



Epidemiologisches Bulletin

4. Januar 2008 / Nr. 1

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Zur Bestimmung der Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland

Ergebnisse einer Pilotstudie am RKI und Perspektiven für die HIV-Surveillance

Ein wesentliches Ziel der epidemiologischen Überwachung (Surveillance) von Infektionskrankheiten ist das Erkennen von aktuellen Entwicklungen des Infektionsgeschehens. Die Bestimmung der Anzahl der **HIV-Neuinfektionen** pro Zeiteinheit (HIV-Inzidenz) ist methodisch schwierig und aufwändig. Die Meldungen über HIV-Neudiagnosen erlauben keinen direkten Rückschluss auf den Infektionszeitpunkt, da HIV-Infektion und -Test zeitlich weit auseinander liegen können. Eine Möglichkeit, tatsächliche Trends bei den Infektionsereignissen besser einzuschätzen, ist das kontinuierliche Monitoring des Anteils von kürzlich erfolgten Infektionen. Eine technische Möglichkeit dafür bietet eine Testmethode, die sich eine Änderung der Bindungseigenschaften von gegen HIV gerichteten Antikörpern zunutze macht. Im folgenden Beitrag wird über die Ergebnisse einer Pilotstudie berichtet, bei der diese Testmethode bei neu diagnostizierten HIV-Infektionen in Berlin eingesetzt wurde.

Ziele der Pilotstudie

Die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderte Pilotstudie hatte folgende Ziele:

- ▶ Evaluierung und Etablierung neuer serologischer Methoden zur Bestimmung frischer HIV-Infektionen
- ▶ Gewinnung von Daten zum Anteil kürzlich erfolgter HIV-Infektionen unter den neu diagnostizierten Infektionen
- ▶ Datenerhebung zu Wissen, Einstellungen und Verhalten bezüglich HIV/AIDS (*KAB-Survey, Second Generation HIV Surveillance*) bei Personen mit kürzlich erworbener HIV-Infektion
- ▶ Anwendungs- und Machbarkeitsprüfung für die nationale HIV-Surveillance

Studienpopulation, Design und Methoden der Pilotstudie

In die Pilotstudie, die als Querschnittsstudie konzipiert war, konnten Patienten ab einem Alter von 18 Jahren eingeschlossen werden, bei denen zwischen November 2005 und Februar 2007 in Berlin erstmalig eine HIV-Diagnose gestellt wurde. Sie sollten zum Zeitpunkt der Blutentnahme noch keine AIDS-definierenden Erkrankungen aufweisen oder antiretroviral behandelt sein. Die Patienten wurden mit Hilfe von behandelnden Ärztinnen und Ärzten aus 20 Institutionen (niedergelassene Praxen oder Kliniks- und Institutsambulanzen) rekrutiert, nachdem sie schriftlich in eine Teilnahme eingewilligt hatten. Es erfolgte eine venöse Blutentnahme, die Erhebung demographischer Angaben und klinischer sowie anamnestischer Daten durch einen Arztfragebogen. Die Patienten selbst wurden gebeten, einen Patientenfragebogen zu Wissen, Einstellungen und Verhalten in Bezug auf HIV/AIDS und entsprechende Infektionsrisiken (*KAB-Survey*) auszufüllen. Die Datenerhebung erfolgte unter Wahrung der Anonymität der Teilnehmer.

Die Blutproben wurden am RKI mit dem BED-CEIA untersucht (gp41-IgG *Capture Immunoassay*). Diese nur für epidemiologische Untersuchungen zugelassene Methode erlaubt die serologische Unterscheidung zwischen kürzlich erfolgten („inzidenten“) und bereits länger bestehenden („prävalenten“) Infektionen mit dem HI-Virus. Die bereits beschriebene Labormethode wurde am RKI mittels konservierter Blutproben von Serokonvertern, deren Infektionszeitpunkte genau bekannt waren, evaluiert und etabliert. Die Ergebnisse bestätigten

Diese Woche

1/2008

HIV/AIDS:

