



Epidemiologisches Bulletin

8. August 2019 / Nr. 32/33

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFZEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Gonorrhö mit einem high-level-Azithromycin-resistenten Erreger in Deutschland

Die Resistenzentwicklung bei *Neisseria (N.) gonorrhoeae* ist ein globales Problem. Cephalosporine der 3. Generation, vor allem Ceftriaxon und mit Einschränkungen Cefixim, sind die letzten verbliebenen effektiven Therapieoptionen, doch auch hier werden zunehmend Resistenzen beobachtet.¹⁻⁴ In den letzten zwei Jahren wurden in Australien und Großbritannien (GB) bereits mehrmals multiresistente Keime nachgewiesen, gegen die auch das letzte einsetzbare Antibiotikum versagte (MDR-NG: *multidrug resistant N. gonorrhoeae*).^{5,6}

Um Ceftriaxon als Therapeutikum zu erhalten, sollte leitliniengerecht eine Kombinationstherapie mit Azithromycin erfolgen.⁷⁻⁹ Der intensive Einsatz von Azithromycin zur Behandlung von anderen sexuell übertragbaren Infektionen (STI), z. B. *Chlamydia trachomatis* oder *Mycoplasma genitalium*, hat jedoch in den letzten Jahren zu einer zunehmenden Resistenzentwicklung gegenüber Azithromycin bei *N. gonorrhoeae* und anderen STI-Erregern geführt. Dieser Trend ist auch in Deutschland durch Daten des [Gonokokken-Resistenz-Netzwerks GORENET](#), einer Zusammenarbeit von [Robert Koch-Institut \(RKI\)](#), dem [Koniliarlabor \(KL\) für Gonokokken](#) in Berlin und Kooperationslaboren aus ganz Deutschland, gut belegt.¹⁰ In einigen Ländern wird vor diesem Hintergrund Azithromycin mittlerweile nicht mehr für die Erstlinien-Therapie empfohlen.

Wir berichten über eine urogenitale Gonorrhö mit einem high-level-Azithromycin-resistenten *N.-gonorrhoeae*-Stamm (HL-AziR-NG) in Deutschland. Der 42-jährige Patient stellte sich Ende Juni 2019 in Berlin ambulant wegen Ausfluss und Dysurie vor. Eine Reiseanamnese bestand nicht, ebenso keine Vorerkrankungen und keine relevanten vorherigen Antibiotikatherapien. Die Partnerin des Patienten war ebenfalls erkrankt. Bei ihr wurde eine Gonorrhö sowohl endozervikal als auch pharyngeal mittels NAAT nachgewiesen.

Das Isolat des männlichen Patienten wurde im Rahmen von GORENET an das KL übersandt. Dort konnte *N. gonorrhoeae* kulturell bestätigt werden. Die Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit via Gradienten-Diffusionstest zeigte einen HL-AziR-NG (MHK > 256 mg/L), eine Resistenz gegenüber Tetracyclinen (1,5 mg/L) und eine intermediäre Empfindlichkeit gegenüber Penicillin (MHK = 0,38 mg/L) ohne Nachweis von beta-Lactamaseproduktion. Die Empfindlichkeitstestungen für Cefixim (MHK = 0,016 mg/L), Ceftriaxon (MHK = 0,004 mg/L) und Ciprofloxacin (MHK = 0,008 mg/L) fielen sensibel aus. Die Beurteilung der Empfindlichkeit erfolgte basierend auf den Grenzwerten von [EUCAST 9.0](#).

Noch ohne Vorliegen der Empfindlichkeitstestung erhielten beide Patienten in der infektiologischen Praxis eine leitliniengerechte duale Therapie mit Ceftriaxon 1 g i. v. und Azithromycin 1,5 g per os, jeweils als Einzeldosis. Eine Therapieerfolgskontrolle bei der Partnerin zeigte eine Erreger-Eradikation. Die Kontrolle des Manns steht noch aus.

Eine HL-AziR-NG tritt als Ergebnis einer *single-point*-Mutation im 23S rRNA Gen auf.¹¹ Das Auftreten dieser *high-level*-Resistenz ist ein global zu beobachtendes Problem.¹¹ Seit Herbst 2014 wird ein fortlaufender Ausbruch mit mehr als 100 Fällen einer Gonorrhö mit HL-AziR-Erreger in GB beobachtet. Wie auch

Diese Woche 32/33 2019

[Gonorrhö mit einem high-level-Azithromycin-resistenten Erreger in Deutschland](#)

[Bericht über die Nationale Konferenz zum Stand der Elimination der Masern und Röteln in Deutschland 2019 in Berlin](#)

[Bericht des Nationalen Referenz-zentrums für Masern, Mumps, Röteln für die Jahre 2017 und 2018](#)

[Hinweis auf Veranstaltungen](#)

[Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 29. Woche 2019](#)



in unserem Fall handelte es sich hierbei um heterosexuelle Frauen und Männer.^{12,13}

Ein anamnestischer Zusammenhang mit diesen Fällen und dem hier beschriebenen Isolat lässt sich derzeit nicht herstellen; die vorläufige Typisierung am RKI mittels Sequenzierung (NG-MAST) ergab den Sequenztyp (ST) 16404 (Allelnummer porB: 9530, Allelnummer tpbB: 29). Dieser ST ist in Deutschland bisher nicht aufgefallen, wurde aber in Schottland 2018 bei mehreren HL-AziR-NG-Isolaten gefunden.¹⁴ Das Isolat aus Deutschland zeigt zudem in beiden typisierten Genen eine Übereinstimmung von 99,7% zu ST 9768, welcher für den fortlaufenden Ausbruch in GB initial verantwortlich zeichnet.¹³ Die Bestimmung der ursächlichen Resistenzdeterminante(n) und eine hochauflösende Typisierung mittels Ganz-Genom-Analyse des Isolates sind derzeit in Bearbeitung.

Nach einem ersten Nachweis im Jahr 2016 ist dies der zweite Nachweis eines HL-AziR-NG-Isolats in Deutschland.^{10,15} Ungewöhnlich ist der heterosexuelle Übertragungsweg, wie er bereits für den Ausbruch in GB beschrieben wurde. Eine Reiseanamnese fehlt. Die Ansteckung erfolgte in Deutschland. Das ist besonders besorgniserregend, da vor diesem Hintergrund davon auszugehen ist, dass es in Deutschland bereits ein eigenständiges Infektionsgeschehen mit HL-AziR-NG gibt und es sich bei dem hier beschriebenen Fall nicht um ein singuläres Ereignis aufgrund einer Reise-assoziierten Infektion handelt. Das Anlegen einer Kultur zur Bestimmung des Resistenzprofils von *N. gonorrhoeae* wird in der klinischen Praxis aufgrund der mittlerweile fast ausschließlich NAAT-basierten Diagnostik für diesen Erreger meist nicht durchgeführt. Wird eine Infektion mit HL-AziR-NG nach Leitlinie durch den Einsatz von Ceftriaxon effektiv behandelt, fällt die vorhandene Resistenz gegen Azithromycin nicht auf, kann aber weitergegeben werden. Entstehen in der Folge weitere Resistenzen, z. B. gegen Ceftriaxon, sind etablierte Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft und diese Infektionen kaum mehr behandelbar. Da zumeist keine Kulturen zur Bestimmung des Resistenzprofils angelegt werden, ist es bei gleichzeitiger Gabe von Ceftriaxon wahrscheinlich, dass insbesondere eine Azithromycin-Resistenz nicht auffällt. Ganz-Genom-Analysen können hier als Werkzeug zur Aufklärung von Transmissionsketten einen wertvollen Beitrag leisten.

Eine Infektion mit *N. gonorrhoeae* kann, auch gleichzeitig, an mehreren Lokalisationen (urethral, zervikal, pharyngeal, anal) bestehen. Dies ist bei der Abstrichentnahme zu berücksichtigen.⁹ Unerlässlich ist eine Testung der Antibiotika-Empfindlichkeit, um vorhandene Resistenzen aufzuspüren. Die Patienten können leitliniengerecht kalkuliert behandelt werden. Eine Therapieerfolgskontrolle sollte stets erfolgen. Zur Unterbrechung der Infektionskette ist eine Partnerbenachrichtigung, Testung und ggf. Behandlung unbedingt erforderlich.

Azithromycin ist derzeit das einzig verfügbare orale Antibiotikum zur Therapie der Gonorrhö. Es ist aufgrund der geschilderten Resistenzentwicklung für die Monotherapie ungeeignet. Für das ebenfalls in den Leitlinien empfohlene Cefixim besteht momentan ein Lieferengpass, der in

den nächsten Monaten bis voraussichtlich Ende 2019 weiter fortbestehen wird. Zu beachten ist zudem, dass Cefixim zur Behandlung einer pharyngealen Infektion ungeeignet ist und hier Ceftriaxon einzusetzen ist.

Das Auftreten einer solch gefährlichen Resistenzsituation erfordert eine stark erhöhte Wachsamkeit für regionale und globale Entwicklungen. Fälle von ungewöhnlicher Resistenz und Therapieversagen sollten daher zeitnah an das KL für Gonokokken und das RKI gemeldet werden.

