, dessen Hauptreservoir – ebenso wie jenes der VanB-Stämme – in *E. faecium* liegt, d. h. das Problem der VRE ist immer noch ein Problem des Auftretens und der Verbreitung Vancomycin-resistenter *E. faecium*-Isolate Nosokomiale

*E. faecalis* mit Glycopeptid-Resistenz sind weltweit zu meist selten. Ausnahmen sind Neuseeland (häufigeres Auftreten des VanA-Typs in *E. faecalis* im Vergleich zu *E. faecium*) und Australien (Dominanz des VanB- gegenüber dem VanA-Typ).

Die hohe Inzidenz der vanA-vermittelten Glycopeptid-Resistenz (bzw. in geringerem, aber in den letzten Jahren doch steigendem Umfang der vanB-kodierten Resistenz) gerade in *E. faecium* in deutschen Krankenhäusern ist besorgniserregend. Allerdings zeichnet sich seit 2007 offenbar ein Stagnieren und ein leichter Häufigkeitsrückgang der Vancomycin-Resistenz bei dieser Spezies ab, wie die Daten der PEG und des Labors Dr. Limbach in Heidelberg zeigen (s. Abb. 1 und 2, S. 430).

Seit Mitte 2003 kam es in einigen deutschen Kliniken insbesondere im südwestdeutschen Raum zu gehäuftem Auftreten und zu Ausbrüchen von Infektionen mit Ampicillin/Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Stämmen des VanA- und VanB-Typs (s. Abb. 2, S. 430), die mittels Multilocussequenztypisierung (MLST) dem klonalen Komplex (clonal complex) CC17 zugeordnet werden konnten.

CC17-*E. faecium*-Stämme sind heute in Kliniken in ganz Deutschland verbreitet. Sie sind als epidemisch auftretende, Krankenhaus-adaptierte und häufig mit Virulenzfaktoren versehene Stämme (Besitz von Enterococcal surface protein und/oder Hyaluronidase, deren kodierende Gene *esp* bzw. *hyl* mittels PCR nachgewiesen werden können) charakterisiert, die sich durch Ampicillin-Resistenz und Ciprofloxacin-Hochresistenz (MHK<sub>CIP</sub> > 16 mg/l) auszeichnen.

Anteil (%) VAN- bzw. TPL-resistenter Isolate innerhalb von *E. faecium*

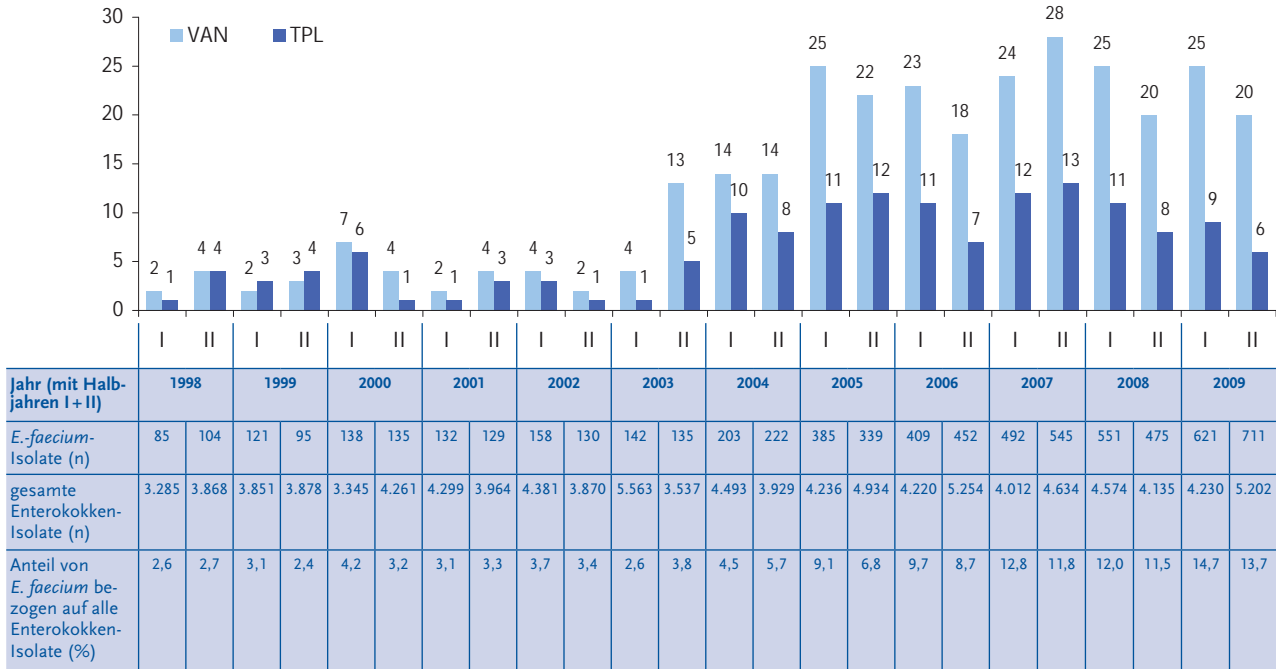


Abb. 2: Häufigkeiten (%) des Auftretens von Resistenzen gegen Vancomycin (VAN) bzw. Teicoplanin (TPL) bei *E. faecium*-Isolaten und Anteil (%) der Spezies *E. faecium* an allen Enterokokken-Einsendungen des Labors Dr. Limbach (Heidelberg) aus südwestdeutschen Krankenhäusern im Zeitraum 1. Halbjahr 1998 bis 2. Halbjahr 2009

Außerdem ist bei CC17-Isolaten die ebenfalls mittels PCR nachweisbare Insertionssequenz IS16 offensichtlich als ein geeigneter Marker zur Erkennung dieser Krankenhaus-adaptierten *E. faecium*-Isolate anzusehen (s. u.). Solche epidemischen CC17-Isolate von *E. faecium* werden im Krankenhaus oft erst nach Erwerb von Glycopeptid-Resistenzdeterminanten (*vanA*- bzw. *vanB*-Gencluster) erkannt. Es kann in den Kliniken zur klonalen Verbreitung solcher Isolate kommen, auch zwischen Kliniken verschiedener Bundesländer (z. B. nach Patientenverlegung). Außerdem können innerhalb eines Krankenhauses verschiedene VRE-Klone existieren, verursacht durch horizontalen Gentransfer des *vanA*- bzw. *vanB*-Genclusters.

### Glycopeptid-Resistenztypen in den Enterokokken-Einsendungen an das RKI (Bereich Wernigerode)

Das zuvor beschriebene, seit 2003/2004 häufigere Auftreten von VRE (*VanA*- und *VanB*-Isolate von *E. faecium*) in deutschen Krankenhäusern spiegelte sich auch in den Enterokokken-Einsendezahlen an das RKI (Bereich Wernigerode) wider. Während unter den Enterokokken-Einsendungen in den Jahren vor 2003 *VanB*-Isolate eher selten auftraten, war dieser Glycopeptidresistenztyp im Jahr 2008 bzw. 2009 – bezogen auf alle an das RKI (Bereich Wernigerode) in beiden Jahren eingesandten Enterokokkenisolate – bereits bei 28,0%/41,5% der *E. faecium*- und 0,8%/2,4% der *E. faecalis*-Isolate zu finden (s. Abb. 3, Tab. 3).