- ▶ Zur Bestimmung der Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland
- ▶ Daten zur Resistenz in der nationalen HIV-Serokonverterstudie des RKI

Meldepflichtige Infektionskrankheiten:

- ▶ Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen Oktober 2007 (Stand: 1. Januar 2008)
- ▶ Aktuelle Statistik 50. Woche 2007 (Stand: 2. Januar 2008)

ARE/Influenza, aviäre Influenza:

Zur aktuellen Situation



die bereits in der Literatur beschriebenen Werte für die Spezifität und Sensitivität der Methode, die für den BED-CEIA bei 86 % bzw. 80 % liegen (bei einem Zeitfenster von 140 Tagen). Über positive und negative prädiktive Werte des BED-CEIA können die berechneten Anteile frischer bzw. länger bestehender Infektionen adjustiert werden, um Fehlbestimmungen durch falsch positive bzw. falsch negative Ergebnisse im Untersuchungskollektiv auszugleichen.

Ergebnisse

Operationale Ergebnisse: Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum vom 1.11.2005 bis zum 28.2.2007 in Berlin 132 Patienten rekrutiert. Das sind 26 % der im gleichen Zeitraum in Berlin neu gemeldeten HIV-Diagnosen. 119 Personen darunter sind Männer, die Sex mit Männern haben (MSM; 90 %), was zu einer Verzerrung in der Stichprobe führt (in Berlin waren 70 % der HIV-Erstmeldungen MSM). Signifikant niedriger als von den Meldedaten her erwartet war der Anteil rekrutierter Frauen, heterosexueller Männer und von Menschen aus Hochprävalenzländern (HPL). Daher ist im Rahmen der Pilotstudie nur für die Untergruppe der MSM eine aussagekräftige Analyse möglich. Aufgrund der vorgegebenen Auswahlkriterien mussten retrospektiv Patienten von der Stichprobe ausgeschlossen werden. Außerdem können für bestimmte Analysen nur Teile der Stichprobe genutzt werden. Dies wird als Flussdiagramm in Abbildung 1 gezeigt.

Epidemiologische Ergebnisse: Als Übertragungsweg der HIV-Infektion in der Studienpopulation überwog bei weitem die **sexuelle Übertragung** (97 %; n=132). Darunter waren 119 Personen MSM, sieben Personen gaben eine heterosexuelle Übertragung an und zwei Personen stammten aus HPL. 98 % der Infektionen erfolgten in Deutschland, 80 % der Studienteilnehmer machten spezifische Angaben zum Infektionsweg, 35 % war der vermutete übertragende Partner konkret erinnerlich und 6 % gaben an, sich bei einem Kontakt mit einem bekannt HIV-positiven Sexualpartner infiziert zu haben.

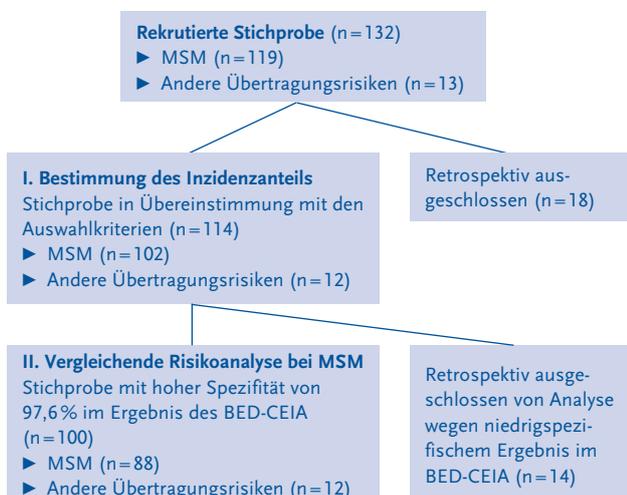


Abb. 1: Pilotstudie zur Bestimmung der Inzidenz von HIV-Infektionen (RKI 2007): Stichprobenzusammensetzung unter Berücksichtigung der Auswahlkriterien und zu analytischen Zwecken

Für 37 % der Fälle wurde eine akute HIV-Serokonversionssymptomatik angegeben, die sich bei Überprüfung der angegebenen Symptome jedoch nur für 30 % bestätigen ließ. Bei 7 % handelte es sich dagegen um Symptome, deren Zusammenhang mit einer akuten HIV-Infektion als eher unwahrscheinlich zu beurteilen war. Ein Anteil von 30 % symptomatischen primären HIV-Infektionen entspricht den aus der Literatur bekannten Angaben zum Anteil symptomatischer HIV-Serokonversionen.