Literatur

- Unemo M: Current and future antimicrobial treatment of gonorrhoea – the rapidly evolving *Neisseria gonorrhoeae* continues to challenge. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 364
- Allen VG, Mitterni L, Seah C et al.: *Neisseria gonorrhoeae* treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto, Canada. *JAMA* 2013; 309 (2): 163–70
- ECDC: *Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe - Results summary 2017*. Stockholm: ECDC; 2019
- CDC: *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP)*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2019
- Eyre DW, Town K, Street T et al.: Detection in the United Kingdom of the *Neisseria gonorrhoeae* FC428 clone, with ceftriaxone resistance and intermediate resistance to azithromycin, October to December 2018. *Euro Surveill.* 2019; 24 (10)
- ECDC: *Extensively drug-resistant gonorrhoea: risk of further dissemination within and across Europe*. ECDC Comment. 2019; April 2019
- Bignell C, Unemo M: European STIGEB. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS.* 2013; 24 (2): 85–92
- Kidd S, Workowski KA: Management of Gonorrhoea in Adolescents and Adults in the United States. *Clinical infectious diseases.* 2015; 61 Suppl 8: S785–801
- Deutsche STI-Gesellschaft: *Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe. AWMF S2k-Leitlinie: Registernummer 059–004*. AWMF; 2018
- Buder S, Dudareva S, Jansen K et al.: Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Germany: low levels of cephalosporin resistance, but high azithromycin resistance. *BMC Infect Dis.* 2018; 18 (1): 44
- Chisholm SA, Dave J, Ison CA: High-level azithromycin resistance occurs in *Neisseria gonorrhoeae* as a result of a single point mutation in the 23S rRNA genes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54 (9): 3812–3816
- Chisholm SA, Wilson J, Alexander S et al. An outbreak of high-level azithromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* in England. *Sex Transm Infect.* 2015
- Fifer H, Cole M, Hughes G et al.: Sustained transmission of high-level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in England: an observational study. *The Lancet Infectious diseases.* 2018; 18 (5): 573–581
- Shepherd J, Wallace L, McHugh M et al.: Surveillance report. Gonococcal antibiotic surveillance in Scotland (GASS): prevalence, patterns and trends in 2018. Glasgow: Health Protection Scotland; 2019
- Buder S, Guhl E, Pfüller R et al.: Erster Nachweis einer Gonorrhö mit einem high-level Azithromycin-resistenten Erreger in Deutschland. *Epid Bull* 2016; 21: 186–187. DOI 10.17886/EpiBull-2016-036

- ^{1,2}Dr. Susanne Buder, ²Dr. Dagmar Heuer, ¹Eva Guhl, ¹Ingeborg Graeber, ³Dr. Stephan Eicke, ³Martin Obermeier, ⁴Maik Oliver Müller, ⁵Petra Kurzendorfer, ²Tanja Pilz, ⁶Thalea Tamminga, ²Dr. Sebastian Banhart, ⁶Dr. Klaus Jansen

¹Konsiliarlabor für Gonokokken, Vivantes Klinikum Neukölln

³MVZ Labor Eicke, Berlin | ⁴Praxis Kreuzberg, Berlin

Robert Koch-Institut |

²Abteilung für Infektionskrankheiten | FG 19 sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger

³Methodenentwicklung und Forschungsinfrastruktur | MF 2 Genomsequenzierung

⁶Abteilung für Infektionsepidemiologie | FG 34 HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen, Hepatitis

Korrespondenz: JansenK@rki.de

- Vorgeschlagene Zitierweise:

Buder S, Heuer D, Guhl E, Graeber I, Eicke S, Obermeier M, Müller MO, Kurzendorfer P, Pilz T, Tamminga T, Banhart S, Jansen K: Gonorrhö mit einem high-level-Azithromycin-resistenten Erreger in Deutschland.

Epid Bull 2019;32/33:299–300 | DOI 10.25646/6211

Bericht über die Nationale Konferenz zum Stand der Elimination der Masern und Röteln in Deutschland 2019 in Berlin

Am 30. April 2019 fand am Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin die zweite nationale Konferenz zur Masern- und Rötelnelimination in Deutschland statt. Die Konferenz verstand sich als Plattform für einen bundesweiten Dialog zwischen Akteuren der Masern- und Röteln-surveillance in Deutschland. Die Veranstaltung hatte einerseits zum Ziel, eine Einschätzung der Qualität der Masern- und Röteln-surveillance in Deutschland vorzunehmen, Schwachstellen zu identifizieren und mögliche Maßnahmen zu diskutieren, um den Indikatoren der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Qualität der Surveillance zu entsprechen.¹ Der zweite Teil der Konferenz diente dem Austausch zu Möglichkeiten der Erfassung als auch der Steigerung von Impfquoten bei Menschen mit Migrationshintergrund. Hierzu wurden verschiedene Erkenntnisse hinsichtlich Migration nach Deutschland vorgestellt und die gesundheitliche Versorgung von Menschen mit Migrationshintergrund, insbesondere die Versorgung mit Impfungen, bewertet. Unter den insgesamt 41 Teilnehmenden der Konferenz waren VertreterInnen der europäischen Region der WHO, des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), der zuständigen Landesbehörden und der Gesundheitsämter, Mitglieder der Ständigen Impfkommission (STIKO) und der Nationalen Verifizierungskommission Masern/Röteln, KollegInnen der Geschäftsstelle der Nationalen Lenkungsgruppe Impfen sowie KollegInnen des RKI.

Hintergrund

Die WHO verfolgt das Ziel, bis Ende 2020 in mindestens 5 WHO-Regionen die Masern und Röteln zu eliminieren.² Im Europäischen Vaccine Action Plan 2015–2020 wurde festgelegt, dass die Elimination der Masern und Röteln in allen Staaten der europäischen WHO-Region bis 2018 verifiziert sein sollte.³ Die Elimination der Masern und Röteln ist definitionsgemäß erreicht, wenn die Mitgliedsstaaten eine Unterbrechung der endemischen Transmission der Viren für mindestens 36 Monate nachweisen können. Die endemische Transmission von Masern oder Röteln gilt als unterbrochen, wenn eine Übertragung derselben Virusvariante nicht länger als 12 Monate andauert. Die Darstellung der Transmissionsketten erfolgt anhand epidemiologischer und virologischer Daten (Genotypisierung). Elimination heißt damit nicht, dass keine Fälle mehr beobachtet werden. Das Vorhandensein eines qualitativ hochwertigen Surveillance-systems ist Voraussetzung für die Verifizierung des Eliminationsstatus. Dieses sollte ausreichend sensitiv und spezifisch sein, um alle Verdachtsfälle zu identifizieren, zu bestätigen und zu klassifizieren. Indikatoren der WHO hinsichtlich der Einschätzung der Qualität der Surveillance bewerten eine zügige Bearbeitung und vollständige Übermittlung von Masernverdachtsfällen (Timeliness), ihre ausreichende Laboruntersuchung (Testing), eine ausreichende Ermittlung der Herkunft der Masern (Exposition) sowie die summarische Übermittlung von ausgeschlossenen Masern- und Rötelnverdachtsfällen mit einer ent-

sprechenden klinischen Symptomatik jedoch negativem Laborergebnis (Sensitivität). Ein angemessen operierendes Surveillance-system für die Masern und Röteln zeichnet sich damit durch eine frühe und sichere Erkennung der Erkrankungen, durch eine zuverlässige Diagnostik durch Laboruntersuchungen sowie unverzügliche Maßnahmen zur Eindämmung der Krankheit aus. Um Transmissionsketten anhand epidemiologischer und virologischer Daten erkennen und bewerten zu können, sind die Erhebung des Expositionsortes, die Klassifikation der Fälle in importiert, import-assoziiert oder endemisch sowie eine Genotypisierung der Viren zum Erkennen der entsprechenden Sequenzvariante der detektierten Viren Voraussetzung.

Für das Jahr 2017 erhielten bereits 35 von 53 Staaten der europäischen WHO-Region (66 %) den Status der Elimination der Masern und Röteln, für weitere 5 Staaten (9 %) konnte eine Unterbrechung der endemischen Transmission der Masern für mindestens 12 Monate verifiziert werden. Deutschland gehört zu den Staaten, für die bisher eine endemische Transmission sowohl für die Röteln als auch für die Masern (mit Ausnahme des Jahres 2016) konstatiert wurde.⁴ Jährlich werden in Deutschland Ausbrüche mit zum Teil hohen Fallzahlen nach einem Import verschiedener Sequenzvarianten der Masernviren beobachtet. Die Unterbrechung der endemischen Transmission zu belegen, stellt in Deutschland für die Masern wie auch für die Röteln aus jeweils unterschiedlichen Gründen eine Herausforderung dar.

Hinsichtlich der Masern liegt dies unter anderem an einem konstanten Import der Masern nach Deutschland und der hohen Kontagiosität des Virus. Kommt wie in Deutschland eine hohe Bevölkerungsdichte insbesondere in Ballungsgebieten hinzu, in die die Masern naturgemäß häufig eingetragen werden, führt dies schnell zu größeren Ausbrüchen mit hoher Fallzahl, wie zuletzt im Ruhrgebiet oder in Berlin. Wiederholte Importe von international besonders häufig zirkulierenden sich nicht ändernden Sequenzvarianten der Masernviren (wie B3 4299 und D8 4563 in den letzten Jahren) täuschen zudem möglicherweise lange Transmissionsketten vor, wenn ein erneuter Import bzw. das Ende der Transmission nicht immer belegt werden kann.

Die Unterbrechung der Transmissionsketten für die Röteln in Deutschland ist sehr wahrscheinlich gelungen. Wegen fehlender Laboruntersuchungen von Rötelnverdachtsfällen und dem damit fehlenden Nachweis zirkulierender Sequenzvarianten, wurde Deutschland von Seiten der WHO jedoch eine schlechte Qualität der Surveillance attestiert. Eine gute Qualität der Surveillance ist Voraussetzung, um Transmissionsketten rechtzeitig zu erkennen und schnell zu unterbrechen aber auch um die Abwesenheit einer Virus-Transmission zu belegen. Da die WHO-Nachweiskriterien nicht erfüllt wurden, hatten in den letzten Jahren weder die Nationale Verifizierungskommission

am RKI noch die regionale Kommission der europäischen WHO-Region für Deutschland die Unterbrechung der Rötelntransmission verifizieren können.

Im Jahr 2015 wurde der „Nationale Aktionsplan 2015–2020 zur Elimination der Masern und Röteln in Deutschland“ durch die Gesundheitsministerkonferenz verabschiedet.

