



Epidemiologisches Bulletin

16. März 2017 / Nr. 11/12

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Welttuberkulosestag 2017: Gemeinsam gegen Tuberkulose

Am 24. März ist Welttuberkulosestag. Vor 135 Jahren, am 24. März 1882, gab Robert Koch in Berlin die Entdeckung des Erregers der Tuberkulose bekannt. Diese Entdeckung offenbarte „das eigentliche Wesen der Tuberkulose“¹ und bereitete den Weg für die Entwicklung spezifischer Diagnostika und gegen Tuberkulose wirksamer Arzneimittel. Tuberkulose wurde damit zu einer Erkrankung, die klar diagnostiziert, gut behandelt und in aller Regel geheilt werden kann. Auch die gezielte Unterbrechung von Infektionsketten wurde möglich.

Nichtsdestotrotz ist die Verbreitung der Tuberkulose weltweit auch heute noch immens: Im Jahr 2015 erkrankten gemäß Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 10,4 Millionen Menschen an Tuberkulose, was einem geringen Rückgang der Tuberkulose gegenüber dem Vorjahr entspricht.² Das Vorkommen der Erkrankung ist weltweit äußerst ungleich verteilt: 2015 traten 60% der Fälle in nur sechs Staaten auf: Indien, Indonesien, China, Nigeria, Pakistan und Südafrika. Geschätzt 480.000 Tuberkulosen waren multiresistent (MDR-TB) und 100.000 Rifampicin-resistent. Nur ungefähr 20% dieser Patienten hatten jedoch Zugang zu einer adäquaten Behandlung. Etwa 1,4 Millionen Menschen verstarben 2015 an Tuberkulose. Die Anzahl an Todesfällen hat sich zwar seit dem Jahr 2000 um 22% verringert, doch Tuberkulose bleibt die Infektionskrankheit, die gemäß WHO weltweit am meisten Todesfälle verursacht und zu den zehn häufigsten Todesursachen zählt.²

Die aktuellen Fallzahlen-Schätzungen der WHO liegen höher als in früheren WHO-Berichten. Hintergrund ist eine bessere Datenlage im bevölkerungsreichen Staat Indien, die in neuen Schätzungen Berücksichtigung fand. Neben der Bewältigung der Tuberkulose ist also bereits allein die genaue Beschreibung ihres Ausmaßes eine große Herausforderung.

In Deutschland erkrankten 2016, gemäß an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelter Meldedaten, 5.915 Menschen an Tuberkulose. Die Fallzahl ist nahezu identisch mit jener von 2015 (5.852 Fälle), allerdings deutlich höher als die Fallzahlen in den Jahren zuvor (2014: 4.526 Fälle, 2013: 4.340 Fälle, 2012: 4.212 Fälle [Datenstand 1. März 2017]). Der über lange Jahre rückläufige Tuberkulosestrend hat sich umgekehrt. Detaillierte Analysen der Meldedaten zeigen einen Zusammenhang mit aktuellen Migrationsbewegungen und Anstrengungen in der Fallfindung: Anzahl und Anteil der Tuberkulosen, die anlässlich einer Untersuchung bei Aufnahme in eine Gemeinschaftsunterkunft für Asylsuchende (gemäß § 36 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz [IfSG]) diagnostiziert wurden, stiegen seit 2014 deutlich an.^{3,4} Screening entlang geltender Empfehlungen und Stellungnahmen⁵ ist eine wirksame Methode, Tuberkulose zu erkennen, jedoch nicht die einzige Säule der Fallfindung. Bei Personen aus Tuberkulose-Hochinzidenzländern tritt eine aktive Tuberkulose – unabhängig von einem kurz nach der Einreise erfolgtem Screening – häufig auch Monate oder Jahre später in Erscheinung.⁶ Wie in allen Bevölkerungsgruppen sind daher die Instrumente Umgebungsuntersuchung und sogenannte „passive“ Fallfindung (d. h. differentialdiagnostische Berücksichtigung der Tuberkulose durch Ärztinnen und Ärzte, die von Personen mit entsprechenden Symptomen, Expositions- oder Erkrankungsrisiken aufgesucht werden) weitere wichtige Säulen der Tuberkulosekontrolle.

Diese Woche 11/12 2017

▶ Welttuberkulosestag 2017: Gemeinsam gegen Tuberkulose

▶ Eckdaten

▶ Resistente Tuberkulose – Aktuelles zur Empfindlichkeitstestung

▶ Neue S2k-Leitlinie zur Tuberkulose im Erwachsenenalter

▶ Stationäre Krankenhausbehandlung von Tuberkulosepatienten und Management der MDR-TB: Eine Arbeitshilfe für den ÖGD

▶ TBinfor: Telefonischer Informationsdienst

▶ Genomsequenzdaten von Tuberkulosebakterien für die Tuberkuloseüberwachung – Anforderungen und Perspektiven

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

8. Woche 2017

Zur Situation von Influenza-Erkrankungen für die 10. Kalenderwoche 2017



Im Berichtsjahr 2015 (s. S. 101 ff – Eckdaten) zeigte sich darüber hinaus eine beträchtliche Anzahl von 125 multiresistenten, und damit schwerer und deutlich länger zu therapierender Tuberkulosen. Insgesamt 105 Patienten verstarben krankheitsbedingt, darunter ein Kleinkind. Das Ergebnis der Behandlung der im Jahr 2014 gemeldeten Tuberkulosen wurde nur für 84,5 % der Fälle übermittelt. Bei gut drei Viertel (76,7 %) dieser Fälle war die Behandlung erfolgreich, bei 14,2 % der Fälle nicht erfolgreich, bei 6,2 % noch nicht abgeschlossen und bei 2,9 % nicht ermittelbar aufgrund eines Fortzugs der Patienten an einen unbekanntem Ort. Eine abgeschlossene Behandlung ist entscheidend für die Genesung der Patienten, für eine Vermeidung von sekundär resistenter Tuberkulose sowie für den Infektionsschutz. Alle Anstrengungen sind daher vonnöten, das Behandlungsergebnis zu verbessern und die Daten zu vervollständigen.

Deutschland ist in der glücklichen Lage, über ein gutes Gesundheitssystem und modernste diagnostische und therapeutische Methoden zu verfügen. Diese Möglichkeiten gilt es zu kennen und auszuschöpfen. In dieser Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* berichtet das Nationale Referenzzentrum für Mykobakterien am Forschungszentrum Borstel (s. S. 102 ff) über Aktuelles zur Diagnostik der Erreger und ihren Resistenzen gegenüber Antituberkulotika und insbesondere darüber, wie molekulare Methoden dazu beitragen können, die Zeit bis zu einer resistenzgerechten Therapie zu verkürzen.

Das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) weist in seinem Beitrag (s. S. 104) auf die neuen, gemeinsam mit einer Vielzahl von medizinischen Fachgesellschaften erarbeiteten AWMF-Leitlinien „Tuberkulose im Erwachsenenalter“ zur Diagnostik, Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose hin. Erstmals werden auch eigene AWMF-Leitlinien zu „Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter“ in Kürze verfügbar. Diese Leitlinien vermitteln einerseits Grundlagen für breite Nutzerkreise, machen zugleich jedoch auch deutlich, wo es individueller Beratung und Begleitung durch Experten mit entsprechender Erfahrung bedarf.

In der Behandlung der Tuberkulose stellen sich neben diagnostischen und therapeutischen auch zahlreiche praktische Fragen. Der Arbeitskreis Tuberkulose im Fachausschuss Infektionsschutz des BVÖGD hat eine Arbeitshilfe mit besonderem Schwerpunkt auf dem Management von MDR-TB und komplexer Fälle für den öffentlichen Gesundheitsdienst erarbeitet und stellt diese (s. S. 105 ff) vor.

Das Klinische Tuberkulosezentrum (ClinTB) des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) am Forschungszentrum Borstel stellt in einem weiteren Beitrag (s. S. 107) seinen telefonischen Informationsdienst TBinfor vor, sowie ein eingerichtetes M/XDR-TB-Online-Consilium.

Auch die Surveillance der Tuberkulose ist kein Selbstläufer: Repräsentative Schätzungen der WHO bedürfen solider

Zahlen der Mitgliedsstaaten weltweit, Lagebeurteilungen für Deutschland erfordern vollständige, valide Melde-daten. In Zeiten einer Trendumkehr richten sich besondere Erwartungen darauf, die Ursachen einer solchen Entwicklung zu verstehen, z. B. in welchem Maße Tuberkulose aktuell in Deutschland übertragen wird und wie Transmissionen erfolgreich unterbrochen werden können. Antworten würden hier systematische, in die Surveillance integrierte molekulare Typisierungsergebnisse geben. Das RKI berichtet in dieser Ausgabe (s. S. 108 ff) über einen internen Workshop, der Anforderung und Perspektiven einer Integration von Genomsequenzdaten der Erreger in die Tuberkuloseüberwachung erörterte.