Die adjustierten Anteile für frische HIV-Infektionen lagen bei 51 % für die gesamte Untersuchungspopulation und wiesen einen signifikanten Unterschied zwischen MSM mit 54 % (KI[95%]: 64; 45) und Studienteilnehmern mit anderen Übertragungsrisiken mit 16 % (KI[95%]: 36; 0) auf. Aufgrund der geringen Zahl von Personen mit anderen Übertragungsrisiken als MSM wird die weitere Analyse jedoch auf MSM beschränkt. Der Vergleich der Stichprobe der Pilotstudie mit den Daten der HIV-Fallmeldungen ergab für Berlin im gleichen Zeitraum eine gute Übereinstimmung bezüglich der Alterszusammensetzung, so dass zumindest diesbezüglich von einer weitgehenden Repräsentativität der Stichprobe für MSM ausgegangen werden kann.

Das **Wissen** zum aktuellen Stand der HIV-Epidemie in Deutschland war unter den MSM dieser Studie sehr gut. Annähernd 90 % wussten, dass HIV-Infektionen in den letzten Jahren zugenommen haben, 60 % konnten die Zahl der jährlich neu diagnostizierten und 45 % die Gesamtzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Personen innerhalb vorgegebener Rahmen richtig beurteilen. Auch das Wissen zur hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) war sehr gut: 97 % wussten, dass durch HAART keine Heilung, aber ein deutliche Lebensverlängerung möglich ist. Von einer Übertragbarkeit des HI-Virus auch unter einer HAART gehen 82 % aus.

Frische HIV-Infektionen überwogen bei MSM in Berlin signifikant ($p=0,01$) mit 67 % bei den 20- bis 29-jährigen Teilnehmern ($n=29$) im Vergleich zu 12 % bei den über 44-Jährigen ($n=18$). Über 50 % gaben an, bereits einen negativen HIV-Test vor der jetzigen Diagnose durchgeführt zu haben. 13 % hatten vorher 2 bis 4 und 7 % über 4 Tests durchgeführt. 18 % hatten sich noch nie einem Test unterzogen. Wie zu erwarten, fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Anzahl früher durchgeführter HIV-Tests und der Frische der HIV-Infektion ($p=0,023$). Die wichtigste Rolle bei der Durchführung früherer HIV-Tests spielen Hausärzte (42 %) und Gesundheitsämter bzw. andere Beratungsstellen (23 %). Lediglich 7 % haben HIV-Tests bei Fachärzten oder HIV-Schwerpunktpraxen durchführen lassen.

Der Mittelwert der Anzahl der Tage seit dem letzten negativen Test bis zum Datum der Diagnosestellung lag bei 980 Tagen (2,7 Jahre), vom selbst eingeschätzten Beginn des Infektionsrisikos an bei 559 Tagen (1,5 Jahre) und vom Zeitpunkt des Auftretens einer akuten Serokonversionssymptomatik bei ca. 3 Monaten. Tatsächlich ist der Zusammenhang zwischen dem Nachweis einer frischen (rezenten) Infektion und der Selbsteinschätzung des vermuteten Infektionszeitpunkts innerhalb des Zeitfensters

im BED-CEIA von 140 Tagen hochsignifikant ($p < 0,001$). Abbildung 2 stellt diesen Zusammenhang deskriptiv dar.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass ein großer Teil der Patienten mit frischer HIV-Diagnose den Zeitraum unter Risiko, in dem die Infektion erfolgte, sehr gut einschätzen kann. Es kann aber auch gefolgert werden, dass zumindest ein Teil der Personen mit stark ausgeprägtem Bewusstsein über eingegangene Risiken auch eine frühe Diagnosestellung anstrebt. Aus dem hochsignifikanten Zusammenhang zwischen akuter Serokonversionssymptomatik und dem Nachweis einer frischen HIV-Infektion kann gefolgert werden, dass das Auftreten einer akuten klinischen Symptomatik im Rahmen der Serokonversion eine frühe Diagnose begünstigt.