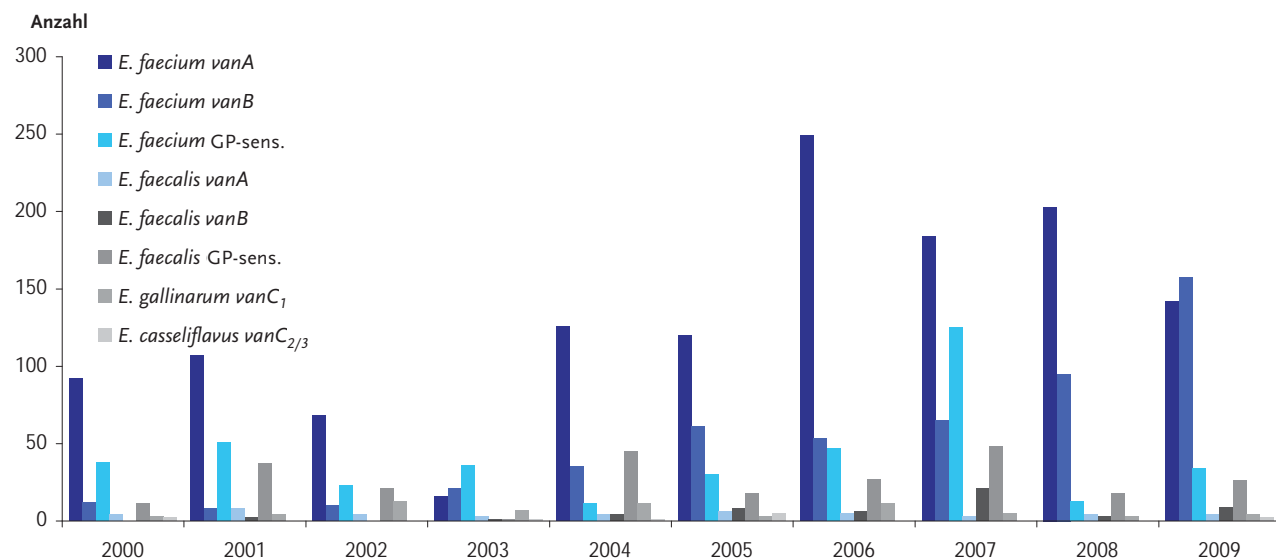


Abb. 3: Anzahl von Stämmen verschiedener Enterokokken-Spezies und Vancomycin-Resistenztypen, die aus Infektionen und Besiedlungen von Patienten in Krankenhäusern isoliert wurden (Stamm-Einsendungen der Jahre 2000 – 2009 an das RKI, Bereich Wernigerode) GP-sens. = Glycopeptid-sensibel

Spezies (Anzahl Isolate 2008/2009)	davon Anzahl Isolate (%) in						Glycopeptid- resistenztyp
	2008		2009		2008 + 2009		
<i>E. faecium</i> (311/333, gesamt: 644)	203	(59,9)	142	(37,6)	345	(48,1)	VanA
	95	(28,0)	157	(41,5)	252	(35,1)	VanB
	13	(3,8)	34	(9,0)	47	(6,6)	Glycopeptid-sensibel
<i>E. faecalis</i> (25/39, gesamt: 64)	4	(1,2)	4	(1,1)	8	(1,1)	VanA
	3	(0,9)	9	(2,4)	12	(1,7)	VanB
	18	(5,3)	26	(6,8)	44	(6,1)	Glycopeptid-sensibel
<i>E. gallinarum</i> (3/4, gesamt: 7)	3	(0,9)	4	(1,1)	7	(1,0)	VanC <sub>1</sub>
<i>E. casseliflavus</i> (0/2, gesamt: 2)	0	(0,0)	2	(0,5)	2	(0,3)	VanC <sub>2/3</sub>
<b>Summe <i>Enterococcus spp.</i></b>	<b>339</b>	<b>(100,0)</b>	<b>378</b>	<b>(100,0)</b>	<b>717</b>	<b>(100,0)</b>	

Tab. 3: Unterteilung der Enterokokken-Einsendungen des RKI (Bereich Wernigerode) in den Jahren 2008 und 2009 entsprechend ihrer Spezies und ihres Glycopeptidresistenztyps

Material	Jahr	<i>E. faecium</i>				<i>E. faecalis</i>			<i>E. galli- narum</i>	<i>E. casseli- flavus</i>	<i>E. avi- um</i>	<i>E. raffi- nosus</i>	Summe	
		vanA	vanB	vanD	GP-s <sup>a</sup>	vanA	vanB	GP-s <sup>a</sup>	vanC <sub>1</sub>	vanC <sub>2/3</sub>	GP-s <sup>a</sup>	vanA	n	(%)
Blutkultur	2008	16	6	–	3	–	–	–	–	–	–	–	25	(7,4)
	2009	9	5	–	4	–	–	3	–	1	–	1	23	(6,0)
Venenkatheter	2008	8	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	9	(2,7)
	2009	6	6	–	–	–	–	–	–	–	–	1	13	(3,4)
Ascites-Punk- tat, Liquor	2008	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	(0,0)
	2009	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	1	(0,3)
Abstrich <sup>b</sup>	2008	14	9	–	1	–	–	1	–	–	–	–	25	(7,4)
	2009	2	9	–	1	1	1	1	1	–	–	–	16	(4,2)
Wundabstrich	2008	61	27	–	3	–	1	4	2	–	–	–	98	(29,0)
	2009	35	27	–	6	–	2	3	1	–	1	–	75	(19,6)
Mittelstrahl- urin	2008	43	16	–	–	3	–	4	1	–	–	–	67	(19,8)
	2009	32	21	–	3	2	4	–	1	–	–	–	63	(16,4)
Katheterurin	2008	22	6	–	2	1	1	8	–	–	–	–	40	(11,8)
	2009	20	6	–	2	–	2	–	–	–	–	–	30	(7,9)
Sputum, Na- senabstrich, BAL, BS/TS, RA <sup>c</sup>	2008	6	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	16	(4,7)
	2009	7	3	–	1	1	–	2	–	–	–	–	14	(3,7)
Stuhlprobe, Rektalabstrich	2008	21	14	–	3	–	–	1	–	–	–	–	39	(11,6)
	2009	29	73	2	14	–	–	16	1	–	–	–	135	(35,2)
unspezifisch	2008	12	6	–	–	–	–	1	–	–	–	–	19	(5,6)
	2009	2	7	–	3	–	–	–	–	1	–	–	13	(3,4)
<b>Summe</b>	<b>2008</b>	<b>203</b>	<b>95</b>	<b>–</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>18</b>	<b>3</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>338</b>	<b>(100,0)</b>
	<b>2009</b>	<b>142</b>	<b>157</b>	<b>2</b>	<b>34</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>26</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>383</b>	<b>(100,0)</b>

Tab. 4: Numerische Aufstellung der in 2008 (jeweils obere Zeile) bzw. 2009 (jeweils untere Zeile) aus den aufgeführten Materialien isolierten Enterokokken-Stämme (ohne Bewertung der klinischen Bedeutung der Isolate aus diesen Materialien)

<sup>a</sup> GP-s = Glycopeptid-sensibel; <sup>b</sup> intraoperativ, Bauchraum, Leiste, Galle; <sup>c</sup> BAL = bronchoalveoläre Lavage; BS/TS = Bronchial-/Trachealsekret; RA = Rachenabstrich