Alle Möglichkeiten auszuschöpfen – das gelingt durch Wissen, Austausch und Zusammenarbeit aller Akteure sowie eine breite Aufmerksamkeit für Tuberkulose, ein *Think TB*. Oder in den Worten Robert Kochs¹: „Eine weitere Maßregel, deren Wirksamkeit man bereits allseitig erkannt hat, ist die Belehrung der breiten Bevölkerungsschichten über die Ansteckungsgefahr seitens der Tuberkulose und die beste Art, derselben vorzubeugen [...]. Wenn schon allein die bessere Erkenntnis vom Wesen der Tuberkulose genügt hat, um eine große Zahl von Ansteckungen zu verhüten, so muss dies für uns ein bedeutsamer Hinweis sein, von dieser Maßregel einen möglichst ausgiebigen Gebrauch zu machen“.

Zum Austausch neuen Wissens und bewährter Lösungen kommen am kommenden Montag 400 Teilnehmende aus allen Bereichen der Tuberkulosekontrolle zur nunmehr vierten gemeinsamen, mit freundlicher Unterstützung des Bundesministeriums für Gesundheit von FZB, DZK und RKI ausgerichteten Tuberkulosekonferenz in Berlin zusammen.

Alle, die zu dieser Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* beigetragen haben, sei herzlich gedankt. Allen Leserinnen und Lesern wünschen wir eine spannende Lektüre und neue Anregungen für ihre Arbeit!

Literatur

1. Robert Koch: „Bekämpfung der Tuberkulose unter Berücksichtigung der Erfahrungen, welche bei der erfolgreichen Bekämpfung anderer Infektionskrankheiten gemacht sind“ Vortrag, gehalten auf dem Britischen Tuberkulosekongress. Aus Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1901;38
2. WHO: Global tuberculosis report 2016. World Health Organization. Geneva, Switzerland: GWorld Health Organization 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Verfügbar unter: www.who.int/tb/publications/global_report/en/
3. RKI: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose für 2015. Verfügbar unter: www.rki.de/tuberkulose
4. RKI: Tuberkulose in Deutschland: Ende des rückläufigen Trends? *Epid Bull* 2015;43:461–463. DOI 10.17886/EpiBull-2015-014
5. www.rki.de/tuberkulose > Diagnostik > Tuberkulose-Screening bei Asyl-suchenden
6. Marx FM, Fiebig L, Hauer B, et al.: Higher Rate of Tuberculosis in Second Generation Migrants Compared to Native Residents in a Metropolitan Setting in Western Europe. *PLoS One*. 2015 Jun 10;10(6):e0119693. doi: 10.1371/journal.pone.0119693. eCollection 2015

■ Dr. Lena Fiebig | Dr. Barbara Hauer
Robert Koch-Institut | Abteilung für Infektionsepidemiologie |
FG 36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen

Korrespondenz: FiebigL@rki.de | HauerB@rki.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:
Fiebig L, Hauer B: Welttuberkulosekonferenz 2017: Gemeinsam gegen Tuberkulose. *Epid Bull* 2017; 11/12:99–100

DOI 10.17886/EpiBull-2017-011

Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2015

	Anzahl	%-Anteil	Inzidenz
Anzahl der Tuberkulose-Erkrankungen im Jahr 2015	5.865		7,3
darunter Todesfälle	105		
► Demografische Verteilung nach Geschlecht (n=5.857)			
– männlich	4.107	70,1%	10,4
– weiblich	1.750	29,9%	4,2
► Demografische Verteilung nach Alter (n=5.865)			
– Erwachsene	5.669	96,7%	8,1
– Kinder < 15 Jahre	196	3,3%	1,8
► Todesfälle nach Geschlecht (n = 105)			
– männlich	69	65,7%	0,00
– weiblich	36	34,3%	0,00
► Todesfälle nach Alter (n=105)			
– Erwachsene	104	99,0%	0,15
– Kinder < 15 Jahre	1	1,0%	0,01
► Staatsangehörigkeit (n=5.357)			
– deutsche Staatsangehörige	1.828	34,1%	2,5
– ausländische Staatsangehörige	3.529	65,9%	50,3
► Geburtsland (n=5.502)			
– in Deutschland geboren	1.533	27,9%	–
– im Ausland geboren	3.969	72,1%	–
► Betroffene Organsysteme (n=5.840)			
– pulmonale Tuberkulose	4.515	77,3%	5,6
– extrapulmonale Tuberkulose	1.325	22,7%	1,6
► Pulmonale Tuberkulose (n=4.515)			
– offene Form	3.429	75,9%	4,2
darunter mikroskopisch positiv	1.850	41,0%	2,3
– geschlossene Form	1.086	24,1%	1,3
► Vorgeschichte/Vorerkrankung (n=4.284)			
– mit Vorerkrankung	540	12,6%	0,7
– ohne Vorerkrankung (Ersterkrankung)	3.744	87,4%	4,6
► Vorerkrankte (n=402)			
– mit Vorbehandlung	358	89,1%	0,44
– ohne Vorbehandlung	44	10,9%	0,05
► Ergebnis der Vorbehandlung (n=237)			
– komplette Vorbehandlung	160	67,5%	0,20
– inkomplette Vorbehandlung (Versagen oder Abbruch)	77	32,5%	0,10
► Labordiagnostik			
– Nachweis gem. Falldefinition	4.176	100,0%	5,2
– Kultureller Nachweis	4.049	97,0%	5,0

Fortsetzung auf Seite 102

	Anzahl	%-Anteil	Inzidenz
▶ Erregerdifferenzierung (n=4.176)			
– <i>M. tuberculosis</i>	3.556	85,2%	4,4
– <i>M. bovis</i>	62	1,5%	0,1
– <i>M. canetti</i>	0	0,0%	0,0
– <i>M. microti</i>	2	0,0%	0,0
– <i>M. africanum</i>	54	1,3%	0,1
TB-Komplex (nicht weiter differenziert)	671	16,1%	0,8
▶ Resistenzlage (n=3.792)			
– jegliche Resistenz (INH, EMB, RMP, PZA, SM)	502	13,2%	0,6
– Multiresistenz (MDR-TB) darunter extensive Resistenz (XDR-TB)	125 13	3,3% 0,3%	0,2 0,0
▶ Behandlungsergebnis im Jahr 2014 (n=3.694)			
– erfolgreiche Behandlung	2.833	76,7%	3,51
– keine erfolgreiche Behandlung	526	14,2%	0,65
– Behandlung noch nicht abgeschlossen	228	6,2%	0,28
– Behandlungsergebnis nicht ermittelbar (Patient unbekannt verzogen)	107	2,9%	0,13

Hinweise

Die Eckdaten basieren auf den Angaben, die im Rahmen der allgemeinen Meldepflicht von den Gesundheitsämtern für das Jahr 2015 bis zum Stichtag am 1. März 2016 an das RKI übermittelt wurden.

Die Daten zum Behandlungsergebnis beziehen sich auf die im Jahr 2014 erfassten Fälle (Stichtag 1. März 2016).

Die angegebene Inzidenz basiert auf der Zahl der Erkrankten pro 100.000 Einwohner in der jeweiligen Gruppe. Der Inzidenz zugrundegelegt wurden die Bevölkerungszahlen 2013 (aktuellere Bevölkerungszahlen waren zum Zeitpunkt der Berichterstellung nicht verfügbar).

Der dargestellte Prozentanteil bezieht sich auf die Anzahl der Erkrankungsfälle (n = in Klammern), zu denen in Bezug auf die jeweilige Fragestellung entsprechende Informationen vorlagen.

Quelle: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2015. RKI; verfügbar unter: www.rki.de/tuberkulose

Resistente Tuberkulose – Aktuelles zur Empfindlichkeitstestung

In Deutschland steigen die Tuberkulose(TB)-Fallzahlen seit 2013 wieder an. Gleichzeitig steigt damit bei etwa gleichbleibendem Anteil an (multi-)resistenten Stämmen die Anzahl an Patienten mit einer resistenten TB. So wurden 2015 bundesweit insgesamt 125 Fälle multiresistenter TB (MDR-TB) verzeichnet.¹ Für den Behandlungserfolg dieser Patienten und für eine effektive TB-Kontrolle ist eine schnelle und zuverlässige Diagnostik incl. Empfindlichkeitstestung von großer Bedeutung. Die Empfindlichkeitstestung sollte wie nachfolgend beschrieben unter Einsatz molekularer und phänotypischer Verfahren durchgeführt werden.