Zwei Ziele aus diesem Plan betreffen die Qualität der Surveillance. So sollten bis 2018 über 80% der übermittelten Masern- und Rötelnverdachtsfälle labordiagnostisch bestätigt sein. Ferner sollte das Ausbruchmanagement durch die Publikation eines generischen Leitfadens aller Länder für das Management von Masern- und Rötelnfällen gestärkt und eine standardisierte Dokumentation der Ausbrüche im elektronischen Surveillancesystem realisiert werden. Ferner wurden im Nationalen Aktionsplan Bevölkerungsgruppen mit besonderem Handlungsbedarf identifiziert, zu denen solche gehören, die potenziell unterversorgt sind oder die im Ausland geboren wurden.

Inwieweit diese Ziele erreicht wurden und welche Hindernisse dabei bestehen, sollte auf der Konferenz diskutiert werden. Dies ist insbesondere deshalb ein wichtiges Thema, weil in den letzten Jahren Masern unter Menschen mit Migrationshintergrund aus der Europäischen Union gehäuft auftraten. Im Folgenden wird über die Diskussionen und Ergebnisse der Konferenz berichtet.

Teil 1 der Konferenz: Diskussion der Qualität der Surveillance

Zur Diskussion stand die Einschätzung der Qualität der Masern- und Rötelnveillance entsprechend der vorgegebenen Indikatoren der WHO. Das RKI berichtete über Aktivitäten zur Verbesserung der Surveillance. In einem zweiten Vortrag wurde die Rolle der molekularen Surveillance hinsichtlich der Verifizierung der Elimination von Frau Prof. Mankertz, Leiterin des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Masern, Mumps und Röteln, vorgestellt.

Die Vorteile des deutschen Surveillancesystems zur Erhebung infektionsepidemiologischer Daten liegen in einer bundesweit einheitlichen und flächendeckenden, verpflichtenden und unverzüglichen elektronischen Erhebung einzelfallbasierter Informationen bereits bei Verdacht auf eine akute Masern- oder Rötelerkrankung. Allerdings ergibt sich hinsichtlich der Einhaltung der von der WHO vorgegebenen Indikatoren bei fast allen Handlungsbedarf (s. Tab. 1).

Die Notwendigkeit der Verbesserung wurde insbesondere hinsichtlich folgender Aspekte identifiziert:

1. die Erhebung von Daten zur Herkunft der Infektionen und Einordnung der Fälle in importiert, import-assoziiert oder endemisch,
2. eine repräsentative Erhebung ausgeschlossener Fälle für Masern und Röteln.

Indikator	Ziel	Für Masern	Für Röteln	
Zeitnähe	Übermittlung	80% der *LK/**SK übermitteln zeitnah an das Robert Koch-Institut	74% der Fälle in 3 Tagen 81% der Fälle in 4 Tagen	76% in 3 Tagen
	Untersuchung	80% der Fälle sind nach 48 h adäquat vom Gesundheitsamt untersucht	82% der Masernfälle haben alle relevanten Daten, ob innerhalb von 48 h ist nicht bekannt	60% der Rötelnfälle haben alle relevanten Daten, ob innerhalb von 48 h ist nicht bekannt
	Transport der Proben	80% innerhalb von 5 Tagen im Labor	Keine Daten	Keine Daten
	Laborbericht pünktlich	80% der IgM-Ergebnisse innerhalb von 4 Tagen nach Erhalt der Proben auf nationaler Ebene	Keine Daten	Keine Daten
Sensitivität	Ausgeschlossene Fälle	≥ 2/100.000 Einw. aus einer Region	12/100.000 Einw. (Laborerhebung mit 21 teilnehmenden Laboren)	Keine Daten
	Repräsentativität	80% klassifiziert	50% der Bundesländer, in denen die Labore liegen, ≥ 2 Fälle/100.000 Einw.	Keine Daten
Herkunft	importiert, import-assoziiert, endemisch	80% bestätigt	20%	6%
Labor	Bestätigung der Fälle	80% Ausbrüche	93%	28%
	Virusnachweis (PCR) in Ausbrüchen	80% Ausbrüche	66%	0% (keine Ausbrüche dokumentiert)
	Bestimmung von Sequenzvariante in Ausbrüchen	keine dezidierten Ziele der WHO	64%	0%
	Bestimmung von Sequenzvariante bei sporadischen Fällen	keine dezidierten Ziele der WHO	34%	0%

Tab. 1: Indikatoren der WHO zur Einschätzung der Qualität der Masern- und Rötelnveillance und ihre Umsetzung in Deutschland im Jahr 2018

* LK: Landkreise; **SK: Stadtkreise

Zu 1.: Die WHO schlägt zur Klassifikation der Masern- und Rötelfälle die folgenden Definitionen vor:

Importierter Fall: ein Fall mit Aufenthalt außerhalb Deutschlands während der gesamten Inkubationszeit (7–18 Tage [Masern] bzw. 12–23 Tage [Röteln]) vor Auftreten des Exanthems (virologische oder epidemiologische Evidenz).

Import-assoziiertes Fall: ein Fall mit in Deutschland erworbenen Masern oder Röteln in einer Transmissionskette, die durch einen importierten Fall ausgelöst wurde (virologische oder epidemiologische Evidenz). Die Transmissionskette darf nicht länger als 12 Monate andauern.

Endemischer Fall: ein Fall in einer Transmissionskette einer Virusvariante, die länger als 12 Monate andauert.

Die Klassifikation wurde bisher anhand von Algorithmen mithilfe der übermittelten Meldedaten am RKI berechnet. Dieses Verfahren erwies sich als zu ungenau und angesichts der sich verbessernden Datenlage hinsichtlich der Erhebung von Sequenzvarianten als nicht mehr zeitgemäß. Zur Klassifikation sollten nunmehr neben epidemiologischen Erkenntnissen zum Aufenthalt und zu Kontakten auch die virologischen Daten genutzt werden. Eine fallbasierte Erhebung der Klassifikationen über das elektronische Surveillancesystem erscheint sinnvoll. Dazu wurde auf Grundlage der WHO-Definitionen in einer Arbeitsgruppe mit Vertretern der Länder ein Konzept erarbeitet und im Rahmen der Konferenz vorgestellt und diskutiert. Zur Unterstützung der verantwortlichen Behörden wurde zudem ein Algorithmus erstellt, der eine Klassifikation erleichtern soll. Eine Erhebungsmöglichkeit der Klassifikationen wird im elektronischen Meldesystem realisiert werden. Die Erhebung soll im Lauf des Jahres 2019 beginnen.

Zu 2.: Bisher waren lediglich rund 20 % der nach dem IfSG übermittelten Rötelfälle labordiagnostisch (Serologie) bestätigt worden. Diese sehr niedrige Bestätigung der Verdachtsfälle wurde immer wieder problematisiert, verbesserte sich jedoch in den letzten Jahren nicht wesentlich. Aufgrund einer seit 2017 rückläufigen an das RKI übermittelten Fallzahl ist allerdings davon auszugehen, dass Laboruntersuchungen durchgeführt werden, diese jedoch dann häufig die Röteln ausschließen. Allerdings können beim Nachweis von IgM-Antikörpern falsch positive Befunde auftreten, die durch persistierende IgM-Antikörper, polyklonale Stimulierung oder Kreuzreaktion mit anderen Viren (u. a. Parvovirus B19, EBV) oder Rheumafaktoren verursacht werden können. Ferner sinkt der positive prädiktive Wert der Serologie, je seltener die Röteln auftreten. Insgesamt ist jedoch zu vermuten, dass die Röteln nur noch sehr selten in Deutschland zirkulieren. Eine hohe Sensitivität des Surveillancesystems lässt sich durch die Darstellung der ausgeschlossenen Fälle nachweisen. Die WHO fordert daher eine repräsentative Erhebung von mindestens 2 ausgeschlossenen Masern- oder Rötelfällen pro 100.000 Einwohner. Das heißt, dass von 80 % der Bundesländer jeweils diese ausgeschlossenen Fälle

dokumentiert sein sollten. Bisher werden allerdings Daten zu ausgeschlossenen Fällen nicht im Meldesystem erhoben. Eine Alternative stellte seit 2014 die Erhebung von ausgeschlossenen Masernfällen, bei denen eine akute Erkrankung durch Anforderung eines IgM-Titers angenommen wurde, durch insgesamt 21 zum Teil deutschlandweit arbeitenden Laboren dar. Diese Erhebung ergab jedes Jahr bundesweit weitaus mehr ausgeschlossene Fälle als von der WHO gefordert wird. Im Jahr 2018 wurden hierdurch z. B. bei 12/100.000 Einwohnern die Masern ausgeschlossen. Allerdings sind nicht alle Bundesländer in dieser Erhebung vertreten, die Repräsentativität der Erhebung kann nicht genau eingeschätzt werden. Ferner werden keine Daten zu den Röteln erhoben. Durch die immer noch stattfindenden Routine-tests im Rahmen von Schwangerschaften und häufig positiven Befunden z. B. durch Kreuzreaktionen ohne den Anhalt einer akuten Erkrankung, erschien dies nicht sinnvoll. Für die Röteln ist die Darstellung von ausgeschlossenen Fällen allerdings für die Verifizierung der Elimination entscheidend, da erwartet wird, dass sie kaum noch in Deutschland zirkulieren und daher kaum Daten zu akuten Fällen vorliegen. Eine Alternative sieht das RKI in einer Änderung der Falldefinition für die Masern und Röteln mit Einbeziehung der ausgeschlossenen Fälle in das elektronische Surveillancesystem. Diese würde eine flächendeckende und damit repräsentative Erhebung auch für die Röteln ermöglichen. Allerdings muss dazu die Labordiagnostik von Rötelnverdachtsfällen noch weiterhin verbessert werden (s. unten). Ein Entwurf einer überarbeiteten Falldefinition wird demnächst vorliegen und mit den Ländern diskutiert werden. Ferner wird die reziproke Testung von ausgeschlossenen Masernfällen hinsichtlich einer akuten Rötelninfektion an den Landesuntersuchungsämtern diskutiert, da zu wenig Materialien zur Untersuchung der Röteln bei fieberhaften exanthematischen Erkrankungen vorhanden sind. Diesbezügliche Ergebnisse liegen bereits vom NRZ vor und wurden von der WHO als hilfreich zur Einschätzung des Status der Elimination der Röteln angesehen.