Die Bedeutung dieses Zusammenhangs zwischen Symptomatik und Diagnose besteht darin, dass lediglich bei etwa einem Drittel der HIV-Infektionen die Serokonversion von einer entsprechenden akuten klinischen Symptomatik begleitet wird, in der Mehrzahl der Fälle jedoch keine auffälligen Symptome auftreten. Frühere Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein überproportional hoher Anteil aller HIV-Übertragungen während der überwiegend asymptomatischen Akutphase der HIV-Infektion erfolgt. Dieser Anteil hängt wiederum von weiteren Faktoren ab – wie gleichzeitig vorhandenen anderen sexuell übertragbaren Infektionen (STI) und/oder angewandten sexuellen Praktiken und ergriffenen Präventionsmaßnahmen – und wird in der Literatur zwischen 10 bis 40% angegeben. In diesem Zusammenhang ist außerdem erwähnenswert, dass in dieser Studie die Patienten mit frischer HIV-Infektion deutlich höhere Viruslasten (VL) im Vergleich zu Patienten mit prävalenter Infektion hatten ($p = 0,005$), während sich für die CD4-Zellzahlen kein signifikanter Zusammenhang ergab. Die erhöhte VL im Zeitraum der frühen Infektion wird als ein wesentlicher Faktor für die höhere Übertragbarkeit zu diesem Zeitpunkt angesehen.

Die während des Zeitraums des vermutlichen Infektionsereignisses am häufigsten angegebene sexuelle Beziehungsform für MSM mit frischer HIV-Infektion waren anonyme sexuelle Kontakte (46%), gefolgt von sexuellem Kontakt mit dem festen Partner (17%) oder mit einem Bekannten (15%). 7% gaben sexuelle Kontakte im Rahmen einer neuen Beziehung an.

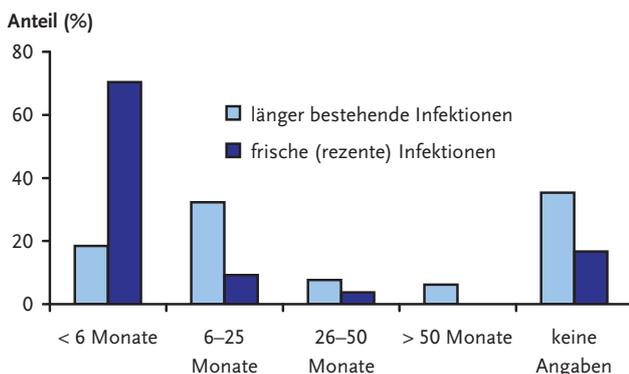


Abb. 2: Pilotstudie zur Bestimmung der Inzidenz von HIV-Infektionen (RKI 2007): Anteil frischer und länger bestehender HIV-Infektionen in Abhängigkeit vom selbst eingeschätzten Zeitraum für das bestehende Infektionsrisiko

Bei der Korrelation von Daten zu Wissen, Einstellungen und Verhalten (KAB-Daten, engl. Knowledge, Attitudes and Behaviour) mit den Ergebnissen der Testung zur Dauer der bestehenden HIV-Infektion ergaben sich folgende deskriptive Ergebnisse: **Ungeschützter sexueller Verkehr in den vergangenen 6 Monaten** vor Diagnosestellung wurde von über 90% der MSM mit kürzlich erfolgter HIV-Infektion angegeben. Am häufigsten war dabei oraler Verkehr mit 80%, aber über 60% gaben auch ungeschützten analen Verkehr an (Übersicht in Abb. 3, S. 4). Ob tatsächlich cirka ein Drittel der Übertragungen auf andere Praktiken als ungeschützten Analverkehr zurückgeführt werden müssen, bleibt aber offen, da eine gründliche Abklärung aller möglichen Übertragungsrisiken durch den eingesetzten Fragebogen nicht erfolgen konnte.