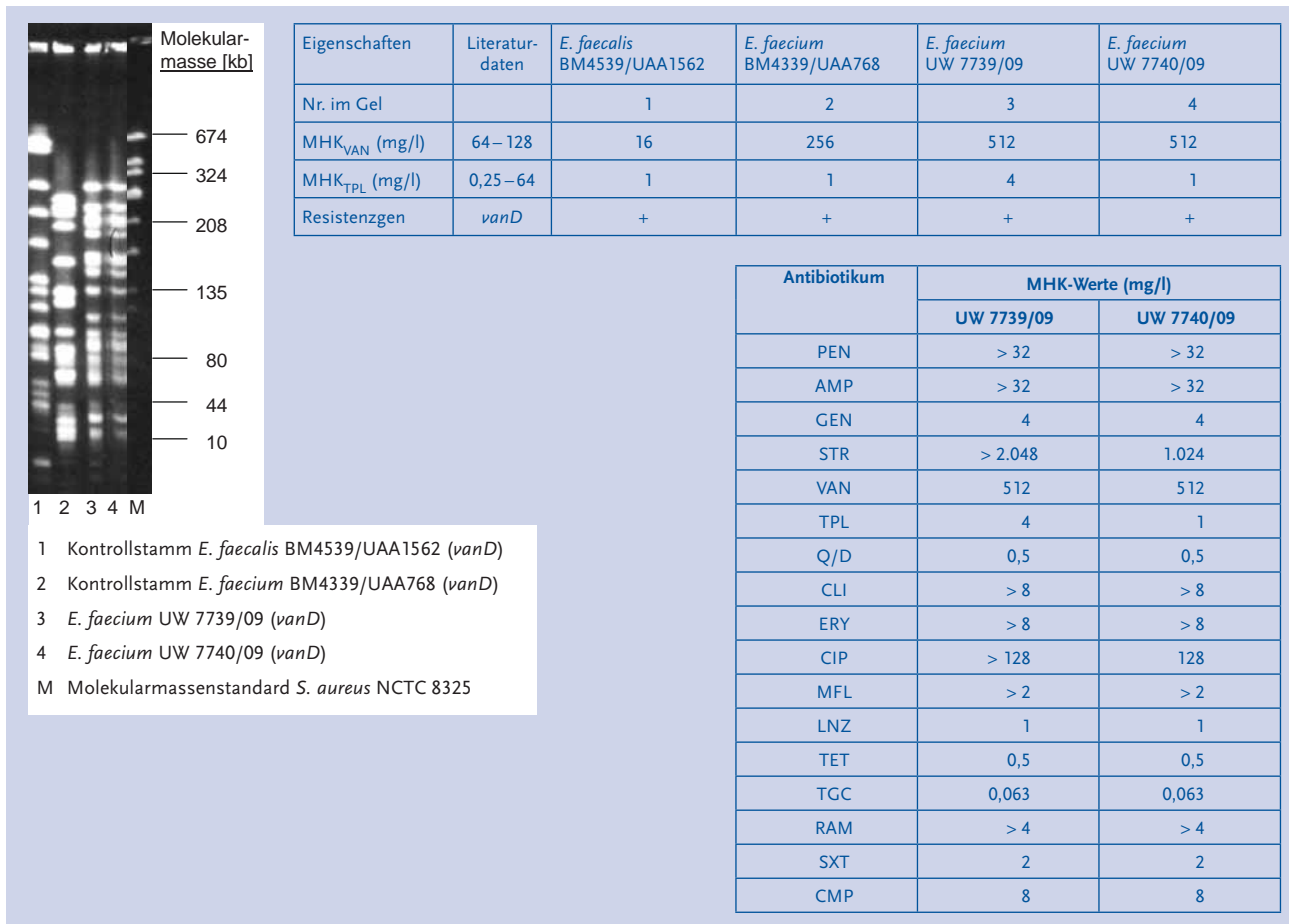


Abb. 4: Nachweis von zwei *vanD*-positiven *E. faecium*-Isolaten aus Rektalabstrichen zweier Patientinnen in einem südwestdeutschen Krankenhaus, 2009

Links: Makrorestriktionsanalyse dieser Isolate (Spuren 3 und 4), zusammen mit *vanD*-positiven Kontrollstämmen (Spuren 1 und 2)

Rechts: MHK-Werte beider Isolate und der *vanD*-Kontrollstämmen für Vancomycin und Teicoplanin sowie Nachweis des *vanD*-Gens (oben); Antibiogramme beider Isolate gegen alle getesteten Antibiotika (unten): PEN = Penicillin, AMP = Ampicillin, GEN = Gentamicin, STR = Streptomycin, VAN = Vancomycin, TPL = Teicoplanin, Q/D = Quinupristin/Dalfopristin, CLI = Clindamycin, ERY = Erythromycin, CIP = Ciprofloxacin, MFL = Moxifloxacin, LNz = Linezolid, TET = Tetracyclin, TGC = Tigecyclin, RAM = Rifampicin, SXT = Trimethoprim/Sulfamethoxazol, CMP = Chloramphenicol

**Materialien und klinische Disziplinen, in denen in den Jahren 2008/2009 VRE isoliert wurden**

In Tabelle 4 (s. S. 431) sind numerisch die in den Jahren 2008 und 2009 durch die Einsender aus verschiedenen Materialien bei Krankenhauspatienten und wenigen ambulanten Patienten isolierten und an das RKI (Bereich Wernigerode) eingesandten Enterokokken-Stämme (vor allem

VRE) enthalten, ohne jedoch die klinische Bedeutung der Isolate aus diesen Materialien näher zu bewerten. Danach wurden VRE in den Jahren 2008 bzw. 2009 hauptsächlich aus Urinen (Mittelstrahlurinen und Katheterurinen), Wund- und anderen Abstrichen sowie Stuhlproben/Rektalabstrichen, aber auch zu 6,0%–7,4% aus Blutkulturen isoliert.

Vancomycin-Resistenztyp	Jahr (Anzahl der Isolate)	Klinische Disziplinen														
		Chirurgie	Allgemeine Chirurgie (ITS)	ITS	Innere Medizin	Anästhesie	Urologie/Nephrologie	Hämatologie/Onkologie	Pädiatrie/Neonatologie	Gynäkologie	Rehaklinik	Geriatric	Orthopädie	sonstige	nicht spezifiziert	ambulant
VanA	2008 (203)	18	38	22	37	2	10	27	14	3	2	2	–	1	23	4
	2009 (142)	7	23	–	44	10	4	6	19	0	3	2	3	2	18	1
	2008 + 2009 (345)	25	61	22	81	12	14	33	33	3	5	4	3	3	41	5
VanB	2008 (95)	4	19	13	21	–	5	1	18	2	1	1	1	1	8	–
	2009 (157)	9	19	1	34	–	13	–	52	0	5	0	2	0	22	–
	2008 + 2009 (252)	13	38	14	55	–	18	1	70	2	6	1	3	1	30	–

Tab. 5: Klinische Disziplinen, in denen die Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Isolate (VanA- und VanB-Typ) der Einsendungen 2008 und 2009 an das RKI (Bereich Wernigerode) auftraten

Antibiotikum	Resistenzhäufigkeiten (%)			
	VanA (n = 433) 2006/2007	VanB (n = 118) 2006/2007	VanA (n = 345) 2008/2009	VanB (n = 252) 2008/2009
Penicillin (PEN)	98,4	100,0	99,4	99,6
Ampicillin (AMP)	98,4	100,0	99,4	99,6
Gentamycin (GEN) <sup>a</sup>	12,0/10,9	19,5/11,9	41,4/13,9	44,8/8,3
Streptomycin (STR) <sup>b</sup>	12,5/10,9	36,4/11,9	32,2/13,9	21,4/8,3
Vancomycin (VAN) <sup>c, d</sup>	99,3 <sup>c</sup>	67,8 <sup>c</sup>	100,0 <sup>d</sup>	78,6 <sup>d</sup>
Teicoplanin (TPL) <sup>c, d</sup>	75,3 <sup>c</sup>	0,0 <sup>c</sup>	100,0 <sup>d</sup>	0,0 <sup>d</sup>
Quinupristin/Dalfopristin (Q/D) <sup>e</sup>	2,8	12,7	4,3	12,3
Tetracyclin (TET)	12,2	12,7	19,7	11,5
Chloramphenicol (CMP)	7,2	2,5	4,3	0,4
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (SXT) <sup>f</sup>	64,7	87,3	73,9	77,0
Ciprofloxacin (CIP) <sup>g</sup>	97,9/n.g.	100,0/n.g.	100,0/97,1 <sup>g</sup>	99,6/96,4 <sup>g</sup>
Moxifloxacin (MFL)	94,7	99,2	98,0	99,6
Rifampicin (RAM)	93,5	85,6	93,0	95,2
Fusidinsäure (FUS) <sup>h</sup>	60,5 <sup>h</sup>	72,3 <sup>h</sup>	n.g.	n.g.
Phosphomycin (PHO) <sup>h</sup>	70,6 <sup>h</sup>	60,7 <sup>h</sup>	n.g.	n.g.
Linezolid (LNZ)	0,7	0,0	0,3	0,0
Tigecyclin (TGC) <sup>h</sup>	0,0 <sup>h</sup>	0,0 <sup>h</sup>	0,0	0,0

**Tab. 6:** In-vitro-Antibiotika-Resistenzhäufigkeiten bei *E. faecium* des VanA- bzw. VanB-Typs aus Einsendungen an das RKI (Bereich Wernigerode) 2008/2009 im Vergleich zu jenen Isolaten aus den Jahren 2006/2007 (n.g. = nicht getestet)

<sup>a</sup> Hochresistenzen gegen GEN (links) und GEN + STR (rechts): MHK-Breakpoints 2006/2007 nach CLSI (GEN > 500 mg/l, STR > 1.000 mg/l), aber 2008/2009 GEN nach EUCAST (GEN > 128 mg/l)

<sup>b</sup> Hochresistenzen gegen STR (links) und STR+GEN (rechts), MHK-Breakpoints wie zuvor unter <sup>a</sup> beschrieben

<sup>c, d</sup> MHK-Breakpoints für VAN und TPL: <sup>c</sup> 2006/2007 jeweils R > 8 mg/l, aber <sup>d</sup> 2008/2009 nach EUCAST (VAN: R > 4 mg/l; TPL: R > 2 mg/l)

<sup>e</sup> MHK-Breakpoints für Q/D in 2006/2007: R > 2 mg/l, aber 2008/2009 laut EUCAST: R > 4 mg/l

<sup>f</sup> SXT nur aus epidemiologischen Gründen getestet

<sup>g</sup> CIP-Hochresistenz (> 16 mg/l) rechts für Isolate 2008/2009 angezeigt

<sup>h</sup> FUS, PHO: nur 385 VanA- und 112 VanB-Isolate 2007 getestet; TGC: nur 48 VanA- und 6 VanB-Isolate 2007 getestet (Umstellung der MHK-Testpalette ab Juli 2007); 2008/2009 wurden alle Isolate gegen TGC getestet

Durch die Einführung eines neuen Enterokokken/VRE-Einsendescheines im Jahr 2007 hat sich einerseits der Anteil der Isolate mit unspezifischer Herkunft (Materialart) im Vergleich zu früheren Jahren deutlich reduziert, andererseits werden durch die Einsender exaktere Angaben und notwendige Informationen zu den Isolaten bereitgestellt.