Die am häufigsten angewandte Methode zur Resistenzbestimmung ist die **Testung in Flüssigkulturverfahren**. Die Kultivierung der Bakterien (2–4 Wochen) mit anschließender **phänotypischer Resistenzbestimmung** (1–2 Wochen) ist zeitaufwendig. Im Gegensatz zu Empfindlichkeitstestungen bei anderen Bakterien wird in der Regel nicht die minimale Hemmkonzentration (MHK) bestimmt, sondern anhand einer für das jeweilige Antibiotikum festgelegten „kritischen“ Konzentration ermittelt, ob eine Resistenz vorliegt oder nicht. Angaben über das Resistenzniveau können bei solch einer Testung daher nicht gemacht werden. Die

phänotypische Resistenztestung ist nach wie vor die Standardmethode zur Überprüfung der Antibiotika-Empfindlichkeit der TB-Erreger.

Die Durchführung **molekularer Verfahren** für die Isoniazid- und Rifampicin-Testung aus der positiven Kultur ist mit einer hohen Sensitivität und Spezifität verbunden und verkürzt die Zeit bis zum Vorliegen des Ergebnisses im Vergleich zur phänotypischen Testung um mindestens sieben Tage. Daher kann der Einsatz bei Vorliegen des ersten kulturellen Isolates parallel zur phänotypischen Testung, ganz besonders bei Verdacht auf einen resistenten Stamm (z. B. bei Patienten aus Regionen mit hohem Anteil resistenter TB, mit Kontakt zu MDR-Patienten oder mit einer Vorbehandlung), empfohlen werden. Dasselbe gilt für den Einsatz molekularer Methoden bei der Testung von Zweitrangmedikamenten, wobei hier Sensitivität und Spezifität leicht eingeschränkt sind.^{2,3} Der Einsatz molekularer Methoden ist bei positiver Mikroskopie auch am Direktmaterial möglich. Schnelle Informationen über Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen und injizierbaren Antibiotika vor Abschluss der phänotypischen Resistenzbestimmung sind bei Vorliegen einer MDR-TB sinnvoll, also bei einer

Erkrankung mit Stämmen, die eine Resistenz gegenüber mindestens Isoniazid und Rifampicin aufweisen. Aus diesem Grund empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bei einer nachgewiesenen Rifampicin-Resistenz oder MDR-Tuberkulose seit 2016 den Einsatz des **Streifenhybridisierungstests** am Sputum.⁴

Molekulare Tests können die phänotypische Testung zur Absicherung grenzwertiger und zweifelhafter Ergebnisse ergänzen und bei verunreinigten Kulturen oder auch Mischkulturen von TB-Bakterien und anderen Mykobakterien eingesetzt werden. Bestehen Zweifel am Ergebnis der phänotypischen Testung der Antibiotika Ethambutol und Pyrazinamid, sollte ergänzend eine molekularbiologische Überprüfung durch die Sequenzierung der Resistenzgene *embB* bzw. *pncA* erfolgen. Im Falle einer Isoniazid-Resistenz kann zudem das Resistenzniveau eingeschätzt werden, da die Mutation S315T im *katG*-Gen zu einer Hochresistenz und eine Mutation in der *inhA*-Promotor-Region in der Regel zu einer Niedrigresistenz führt, was für die Gestaltung der Therapie bedeutsam sein kann.

Die **Gesamtgenomsequenzierung** ermöglicht im Vergleich zu Streifenhybridisierungstests und Einzelgenesequenzierungen ein umfassendes Bild über alle bekannten Mutationen und Gene, die mit Resistenzen korreliert sind, und liefert damit zusätzliche Informationen zu eventuell weiteren Antibiotikaresistenzen. Die zuverlässige Durchführung der Gesamtgenomsequenzierung ist derzeit allerdings nur aus dem DNA-Isolat der positiven Kultur möglich. Noch sind die Kosten hoch und die Infrastrukturen für einen universellen Einsatz nicht ausreichend.

In seltenen Fällen sind Mutationen beschrieben, die mit einer Erhöhung des MHK-Wertes einhergehen, aber ein falsch-sensibles Resistenzergebnis in der konventionellen Testung im Flüssigmedium aufweisen.⁵ In diesen Fällen sollte zusätzlich der MHK-Wert bestimmt werden. Eine solche Bestimmung, die Gesamtgenomsequenzierung sowie die Interpretation der Ergebnisse sollten ausschließlich in Speziallaboren durchgeführt werden.

Aufgrund der klinischen und praktischen Bedeutung der Kenntnis des Resistenzprofils für die Versorgung von TB-Patienten ist bei Tuberkulose neben dem direkten Erregernachweis nachfolgend auch das Ergebnis der Resistenzbestimmung gemäß Infektionsschutzgesetz § 7 Abs. 1 Nr. 34 meldepflichtig.

Am Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien am Forschungszentrum Borstel werden die beschriebenen Verfahren eingesetzt und ein Beratungsservice für Diagnostik-Laboratorien und Ärzte angeboten. Die Beratung umfasst die Beantwortung von Fragen zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie von TB. Sie ist erreichbar unter der Telefonnummer: +49 (0)4537 188-2110.

Literatur

1. RKI: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2015 (2016)
2. Theron G, et al.: The diagnostic accuracy of the GenoType® MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD010705 (2014)
3. Tomasicchio M, et al.: The diagnostic accuracy of the MTBDRplus and MTBDRsl assays for drug-resistant TB detection when performed on sputum and culture isolates. *Sci. Rep.* 6, 17850 (2016)
4. WHO: The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs, Policy Guidance 2016
5. Rigouts L, et al.: Rifampin resistance missed in automated liquid culture system for Mycobacterium tuberculosis isolates with specific *rpoB*-mutations. *J Clin Microbiol* 2013;2641-5. doi: 10.1128/JCM.02741-12

■ Dr. Sönke Andres | Dr. Doris Hillemann | Dr. Katharina Kranzer | Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien
Korrespondenz: sandres@fz-borstel.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:
Andres S, Hillemann D, Kranzer K: Resistente Tuberkulose – Aktuelles zur Empfindlichkeitstestung. *Epid Bull* 2017;11/12:102-103
DOI 10.17886/EpiBull-2017-012

Hinweis des NRZ in eigener Sache

Um einen Überblick über das bestehende diagnostische Netzwerk für Erreger des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes und nichttuberkulöse Mykobakterien zu bekommen und dieses effizienter nutzen zu können, hat das NRZ einen Fragebogen entwickelt. Die Befragung soll in einem ersten Schritt dazu dienen, das diagnostische Spektrum in Deutschland und die diagnostische Versorgungsstruktur für TB und nichttuberkulöse Mykobakteriosen zu spezifizieren. Die Daten sollen langfristig genutzt werden, um Synergien zu nutzen, Datenübermittlungen effizienter zu gestalten und damit Maßnahmen zur Vermeidung von Übertragung der Tuberkulose zu optimieren.

Der Fragebogen wird in Kürze an Labore versandt und zudem über die Homepage des NRZ (www.fz-borstel.de/cms/forschungszentrum/nationales-referenzzentrum-fuer-mykobakterien.html) zur Verfügung gestellt. Das NRZ bedankt sich im Vorhinein bei allen Teilnehmern, wohlwissend dass das Ausfüllen eines Fragebogens wertvolle Zeit in Anspruch nimmt.

Neue S2k-Leitlinie zur Tuberkulose im Erwachsenenalter

Derzeit befindet sich die S2k-Leitlinie (S2k – Konsens-basiert) „Tuberkulose im Erwachsenenalter – Leitlinie zur Diagnostik und Therapie einschließlich Chemoprävention und -prophylaxe“ im Druck. Die Leitlinie wurde durch das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e. V. (DZK) im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP) erstellt. Unter Mitwirkung zahlreicher weiterer Fachgesellschaften wurde die im November 2014 angemeldete Leitlinie nach fünf Sitzungen zur Konsensfindung abgeschlossen (Details s. www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/11/048-016.html). Die Therapieempfehlungen des DZK von 2012¹ wurden durch diesen Prozess aktualisiert und auf ein AWMF-konformes Leitlinieniveau gebracht (AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).