Über 19% der frisch Infizierten gaben an, ungeschützten sexuellen Verkehr mit einem Partner gehabt zu haben, von dem sie wussten, dass er HIV-positiv war (16% gaben in diesem Zusammenhang ungeschützten analen Verkehr an, 11% ungeschützten rezeptiven Analverkehr). Außerhalb einer Beziehung gaben 50% an, immer ein Kondom zu benutzen. Nur 43% benutzten konsequent ein Kondom zu Beginn einer neuen Beziehung.

Fast 90% gaben an, immer Kondome zur Verfügung zu haben. Die am häufigsten angegebenen Gründe für die Nichtbenutzung von Kondomen beim sexuellen Verkehr hatten mit der subjektiven Risikoeinschätzung zu tun (50%). Nur 6% gaben Alkohol- und/oder Drogengebrauch als mögliche Einflussfaktoren an, 17% Probleme bei oder mit der Nutzung von Kondomen (z. B. Erektionsprobleme) und ein gleich großer Anteil hatte die Entscheidung über die Benutzung eines Kondoms an ihre Partner delegiert. Die im Kontext subjektiver Risikoeinschätzung aus einer vorgegebenen Liste am häufigsten ausgewählten Gründe waren im Einzelnen:

- ▶ „Ich glaubte, dass für mich kein Ansteckungsrisiko bestand.“
- ▶ „Ich hoffte, es würde schon nichts passieren.“
- ▶ „Ich ging davon aus, dass mein Partner nicht mit HIV infiziert sein kann.“
- ▶ „Ich dachte nicht, dass bei dem, was wir machten, ein Übertragungsrisiko bestand.“

Das Wissen um die Verfügbarkeit von HAART scheint wenig Einfluss auf das individuelle Präventions- bzw. Risikoverhalten zu haben. Über 70% stimmten nicht zu, dass wegen des Vorhandenseins von HAART eine HIV-Infektion weniger schlimm sei, über 80% fühlen sich wegen HAART nicht besser geschützt vor einer Ansteckung durch HIV.

57% informierten sich gelegentlich, 13% regelmäßig über HIV/AIDS. Die am häufigsten genannten Informationsquellen waren persönliche Gespräche (78%), Internet (76%) und Fernsehen (70%). Lediglich 35% gaben Beratung in Gesundheitsämtern oder Kliniken an.

Es bestand bei MSM aus Berlin ein recht gutes Wissen über allgemeine Infektionsrisiken für HIV. Das Risiko durch Nadelaustausch wurde von nahezu 100% als hoch, das Risiko durch Toilettenbenutzung von über 80% als niedrig und