Frau Prof. Mankertz hob in ihrem Vortrag den Stellenwert der molekularen Surveillance hervor, die durch die Bestimmung der verschiedenen Genotypen der Viren mit ihren Sequenzvarianten eine Grundlage zur Einschätzung der Länge von Transmissionsketten, zur Zuordnung von Fällen zu Ausbrüchen und zur Herkunft der Viren darstellt. Ferner kann durch die Genotypisierung eine Impfreaktion nach der Impfung mit den Lebendviren von einer Wildvirusinfektion abgegrenzt werden. Es ist der Genomnachweis über PCR, der eine Infektion sicher bestätigt. Die diagnostische PCR aus Rachenabstrich oder Urin stellt eine zuverlässige Methode dar, um den Verdacht auf eine Masern- oder Rötelninfektion zu bestätigen. Positive Materialien werden durch Sequenzierung des N-450-Bereichs des Genoms weiter genotypisiert. Die Untersuchung wird bei Verdacht auf akute Masern und Röteln kostenlos vom NRZ angeboten. Die Probenentnahme beim Patienten ist nicht invasiv. Die Modalitäten zur Einsendung der Proben sind auf der Webseite des Referenzlabors zu finden (<https://www.rki.de/nrz-mmnr>).

Insgesamt wurden einmal 24 Genotypen der Masern bekannt, von denen nur noch wenige aufgrund der weltweit durchgeführten Impfungen zirkulieren, insbesondere die Genotypen H1 und D9. Einzelne Varianten eines Genotyps werden mit Hilfe der *Distinct Sequence ID* in Zahlen dargestellt (z. B. Sequenzvariante B3 4299). Weltweit auftretende Sequenzvarianten werden in der MeaNS-Datenbank der WHO gespeichert. Dies ermöglicht die Einschätzung internationaler Transmissionsketten und eine Herkunftsanalyse von auch hier in Deutschland auftretenden Varianten. Die *Distinct Sequence ID* der Sequenzvarianten sind in den Befundbögen des NRZ MMR aufgeführt und sollten unbedingt in die elektronische Meldesoftware übertragen bzw. nachgetragen und übermittelt werden.

Die ausreichende Sequenzierung von zirkulierenden Viren ist ebenso ein entscheidender Indikator der WHO zur Einschätzung der Qualität der Surveillance (s. Tab. 1, S. 302). Hinsichtlich der Masern wird diese Untersuchung bereits gut genutzt, hinsichtlich der Röteln eher selten. Allerdings ergaben dann die angeforderten Untersuchungen zur Genotypisierung bei Verdacht auf akute Röteln einen in der Regel negativen Befund, da das Krankheitsbild unspezifisch ist und die Röteln extrem selten geworden sind. Um die molekulare Surveillance der Masern und Röteln zu intensivieren, sollte von jedem Masern- oder Rötelnverdachtsfall ein Rachenabstrich (und eine Urinprobe) an das NRZ MMR geschickt werden.

Bei der Diskussion wurde deutlich, dass die zum Teil immer differenziertere virologische Analyse der Transmissionsketten durch die Sequenzierung nur ein Aspekt im Hinblick auf die Verbesserung der Surveillance darstellt. Grundsätzlich sollten zudem Anstrengungen unternommen werden, die Anzahl der Masernfälle durch geeignete Maßnahmen wie rechtzeitige Impfungen und Eindämmung von Ausbrüchen in Deutschland so gering wie möglich zu halten. Damit ist das Erreichen der Elimination höchstens ein Zwischenziel auf dem Weg zu einer nachhaltigen Senkung der Fallzahl, insbesondere der Masern, auf ein sehr niedriges Niveau bis hin zur endgültigen Eradikation.

Um die verantwortlichen Behörden über die Anforderungen der WHO an die Qualität der Surveillance und über die oben beschriebenen und notwendigen Maßnahmen (z. B. Änderung der Falldefinition, Klassifikation der Masernfälle) ausreichend zu informieren, wird das RKI Ende 2019 einen Infobrief für die Gesundheitsämter zur Verfügung stellen.

Teil 2: Menschen mit Migrationshintergrund aus der EU – eine Bevölkerungsgruppe mit besonderem Handlungsbedarf?

Melddaten des RKI der letzten Jahre zu den Masern unter Berücksichtigung weiterer Berichte aus den Bundesländern lassen vermuten, dass die Impfquoten gegen Masern zum Beispiel bei Personen, die aus der Europäischen Union (EU) nach Deutschland kommen, nicht ausreichen,

um Ausbrüche unter ihnen wirksam zu verhindern. Eine Übermittlung von Daten zur Herkunft der Menschen, die an Masern und Röteln erkranken, ist im Infektionsschutzgesetz nicht vorgesehen, lediglich für wenige Krankheiten, wie Tuberkulose oder Hepatitis B, werden diese Angaben regulär erhoben.

Seit 2014 wanderten nach Daten des Bundesamtes für Migration und Flüchtlinge jährlich 1,2 Mio bis 1,8 Mio Menschen nach Deutschland ein. Von ihnen kamen rund 630.000 Menschen aus der EU, insbesondere aus Rumänien, Polen, Bulgarien und Kroatien, überwiegend um hier Arbeit zu finden. Die Zahl dieser Arbeitsmigranten steigt in der Tendenz eher an. Aus verschiedenen Gründen ist es sowohl für Menschen ohne definierten Aufenthaltsstatus als auch für BürgerInnen aus der EU, z. B. wenn sie noch keine Arbeit gefunden haben oder wenn sie auch im Herkunftsland nicht versichert sind, praktisch sehr schwierig Gesundheitsleistungen in Deutschland in Anspruch zu nehmen. Die Erstattung der Kosten für Impfstoffe für Personen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr aus Mitgliedsstaaten der EU, deren Versichertenstatus in der gesetzlichen Krankenversicherung zum Zeitpunkt der Durchführung der Schutzimpfung noch nicht festgestellt ist, ist im Sozialgesetzbuch V geregelt. Zur Durchführung der Maßnahmen und zur Erstattung der Sachkosten sollen dazu die Landesverbände der Krankenkassen und die Ersatzkassen gemeinsam Rahmenvereinbarungen mit den in den Ländern dafür zuständigen Stellen abschließen. Wie wird diese gesetzliche Regelung umgesetzt? Die verschiedenen Vorträge zu diesem Thema gaben einen Überblick über die Datenlage zum Schutz der verschiedenen Bevölkerungsgruppen hinsichtlich impfpräventabler Erkrankungen, über die gesundheitliche Versorgung und Möglichkeiten der Verbesserung der beschriebenen Situation.

Zur Einschätzung der Impfquoten von Kindern mit Migrationshintergrund liegen aktuelle Daten der [zweiten KiGGS-Welle \(KiGGS – Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland\)](#) aus den Jahren 2014 bis 2017 vor. Ferner wurden zum Beispiel aus Berlin Daten aus den Schuleingangsuntersuchungen zum Impfstatus von Kindern mit einem einseitigen oder zweiseitigen Migrationshintergrund veröffentlicht. Diese lassen vermuten, dass Kinder mit einem beidseitigen Migrationshintergrund häufig schlechter geimpft sind.⁵⁻⁶ Ferner scheint es sinnvoll, die Herkunft der Kinder näher zu differenzieren. So waren in Berlin Kinder aus Osteuropa, aus arabischen Ländern oder Westeuropa insgesamt zu den Schuleingangsuntersuchungen seltener zweimal gegen Masern geimpft, als z. B. türkische Kinder, die möglicherweise allerdings auch bereits länger in Deutschland leben. Die wenigen Daten, die zum gesundheitlichen Status von Migrantenfamilien aus Rumänien oder Bulgarien in Deutschland vorliegen, zeigen erheblichen Handlungsbedarf.⁷ Die vorgestellten Daten machen eindrücklich klar, dass EU-MigrantInnen, insbesondere aus Rumänien, Bulgarien, aber auch aus Polen und Kroatien, eine Gruppe mit

relevantem Handlungsbedarf bezüglich einer Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung und insbesondere der Masernimpfquoten darstellen. Auch fehlen für diese Gruppen Beratungsangebote über Möglichkeiten ihrer gesundheitlichen Versorgung und Vorsorge während ihres Aufenthaltes in Deutschland. Internationale Datenquellen zu Impfquoten und Masernausbrüchen sind nicht immer aktuell oder spezifisch genug, um die Immunitätslage oder Bevölkerungsgruppen mit besonderem Handlungsbedarf in Deutschland valide identifizieren und bewerten zu können. Wege zur Erreichbarkeit dieser Bevölkerungsgruppen und Daten zum Versicherungsschutz sowie zur Umsetzung der gesundheitlichen Versorgung insbesondere bei Kindern fehlen. Es sollten gemeinsam mögliche Akteure identifiziert werden, um diese Situation zu verbessern. So berichtet Frau James von der Senatsverwaltung aus Berlin, dass Berlin z. B. dazu seit 2018 eine Clearingstelle für nicht krankenversicherte Menschen eingerichtet hat. Hier werden Ansprüche geprüft und die Menschen bei der Umsetzung unterstützt. Problematisch sei, dass die Überprüfung der Leistungsansprüche oft langwierig ist. Von Seiten des Berliner Senats werden den Bezirken bis zu 100.000 EUR jährlich für Schutzimpfungen nicht krankenversicherter Menschen bereitgestellt.