Wie weiterhin aus Tabelle 4 ersichtlich ist, konnte 2009 bei zwei *E. faecium*-Isolaten das *vanD*-Gencluster nachgewiesen werden. Diese unseres Wissens erstmalig in Deutschland aufgetretenen *vanD*-, *esp*-, *hyl*- und *IS16*-positiven Isolate stammten aus Rektalabstrichen zweier Patientinnen aus einem südwestdeutschen Krankenhaus. Die Makrorestriktionsanalyse dieser beiden Isolate zeigte ihre genotypische Identität, dies wurde durch phänotypische Daten untermauert (s. Abb. 4). Außerdem konnten bei zwei *E. raffinosus*-Isolaten das *vanA*-Gencluster nachgewiesen werden. Diese Stämme wurden aus einer Blutkultur bzw. einem Venenkatheter zweier Patienten aus je einem Krankenhaus im Berliner Raum bzw. in Nordrhein-Westfalen isoliert.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die klinischen Disziplinen, aus denen die *E. faecium*-Isolate (VanA- bzw. VanB-Typ) der VRE-Einsendungen an das RKI (Bereich Wernigerode) 2008/2009 stammten: Es waren vor allem Patienten in intensivmedizinischen Stationen (ITS), in der Chirurgie (mit/ohne ITS), der Inneren Medizin (mit/ohne ITS), der Urologie/Nephrologie, der Onkologie/Hämatologie, der Anästhesie und der Pädiatrie/Neonatalogie.

#### Resistenzhäufigkeiten gegen andere Antibiotika bei VanA- bzw. VanB-Enterococcus faecium

In Tabelle 6 sind die In-vitro-Resistenzhäufigkeiten der an das RKI (Bereich Wernigerode) eingesandten *E. faecium*-Stämme des VanA- bzw. VanB-Typs gegen andere getestete Antibiotika dargestellt, dabei handelt es sich um einen Vergleich der Daten aus den Jahren 2008/2009 mit jenen von 2006/2007. Während die Daten für 2006/2007 noch nach den alten, damals gültigen MHK-Grenzen für Vancomycin- und Teicoplanin-resistente Isolate ausgewertet wurden (jeweils resistent bei MHK > 8 mg/l), kamen für die Isolate aus



den Jahren 2008/2009 die neuen MHK-Grenzen (EUCAST) bei der Auswertung zum Einsatz (Vancomycin-resistent bei MHK > 4 mg/l; Teicoplanin-resistent bei MHK > 2 mg/l). Diese neuen Grenzwerte führen zu einer besseren Erkennung von VanB-Stämmen hinsichtlich der eingangs erwähnten unterschiedlichen Expression der Vancomycin-Resistenz. Aber auch seltene VanA-Stämme, bei denen die Teicoplanin-Resistenz unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann, wurden eindeutiger klassifiziert: 100% der VanA- und ca. 79% der VanB-Stämme von *E. faecium* wurden 2008/2009 korrekt erkannt, während es 2006/2007 zum Teil deutlich geringere Prozentsätze waren (s. Tab. 6, s. S. 433).

Die Resistenzdaten in dieser Tabelle zeigen weiterhin, dass nur noch wenige Antibiotika für die Therapie von *E. faecium*-Infektionen zur Verfügung stehen. Aufgrund der nahezu vollständigen Ampicillin-Resistenz dieser Spezies kommt es zum Versagen der bei Ampicillin-sensiblen Enterokokken synergistisch und bakterizid wirksamen Kombination aus Ampicillin plus Aminoglycosid (Gentamicin, Streptomycin), wenn keine Aminoglycosid-Hochresistenz bei dem betreffenden Isolat vorliegt. Denn zum Versagen dieses antibakteriellen Synergismus reicht schon das Vorhandensein von Resistenz gegen **einen** Kombinationspartner (entweder Ampicillin-Resistenz oder Aminoglycosid-Hochresistenz) bei dem betreffenden Enterokokkenstamm. Bei den hier tabellarisch erfassten VanA- bzw. VanB-Isolaten besitzt zusätzlich ein nicht unerheblicher Anteil dieser *E. faecium*-Stämme Aminoglycosid-Hochresistenzen, hier dargestellt als *High-level*-Einzelresistenzen gegen Gentamicin bzw. Streptomycin und als gleichzeitige Hochresistenzen gegen beide Aminoglycoside (jeweils rechts in der Tabellenspalte angegeben).

Weiterhin zeigen eine Reihe von *E. faecium*-Isolaten bereits Resistenzen gegen Quinupristin/Dalfopristin, auch wenn die neuen MHK-Grenzen durch EUCAST für den resistenten Bereich von > 2 mg/l auf > 4 mg/l geändert wurden. Gegen Linezolid und Tigecyclin sehen die Resistenz-

situationen bisher noch sehr günstig aus, wenngleich wir bereits 2007 einen Tigecyclin-resistenten *E. faecalis* aus einem südwestdeutschen Krankenhaus zugesandt bekamen. Die Tigecyclin-Resistenz dieses Isolates war offensichtlich unter der mehr als zweiwöchigen Tigecyclintherapie des Patienten selektiert worden. Ebenso kann es unter Linezolidtherapie von Patienten zur Selektion Linezolid-resistenter Enterokokken kommen (bei *E. faecium* zum Teil schon nach 12 Tagen, s. Literaturstelle 2).

#### Ampicillin-Resistenz, Ciprofloxacin-Hochresistenz, *esp*, *hyl* und IS16 bei *E. faecium*

In Tabelle 7 sind die Häufigkeiten des Nachweises der Virulenzmarker *esp* (kodiert das Enterococcal surface protein) oder/und *hyl* (kodiert die Hyaluronidase), der Insertionssequenz IS16 sowie der Resistenzen gegen Ampicillin (AMP) und der Hochresistenzen gegen Ciprofloxacin (CIP) bei *vanA*- und *vanB*-positiven sowie bei glycopeptid-sensiblen *E. faecium* der Einsendungen aus den Jahren 2008 und 2009 an das RKI (Bereich Wernigerode) dargestellt.

Danach zeigten bei den 345 VanA- und 252 VanB-Isolaten über 99% Ampicillin-Resistenz, 96%–97% CIP-Hochresistenz und 98%–100% dieser Isolate waren IS16-positiv. Die Virulenzfaktoren *esp* und *hyl* waren unterschiedlich häufig bei den VRE-Isolaten aus 2008 und 2009 vorhanden. Bei den 46 Glycopeptid-sensiblen *E. faecium*-Isolaten aus 2008/2009 waren 98% Ampicillin-resistent, 91% Ciprofloxacin-hochresistent und ebenfalls 91% IS16-positiv (s. Tab. 7). Diese Daten sind wichtige Hinweise auf das Vorliegen Krankenhaus-adaptierter *E. faecium*-Isolate des klonalen MLST-Komplexes CC17. Es betrifft nicht nur die VRE-Isolate, sondern offensichtlich auch einen Großteil der Glycopeptid-sensiblen Isolate dieser Spezies, die bereits als Krankenhaus-adaptierte Stämme existieren, aber noch nicht das *vanA*- oder *vanB*-Gencluster aufgenommen haben. Denn erst wenn solche Hospital-adaptierten Stämme Vancomycin-resistent sind, werden sie als VRE im klinisch-mikrobiologischen Labor bemerkt.