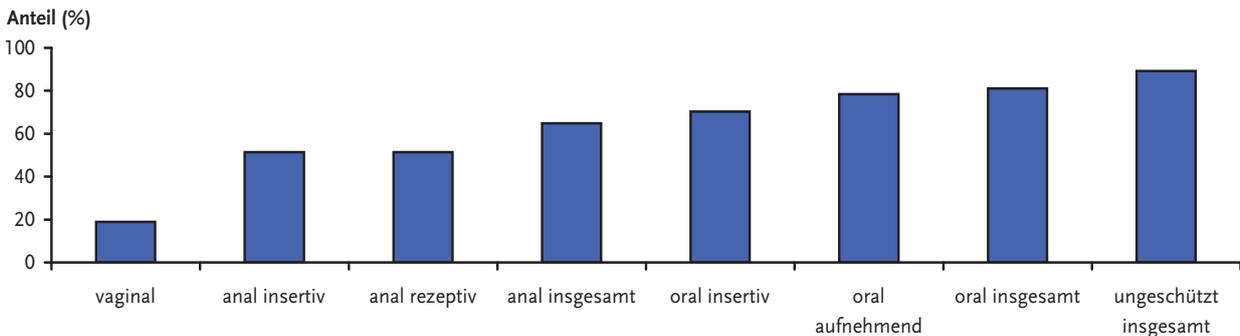


Abb. 3: Pilotstudie zur Bestimmung der Inzidenz von HIV-Infektionen (RKI 2007): Häufigkeit verschiedener Formen ungeschützten sexuellen Verkehrs in den zurückliegenden 6 Monaten vor Diagnosestellung bei frisch mit dem HI-Virus infizierten MSM

das Alltagsleben von fast 90 % als ohne Risiko beurteilt. Es bestanden differenzierte Einschätzungen zum sexuellen Übertragungsrisiko, wobei 100 % das Risiko durch aufnehmenden analen Verkehr mit Ejakulation und 75 % durch oralen aufnehmenden Verkehr mit Ejakulation als hoch einschätzten. Aber lediglich knapp 60 % schätzten eindringenden Analverkehr bei einem HIV-positiven Partner und 55 % aufnehmenden analen Sex ohne Ejakulation als hohes Risiko ein. Jeweils knapp 40 % beurteilten das Risiko für aufnehmenden oralen Sex ohne Ejakulation oder das Risiko von Sex mit einem HIV-positiven Partner unabhängig von der praktizierten Form als niedrig.

Es ergeben sich bei MSM mit neu diagnostizierter frischer HIV-Infektion somit Hinweise für unsichere Einschätzungen der Übertragungsrisiken in Bezug auf bestimmte sexuelle Praktiken. Vermutungen über den HIV-Status des Partners, die Hoffnung, sich nicht anzustecken und/oder ungesicherte Risikoeinschätzungen in Bezug auf die gewählten Praktiken bestimmten das individuelle Präventionsverhalten zum Zeitpunkt der erfolgten HIV-Infektion. Die Benutzung von Kondomen erscheint nicht genügend konsequent und nicht immer den eingegangenen Risiken angepasst.

Schlussfolgerungen

Alle gesetzten Ziele konnten im Rahmen der Pilotstudie erreicht bzw. umgesetzt werden. Die gewonnenen Daten und Ergebnisse legen die Durchführung einer bundesweiten Folgestudie im Rahmen der nationalen HIV-Surveillance nahe. Die Bedeutung für die Prävention liegt dabei in den folgenden Bereichen:

- ▶ Verknüpfung epidemiologischer und sozialwissenschaftlicher Daten (KAB- oder „second Generation“ Surveillance)
- ▶ Datenerhebung bei aktuell infizierten bzw. exponierten Personengruppen
- ▶ Zeitnah zum Infektionszeitpunkt erfasste Risiken bzw. Risikoverhalten (jedoch zukünftig HIV-negative Kontrollgruppe erforderlich)
- ▶ Infektiosität während der primären HIV-Infektion deutlich erhöht
- ▶ Identifizierung von Bevölkerungsgruppen mit verzögertem Zugang oder verzögerter Ansprache von Diagnostik

Das BMG unterstützt nach Beurteilung der Ergebnisse der Pilotstudie jetzt eine **dreijährige bundesweite Folgestudie**, die vom RKI durchgeführt werden soll und im November 2007 begonnen hat. In dieser Studie sollen insbesondere die während der Pilotphase gewonnenen operationalen Erfahrungen berücksichtigt und bei der Planung und Durchführung umgesetzt werden.

Für die Untersuchung des Inzidenzanteils bzw. der Inzidenz selbst ergibt sich die Notwendigkeit, die Blutproben nicht über klinische Zentren zu gewinnen, sondern über die Laboratorien, in denen die HIV-Diagnostik durchgeführt wird. Dadurch wird der in der Pilotphase beobachtete Selektionsbias der Stichprobe vermindert. In einem zweiten Studienarm werden demographische, klinische, anamnestiche und KAB-Daten gewonnen, wobei dazu mit klinischen Behandlern in sechs Sentinel-Gebieten in Deutschland kooperiert werden soll. Die vom BMG geförderte Studie wird bis 2010 zwei Untersuchungsrounden durchführen.