Die Diskussion der vorgestellten Inhalte betraf einerseits die Verbesserung der Datenverfügbarkeit und -qualität in Bezug auf Impfquoten und Daten der Surveillance und andererseits Möglichkeiten der Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung und Erreichbarkeit der Menschen. Die Schuleingangsuntersuchungen böten ein hohes Potenzial, bundesweit Daten zur Herkunft der Kinder und zu ihrem Sozialstatus zu erheben. Welche Länder erheben, neben Berlin, Daten zum Impfstatus von Menschen mit Migrationshintergrund und in welchem Umfang? Es wird angeregt, dass das RKI eine Erhebung bei den Bundesländern vornimmt, welche Daten bereits in den einzelnen Ländern vorliegen. Basierend darauf, könnte eine Diskussion geführt werden, ob eine Harmonisierung bei der Erhebung und eine Zusammenführung der aggregierten Ergebnisse aus den einzelnen Ländern auf Bundesebene sinnvoll sind. Jeder Anlass eines Kontaktes sollte genutzt werden, um MigrantInnen über ihre Rechte hinsichtlich einer gesundheitlichen Versorgung aufzuklären und, wo möglich, zu impfen. Dabei stellt das fachübergreifende Impfen sicherlich eine gute Möglichkeit dar, dieses umzusetzen. Hilfreich könnte es sein, dass der Öffentliche Gesundheitsdienst über niedrighschwellige, insbesondere erfolgreiche Impfangebote berichtet und diese ggf. ausweitet. Da die Menschen möglicherweise besonders gut bei ihrer Arbeit zu erreichen sind, könnte es sinnvoll sein, Arbeitgeber in die Konzepte einzubinden und die Stärkung der Betriebsmedizin hinsichtlich der Verabreichung von Standardimpfungen weiter voranzubringen. Auch Apps mit Informationen zu verschiedenen Impfungen in den relevanten Sprachen stellen eine Möglichkeit einer niedrighschwelliger Information der Menschen dar.

Fazit

Gerade in den letzten Jahren ist die Masernfallzahl in Europa wie auch weltweit deutlich gestiegen. Europaweit erhobene Impfquoten zeigen, dass die Impfquoten in Bezug auf zwei Masernimpfstoffdosen in Ländern der EU zum Teil deutlich unter 95% liegen.⁸ Aufgrund einer intensiven Reisetätigkeit und hohen Migration werden die Masern konstant nach Deutschland importiert und auch wieder exportiert. Eine gute Qualität der Surveillance und Darstellung der Transmissionsketten kann möglicherweise schnell zur Anerkennung des Eliminationsstatus insbesondere der Röteln in Deutschland führen. Daten belegen, dass die gesundheitliche Versorgung von Menschen mit Migrationshintergrund, nicht nur aus Osteuropa, verbesserungswürdig ist. Es ist wichtig, Menschen mit Migrationshintergrund aus der EU hinsichtlich einer ausreichenden gesundheitlichen Versorgung zu unterstützen und ihren Kindern die ihnen zustehenden Impfungen zu verabreichen. Die intensiven Diskussionen der Situation der Masern auf der Konferenz wie auch in der Öffentlichkeit unterstreichen das öffentliche Interesse an diesem Thema und den Wunsch einer schnellen Erreichung der Elimination der Masern. Weitere jährliche nationale Konferenzen zu diesem Thema sind sehr hilfreich, um gemeinsam Themen zu bearbeiten, die zu diesem Ziel führen.

Literatur

1. Guidance for evaluating progress towards elimination of measles and rubella. WHO Weekly Epidemiological Record 2018;41:544–552
2. WHO Library Cataloguing-in-PublicationData: Global Measles and Rubella: Strategic Plan: 2012–2020. World Health Organization 2012. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44855/9789241503396_eng.pdf;jsessionid=0A79606CFB700C2267927E2B4B93D6E3?sequence=1
3. WHO Europe: European Vaccine Action Plan 2015–2020. WHO Regional Office for Europe 2014. www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/2014/european-vaccine-action-plan-20152020-2014
4. Bericht der Regionalen Verifizierungskommission der WHO Euro für das Jahr 2017: www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/publications/2018/7th-meeting-of-the-european-regional-verification-commission-for-measles-and-rubella-elimination-rvc-report
5. Poethko-Müller C, Kuhnert R, Gillesberg Lassen S, Siedler A: Durchimpfung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Aktuelle Daten aus KIGGS Welle 2 und Trends aus der KIGGS-Studie. Bundesgesundheitsbl 2019; 62: 410–421
6. Senatsverwaltung für Gesundheit, Pflege und Gleichstellung Berlin: Grundausswertung der Einschulungsdaten in Berlin 2017 <https://www.berlin.de/sen/gesundheits/service/gesundheitsberichterstattung/veroeffentlichungen/grundausswertungen/>
7. De Bock F: Der Gesundheitsstatus von Migrantenfamilien aus Rumänien und Bulgarien. Kinderärztliche Praxis 2018; 89 (1): 59–60
8. UNICEF: Global Immunization Data: <https://data.unicef.org/topic/child-health/immunization/>

■ ^{**}Dr. Dorothea Matysiak-Klose | ^{**}Dr. Anette Siedler | ^{*}Michaela Diercke | ^{***}Sandra Dudareva | ^{**}Dr. Ole Wichmann

Robert Koch-Institut | Abteilung für Infektionsepidemiologie | ^{*}FG32 Surveillance | ^{**}FG 33 Impfprävention | ^{***}FG 34 HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen, Hepatitis
Korrespondenz: Matysiak-KloseD@rki.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:
Matysiak-Klose D, Siedler A, Diercke M, Dudareva S, Wichmann O: Bericht über die Nationale Konferenz zum Stand der Elimination der Masern und Röteln in Deutschland 2019 in Berlin.
Epid Bull 2019;32/33:301–305 | DOI 10.25646/6212

Bericht des Nationalen Referenzzentrums für Masern, Mumps, Röteln für die Jahre 2017 und 2018

Vorkommen und Nachweis von aktuell zirkulierenden Masern-, Mumps- und Rötelnviren in Deutschland

Für Deutschland wurden in den Jahren 2017 und 2018 für Masern und Mumps mittlere Erkrankungszahlen, für Röteln niedrige Fallzahlen nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) gemeldet. Die Einsendezahlen lagen für Masern und Mumps bei mehreren hundert Einsendungen, für Röteln wurden jeweils weniger als 100 Proben erhalten. Die Bestätigungsraten sind im Hinblick auf die Schwierigkeit der Diagnose (bei eher unspezifischen Symptomen für alle drei Erreger) von Interesse. Für Masern lag sie im [Nationalen Referenzzentrum \(NRZ\) MMR](#) mit 50 % höher als in den letzten Jahren, wohingegen sie für Mumps und Röteln niedrig ausfiel (s. Tab. 1, S. 307).

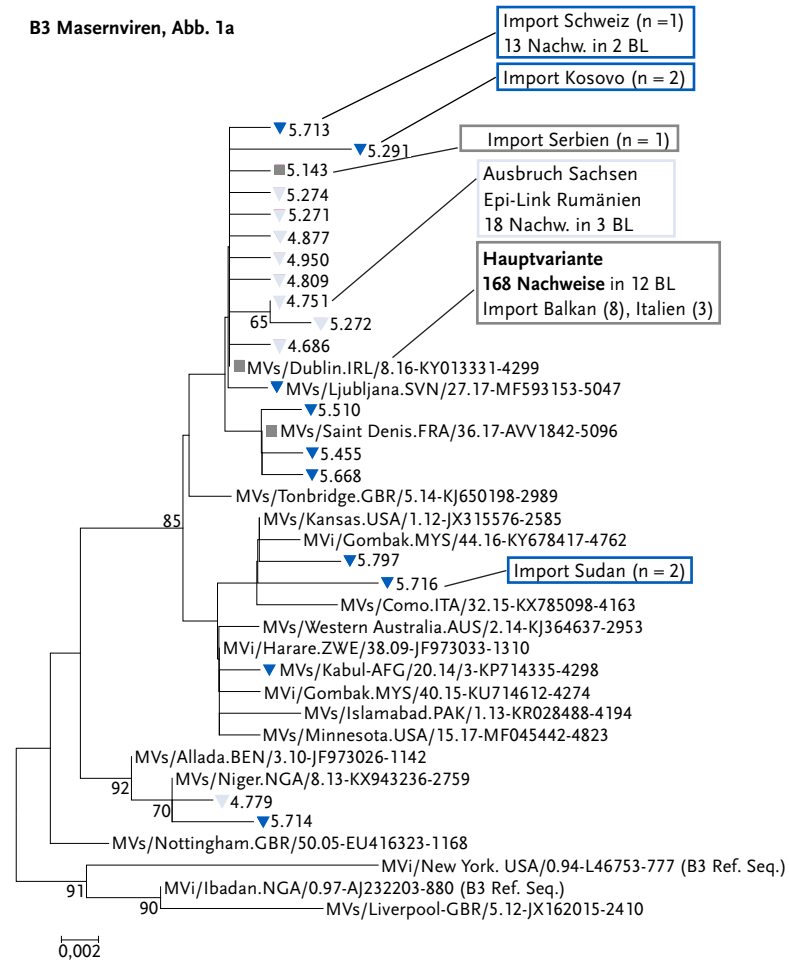
Molekulare Surveillance ermöglicht, den Stand der Masernelimination zu beurteilen

In den Jahren 2017 und 2018 wurden in Deutschland nur B3 und D8 Varianten nachgewiesen

Die Genotypisierung nach WHO-Protokoll erfolgt bei Masernviren auf Basis einer 450 Nukleotid (nt) Sequenz (N-450), die einen sehr variablen Bereich im Gen für das Nukleoprotein (N-Gen) des Masernvirus beinhaltet. Die Charakterisierung von Subvarianten bezieht zusätzlich den 1.000 nt hochvariablen Sequenzbereich im Übergang der Gene für Matrix- und Fusionsprotein (MF-1000) mit ein.