Resistenztyp	Jahr	n Isolate (gesamt)	Isolate [n (%)] mit Nachweis von				Isolate [n (%)] mit (Hoch-) Resistenz gegen	
			<i>esp</i>	<i>hyl</i>	<i>esp</i> + <i>hyl</i>	IS16	AMP	CIP
VanA	2008	203	123 (60,6)	105 (51,7)	64 (31,5)	202 (99,5)	202 (99,5)	195 (96,1)
	2009	142	72 (50,7)	47 (33,1)	23 (16,2)	137 (96,5)	141 (99,3)	140 (98,6)
	<b>2008 + 2009</b>	<b>345</b>	<b>195 (56,5)</b>	<b>152 (44,1)</b>	<b>87 (25,2)</b>	<b>339 (98,3)</b>	<b>343 (99,4)</b>	<b>335 (97,1)</b>
VanB	2008	95	91 (95,8)	72 (75,8)	71 (74,7)	95 (100,0)	94 (98,9)	92 (96,8)
	2009	157	142 (90,4)	96 (61,1)	96 (63,2)	157 (100,0)	157 (100,0)	151 (96,2)
	<b>2008 + 2009</b>	<b>252</b>	<b>233 (92,5)</b>	<b>168 (66,7)</b>	<b>167 (66,3)</b>	<b>252 (100,0)</b>	<b>251 (99,6)</b>	<b>243 (96,4)</b>
Vancomycin-sensitiv	2008	12	11 (91,7)	10 (83,3)	8 (66,7)	11 (91,7)	12 (100,0)	12 (100,0)
	2009	34	24 (70,6)	11 (32,4)	8 (23,5)	31 (91,2)	33 (97,1)	30 (88,2)
	<b>2008 + 2009</b>	<b>46</b>	<b>35 (76,1)</b>	<b>21 (45,7)</b>	<b>16 (34,8)</b>	<b>42 (91,3)</b>	<b>45 (97,8)</b>	<b>42 (91,3)</b>

Tab. 7: Nachweis der Virulenzmarker *esp* oder/und *hyl*, der Insertionssequenz IS16 sowie der Resistenzen gegen Ampicillin (AMP) und der Hochresistenzen gegen Ciprofloxacin (CIP) bei *E. faecium*-Einsendungen aus 2008 und 2009 an das RKI (Bereich Wernigerode)



Land (mittlere Anzahl von Isolaten/Jahr) und Anfangsjahr der Resistenzüberwachung \*

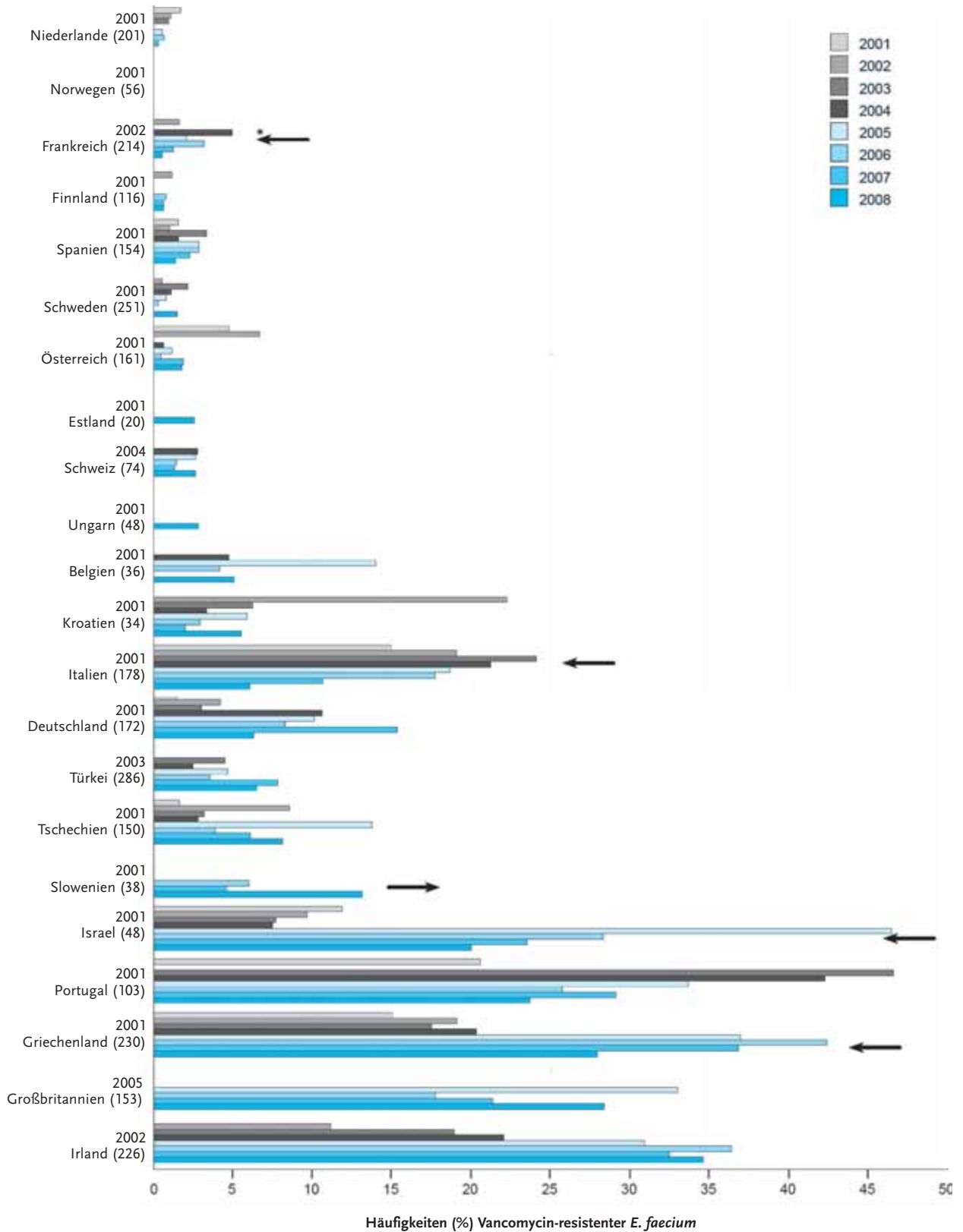


Abb. 5: Häufigkeiten des Auftretens von Vancomycin-Resistenz (%) bei invasiven *E. faecium*-Isolaten aus Krankenhäusern verschiedener europäischer Länder von 2001 bis 2008 (Quelle: EARSS Annual Report 2008)

\* Es wurden nur Länder mit  $\geq 20$  Isolaten pro Jahr und mindestens drei Berichtsjahren aufgenommen; Häufigkeiten sind entweder für das erste Jahr der Überwachung oder das erste Jahr mit  $\geq 20$  Isolaten dargestellt. Die Pfeile zeigen signifikante Trends in der Resistenzentwicklung gegen Vancomycin bei *E. faecium* in einzelnen Ländern an.

In diesem Zusammenhang könnte eine in unserer Arbeitsgruppe entwickelte PCR für IS16 als Screening-Methode in Zukunft Bedeutung erlangen, wenn es darum geht, frühzeitig und mit relativ geringem Aufwand solche Krankenhaus-adaptierten *E.-faecium*-Stämme zu erkennen. Die dazu durchgeführten Vergleichsuntersuchungen an 155 invasiven, zum klonalen MLST-Komplex CC17 gehörigen, zumeist Vancomycin-resistenten *E.-faecium*-Stämmen (28 MLST-Typen) aus 60 Krankenhäusern besaßen alle IS16. Im Gegensatz dazu waren nur 4,4 % der 68 kommensalen *E.-faecium*-Isolate (46 MLST-Typen) vom Menschen und keiner der insgesamt 32 kommensalen *E.-faecium*-Stämme aus Nutztieren bzw. aus tierischen Fleischproben (22 MLST-Typen) IS16-positiv (Publikationsmanuskript eingereicht).

Die dargestellten Daten zeigen, dass in deutschen Kliniken immer noch ein recht hoher Prozentsatz der *E.-faecium*-Isolate Vancomycin-resistent ist, auch wenn es in den letzten zwei Jahren offenbar zu einem Stagnieren und zu einem leichten Rückgang der Glycopeptid-Resistenzhäufigkeit kam. Europaweit gesehen liegt die Häufigkeit des Auftretens von Vancomycin-Resistenz bei invasiven *E.-faecium*-Isolaten aus deutschen Krankenhäusern im mittleren Bereich, wie ein Vergleich verschiedener europäischer Länder im Rahmen der EARSS-Studie (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*) 2008 zeigt (s. Abb. 5, s. S. 435).