Ausgewählte Literaturhinweise

1. Barin F, Meyer L, Lancar R, et al.: Development and Validation of an Immunoassay for Identification of Recent Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infections and its Use on Dried Serum Spots. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4441–4447
2. Centers for Disease Control and Prevention: HIV Incidence Surveillance: Estimating National and Local HIV Incidence Using a Population-based Serological Method to Detect Recent HIV-1 Infection. CDC, Division of HIV/AIDS Prevention, HIV Incidence and Case Surveillance Branch. Atlanta, USA, March 30, 2005
3. Lot F, Semaille C, Cazerin F, et al.: Preliminary results from the new HIV surveillance system in France. *Euro Surveill* 2004; 9: 34–37
4. McDougal JS, Parekh BS, Peterson ML, et al.: Comparison of HIV Type 1 Incidence Observed during Longitudinal Follow-Up with incidence Estimated by Cross-Sectional Analysis Using the BED Capture Enzyme Immunoassay. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22: 945–952
5. Parekh BS, Kennedy MS, Dobbs T, et al.: Quantitative detection of increasing HIV type 1 antibodies after seroconversion: a simple assay for detecting recent HIV infection and estimating incidence. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 295–307
6. Puchhammer-Stockl E, SchmieB B, Rieger A, et al.: Low proportion of recent human immunodeficiency virus (HIV) infections among newly diagnosed cases of HIV infection as shown by the presence of HIV-specific antibodies of low avidity. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 497–498
8. Semaille C, Barin F, Cazerin F, et al.: Monitoring the Dynamics of the HIV Epidemic Using Assays for recent Infection and serotyping among New HIV Diagnoses: Experience after 2 Years in France. *J Inf Dis* 2007; 196: 377–383
9. Suligoi B, Massi M, Galli C, et al.: Identifying recent HIV infections using the avidity index and an automated enzyme immunoassay. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 424–428

Bericht aus der Abteilung für Infektionsepidemiologie des RKI, FG 34, federführend erarbeitet von Dr. Jörg Bätzing-Feigenbaum, der auch als **Ansprechpartner** zur Verfügung steht (E-Mail: Baetzing-Feigenbaum@rki.de).

Daten zur Resistenz in der nationalen HIV-Serokonverterstudie des RKI

Resistenzentwicklung bei Integraseinhibitoren und CCR5-Antagonisten

Antiretrovirale Therapie und Resistenzentwicklung: Immer mehr HIV-positive Menschen in den westlichen Industrienationen erhalten eine antiretrovirale Therapie. Resistente HIV-Populationen entstehen, wenn unter einer Therapie zu geringe Medikamentenspiegel vorhanden sind, wodurch diese Viren mit Resistenzmutationen selektiert werden. Eine weitere Verbreitungsmöglichkeit ist die Übertragung resistenter HIV durch infizierte Patienten, entweder als Übertragung primär resistenter HIV von (frisch) infizierten Patienten, die selbst mit resistenten Viren infiziert wurden, oder als Übertragung von sekundär unter Therapie resistent gewordenem HIV. Die Wirksamkeit einer Therapie wird dadurch erheblich eingeschränkt. Weltweit variiert die Prävalenz übertragener resistenter HIV-Stämme von Kohorte zu Kohorte aufgrund unterschiedlicher Studienpopulation, Studiendesign, geografischer Besonderheiten und labormedizinischer Nachweisverfahren. In Deutschland liegt sie derzeit bei 14%. Für Patienten, die gegen die bisherigen Medikamente resistente HIV-Populationen entwickelt haben, werden durch die Zulassung von Maraviroc und Raltegravir neue Therapieoptionen möglich.