Die Zahl der weltweit nachgewiesenen Genotypen hat sich in den letzten Jahren drastisch verringert: Von den seit Beginn der molekularen Surveillance entdeckten 24 Genotypen zirkulierten in den Jahren 2017–2018 nur noch drei längerfristig (B3, D8 und H1). In Deutschland traten im gleichen Zeitraum ausschließlich die Genotypen B3 bzw. D8 auf (s. Abb. 1a und 1b). Dabei dominierte im Jahr 2017 der Genotyp B3 mit 184 Nachweisen über D8 mit 85 Nachweisen; 2018 kehrte sich dieses Verhältnis um (D8: 170, B3: 63). Von insgesamt 502 im NRZ bzw. [Bayerischem Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit \(LGL\)](#) genotypisierten Fällen hatten 35 die Infektion im europäischen Ausland erworben (7%). Die Variante „B3-Dublin-4299“ hatte im Zeitraum 2016–2018 eine Epidemie in Rumänien mit Folgeausbrüchen in weiteren Balkan-Ländern sowie Italien verursacht, die noch weiter anhalten. Die in Deutschland 2017–2018 nachgewiesenen 168 Fälle von „B3-Dublin-4299“ (s. Abb. 1a) waren auf 12 Bundesländer verteilt; die meisten Nachweise entfielen auf Nordrhein-Westfalen (n = 73) (s. Abb. 2, S. 307). Von Januar 2017 bis Mai 2018 wurde diese Variante kontinuierlich nachgewiesen (s. Abb. 2, S. 307). In diesem Zeitraum wurden 11 importierte Masernerkrankungen aus Balkanländern (n = 8)

B3 Masernviren, Abb. 1a



D8 Masernviren, Abb. 1b

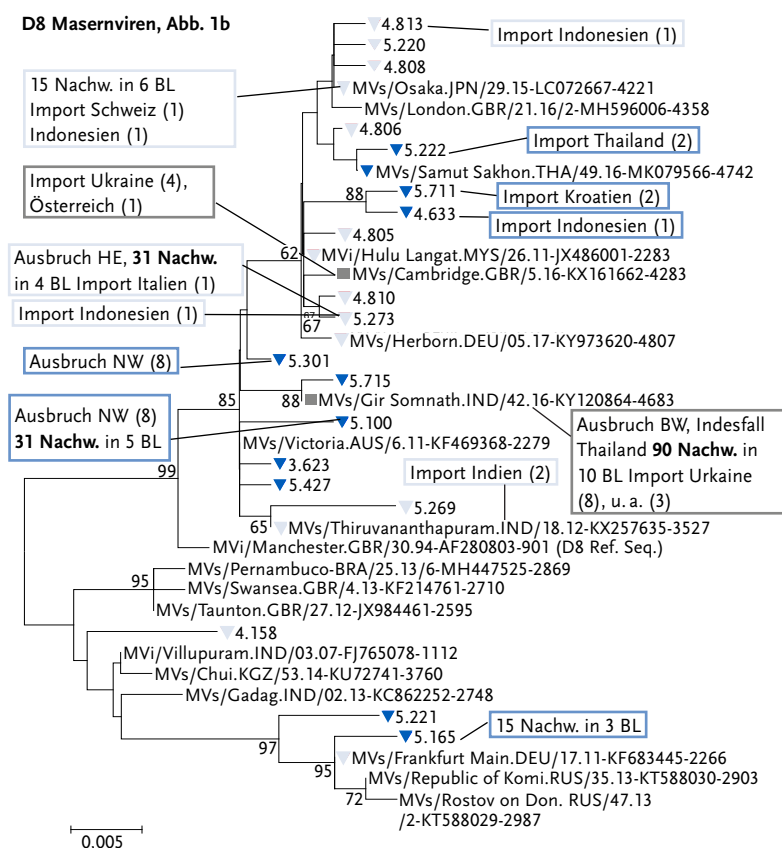


Abb. 1a+b: Phylogenetische Analyse der in Deutschland 2017 (hellgrau) und 2018 (blau) detektierten Masernvirus-Varianten (N-450). Eine dunkelgraue Markierung steht für einen Nachweis in beiden Jahren. Die Referenzstämme für die Genotypen B3 (Abb. 1 a) und D8 (Abb. 1 b) sind ausgewiesen

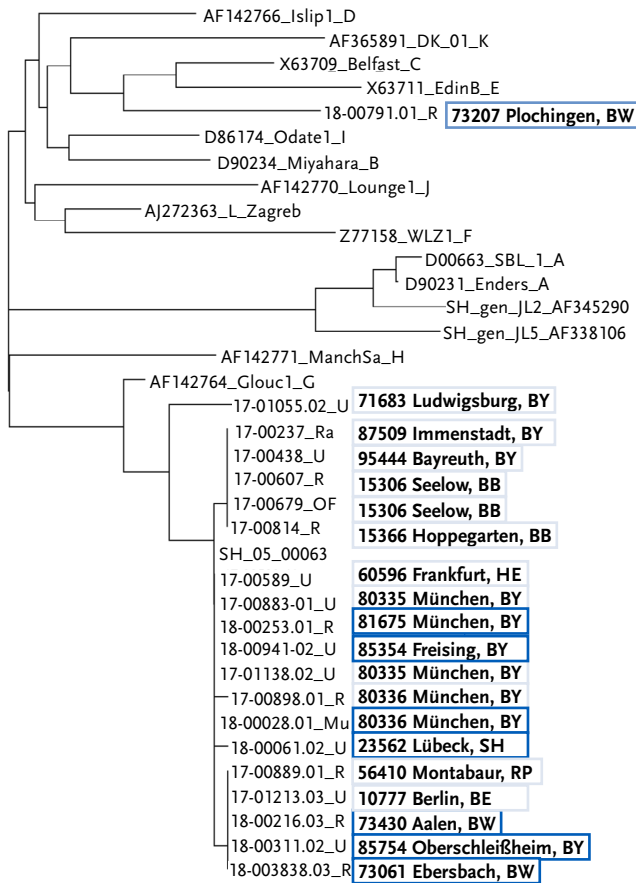


Abb. 3: Phylogenetische Analyse der 2017 (hellblau) und 2018 (blau) in Deutschland genotypisierten Mumpsfälle. Neben dem seltenen Genotyp C wurden Varianten des weltweit dominierenden Genotyps G identifiziert

„D8-Gir Somnath-4683“ in Berlin im März und April 2017 nachgewiesen, dann erst wieder im März 2018 in Baden-Württemberg. Dort hatte ein Reisender aus Thailand einen Ausbruch ausgelöst, dem 32 Folgefälle zugeordnet wurden. Seit Juni 2018 wurden 12 weitere importierte Fälle registriert, die sich in der Ukraine (n = 8) bzw. in der Türkei, China, Monaco und Israel infiziert hatten (s. Abb. 2, S. 307).

Seit März 2018 wird „D8-Gir Somnath-4683“ kontinuierlich in Deutschland nachgewiesen.

Die Variante „D8-Herborn-4807“ wurde in vier Bundesländern von Februar bis Mai 2017 nachgewiesen. Die Mehrzahl dieser Fälle (22 von 31) traten in Hessen im Rahmen eines Krankenhausausbruchs auf (s. Abb. 2, S. 307). Ein weiterer mit der Variante „D8-5100“ assoziierter Ausbruch trat in Nordrhein-Westfalen mit dem Schwerpunkt Köln im Zeitraum März bis September 2018 auf. Sporadisch wurde diese Variante in vier weiteren Bundesländern innerhalb dieses Zeitraumes beobachtet (n = 31). Parallel dazu zirkulierte noch eine Variante des Genotyps D8 („D8-5301“, n = 8) in Nordrhein-Westfalen, ebenfalls mit dem Schwerpunkt Köln (s. Abb. 2, S. 307).

Einschätzung der Situation zu Röteln und Mumps

Es wurden nur wenige Rötelnfälle nach IfSG gemeldet bzw. Proben an das NRZ MMR eingesandt. Wir haben 2017: 58 und 2018: 82 Rötelnverdachtsfälle untersucht. Zwei der 140 durchgeführten Untersuchungen fielen positiv aus. Die 242 negativen Einsendungen zu Masern 2017 und 258 im Jahr 2018 wurden retrospektiv auf Röteln untersucht, womit 2017 eine Infektion (Genotyp 1G) und 2018 keine zusätzliche Infektion erkannt wurden. Darüber hinaus wurden im NRZ 2017 drei Verdachtsfälle von kongenitalen Röteln ausgeschlossen. Die geringe Bestätigungsrate für Röteln lässt es fraglich erscheinen, ob es sich bei den in Deutschland für 2017 und 2018 nach IfSG gemeldeten 131 Rötelnfällen (Stand 15.1.2019) tatsächlich um Röteln handelte. Eine Einschätzung der Situation im Hinblick auf die Elimination der Röteln nach molekularer Surveillance ist aufgrund Ermangelung positiver Fälle nicht zu leisten.