Dennoch sollte in Deutschland versucht werden, einen weiteren Anstieg der Resistenzhäufigkeiten gegen Glycopeptide bei *E. faecium* zu vermeiden und möglichst eine Senkung dieser Häufigkeiten anzustreben. Dies schließt einen kritischen Einsatz von sowohl Enterokokken insgesamt selektierenden als auch von VRE-selektierenden Antibiotika innerhalb und außerhalb der Krankenhäuser ein. Dabei ist nicht nur der humanmedizinische Sektor, sondern auch der veterinärmedizinische Bereich angesprochen, denn wie in zahlreichen Untersuchungen in der Vergangenheit gezeigt wurde, können Tier- und Umwelt-assoziierte VRE oder ihre Glycopeptidresistenzgene den Menschen erreichen.

Durch eine Senkung der Glycopeptidresistenzhäufigkeiten von *E. faecium* wird außerdem das Risiko gemindert, dass die Glycopeptidresistenzgene *E. faecalis* oder andere klinisch bedeutsame grampositive Erreger (z. B. *Staphylococcus aureus* oder Streptokokken) erreichen und dort die antibiotischen Möglichkeiten in der Therapie von Infektionen mit diesen Bakterien dann drastisch einschränken würden.

Weiterhin müssen im Falle des gehäuften Auftretens bestimmter VRE-Isolate (Ausbrüche) diese frühzeitig erkannt (molekulare Typisierung) und zeitnah entsprechende antiepidemische Maßnahmen eingeleitet werden. Zudem sollten „Reserveantibiotika“, die zur Therapie multiresistenter VRE-Infektionen geeignet sind (z. B. Quinupristin/Dalfopristin, vor allem aber Linezolid und Tigecyclin), therapeutisch nicht breit, sondern kritisch und sehr gezielt eingesetzt werden, um die antibakterielle Aktivität dieser hochwirksamen Antibiotika möglichst lange aufrecht zu erhalten.

#### Literatur

1. Klare I, Konstabel C, Mueller-Bertling S, Werner G, Strommenger B, Kettlitz C, Borgmann S, Schulte B, Jonas D, Serr A, Fahr AM, Eigner U, Witte W: Spread of ampicillin/vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* of the epidemic-virulent clonal complex-17 carrying the genes *esp* and *hyl* in German hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 815–825
2. Seedat J, Zick G, Klare I, Konstabel C, Weiler N, Sahly H: Rapid emergence of resistance to linezolid during linezolid therapy of an *Enterococcus faecium* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 4217–4219
3. von Baum H, Dettenkofer M, Fahr A-M, Heeg P, Wendt C: Konsensusempfehlung Baden-Württemberg: Umgang mit Patienten mit Glycopeptid-resistenten Enterokokken (GRE) / Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). *Hyg Med* 2006; 31: 30–32
4. von Baum H, Wellinghausen N, Essig A, Schelzig H: Twofold nosocomial acquisition of VRE. *J Infect* 2007; 55: 203–204
5. Vonberg RP, Chaberny IF, Kola A, Mattner F, Borgmann S, Dettenkofer M, Jonas D, Fahr AM, Klare I, Werner G, Weist K, Wendt C, Gastmeier P, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie: Prävention und Kontrolle der Ausbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken. Ergebnisse eines Workshops der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. *Anaesthesist* 2007; 56: 151–157
6. Werner G, Klare I, Hübner J, Kern WV, Witte W: Vancomycin-resistente Enterokokken. *Chemotherapie J* 2008; 17: 183–193
7. Werner G, Klare I, Fleige C, Witte W: Increasing rates of vancomycin resistance among *Enterococcus faecium* isolated from German hospitals between 2004 and 2006 are due to wide clonal dissemination of vancomycin-resistant enterococci and horizontal spread of *vanA* clusters. *Int J Med Microbiol* 2008; 298: 515–27
8. Werner G, Gfrörer S, Fleige C, Witte W, Klare I: Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* strain isolated from a German intensive care unit patient. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 1182–1183
9. 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

#### Ergänzende Literatur

1. EARSS Annual Report 2008: [http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2008\\_EARSS\\_Annual\\_Report.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2008_EARSS_Annual_Report.pdf)
2. PEG-Resistenzdaten: [http://www.p-e-g.org/ag\\_resistenz/main.htm](http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm)
3. ARS-Resistenzdaten: <https://ars.rki.de/>

Bericht aus dem Robert-Koch-Institut, Bereich Wernigerode. Besonderer Dank gilt dem Labor Dr. Limbach (Heidelberg) für die Überlassung von Resistenzdaten und allen Einsendern für die Bereitstellung der Enterokokken-Isolate.

Als **Ansprechpartner** stehen Dr. Ingo Klare (E-Mail: [KlareI@rki.de](mailto:KlareI@rki.de)), Dr. Guido Werner (E-Mail: [WernerG@rki.de](mailto:WernerG@rki.de)) und Prof. Dr. Wolfgang Witte (E-Mail: [WitteW@rki.de](mailto:WitteW@rki.de)) zur Verfügung.

**Informationen zu DEGS:****Europäisches Projekt zur Vereinheitlichung von Untersuchungssurveys: EHES****DEGS**Studie zur Gesundheit Erwachsener  
in Deutschland

Seit November 2008 führt das Robert Koch-Institut (RKI) die Feldarbeit der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) durch. Im *Epidemiologischen Bulletin* erscheinen regelmäßig Kurzbeiträge zu DEGS (s. auch [www.rki.de/degs](http://www.rki.de/degs)). Im Folgenden wird dargestellt, wie die zum Gesundheitsmonitoring des RKI gehörende Studie in eine europäische Initiative eingebunden wird, die die Durchführung von vereinheitlichten Untersuchungssurveys in Europa zum Ziel hat.

Daten aus Untersuchungssurveys sind unverzichtbar, um Unterschiede in der Gesundheit einzelner Bevölkerungsgruppen anhand spezifischer Messgrößen präzise quantifizieren zu können. Die Ergebnisse dienen nationalen oder internationalen Vergleichen mit dem Ziel, gesundheitliche Ungleichheiten zu erkennen und diese durch geeignete Maßnahmen zu verringern oder ihnen vorzubeugen. Um die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, ist eine Vereinheitlichung und Abstimmung von Inhalten und Methoden der Datenerhebung im internationalen Maßstab notwendig. Von der Europäischen Kommission wurden deshalb bereits mehrere Vorhaben gefördert, welche die Machbarkeit eines europaweiten Untersuchungssurveys überprüfen und die inhaltliche Konzeption erarbeiteten. An diesen Projekten zur *Feasibility of European Health Examination Surveys* (FEHES) war das RKI bereits aktiv beteiligt.

**Planung einer Pilotstudie**

Zur Fortführung dieser erfolgreichen Vorarbeiten wurde im Jahr 2009 von der *Executive Agency for Health and Consumers* eine europäische Joint Action zur Implementierung eines *European Health Examination Surveys* (EHES) ausgeschrieben. Ziel dieser Joint Action ist es, möglichst viele Mitgliedsstaaten in die gemeinsame Durchführung einer Pilotstudie für einen Europäischen Untersuchungssurvey einzubinden. In diesem europäischen Projekt, an dem sich das RKI wiederum beteiligt, sollen einige gesundheitsrelevante Kernindikatoren in 14 europäischen Ländern mit vereinheitlichten Untersuchungsmethoden erhoben werden. Zu den Kernindikatoren gehören Informationen über den allgemeinen Gesundheitszustand, das Vorliegen von häufigen somatischen und psychischen Erkrankungen, die Inanspruchnahme von gesundheitsbezogenen Leistungen und gesundheitsfördernden Maßnahmen, das Gesundheitsverhalten und die Lebensumstände sowie einige Messungen. Dazu zählen anthropometrische Messungen, die Ermittlung des Ruheblutdrucks und die Bestimmung von wenigen Laborwerten, die relevant sind für die De-

finition eines Diabetes mellitus und einer Hypercholesterinämie: Serumcholesterol, HDL Cholesterol und Glukose. In den jeweiligen Pilotstudien der teilnehmenden Mitgliedsstaaten soll zunächst getestet und evaluiert werden, inwiefern die Empfehlungen für die Durchführung von einzelnen Untersuchungen, die im Rahmen des FEHES-Projekts erarbeitet wurden, in den verschiedenen Kulturen und Gesundheitssystemen anwendbar sind. Zur Vorbereitung der Pilotstudien wurden bereits zwei Trainingsseminare durchgeführt. Das erste diente dazu, das Studiendesign in den verschiedenen Ländern soweit wie möglich zu vereinheitlichen und das Vorgehen bei der Auswahl und Schulung des Personals sowie bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer zu diskutieren. Im zweiten Seminar wurden die Erhebungsmethoden im Einzelnen trainiert und bestehende Unterschiede in der Durchführung der einzelnen Messungen oder in der Instrumentenauswahl identifiziert. Da nicht alle Differenzen ausgeräumt werden können, müssen statistische Verfahren entwickelt werden, um trotz unterschiedlicher Messmethoden Messwerte miteinander vergleichen zu können. Die Koordination und inhaltliche Vorbereitung des Projektes wird durch das *EHES Reference Center* (EHES-RC) beim *National Institute for Health and Welfare* THL in Finnland geleistet.