Im Vergleich zu den Empfehlungen aus dem Jahr 2012 werden einige Empfehlungen zur Tuberkulosetherapie nun durch eigenständige Kapitel ausführlicher dargestellt. Hierzu gehören Patienten-Versorgungsaspekte, die Labordiagnostik und das therapeutische Medikamenten-Management. Die Kapitel zu Mehrfachresistenzen, HIV-Koinfektionen und zu Arzneimitteln für die Tuberkulose-therapie wurden aufgrund ihrer zunehmenden Bedeutung und Komplexität detaillierter gefasst.

Die Grundprinzipien der Standardtherapie der unkomplizierten Tuberkulose haben sich im Wesentlichen nicht geändert. Die mikrobiologische und radiologische Verlaufsdagnostik während der Therapie wurde vor allem für die späte Kontinuitätsphase und für die Nachbeobachtung vereinfacht und wird grafisch dargestellt.

Im Kapitel Versorgungsaspekte der Tuberkulose werden die rechtlichen und organisatorischen Aspekte der Tuberkulosebehandlung thematisiert. Praktische Hinweise auch zu ökonomischen Gesichtspunkten sollen die Behandler in Deutschland bei wichtigen Entscheidungen in der Therapieführung unterstützen.

Im Kapitel Labordiagnostik wird auf Aspekte der Präanalytik eingegangen, die für die notwendige Quantität und für die Qualität der Untersuchungsmaterialien entscheidend sind. In den letzten Jahren wurden die molekularbiologische Erregerdiagnostik und Empfindlichkeitsprüfung in Studien validiert und haben dadurch einen höheren Stellenwert erlangt. Die zeitnahe Bestimmung von Resistenzen gegen die Medikamente der Standard- und der Nicht-Standardtherapie ist eine wichtige Voraussetzung für eine effiziente Behandlung.

Die Risiken, die bei einer latenten tuberkulösen Infektion (LTBI) in Niedrigprävalenzländern die Progression zur Tuberkulose begünstigen, werden auf Grundlage aktueller Studien bewertet. Für Deutschland werden Konsensemp-

fehlungen gegeben, welche Personengruppen bei positivem Testergebnis einer präventiven Therapie zugeführt werden sollten.

Resistenzen gegen Tuberkulosemedikamente werden zunehmend zu einem globalen Problem.² In Deutschland ist der Anteil der MDR-Tuberkulosen auf niedrigem Niveau (bei jedoch relevanten Fallzahlen) stabil, die Behandlungserfolge liegen auch in Deutschland weit unter dem von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) angestrebten Ziel von 70%.³ Daher widmet die aktuelle Leitlinie dem Thema Mehrfachresistenzen und UAW ein eigenes Kapitel.

Die Behandlung von Tuberkulosepatienten mit HIV-Koinfektion ist aufgrund häufiger Interaktionen der Tuberkulosemedikamente – insbesondere der Rifamycine – mit der antiretroviralen Therapie (ART) oft mit Schwierigkeiten verbunden. Daher wird in der Leitlinie detailliert in einem eigenen Kapitel auf die Kombinationsmöglichkeiten und die pharmakologischen Besonderheiten bei gleichzeitiger Therapie von Tuberkulose und HIV-Infektion eingegangen. Die Datenlage zur Bedeutung einer Überwachung der therapeutischen Medikamentenspiegel (engl. TDM – *therapeutic drug monitoring*) ist derzeit für eine starke Empfehlung noch nicht ausreichend. Wegen ihres Potenzials zur Verbesserung des Therapieerfolges und zur Vermeidung von Medikamenten-Resistenzen wird die Anwendung von TDM in bestimmten Situationen dennoch empfohlen. So kann die Bestimmung der Serumspiegel insbesondere bei HIV-TB-Koinfektion, aber auch in anderen Situationen wie bei Therapieversagen nach zwei bis drei Monaten Behandlung oder bei der Behandlung einer MDR-Tuberkulose helfen, Unter- und Überdosierungen zu erkennen und die Medikation entsprechend anzupassen.

Die Beschreibung der einzelnen Arzneimittel zur Tuberkulose-therapie mit ihren pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Besonderheiten wurde grundlegend überarbeitet und erweitert. Die alphabetische Übersicht ermöglicht einen schnellen Überblick auch zum Umgang mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Literatur

1. Schaberg T, Bauer T, Castell S, et al.: Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 2012;66:133–171
2. WHO: Global tuberculosis report 2016. Im Internet: www.who.int/tb/publications/global_report/en/
3. RKI: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2015. Zugriff: 29.1.2017

■ Dr. Ralf Otto-Knapp
Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose
Korrespondenz: rotto-knapp@dzk-tuberkulose.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:
Otto-Knapp R: Neue S2k-Leitlinie zur Tuberkulose im Erwachsenenalter. *Epid Bull* 2017;11/12:104

DOI 10.17886/EpiBull-2017-013

Stationäre Krankenhausbehandlung von Tuberkulosepatienten und Management der MDR-TB: Eine Arbeitshilfe für den ÖGD

Der Arbeitskreis Tuberkulose des Fachausschusses Infektionsschutz des Bundesverbandes der Ärztinnen und Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (BVÖGD) ist ein informelles Gremium von etwa 85 Ärztinnen und Ärzten, die zumeist in Gesundheitsämtern im Bereich der Tuberkulosefürsorge arbeiten, aber auch in Kliniken und Landesgesundheitsämtern. Der Arbeitskreis hat eine praxisorientierte Arbeitshilfe zur stationären Krankenhausbehandlung von Tuberkulosepatienten und zum Management der multi-resistenten Tuberkulose (MDR-TB) erarbeitet. Das Papier wird in Kürze erscheinen.

Dieser Beitrag soll einen kurzen Überblick entlang häufig auftretender Fragen geben.

Stationäre Behandlung von Tuberkulosepatienten

Wie lange müssen Tuberkulosepatienten stationär behandelt werden? Welche Kriterien kann es geben?

Für primär ansteckende Patienten (mikroskopischer oder nur kultureller Nachweis in respiratorischem Material) mit voll sensiblen Stämmen bzw. ohne anamnestischen Hinweis auf MDR-TB vor Vorliegen des Resistogramms sind folgende Bedingungen vor Beendigung der Isolierung zu fordern:

- ▶ drei mikroskopisch negative Sputen und
- ▶ klinische und radiologische Besserung und
- ▶ Compliance des Patienten

Eine frühere Entlassung oder eine vollständig ambulante Behandlung ist bei Patienten ohne Risikofaktoren prinzipiell möglich, wenn die psychosozialen und häuslichen Rahmenbedingungen dies zulassen.

Für MDR-Patienten halten es die Autoren (über die Anforderungen gemäß DZK-Empfehlungen hinausgehend) für wichtig, vor Beendigung der Isolierung zusätzlich in der Regel drei negative Kulturen zu verlangen.

Medizinische Gründe für stationäre Krankenhausbehandlung im Sinne des § 39 SGB V, Abs. 1:

Allgemeine klinische Kriterien, die die Notwendigkeit einer initial stationären Behandlung auch bei vollsensiblen Tuberkulosen begründen, sind nach Ansicht des Arbeitskreises Tuberkulose:

1. Schweregrad der Tuberkulose (Ausdehnung, Symptome und Komplikationen)
2. Schwere Grund-/Begleitkrankheiten (z. B. auch bestimmte psychiatrische Erkrankungen wie Demenz oder Psychosen)
3. Therapieprobleme (Verdacht auf Mehrfachresistenz aufgrund von Vorbehandlung, Herkunftsland oder entsprechender Ansteckungsquelle, schwerwiegende

unerwünschte Arzneimittelwirkungen, intravenöse Behandlung)

4. Mangelnde Mitarbeit (Compliance; insbesondere durch Alkoholkrankheit, schwierige psychosoziale Verhältnisse)
5. Ambulant nicht zu klärende Diagnose
6. Ungenügende Infrastruktur für eine ambulante Behandlung (z. B. zu geringe Facharztdichte)

Die Gründe sind durch die Klinik auch im Behandlungsverlauf sorgfältig zu dokumentieren.