Das NRZ MMR hat 2017: 338 und 2018: 235 Einsendungen zu Fällen mit klinischem Verdacht auf Mumps erhalten; es wurden jeweils nur 31 bzw. 19 Fälle bestätigt (Bestätigungsrate 9%). Für 20 der insgesamt 50 PCR-positiven Fälle ge-

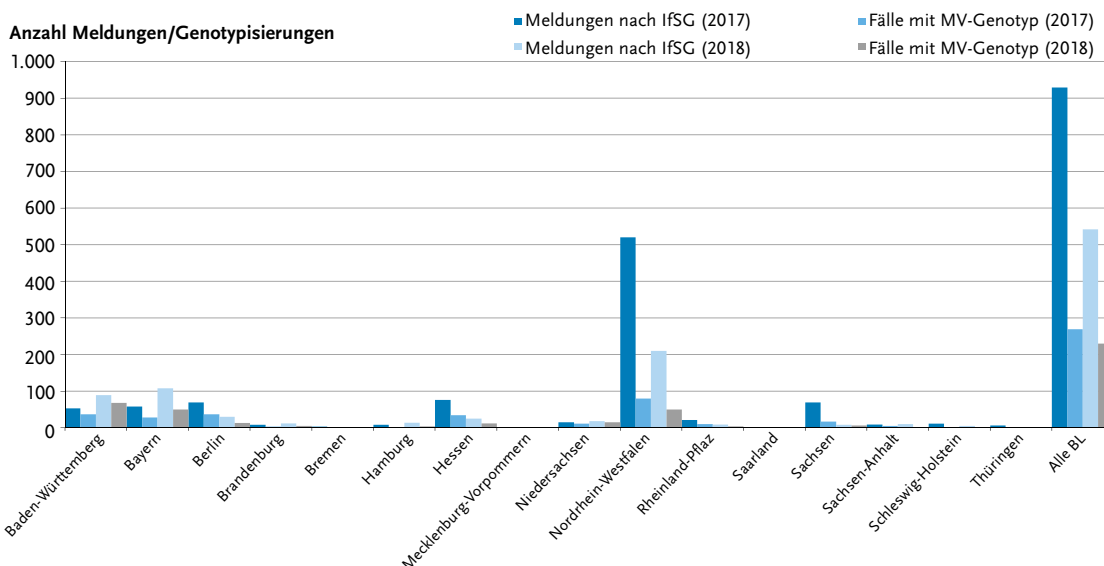


Abb. 4: Gegenüberstellung der Masernmeldungen nach IfSG und Anzahl der im NRZ MMR/LGL Bayern erfolgten Genotypisierungen. Datenstand für die IfSG-Meldungen 15.1.2019

lang die Mumpsvirus-Genotypisierung. Mumpsviren des weltweit dominierenden Genotyps G sind in beiden Jahren in Deutschland aufgetreten. Im Jahr 2018 wurde bei einem Patienten aus Baden-Württemberg ein Virus des Genotyps C nachgewiesen (s. Abb. 3, S. 308). Wie bei Röteln muss bezweifelt werden, ob die nach IfSG gemeldeten Mumpsfälle tatsächlich auf einer Mumpsinfektion beruhen oder durch andere Erreger verursacht wurden.

Repräsentativität der Daten zur molekularen Masern-Surveillance

Bundesweit hat sich der Anteil der genotypisierten Masernfälle an den nach IfSG gemeldeten Fällen von 29 % (269 von 924 Fällen) 2017 auf 43 % (233 von 542 Fällen) 2018 erhöht. Eine Genotypisierungsquote von > 50 % erreichten im Jahr 2017 die Bundesländer Mecklenburg-Vorpommern (100 %, 1/1 Fall), Niedersachsen (73 %, 11/15 Fällen), Baden-Württemberg (70 %, 37/53 Fällen), Berlin (54 %, 37/69 Fällen), Sachsen-Anhalt (56 %, 5/9 Fällen) und 2018 Niedersachsen (83 %, 15/18 Fällen), Baden-Württemberg (76 %, 68/89 Fällen) und Sachsen (75 %, 6/8 Fällen) (s. Abb. 4, S. 308). Die höchste Anzahl an genotypisierten Fällen lag im Jahr 2017 für Nordrhein-Westfalen (n = 80) und 2018 für Baden-Württemberg (n = 68) vor. In Nordrhein-Westfalen, dem Bundesland mit der höchsten Fallzahl in beiden Jahren, stieg die Genotypisierungsquote von 15 % im Jahr 2017 (80/520 Fällen) auf 24 % im Jahr 2018 (50/210 Fällen) an (s. Abb. 4, S. 308).

Einschätzung zum Vorkommen von Impfversagen

Impfversagen kann auf 2 Ursachen zurückgeführt werden: Bei einem primären Impfversagen zeigt die ver-

abreichte Impfung keine Wirkung, was meist auf eine fehlerhafte Lagerung oder Verabreichung des Impfstoffs zurückzuführen ist. Ein sekundäres Impfversagen beruht auf einem allmählichen Absinken der Immunität, z.B. weil die natürliche Boosterung fehlt. Beide Kategorien können diagnostisch unterschieden werden. Die Auswertung der NRZ-Einsendungen zum Impfversagen bei Masern zeigt, dass primäres Impfversagen (keine Immunantwort nach Impfung) in einem lokalen Ausbruch Ende 2016 eine Rolle spielte. In diesem Fall lagen vermutlich Probleme in der Kühlkette oder bei Handhabung des Impfstoffs vor. Sekundäres Impfversagen (Reinfektion nach lang zurückliegender Impfung) betrifft meist Jugendliche und Erwachsene, die in der Kindheit eine oder zwei Masernimpfungen erhalten hatten und bei denen die letzte Impfung sehr lange zurückliegt. Dieser Verdacht bestätigte sich bei 5 Patienten im Alter von 13–25 Jahren (4-mal zweifach und 1-mal einfach geimpft); für 3 dieser Patienten lag die Impfung > 12 Jahre zurück, für 2 Patienten lagen keine Daten zum Zeitpunkt der Impfung vor. **Impfversagen bei Masern sind also weiterhin seltene Ereignisse.**

■ Prof. Dr. Annette Mankertz | Dr. Sabine Santibanez | Dr. Agnieszka Bauer
Dr. Nicole Friedrich

Robert Koch-Institut | Abteilung für Infektionskrankheiten | FG 12
Masern, Mumps, Röteln und Viren bei Abwehrschwäche; Nationales
Referenzzentrum Masern, Mumps, Röteln und Regionales Referenzlabor
der WHO Region Europa

Korrespondenz: MankertzA@rki.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:
Mankertz A, Santibanez S, Bauer A, Friedrich N: Bericht des Nationalen
Referenzzentrums für Masern, Mumps, Röteln für die Jahre 2017 und 2018.
Epid Bull 2019;32/33:306–309 | DOI 10.25646/6213.3

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Diagnostik im Nationalen Referenzzentrum für Masern, Mumps, Röteln

Um aktuell zirkulierende Masern-, Mumps- und Rötelnviren molekular zu charakterisieren, muss das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Masern, Mumps und Röteln (MMR) möglichst viele relevante Proben erhalten. Aus diesem Grund bieten wir eine kostenfreie Diagnostik an und bitten Ärzte und Gesundheitsämter bei Verdacht auf Masern, Mumps oder Röteln eine Probe an das NRZ MMR zu senden. Zur einfachen Handhabung kann ein vorfrankiertes Entnahmeset auf unserer Webseite bestellt werden. Der Nachweis der akuten Infektion mit Masern-, Mumps- oder Rötelnvirus erfolgt im NRZ MMR durch Kombination der folgenden Methoden:

Nachweis des Virusgenoms mittels RT-PCR aus Rachenabstrich oder Urin, gewonnen innerhalb von sieben Tagen nach Exanthem- bzw. Symptombeginn, Nachweis von IgM im Serum; IgM-Antikörper sind allerdings bei ca. 30 % der Erkrankten erst drei Tage nach Exanthem- bzw. Symptombeginn nachweisbar.

Es sollen nur Proben von Patienten eingesendet werden, die Symptome für Masern und Röteln bzw. Mumps aufweisen (bei geimpften Patienten können diese abgeschwächt auftreten). Unsere Untersuchungen zum Nachweis der Infektion sind meist binnen ein bis zwei Arbeitstagen abgeschlossen; die Genotypisierung nimmt 10–15 Arbeitstage in Anspruch. Die Untersuchungsergebnisse werden per Post an den Einsender und an das Gesundheitsamt übermittelt. Die Meldung des Genotyps an das Gesundheitsamt erfolgt separat. Bei dringlicher Fragestellung kann eine telefonische Vorabkündigung oder eine Übermittlung des Laborberichts per crypt-share Server erfolgen.

Spezielle diagnostische Fragestellungen

Für Patienten, bei denen ein Masernverdacht im Zusammenhang mit einer kürzlich erfolgten Masernimpfung steht, kann mittels einer Impfvirus-spezifischen PCR rasch unterschieden werden, ob eine Erkrankung oder eine Impfreaktion vorliegt. Wir haben das Ergebnis üblicherweise innerhalb von zwei Tagen vorliegen. Es wurden bislang mehr als 50 Fälle mit der Differenzierungs-PCR untersucht, in 16 Fällen wurde das Impfvirus nachgewiesen; die anschließende Genotypisierung bestätigte das Ergebnis in allen Fällen.