**Durchführung der Pilotstudie**

Die 14 teilnehmenden Mitgliedsstaaten sind jeweils dazu angehalten, bis September 2011 eine Pilotstudie mit je 200 Studienteilnehmern nach den Vorgaben des EHES-Projektes durchzuführen. Das RKI kann seine EHES-Pilotstudie im Rahmen der noch bis Ende 2011 laufenden DEGS-Studie durchführen, da die Empfehlungen des FEHES-Projekts für die Durchführung der Messungen bereits in der Konzeptionsphase des Surveys im Jahr 2008 berücksichtigt worden sind. Lediglich einige zusätzliche Fragen müssen an die ausgewählten Studienteilnehmer gestellt werden. Dazu wird ein ergänzender Fragebogen entwickelt. Nach Aufbereitung der erhobenen Daten werden diese an das EHES-RC übermittelt. Zum Abschluss der Joint Action werden die Ergebnisse der nationalen Pilotstudien gemeinsam diskutiert und eventuell kulturelle Adaptationen der Erhebungsinstrumente vorgenommen. Über den Zeitpunkt für eine volle europaweite Erhebung ist bisher noch nicht entschieden worden.

Bericht aus der Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung des Robert Koch-Instituts. **Anfragen** zu DEGS: [degs@rki.de](mailto:degs@rki.de).

**Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten**Berichtsmonat: **August 2010** (Datenstand: 1.11.2010)**Nichtnamentliche Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen gemäß § 7 (3) IfSG nach Bundesländern**(Hinweise zu dieser Statistik s. *Epid. Bull.* 41/01: 311–314)

Land	Syphilis		HIV-Infektion		Malaria		Echinokokkose		Toxoplasm., konn.						
	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009					
	Aug.	Jan.–Aug.	Aug.	Jan.–Aug.	Aug.	Jan.–Aug.	Aug.	Jan.–Aug.	Aug.	Jan.–Aug.					
Baden-Württemberg	3	107	141	21	199	184	3	46	40	2	11	12	0	0	0
Bayern	6	215	258	47	253	266	12	52	62	3	18	24	0	0	1
Berlin	9	272	288	34	303	305	8	48	30	0	3	2	0	0	0
Brandenburg	0	24	20	2	38	32	2	7	4	0	0	1	1	1	0
Bremen	3	29	30	2	20	21	2	5	13	1	2	1	0	0	0
Hamburg	4	90	111	23	151	138	19	52	44	1	4	3	0	0	0
Hessen	2	89	122	22	158	153	5	29	40	0	5	8	0	2	0
Mecklenburg-Vorpommern	0	13	27	4	17	23	0	4	2	0	1	0	0	0	0
Niedersachsen	8	120	100	16	128	119	6	24	29	0	2	8	0	0	2
Nordrhein-Westfalen	19	333	540	47	426	477	17	75	82	2	17	17	0	1	2
Rheinland-Pfalz	1	31	54	11	54	72	6	26	17	0	4	4	0	0	2
Saarland	0	22	12	3	23	17	3	3	1	0	1	2	0	0	0
Sachsen	3	62	89	5	62	64	1	4	3	0	1	1	0	0	0
Sachsen-Anhalt	3	15	22	6	26	34	0	1	1	0	2	0	0	1	0
Schleswig-Holstein	1	35	31	5	55	47	6	13	5	0	1	1	0	0	0
Thüringen	0	24	18	2	14	14	0	6	4	1	3	2	0	1	0
<b>Deutschland</b>	<b>62</b>	<b>1.481</b>	<b>1.863</b>	<b>250</b>	<b>1.927</b>	<b>1.966</b>	<b>90</b>	<b>395</b>	<b>377</b>	<b>10</b>	<b>75</b>	<b>86</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>7</b>

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

41. Woche 2010 (Datenstand: 3.11.2010)

Land	Darmkrankheiten														
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darpthogene E. coli			Salmonellose			Shigellose		
	2010		2009	2010		2009	2010		2009	2010		2009	2010		2009
	41.	1.–41.	1.–41.	41.	1.–41.	1.–41.	41.	1.–41.	1.–41.	41.	1.–41.	1.–41.	41.	1.–41.	1.–41.
Baden-Württemberg	112	5.036	5.366	1	62	65	5	202	215	57	2.197	2.344	2	59	87
Bayern	138	5.215	6.441	4	150	118	20	576	672	87	2.922	3.752	3	72	105
Berlin	60	2.361	1.962	1	28	36	12	164	366	16	703	619	7	83	31
Brandenburg	60	1.660	1.764	0	16	19	9	235	278	16	701	778	0	9	9
Bremen	13	358	331	0	3	1	0	18	20	4	103	112	0	9	3
Hamburg	38	1.594	1.437	0	18	22	0	27	34	5	322	559	2	27	31
Hessen	86	3.675	3.304	1	16	12	0	71	94	47	1.383	1.686	2	60	42
Mecklenburg-Vorpommern	54	1.658	1.634	1	6	7	16	248	181	14	536	695	0	5	5
Niedersachsen	114	4.878	4.125	3	130	102	12	502	478	59	2.039	2.341	0	16	17
Nordrhein-Westfalen	352	13.706	12.049	3	139	121	17	781	766	132	4.378	6.363	5	67	46
Rheinland-Pfalz	67	2.908	2.643	0	71	59	5	177	210	45	1.186	1.397	0	28	35
Saarland	19	1.025	1.003	0	6	6	1	19	32	8	268	307	0	3	1
Sachsen	102	4.536	3.946	1	52	56	26	566	660	37	1.680	1.798	5	34	35
Sachsen-Anhalt	43	1.161	1.304	0	19	13	17	384	394	35	983	1.116	1	7	12
Schleswig-Holstein	46	2.106	1.869	2	23	26	4	57	49	12	482	644	0	4	9
Thüringen	41	1.385	1.623	0	16	17	17	570	456	26	1.103	1.062	0	10	9
<b>Deutschland</b>	<b>1.345</b>	<b>53.262</b>	<b>50.801</b>	<b>17</b>	<b>755</b>	<b>680</b>	<b>161</b>	<b>4.597</b>	<b>4.905</b>	<b>600</b>	<b>20.986</b>	<b>25.573</b>	<b>27</b>	<b>493</b>	<b>477</b>

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Erkrankung <sup>++</sup>			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2010		2009	2010		2009	2010		2009	2010		2009	2010		2009
	41.	1.–41.	1.–41.	41.	1.–41.	1.–41.	41.	1.–41.	1.–41.	41.	1.–41.	1.–41.	41.	1.–41.	1.–41.
Baden-Württemberg	3	112	146	31	11.130	13.411	14	3.741	3.352	7	423	405	1	35	46
Bayern	8	308	359	51	22.857	18.302	43	6.250	7.016	13	532	627	1	53	41
Berlin	1	62	82	18	3.652	6.222	4	2.049	2.512	3	314	302	2	65	56
Brandenburg	2	93	95	27	6.429	7.350	12	3.191	4.504	0	71	81	0	24	32
Bremen	0	18	24	2	812	1.389	0	335	273	1	22	33	1	7	5
Hamburg	1	50	84	6	2.454	3.832	7	1.206	1.361	3	94	98	0	16	11
Hessen	4	168	193	30	8.339	8.362	15	2.279	2.474	6	228	192	2	58	33
Mecklenburg-Vorpommern	3	51	62	31	7.967	3.809	4	2.079	3.340	2	107	130	2	36	63
Niedersachsen	6	243	265	25	12.773	11.593	15	4.420	4.528	2	169	159	4	109	150
Nordrhein-Westfalen	13	597	489	79	26.098	32.598	49	8.197	9.383	6	561	473	8	149	186
Rheinland-Pfalz	1	166	148	47	7.834	7.428	13	2.548	2.525	4	165	148	0	26	36
Saarland	1	24	35	9	1.699	1.825	1	657	689	0	19	29	0	0	5
Sachsen	10	356	433	53	11.372	14.403	27	4.571	7.283	7	291	199	2	99	99
Sachsen-Anhalt	5	150	147	107	11.826	8.518	28	2.692	3.389	3	71	72	0	23	25
Schleswig-Holstein	2	77	100	16	3.996	4.403	5	1.350	1.112	1	70	59	2	6	6
Thüringen	9	218	294	55	10.865	7.086	27	3.104	3.547	2	61	85	0	38	29
<b>Deutschland</b>	<b>69</b>	<b>2.693</b>	<b>2.956</b>	<b>587</b>	<b>150.103</b>	<b>150.531</b>	<b>264</b>	<b>48.669</b>	<b>57.288</b>	<b>60</b>	<b>3.198</b>	<b>3.092</b>	<b>25</b>	<b>744</b>	<b>823</b>