Gründe des Infektionsschutzes im Sinne des § 30 Abs. 1 Infektionsschutzgesetz (IfSG):

„Bei [...] Kranken sowie Krankheitsverdächtigen [...] kann angeordnet werden, dass sie in einem geeigneten Krankenhaus oder in sonst geeigneter Weise abgesondert werden.“

Solange eindeutige medizinische Gründe für eine Krankenhausbehandlung bestehen, erübrigt sich in der Regel eine entsprechende Anordnung durch die zuständige Behörde. Ansteckungsfähigkeit allein ist nicht als medizinischer Grund im Sinne des SGB V anzusehen. Häufig geht sie jedoch mit dem klinischen Zustand einher, d. h. mit der Besserung des Zustandes geht meist auch die Ansteckungsfähigkeit zurück. Sobald medizinische Gründe nicht mehr vorliegen und eine Entlassung geplant ist, muss das Gesundheitsamt informiert werden, das dann über die Notwendigkeit einer weiteren Isolierung zu entscheiden hat.

Eine Isolierung aus Gründen des Infektionsschutzes kann im bereits behandelnden Krankenhaus erfolgen; es ist dann ein Tagessatz zur Unterbringung zu verhandeln, der die medizinischen Kosten nicht einschließt und der von der zuständigen Behörde zu tragen ist. Die medizinischen Kosten müssen weiterhin vom Träger der Krankenversicherung übernommen werden. Prinzipiell kommen auch andere Arten der Isolierung in Frage, typischerweise zu Hause, sofern die häuslichen und familiären Bedingungen dies zulassen.

Management der multiresistenten Tuberkulose

Wie kann man eine ambulante Behandlung organisieren?

In der Regel ist als Grundvoraussetzung für die ambulante Behandlung von Patienten mit MDR-TB oder anderen komplexen, schwierig zu behandelnden Tuberkulosen zu fordern, dass keine Ansteckungsfähigkeit mehr besteht. Zwingend notwendig ist eine Fallmanagerin/ein Fallmanager mit medizinischer oder sozialmedizinischer Ausbildung, die bzw. der die Behandlung koordiniert, engen Kontakt zum Patienten und zu allen beteiligten Akteuren hält und typischerweise an das Gesundheitsamt angebunden ist. Die Therapie einer MDR-TB gehört in die Hand erfahrener Fachärzte. In der Regel sind dies entweder niedergelassene

Pneumologen, Infektiologen oder Pädiater oder entsprechende Fachärzte in Ambulanzen spezialisierter Fachkliniken.

Sicherstellung der Medikamentengabe

Prinzipiell wird in der Therapie der MDR-TB eine direkt überwachte Medikamentengabe (*directly observed therapy, DOT*) als Standard angesehen. Die überwachte Gabe oraler Medikamente sollte unter Aufsicht von geschultem Fachpersonal erfolgen. Dies ist zu Hause unter Einbeziehung ambulanter Pflegedienste möglich, in stationären Einrichtungen wie Pflegeheimen oder Obdachlosenheimen durch Pflegepersonal oder Sozialarbeiter, in Einzelfällen in Arztpraxen oder im Gesundheitsamt. Eine Herausforderung stellt die Organisation einer monatelangen, ambulanten intravenösen oder intramuskulären Therapie während der Kontinuitätsphase dar.

Fazit

Die Arbeitshilfe ist ein Beispiel dafür, wie der Arbeitskreis als aktives Diskussionsforum Fragen aus dem Berufsalltag aufgreift und Brücken zwischen Empfehlungen und ihrer praktischen Umsetzung baut. Sie dient der engen Kooperation zwischen Behandlern, Gesundheitsamt und anderen Akteuren und einer erfolgreichen Behandlung der Patienten auch in schwierigen Fällen.

Wo finde ich Beratung und Unterstützung?

- ▶ Für allgemeine, infektionsepidemiologische und das Meldewesen betreffende Fachinformationen zur Tuberkulose beim Robert Koch-Institut: www.rki.de/tuberkulose
- ▶ Für Fragen des Fallmanagements, Umgebungsuntersuchungen etc. beim Arbeitskreis Tuberkulose im Fachausschuss Infektionsschutz des BVÖGD: www.rki.de/epidbull > Ausgabe 11/2002
- ▶ Für Therapiefragen zur MDR-TB, zu Laborfragen und zur Typisierung beim Forschungszentrum Borstel: www.fz-borstel.de
- ▶ Für Therapiefragen beim DZK: www.dzk-tuberkulose.de
- ▶ Für Fragen zur Tuberkulose bei Kindern bei der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI): <http://dgpi.de>
- ▶ Die Empfehlungen sind verfügbar unter: www.dzk-tuberkulose.de/empfehlungen

■ Dr. Martin Priwitzer* | Dr. Udo Götsch**
 *Gesundheitsamt der Landeshauptstadt Stuttgart
 **Gesundheitsamt Frankfurt am Main

Korrespondenz: Martin.Priwitzer@stuttgart.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:
 Priwitzer M, Götsch U: Stationäre Krankenhausbehandlung von Tuberkulosepatienten und Management der MDR-TB: Eine Arbeitshilfe für den ÖGD. *Epid Bull* 2017;11/12:105 – 106
 DOI 10.17886/EpiBull-2017-014

TBinfo: Telefonischer Informationsdienst

Während die Tuberkulose noch vor 100 Jahren eine der bedeutendsten Erkrankungen in Deutschland war, sind weitreichende klinische Erfahrungen im Umgang mit dieser Erkrankung heute nicht mehr selbstverständlich. Trotz eines relativen Anstiegs der diagnostizierten Fälle um beinahe 30 % zwischen den Jahren 2014 und 2015 im Zusammenhang mit großen Migrationsbewegungen¹ bleibt die Tuberkulose in Deutschland eine seltene Erkrankung. Der Stellenwert immunologischer und molekularbiologischer Diagnostiken, Therapien bei Antibiotikaresistenzen und unerwünschte Arzneimittelreaktionen stellen für viele ärztliche Kolleginnen und Kollegen eine besondere Herausforderung dar. Der Bedarf für Beratungen für die wachsende Zahl von Erkrankungen durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM) ist dieser Situation vergleichbar.

Für kompetenten und schnellen Rat zu Fragen zur Prävention, Diagnostik und Therapie von mykobakteriellen Erkrankungen bietet das Klinische Tuberkulosezentrum (ClinTB) des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) am Forschungszentrum Borstel in Kooperation mit dem Nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien seit 2015 den telefonischen Informationsdienst TBinfo an (Tel. +49 (0)4537188–2110; nach den regulären Dienstzeiten, an Wochenenden und Feiertagen +49 (0)4537 188–0).² Etwa zwei Drittel der Anfragen werden direkt telefonisch beantwortet. Bei komplexeren Sachlagen können schriftlich Befunde und Bilddateien (z. B. CDs mit Computertomografien) postalisch nach Borstel geschickt werden (s. Korrespondenzadresse). Die Fälle werden werktäglich von Fachärzten bearbeitet und einmal pro Woche in einer Konferenz aus klinischen Infektiologen, Pneumologen und Mikrobiologen diskutiert. Das Beratungsergebnis wird anschließend den ratsuchenden Kolleginnen und Kollegen telefonisch mitgeteilt. Zwischen Juni 2015 und Mai 2016 wurden insgesamt 952 telefonische Konsultationsanfragen beantwortet. Hierbei handelte es sich in 77 % der Fälle um Fragen, die sich auf die Tuberkulose bezogen, und in 23 % um Anfragen zu nichttuberkulösen Mykobakteriosen. Bei den Tuberkulosefragen betrafen 20 % die Diagnostik der Tuberkulose, 50 % die Behandlung, 14 % das Management von Medikamenten-induzierten Nebenwirkungen und 16 % die Infektiosität und/oder Prophylaxe bzw. Prävention. In 99 (10 %) der Telefonate handelte es sich um Fragen zur Medikamenten-resistenten Tuberkulose. Insgesamt lag in 54 % der Fälle ein Migrationshintergrund der Patientinnen und Patienten vor. Nur in 48 % der Fälle bezogen sich die Anfragen auf ausschließlich pulmonale Manifestationen der Tuberkulose, in 34 % gab es Fragen zu einer extrapulmonalen Tuberkulose und in 18 % lagen kombinierte pulmonale und extrapulmonale Erkrankungen vor. Die Mehrheit der NTM-Konsultationen bezogen sich auf Patientinnen und Patienten die an einer Infektion mit *Mycobacterium-avium-intracellulare*-Komplex (83 Fälle), *M. abscessus* (24 Fälle) oder *M. malmoense* (12 Fälle) erkrankt waren.