Kontakt

Institution: Robert Koch-Institut | Fachgebiet 12 – Masern, Mumps, Röteln und Viren bei Abwehrschwäche
Seestraße 10 13353 Berlin

Homepage: www.rki.de/nrz-mmr

Ansprechpartner: Prof. Dr. Annette Mankertz

Telefax: 030. 18754 – 2598

E-Mail: NRZ-MMR@rki.de

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

29. Woche 2019 (Datenstand: 7. August 2019)

Land	Darmkrankheiten											
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Salmonellose			Shigellose		
	2019		2018	2019		2018	2019		2018	2019		2018
	29.	1.–29.	1.–29.	29.	1.–29.	1.–29.	29.	1.–29.	1.–29.	29.	1.–29.	1.–29.
Baden-Württemberg	129	2.602	3.386	5	116	136	31	541	682	1	31	34
Bayern	221	3.617	4.333	6	113	159	46	773	886	1	43	36
Berlin	64	1.447	1.413	0	49	52	8	227	217	2	72	64
Brandenburg	52	1.024	1.061	0	26	55	13	232	215	1	4	6
Bremen	10	221	244	0	1	9	1	33	36	0	0	1
Hamburg	38	892	871	0	13	30	12	160	167	0	32	27
Hessen	89	1.986	2.358	3	25	26	18	400	373	1	26	35
Mecklenburg-Vorpommern	58	834	950	0	17	19	11	219	176	0	2	1
Niedersachsen	145	2.549	2.959	3	121	115	26	648	620	0	8	9
Nordrhein-Westfalen	375	7.349	8.707	3	136	164	50	1.254	1.275	0	31	17
Rheinland-Pfalz	112	1.798	2.151	4	66	67	22	352	416	0	17	18
Saarland	29	509	653	0	6	6	6	48	69	1	1	1
Sachsen	136	2.455	2.721	5	73	127	16	410	426	0	22	23
Sachsen-Anhalt	60	831	851	3	35	63	8	320	247	2	7	1
Schleswig-Holstein	61	1.121	1.261	4	36	44	7	174	162	0	3	1
Thüringen	74	1.060	1.138	5	36	44	14	356	320	0	6	4
Deutschland	1.653	30.298	35.061	41	870	1.116	289	6.148	6.287	9	305	278

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Gastroenteritis ⁺			Rotavirus-Gastroenteritis			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2019		2018	2019		2018	2019		2018	2019		2018	2019		2018
	29.	1.–29.	1.–29.	29.	1.–29.	1.–29.	29.	1.–29.	1.–29.	29.	1.–29.	1.–29.	29.	1.–29.	1.–29.
Baden-Württemberg	4	50	65	38	4.107	2.999	28	1.273	685	3	207	173	2	44	25
Bayern	5	153	165	100	6.609	5.751	56	3.139	1.314	7	310	333	7	44	49
Berlin	2	31	56	20	2.313	2.255	16	2.814	923	7	296	255	2	48	47
Brandenburg	2	39	70	25	2.024	1.994	6	3.638	1.093	0	65	45	2	43	24
Bremen	0	5	2	6	213	329	0	147	83	0	5	15	0	4	4
Hamburg	0	11	15	4	799	1.084	1	1.140	634	2	115	98	1	23	37
Hessen	2	106	99	19	3.017	2.248	7	1.216	642	3	138	115	3	41	36
Mecklenburg-Vorpommern	1	14	40	21	1.784	2.188	4	1.457	888	2	60	41	2	74	51
Niedersachsen	3	70	100	39	4.307	3.784	20	3.102	972	4	86	75	1	54	43
Nordrhein-Westfalen	11	221	239	122	10.338	9.122	30	3.648	2.176	9	279	260	14	173	133
Rheinland-Pfalz	2	71	68	38	3.123	2.562	12	976	463	1	70	69	1	23	9
Saarland	0	1	13	5	523	609	5	252	101	0	33	10	0	1	5
Sachsen	4	168	230	72	4.694	4.433	25	4.152	4.281	2	136	135	3	62	59
Sachsen-Anhalt	2	60	71	61	2.579	2.606	11	1.806	1.395	1	47	46	2	30	41
Schleswig-Holstein	1	31	20	13	1.185	1.515	21	985	595	0	41	41	0	14	6
Thüringen	7	137	109	35	2.400	2.495	24	2.363	2.391	0	37	34	2	17	40
Deutschland	46	1.169	1.362	618	50.025	45.982	266	32.110	18.638	41	1.925	1.745	42	695	609

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 sind und dem RKI bis zum angegebenen Datenstand übermittelt wurden (s. www.rki.de/falldefinitionen), **2. Kumulativwerte im laufenden Meldejahr**, **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

29. Woche 2019 (Datenstand: 7. August 2019)

Land	Virushepatitis und weitere Krankheiten														
	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Meningokokken, invasive Infektion			Tuberkulose		
	2019		2018	2019		2018	2019		2018	2019		2018	2019		2018
	29.	1.–29.	1.–29.	29.	1.–29.	1.–29.	29.	1.–29.	1.–29.	29.	1.–29.	1.–29.	29.	1.–29.	1.–29.
Baden-Württemberg	2	39	46	35	482	419	20	633	527	0	21	26	13	329	424
Bayern	2	48	51	30	771	771	32	607	625	0	29	29	13	401	494
Berlin	5	56	29	7	174	108	4	181	175	0	12	11	8	205	238
Brandenburg	1	24	15	4	41	47	3	38	49	0	5	8	1	47	109
Bremen	0	4	3	2	42	16	2	31	20	0	1	0	1	29	31
Hamburg	0	23	12	0	29	37	0	78	81	0	6	10	7	125	108
Hessen	1	30	40	9	317	247	12	298	298	0	8	14	12	318	380
Mecklenburg-Vorpommern	0	12	9	0	29	15	0	23	26	0	2	4	4	29	57
Niedersachsen	4	42	37	10	174	80	15	308	231	0	16	12	5	216	236
Nordrhein-Westfalen	7	139	172	25	482	329	30	821	729	1	30	48	14	605	728
Rheinland-Pfalz	1	25	19	9	197	200	4	140	151	0	8	11	9	118	148
Saarland	0	6	7	1	33	14	1	36	18	0	1	2	1	15	32
Sachsen	0	12	9	2	76	126	5	121	110	0	8	10	4	86	114
Sachsen-Anhalt	0	6	10	0	41	33	1	73	44	0	3	6	5	80	97
Schleswig-Holstein	1	14	10	3	140	68	7	145	135	0	11	9	0	67	81
Thüringen	1	18	8	5	37	11	0	41	45	0	2	3	0	40	54
Deutschland	25	498	477	142	3.065	2.521	136	3.576	3.264	1	163	203	97	2.712	3.331

Land	Impfpräventable Krankheiten														
	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2019		2018	2019		2018	2019		2018	2019		2018	2019		2018
	29.	1.–29.	1.–29.	29.	1.–29.	1.–29.	29.	1.–29.	1.–29.	29.	1.–29.	1.–29.	29.	1.–29.	1.–29.
Baden-Württemberg	0	65	72	1	27	29	0	0	0	25	445	572	30	2.419	2.323
Bayern	0	63	85	0	59	93	0	2	1	45	1.344	1.732	65	3.608	2.696
Berlin	0	18	21	0	21	7	0	2	0	0	200	307	12	1.078	787
Brandenburg	0	1	12	0	8	2	0	0	0	4	218	358	4	296	234
Bremen	0	1	0	0	4	3	0	0	0	1	30	57	1	150	174
Hamburg	0	17	13	1	8	7	0	0	0	4	193	213	5	339	269
Hessen	0	24	22	1	32	22	0	1	0	11	305	514	13	718	643
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	1	0	3	4	0	0	0	7	244	192	2	137	89
Niedersachsen	0	79	3	2	24	26	1	2	0	14	249	422	12	918	816
Nordrhein-Westfalen	1	124	199	0	59	61	0	4	4	33	956	1.270	49	2.737	2.221
Rheinland-Pfalz	1	36	9	0	16	19	0	0	0	3	234	332	12	443	363
Saarland	0	0	0	0	3	4	0	0	0	2	19	92	4	69	59
Sachsen	0	16	6	0	5	5	0	0	0	18	480	491	16	1.235	1.113
Sachsen-Anhalt	0	3	3	0	3	1	0	0	0	8	324	643	3	172	190
Schleswig-Holstein	0	5	3	0	17	15	0	1	1	4	113	263	3	350	413
Thüringen	0	5	1	0	2	4	0	0	0	12	280	531	6	230	254
Deutschland	2	457	450	5	291	302	1	12	6	191	5.634	7.991	237	14.903	12.647

* Es werden ausschließlich laborbestätigte Fälle von Norovirus-Gastroenteritis in der Statistik ausgewiesen.

Allgemeiner Hinweis: LK Teltow-Fläming und das Zentrum für tuberkulosekranke und -gefährdete Menschen in Berlin verwenden veraltete Softwareversionen, die nicht gemäß den aktuellen Falldefinitionen des RKI gemäß § 11 Abs. 2 IfSG bewerten und übermitteln.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

29. Woche 2019 (Datenstand: 7. August 2019)

Krankheit	2019	2019	2018	2018
	29. Woche	1.–29. Woche	1.–29. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	4	418	393	676
Brucellose	0	12	23	37
Chikungunyavirus-Erkrankung	0	16	17	26
<i>Clostridioides-difficile</i> -Erkrankung, schwere Verlaufsform	35	1.267	1.688	2.826
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	27	53	81
Denguefieber	16	609	301	613
FSME	31	222	347	584
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	26	34	67
<i>Haemophilus influenzae</i> , invasive Infektion	12	605	557	851
Hantavirus-Erkrankung	44	929	97	235
Hepatitis D	0	27	37	59
Hepatitis E	72	2.137	1.983	3.400
Influenza	16	139.809	272.448	274.293
Legionellose	27	662	709	1.446
Leptospirose	3	51	57	117
Listeriose	12	312	329	698
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), invasive Infektion	31	1.068	1.438	2.431
Ornithose	0	4	4	9
Paratyphus	0	23	12	29
Q-Fieber	1	25	60	93
Trichinellose	0	3	0	0
Tularämie	2	21	24	54
Typhus abdominalis	0	43	36	58

* Übermittelte Fälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK

Hinweis auf Veranstaltungen

19. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Akkreditierter Laboratorien

Die Arbeitsgemeinschaft Akkreditierter Laboratorien (AAL) ist eine Arbeitsgemeinschaft, die sich mit Themenbereichen rund um akkreditierte Labore in ganz Deutschland beschäftigt. Einmal jährlich lädt sie zum Austausch und Dialog ein.

Termin: 13. bis 14. September 2019

Tagungsort: Mercure Hotel MOA Berlin
Stephanstraße 41
10559 Berlin

Wiss. Organisation: Deutsche Akkreditierungsstelle (DAKKS)
Medizinisches Versorgungszentrum – Labor 28 GmbH
Robert Koch-Institut (RKI)

Weitere Informationen zur Anmeldung und zum Programm können aufgerufen werden unter: www.aal-tagung.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 Seedat (v. i. S. d. P.)

Tel.: 030.18754-2324

E-Mail: Seedatj@rki.de

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

► Redaktionsassistentz: 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.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

ISSN (Online) 2569-5266