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

41. Woche 2010 (Datenstand: 3.11.2010)

Land	Virushepatitis								
	Hepatitis A			Hepatitis B <sup>+</sup>			Hepatitis C <sup>+</sup>		
	2010		2009	2010		2009	2010		2009
	41.	1.–41.	1.–41.	41.	1.–41.	1.–41.	41.	1.–41.	1.–41.
Baden-Württemberg	2	48	63	0	49	64	11	650	666
Bayern	8	95	128	1	79	84	18	928	939
Berlin	2	46	49	2	54	51	8	484	525
Brandenburg	0	14	27	0	11	14	1	57	60
Bremen	0	4	6	0	1	6	0	27	25
Hamburg	0	37	19	1	23	34	1	112	121
Hessen	3	58	78	1	55	41	6	266	245
Mecklenburg-Vorpommern	0	4	18	0	13	8	0	42	52
Niedersachsen	0	55	61	1	23	23	1	253	227
Nordrhein-Westfalen	7	128	166	1	132	111	4	561	618
Rheinland-Pfalz	1	34	53	2	58	65	2	210	229
Saarland	0	19	7	0	9	12	1	78	58
Sachsen	0	6	20	0	20	34	5	225	204
Sachsen-Anhalt	0	17	16	0	20	19	3	96	153
Schleswig-Holstein	0	9	25	1	18	19	3	123	122
Thüringen	0	17	22	0	10	23	5	104	116
<b>Deutschland</b>	<b>23</b>	<b>591</b>	<b>758</b>	<b>10</b>	<b>575</b>	<b>608</b>	<b>69</b>	<b>4.216</b>	<b>4.360</b>

Land	Weitere Krankheiten								
	Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Masern			Tuberkulose		
	2010		2009	2010		2009	2010		2009
	41.	1.–41.	1.–41.	41.	1.–41.	1.–41.	41.	1.–41.	1.–41.
Baden-Württemberg	0	29	39	8	138	67	9	429	427
Bayern	1	53	70	1	133	43	12	537	493
Berlin	0	22	30	3	88	32	8	231	202
Brandenburg	0	7	14	0	15	4	1	71	85
Bremen	0	1	6	0	1	0	0	32	51
Hamburg	0	6	6	0	15	211	3	137	149
Hessen	0	17	18	0	27	18	5	317	319
Mecklenburg-Vorpommern	1	3	7	0	0	0	1	30	69
Niedersachsen	3	27	31	0	13	70	10	219	265
Nordrhein-Westfalen	5	84	98	2	166	76	14	845	900
Rheinland-Pfalz	0	15	23	0	22	14	3	137	142
Saarland	0	3	3	0	1	1	0	38	48
Sachsen	1	14	16	0	3	2	1	120	156
Sachsen-Anhalt	0	6	10	0	4	0	0	118	100
Schleswig-Holstein	0	6	20	0	12	23	3	72	76
Thüringen	1	12	12	0	1	1	0	80	82
<b>Deutschland</b>	<b>12</b>	<b>305</b>	<b>403</b>	<b>14</b>	<b>639</b>	<b>562</b>	<b>70</b>	<b>3.413</b>	<b>3.564</b>

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

<sup>+</sup> 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). <sup>++</sup> Seit September 2009 müssen nur noch laborbestätigte Fälle von Norovirus-Infektionen in üblicher Weise übermittelt werden, klinisch-epidemiologisch bestätigte Fälle sollen dagegen im Rahmen der Häufungsmeldung aggregiert übermittelt werden und gehen daher nicht vollständig in die wöchentliche Statistik ein.

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

41. Woche 2010 (Datenstand: 3.11.2010)

Krankheit	2010	2010	2009	2009
	41. Woche	1.–41. Woche	1.–41. Woche	1.–53. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	9	405	134	169
Brucellose	0	19	12	19
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	1	83	75	89
Dengue-Fieber	24	466	227	298
FSME	4	216	283	313
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	1	56	52	66
Hantavirus-Erkrankung	13	1.864	87	181
Hepatitis D	0	8	7	7
Hepatitis E	5	173	85	108
Influenza zusätzliche aggregierte Übermittlungen +	10	2.997 199	49.383	175.607 53.070
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	0	109	152	185
Legionellose	15	557	414	502
Leptospirose	3	55	76	92
Listeriose	8	307	323	396
Ornithose	0	18	23	26
Paratyphus	1	49	70	76
Q-Fieber	0	237	180	191
Trichinellose	0	2	1	1
Tularämie	0	18	5	10
Typhus abdominalis	2	63	46	65

\* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK. + Vom 18.11.2009 bis zum 18.01.2010 konnten Fälle der pandemischen Influenza (H1N1) 2009 auch aggregiert übermittelt werden. Darunter waren Fälle, die nicht der Referenzdefinition entsprachen.

### Infektionsgeschehen von besonderer Bedeutung

#### Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza für die 43. Kalenderwoche (KW) 2010

**Deutschland:** Die Aktivität der ARE ist bundesweit in der 43. KW 2010 im Vergleich zur Vorwoche leicht gesunken. Der Praxisindex liegt in allen AGI-Regionen im Bereich der Hintergrund-Aktivität. Die Influenza-Aktivität in Deutschland ist weiterhin auf sporadische Nachweise beschränkt. Weitere Informationen: <http://influenza.rki.de>.

**Europa, Ergebnisse der europäischen Influenzasurveillance durch EISN:** Für die 42. KW 2010 berichteten 24 Länder über keine oder geringe Influenza-Aktivität. Polen, Estland, England, Nordirland, Frankreich und Zypern berichteten über sporadische Influenzafälle. Weitere Informationen zur europäischen Situation: <http://ecdc.europa.eu/en/Activities/Surveillance/EISN/Pages/home.aspx>.

**Zur außereuropäischen Situation:** Das CDC berichtete für die 42. KW über niedrige Influenza-Aktivität. Weitere Informationen: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>.

Die aktuelle Information der WHO zur globalen Influenza-Aktivität ist unverändert zu letzter Woche mit Stand vom 20.10.2010: Die Aktivität auf der Südhalbkugel sinkt weiter und liegt in den meisten Ländern wieder im Hintergrundbereich, während die Werte in den gemäßigten Zonen der Nordhalbkugel noch niedrig sind. Weiterführende Informationen: [http://www.who.int/csr/disease/influenza/2010\\_10\\_20\\_GIP\\_surveillance/en/index](http://www.who.int/csr/disease/influenza/2010_10_20_GIP_surveillance/en/index).

**Quelle:** Influenza-Wochenbericht für die 43. Kalenderwoche 2010 aus dem RKI in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) und dem NRZ für Influenza am RKI.

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

## Impressum

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20, 13353 Berlin  
Tel.: 030.18754-0  
Fax: 030.18754-2328  
E-Mail: [EpiBull@rki.de](mailto:EpiBull@rki.de)

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

### Redaktion

► Dr. med. Jamela Seadat (v. i. S. d. P.)  
Tel.: 030.18754-2324  
E-Mail: [Seadatj@rki.de](mailto:Seadatj@rki.de)

► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)  
E-Mail: [MarcusU@rki.de](mailto:MarcusU@rki.de)

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

### Vertrieb und Abonentenservice

E.M.D. GmbH  
European Magazine Distribution  
Birkenstraße 67, 10559 Berlin  
Tel.: 030.33099823, Fax: 030.33099825  
E-Mail: [EpiBull@emd-germany.de](mailto: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 allgemeiner 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 **aktuelle Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins*** kann über die **Fax-Abruffunktion** unter 030.18754-2265 abgerufen werden. Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: [www.rki.de](http://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)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A-14273