Zur Unterstützung von ärztlichen Kolleginnen und Kollegen, die mit der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer multiresistenten (MDR) oder extensiv-resistenten (XDR) Tuberkulose konfrontiert werden, wurde ein webbasiertes nationales M/XDR-TB-Online-Consilium eingerichtet (<http://dzif.fz-borstel.de>; telefonischer Kontakt über TBinfo, s. u.). Das multidisziplinäre M/XDR-TB-Consilium Team umfasst neben Infektiologen und Pneumologen auch Experten aus den Bereichen Mikrobiologie, öffentliches Gesundheitswesen, Pädiatrie und Thorax-Chirurgie. Über eine benutzerfreundliche, datenschutzgesicherte Eingabemaske können relevante anonymisierte Informationen zu jedem Fall eingegeben werden. Digitalisierte Bilddateien (z. B. CT-Untersuchungen) werden postalisch nach Borstel gesendet, dort anonymisiert und auf den DZIF-Consilium-Server am Forschungszentrum Borstel geladen. Die Fragestellungen und Befunde werden anschließend im Expertenteam diskutiert und die Ergebnisse den Fragestellern binnen weniger Tage übermittelt. Bislang wurden im M/XDR-TB-Online-Consilium bereits 20 Patientinnen und Patienten diskutiert und therapierelevante Empfehlungen gegeben.

Telefonischer Informationsdienst – TBinfo

Tel. +49 (0)4537188–2110

Tel. +49 (0)4537 188–0 (an Wochenenden und Feiertagen)

Literatur

1. RKI: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2015, Berlin 2016
2. Olaru ID, Kalsdorf B, Heyckendorf J, Wassilew N, Terhalle E, Brinkmann F, Ahrens F, v Bernhuth H, Lange C: Geographical mapping of questions on mycobacterial infections addressed to the DZIF ClinTB consultation service. Abstract: Joint annual meeting of the German Society for Infectious Diseases (DGI) and the German Center for Infection Research (DZIF), 19/20.11.2015, Munich

■ ^{1,3}Ioana D Olaru | ^{1,2,5}Dr. Jan Heyckendorf | ⁴Dr. Katharina Kranzer | ^{1,2,5}Dr. Barbara Kalsdorf | ^{1,2,5,7}Prof. Christoph Lange

¹ Klinische Infektiologie, Medizinische Klinik, Forschungszentrum Borstel

² Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Klinisches Tuberkulosezentrum (ClinTB), Borstel

³ Leicester Royal Infirmary, Leicester, England

⁴ Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Forschungszentrum Borstel

⁵ International Health/Infectious Diseases, Universität zu Lübeck

⁶ Department of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

⁷ Department of Internal Medicine, University of Namibia School of Medicine, Windhoek, Namibia

Korrespondenz: clange@fz-borstel.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:
Olaru ID, Heyckendorf J, Kranzer K, Kalsdorf B, Lange C: TBinfo: Telefonischer Informationsdienst. *Epid Bull* 2017; 11/12: 107

DOI 10.17886/EpiBull-2017-015

Genomsequenzdaten von Tuberkulosebakterien für die Tuberkuloseüberwachung – Anforderungen und Perspektiven

Bericht über einen Workshop am Robert Koch-Institut

Die Surveillance von Infektionskrankheiten ist ein wesentlicher Aspekt des öffentlichen Gesundheitsschutzes und der Infektionsepidemiologie. Sie besteht aus der systematischen Erfassung, Analyse und Bewertung von aktuellen Informationen zum Auftreten bestimmter Infektionskrankheiten, um Interventionen angemessen und zeitgerecht zu ermöglichen oder Maßnahmen zu bewerten.¹ Idealerweise gibt eine Surveillance auch Auskunft über das Ausmaß fortbestehender Transmissionen und über den Erfolg von Kontrollmaßnahmen zu ihrer Unterbrechung.

Bei Tuberkulose (TB) werden klassischerweise Umgebungsuntersuchungen² zur Identifikation und Unterbrechung von Transmissionsketten durchgeführt. Epidemiologische Zusammenhänge zwischen TB-Patienten werden in den Meldedaten mit erhoben.

Als weitere Methode zur Aufklärung von Transmissionsgeschehen gewinnen molekulare Typisierungen des Erregergenoms an Bedeutung. Hier gibt der Verwandtschaftsgrad der Erreger (gemessen an der Ähnlichkeit der Genome) des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes, sofern Erregermaterial gewonnen werden kann, Hinweise auf aktuelle Transmissionen, unabhängig von Auskünften der Patienten zu ihren sozialen Kontakten und Expositionen. Eine solche „molekulare Surveillance“ kann insbesondere für die Aufklärung von überregionalen und internationalen Geschehen bedeutsam sein, die allein mittels klassischer epidemiologischer Methoden schwierig zu erkennen wären. Systematische molekulare Typisierungen erlauben es außerdem, Kreuzkontaminationen im Labor zu erkennen.

Die systematische Integration von molekularen Typisierungsergebnissen in Meldedaten wird international bereits in einigen Staaten, unter anderem in England,³ durchgeführt. In Deutschland wurde die rechtliche und technische Machbarkeit einer sogenannten integrierten molekularen Surveillance (IMS) der TB durch eine Pilotstudie in Baden-Württemberg belegt.

Unter den molekularen Typisierungsmethoden zeichnet sich die Gesamtgenomsequenzierung (*whole genome sequencing*; WGS) als besonders hoch auflösende Methode zur Identifizierung des Verwandtschaftsgrades der Erreger aus.^{4,5} Zudem erlaubt WGS Rückschlüsse auf das Resistenzprofil gegenüber Antituberkulotika.⁶ Der Einsatz von WGS an Isolaten mit speziellem Resistenzprofil führte z. B. am Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien zur Identifikation eines internationalen Clusters von multiresistenten (MDR) TB-Fällen mit nahezu identischem Erregergenom, das derzeit untersucht wird.⁷ Eine Genomsequenzierung wurde ebenfalls erfolgreich für die detaillierte Aufklärung eines MDR-TB-Clusters in Österreich, Rumänien und Deutschland eingesetzt. Dieses Cluster wurde mittels

weniger auflösender molekularer Methoden (Spoligo- und MIRU-VNTR-Typisierungen der Erreger) erkannt und umfasste initial auch Fälle, die sich mittels WGS als deutlich genetisch unterschiedlich herausstellten.⁸

Eine Integration von WGS-Ergebnissen in die TB-Surveillance ist aus epidemiologischer Sicht sehr erstrebenswert, die Nutzung der Methode bringt allerdings auch spezifische Herausforderungen mit sich.

Um wichtige Fragen zur zukünftigen Nutzung, Aufbereitung, Speicherung und Zusammenführung der epidemiologischen Informationen und WGS-Daten zu identifizieren und mögliche Lösungswege zu skizzieren, veranstaltete das RKI am 10. November 2016 einen internen Workshop. Vertreten waren die Institutsleitung sowie Leiter/-innen und Mitarbeiter/-innen der Abteilungen für Infektionskrankheiten und für Infektionsepidemiologie, des Bereichs Bioinformatik, der Bibliothek, des Rechtsreferats und des Bereichs Datenschutz und Datensicherheit. Zu Gast waren zudem die Referent/-innen Dr. Maeve Lalor von Public Health England, Dr. Katharina Kranzer und Prof. Dr. Stefan Niemann aus dem NRZ für Mykobakterien am Forschungszentrum Borstel sowie Dr. Stefan Winkler-Nees von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).

Auf dem Workshop hielten die Teilnehmenden folgende Besonderheiten von WGS fest:

- ▶ WGS berücksichtigt das Gesamtgenom einschließlich Mutationen und Gene, die mit Resistenzen korreliert sind.
- ▶ WGS unterscheidet sich von anderen Typisierungsmethoden durch den großen Umfang an entstehenden Rohdaten und einen großen bioinformatischen Analyseaufwand.
- ▶ Es gibt eine große Flexibilität in der Analyse von WGS-Daten; für die Interpretation und Vergleichbarkeit von Ergebnissen sind Standardisierung in der Analyse, in Datenformaten und in Clusterdefinitionen entscheidend.

Als Potenziale einer Integration von WGS-Daten in die Surveillance wurden hervorgehoben:

- ▶ Eine systematische Aufnahme von WGS-Ergebnissen ermöglicht zugleich eine „Relationship“- und „Resistom“-Surveillance auf Grundlage der genauen Kenntnis der Erregerverwandtschaft.
- ▶ Das epidemiologische Verständnis von Transmission wird vertieft, Erwartungswerte für Transmission in verschiedenen Kontexten und Subpopulationen können definiert und außergewöhnliche Ereignisse schnell erkannt, bewertet und mit geeigneten Maßnahmen adressiert werden.
- ▶ Es wird global relevantes Wissen zur Ausbreitung von TB generiert, z. B. ein Erkennen von Ausbruchsgesche-

hen in Herkunftsländern von Patienten, in denen diagnostische Ressourcen limitiert sind.

- Eine prospektive Nutzung des Datensatzes für Public-Health-relevante Forschung wird ermöglicht.

Aus einer Integration von WGS-Ergebnissen in Meldedaten ergeben sich spezifische Anforderungen:

- Bedarf an einer Definition und Etablierung von Standards für Analysen und Datenformate, u. a. Informationsextraktion und -reduktion zur Verringerung des Datenumfangs im Vergleich zu Rohsequenzdaten
- Etablierung einer eindeutigen Verknüpfung von WGS-Daten und bisherigen Meldedaten
- Definition von Datenflüssen und Kommunikationswegen zwischen verschiedenen Akteuren
- Nachhaltigkeit und Aktualisierbarkeit aller Informationen (z. B. Anpassung an neue Algorithmen und Standards in der WGS-Datenanalyse) im Licht neuer bzw. zu erwartender technischer Entwicklungen
- Vorhaltung spezifischer Ressourcen für die Durchführung von WGS für die Datenanalyse und -interpretation zu Zwecken der TB-Kontrolle sowie ggf. für die Umsetzung abgeleiteter Kontrollmaßnahmen
- Gewährleistung von Verfügbarkeit und Langzeitarchivierung von Rohsequenzdaten in geeigneten Repositorien unter Berücksichtigung von Datenschutz und Datensicherheit

In der Diskussion wurde klar, dass neben technischen Anforderungen auch eine rechtliche Verankerung einer integrierten molekularen Surveillance sowie Aspekte des Datenschutzes, der Ethik, der Guten Wissenschaftlichen Praxis und des Informationsmanagements von größter Bedeutung sind, um einen öffentlichen Nutzen zu gewährleisten.

Das Herausarbeiten von Chancen und Herausforderungen einer IMS erfolgte während des Workshops am konkreten Beispiel der TB-Überwachung. Die Teilnehmenden stellten vielfältige Bezüge zu anderen Infektionskrankheiten und bestehenden Strukturen und Systemen her und unterstrichen das gegenseitige Transferpotenzial einer IMS-TB für andere meldepflichtige Krankheitserreger in Deutschland.

Die Ergebnisse des Workshops finden Eingang in die Planung und den Aufbau einer IMS-TB. Der begonnene Austausch wird in verschiedenen Formaten fortgeführt. Konkret erhebt das RKI in Kürze in einer Online-Befragung unter TB-Ansprechpartner/-innen der Gesundheitsämter den Stand des aktuellen Einsatzes von Typisierungsergebnissen in der Kontrolle und Überwachung von TB und erfragt Erfahrungen und Erwartungen innerhalb des ÖGDs.

Literatur

1. RKI: Das methodische Glossar bietet Ihnen Erklärungen zu Begriffen und Definitionen aus der Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung. Verfügbar unter: www.rki.de > Gesundheitsmonitoring > Gesundheitsberichterstattung
2. Diel R, Loytved G, Nienhaus A, et al.: Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. *Pneumologie* 2011;65:359–378, Verfügbar unter: <http://dzk-tuberkulose.de/empfehlungen.html>
3. Mears J, Vynnycky E, Lord J, et al.: The prospective evaluation of the TB strain typing service in England: a mixed methods study. *Thorax* 2015
4. Hatherell HA, Colijn C, Stagg HR, et al.: Interpreting whole genome sequencing for investigating tuberculosis transmission: a systematic review. *BMC medicine* 2016;14(1):21
5. Hasnain SE, O'Toole RF, Grover S, Ehtesham NZ: Whole genome sequencing: a new paradigm in the surveillance and control of human tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)* 2015;95(2):91–4
6. Walker TM, Kohl TA, Omar SV, et al.: Modernizing Medical Microbiology (MMM) Informatics Group. Whole-genome sequencing for prediction of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15(10):1193–202
7. RKI: Informationen zu einem internationalen molekularen Cluster von Fällen mit multiresistenter Tuberkulose. www.rki.de/epidbull > Ausgabe 50/2016. DOI 10.17886/EpiBull-2016-072
8. Fiebig L, Kohl TA, Popovici O, et al.: A joint cross-border investigation of a cluster of multidrug-resistant tuberculosis in Austria, Romania and Germany in 2014 using classic, genotyping and whole genome sequencing methods: lessons learnt. *Euro Surveill.* 2017;22(2):pii=30439

Der Workshop wurde wissenschaftlich organisiert durch Dr. Marta Andrés-Miguel, Dr. Lena Fiebig, Stefan Kröger, Prof. Walter Haas (RKI, Fachgebiet 36); Dr. Helmut Fouquet (RKI, Rechtsreferat); Dr. Jörg Lekschas (RKI, Datenschutz/IT-Sicherheit); Dr. Bernhard Renard (RKI, Bioinformatik) und Henriette Senst (RKI, Bibliothek).

- Dr. Lena Fiebig | Stefan Kröger
Robert Koch-Institut | Abteilung für Infektionsepidemiologie | FG 36
Respiratorisch übertragbare Erkrankungen
Korrespondenz: FiebigL@rki.de | KroegerS@rki.de
- Vorgeschlagene Zitierweise:
Fiebig L, Kröger S: Vollgenomsequenzdaten für die Tuberkuloseüberwachung – Anforderungen und Perspektiven. Bericht über einen Workshop am Robert Koch-Institut. *Epid Bull* 2017;11/12:108–109
DOI 10.17886/EpiBull-2017-016

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

8. Woche 2017 (Datenstand: 15. März 2017)

Land	Darmkrankheiten											
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Salmonellose			Shigellose		
	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016
	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.
Baden-Württemberg	59	644	767	2	19	18	9	96	150	1	5	9
Bayern	83	865	1.025	4	31	20	20	167	181	2	6	9
Berlin	25	237	421	2	15	13	8	34	62	0	1	19
Brandenburg	13	161	224	0	7	8	5	32	52	0	0	0
Bremen	8	48	45	0	0	0	0	6	5	0	1	2
Hamburg	15	177	238	1	7	3	1	32	44	0	5	3
Hessen	44	418	626	0	6	7	6	56	103	0	5	11
Mecklenburg-Vorpommern	13	169	161	0	5	8	6	42	39	0	0	1
Niedersachsen	51	493	799	11	34	27	14	114	104	0	0	6
Nordrhein-Westfalen	224	2.309	2.909	7	45	38	23	235	342	2	7	8
Rheinland-Pfalz	28	215	476	1	12	20	11	43	117	0	2	8
Saarland	11	155	158	0	0	1	1	15	17	0	0	2
Sachsen	58	487	669	2	17	12	14	74	92	0	3	1
Sachsen-Anhalt	22	178	254	3	13	12	3	48	73	0	0	1
Schleswig-Holstein	27	233	286	0	11	6	4	42	36	0	0	0
Thüringen	29	240	286	3	9	2	1	62	56	0	0	0
Deutschland	713	7.063	9.344	36	231	195	126	1.099	1.473	5	36	80

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Erkrankung ⁺			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016
	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.
Baden-Württemberg	2	17	17	222	2.681	855	78	369	179	7	56	52	0	4	7
Bayern	9	54	59	319	3.266	1.664	141	850	407	11	75	106	0	15	12
Berlin	3	12	19	113	984	700	55	185	275	5	36	60	0	15	11
Brandenburg	2	15	16	74	748	984	60	299	434	1	15	16	2	6	6
Bremen	1	4	2	6	68	70	7	30	24	0	5	8	0	0	0
Hamburg	1	5	7	31	411	352	33	188	168	4	20	21	1	7	9
Hessen	0	17	28	112	1.196	609	65	307	218	2	20	39	1	16	20
Mecklenburg-Vorpommern	1	9	9	122	950	672	28	126	409	0	12	16	0	12	19
Niedersachsen	4	30	45	136	1.622	1.188	66	359	250	2	23	19	1	9	18
Nordrhein-Westfalen	5	70	107	596	6.532	2.371	120	688	583	9	68	92	3	17	31
Rheinland-Pfalz	1	7	39	164	1.248	702	15	95	134	1	8	15	1	3	5
Saarland	0	0	4	39	627	236	15	136	36	0	2	7	0	1	8
Sachsen	9	75	61	202	2.120	1.739	90	586	598	12	34	35	1	9	18
Sachsen-Anhalt	0	29	23	130	1.078	792	83	269	272	2	27	16	2	8	16
Schleswig-Holstein	0	5	10	57	658	338	43	146	112	0	5	7	0	2	10
Thüringen	7	37	36	111	1.360	1.001	45	292	265	2	8	13	1	6	2
Deutschland	45	388	482	2.447	25.629	14.274	947	4.936	4.364	58	415	522	13	130	192

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

8. Woche 2017 (Datenstand: 15. März 2017)

Land	Virushepatitis und weitere Krankheiten														
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺⁺			Hepatitis C ⁺⁺			Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Tuberkulose		
	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016
	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.
Baden-Württemberg	1	11	21	9	73	37	14	81	88	0	7	10	10	119	127
Bayern	0	16	29	15	151	157	13	136	147	1	10	11	22	125	188
Berlin	4	35	22	3	18	16	2	27	54	0	2	6	0	0	73
Brandenburg	0	2	6	2	13	3	0	3	8	1	2	3	0	15	37
Bremen	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	2	0	5	11
Hamburg	0	4	9	1	8	33	3	14	19	0	0	2	2	28	35
Hessen	5	23	14	10	55	62	10	55	61	0	6	6	6	72	95
Mecklenburg-Vorpommern	0	2	4	0	4	7	0	5	7	0	2	1	1	14	8
Niedersachsen	1	13	23	0	11	19	5	42	52	0	4	6	5	38	67
Nordrhein-Westfalen	3	44	35	3	44	55	14	130	110	1	7	11	16	153	200
Rheinland-Pfalz	1	6	8	6	15	7	2	11	44	1	4	8	17	31	62
Saarland	1	4	2	1	4	0	0	2	9	0	1	0	0	6	5
Sachsen	1	9	4	12	47	63	3	16	32	1	4	3	1	24	32
Sachsen-Anhalt	1	4	7	1	4	6	0	11	13	0	1	2	2	17	26
Schleswig-Holstein	0	2	11	2	15	8	5	38	34	1	2	1	4	28	25
Thüringen	0	2	4	1	2	2	3	10	9	0	0	1	7	23	13
Deutschland	18	180	200	66	468	476	74	582	688	6	53	73	93	700	1.006

Land	Impfpräventable Krankheiten														
	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016
	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.
Baden-Württemberg	2	16	0	1	12	14	0	0	1	44	260	149	77	672	851
Bayern	0	3	1	2	33	12	0	0	0	95	636	420	136	1.018	1.111
Berlin	5	26	4	0	6	6	0	0	2	29	151	192	33	263	553
Brandenburg	0	1	0	1	2	2	0	0	0	23	140	109	14	113	163
Bremen	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	17	21	15	142	92
Hamburg	2	2	0	0	2	5	0	0	0	12	122	35	10	78	112
Hessen	7	32	0	3	12	12	0	0	0	24	203	137	30	183	291
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	2	4	2	0	0	0	17	93	44	5	32	44
Niedersachsen	0	0	1	4	12	7	1	1	0	28	155	147	32	245	274
Nordrhein-Westfalen	22	52	3	6	39	20	0	2	1	96	540	341	93	810	1.009
Rheinland-Pfalz	0	0	0	1	4	8	0	1	0	17	93	85	19	80	183
Saarland	0	1	0	1	1	0	0	0	0	3	16	12	2	16	23
Sachsen	12	46	0	0	2	2	0	1	0	5	102	82	21	232	380
Sachsen-Anhalt	0	0	0	0	1	4	0	0	0	10	71	67	14	83	58
Schleswig-Holstein	1	5	1	0	4	6	0	0	1	14	58	33	20	134	139
Thüringen	0	4	0	0	3	3	0	0	0	35	144	174	13	91	46
Deutschland	51	188	10	21	138	104	1	5	5	452	2.807	2.048	534	4.200	5.330

⁺ 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).

Allgemeiner Hinweis: Wegen Verwendung veralteter Softwareversionen werden die übermittelten Fälle der folgenden Gesundheitsämter (GA) seit der 1. Meldewoche 2017 nicht ausgewiesen: GA Wildeshausen, GA Berlin-Friedrichshain/Kreuzberg, GA Berlin-Treptow/Köpenick, GA Beeskow, GA Perleberg, GA Luckenwalde und Zentrum für Tuberkulosekranke- und gefährdete Menschen Berlin.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

8. Woche 2017 (Datenstand: 15. März 2017)

Krankheit	2017	2017	2016	2016
	8. Woche	1.–8. Woche	1.–8. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	15	91	97	732
Brucellose	0	3	6	36
Chikungunya-Fieber	1	3	9	74
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	6	18	98
Dengue-Fieber	0	30	150	956
FSME	0	2	5	347
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	2	18	5	69
Hantavirus-Erkrankung	7	98	30	282
Hepatitis D	0	0	6	33
Hepatitis E	52	303	225	1.991
Influenza	10.866	74.456	16.478	64.431
Invasive Erkrankung durch <i>Haemophilus influenzae</i>	19	154	118	622
Legionellose	8	103	100	992
Leptospirose	3	11	11	93
Listeriose	17	113	113	707
Ornithose	0	1	1	9
Paratyphus	0	4	4	36
Q-Fieber	1	9	64	275
Trichinellose	0	0	1	4
Tularämie	0	1	7	41
Typhus abdominalis	2	9	5	60

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Neu erfasste Erkrankungen von besonderer Bedeutung

Diphtherie, (Hautdiphtherie)

Bayern, weiblich, 61 Jahre (Infektionsland Namibia)

Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza in der 10. Kalenderwoche (KW) 2017

Die Aktivität der ARE ist in der 10. KW 2017 im Vergleich zur Vorwoche bundesweit gesunken. Die Werte des Praxisindex lagen insgesamt noch im Bereich geringfügig erhöhter ARE-Aktivität. Die Grippewelle in Deutschland hält weiter an, allerdings ist der Höhepunkt der diesjährigen Grippewelle überschritten und die Grippe-Aktivität nimmt deutlich ab.

Internationale Situation

Ergebnisse der europäischen Influenzasurveillance (Flu News Europe)

Von den Ländern, die für die 9. KW 2017 Daten an TESSy sandten, berichteten 32 Länder über eine niedrige und 13 Länder (darunter Deutschland) über eine mittlere Influenza-Aktivität. Weitere Informationen und Karten zur Influenza-Intensität und -ausbreitung, zum Trend und zum dominierenden Influenztyp bzw. -subtyp sind abrufbar unter: www.flunews europe.org/.

Humane Erkrankungen mit aviären Influenza-A(H7N9)-Viren

Das ECDC hat eine aktualisierte Risikoeinschätzung zum Thema „Genetic evolution of influenza A(H7N9)-Virus in China – implications for public health.“ am 10. März 2017 veröffentlicht, abrufbar unter: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1655. Die Gesundheitsbehörden in Hongkong stellen wöchentlich die neuesten Zahlen zu aviärer Influenza A(H7N9) zusammen. Danach wurden mit Datenstand vom 14. März 2017 von chinesischen Behörden seit 2013 insgesamt 1.307 humane Fälle bestätigt, darunter 501 in der fünften Erkrankungswelle seit Oktober 2016.

Weitere Informationen sind abrufbar unter:

www.chp.gov.hk/files/pdf/2017_avian_influenza_report_vol13_wk10.pdf.

Informationen zu aviärer Influenza, Hinweise für Ärzte sowie Verweise auf weitere Internetquellen zur aktuellen Situation weltweit und in Europa sind auf den RKI-Seiten abrufbar unter: www.rki.de/vogelgrippe.

Quelle: Wochenbericht der Arbeitsgemeinschaft Influenza des RKI für die 10. KW 2017
<https://influenza.rki.de/>

Impressum

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030.18754-0
E-Mail: 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: Seadat@rki.de

Dr. rer. nat. Astrid Milde-Busch (Vertretung)

► Redaktionsassistentin: Francesca Smolinski

Tel.: 030.18754-2455

E-Mail: SmolinskiF@rki.de

Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)

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). Die Printversion wurde zum Jahresende 2016 eingestellt. Wir bieten einen E-Mail-Verteiler an, der wöchentlich auf unsere neuen Ausgaben hinweist. Gerne können Sie diesen kostenlosen Verteiler in Anspruch nehmen. Die Anmeldung findet über unsere Internetseite (s. u.) statt.

Die Ausgaben ab 1996 stehen im Internet zur Verfügung: www.rki.de/epidbull

Hinweis: Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die Meinung des Robert Koch-Instituts wider.

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