Studienpopulation, Studiendesign, Studienärzte

Die nationale HIV-Serokonverterstudie wird seit 1997 am Robert Koch-Institut durchgeführt und betreut. Sie untersucht Daten zur Transmission und Ausbreitung resistenter HIV bei therapienaiven Serokonvertern in Deutschland. Datenerfassung, genotypische Resistenzanalyse, Fitnessbewertungen und Untersuchungen zur Persistenz von Viren mit Resistenzmutationen sowie die epidemiologische Auswertung der Verlaufsdaten werden gemeinsam von dem Fachgebiet HIV/AIDS und andere sexuell und durch Blut übertragbare Erkrankungen (FG34) und der Projektgruppe HIV-Variabilität und Molekulare Epidemiologie (PII) des RKI durchgeführt. Bei den Patienten handelt es sich um HIV-positive, zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie therapienaive Patienten, deren Infektionszeitpunkt bekannt oder eingrenzbar ist. Eingeschlossen werden **dokumentierte Serokonverter**, das sind Patienten, die einen letzten negativen und einen ersten positiven HIV Test mit einem maximalen Zeitabstand von 3 Jahren aufweisen, und sog. **akute Serokonverter**, bei denen labordiagnostische Einschlusskriterien (positive Viruslast und/oder positiver ELISA in Verbindung mit unvollständigem Westernblot) zur Bewertung herangezogen werden.¹ Ziel der Studie ist es, Faktoren zu identifizieren, die den Krankheitsverlauf HIV-positiver Patienten beeinflussen. Dementsprechend müssen die Konsequenzen einer Infektion mit resistentem HIV für den klinischen Verlauf und das Ansprechen der Therapie bewertet werden. Resistente Viren, die in der infizierten Population persistieren, können zur weiteren Ausbreitung resistenter HIV beitragen.^{2,3}

Die Studienpatienten werden von 67 HIV-Tageskliniken, niedergelassenen Schwerpunktpraxen und Gesundheitsämtern in ganz Deutschland rekrutiert. Die Studienpopulation umfasste bis Ende 2006 insgesamt 1.344 HIV-positive Patienten mit einem bekannten Infektionszeitpunkt. Mit 91% war der größte Teil der Patienten männlich (1.277/1.344). 80% (1.078/1.344) der Teilnehmer zählten zu der Risikogruppe der Männer, die Sex mit Männern haben (MSM). Im Studienkollektiv befinden sich 11% (143/1.344) heterosexuelle Patienten und 6% (74/1.344) Drogengebraucher. Von 1997 bis 2005 wurde bei 885 therapienaiven Serokonverterpatienten eine genotypische Resistenzanalyse durchgeführt. Dabei handelte es sich fast ausschließlich um Männer (832), deren Alter im Durchschnitt bei 31 Jahren lag. Entsprechend den Einschlusskriterien befinden sich unter den Patienten 329 akute Serokonverter und 556 dokumentierte Serokonverter. Die Mehrheit der Patienten zählt in dieser Kohorte zur Risikogruppe der MSM (765/885). Die meisten Patienten leben in Berlin (61%). 117 Patienten aus der Studienpopulation wiesen primär resistente Viren auf.

Bewertet man die Daten zur Transmission resistenter HIV anhand der **Mutationsliste der International AIDS Society (IAS)**,⁴ erfolgen derzeit in Deutschland 14% der frischen Infektionen mit resistenten HIV. Analysiert man die Ergebnisse nach der **Mutationsliste von Shafer et al.**⁵, die eine aktuelle Bewertung der Bedeutung von Resistenzmutationen bei therapienaiven Patienten darstellt, zeigt sich seit 2001 erstmals ein Rückgang in der Übertragung resistenter HIV in Deutschland ($p=0,05$). Nach Shafer beläuft sich die Übertragung primär resistenter HIV in Deutschland auf 10%. Die unterschiedlichen Aussagen basieren auf der unterschiedlichen Bewertung einzelner Resistenzmutationen in Reverse Transkriptase und Protease von HIV. Die rückläufige Entwicklung ist jedoch übereinstimmend mit anderen westeuropäischen Kohorten, die ebenfalls einen Rückgang in der Übertragung resistenter HIV-Stämme beobachten (Vereinigtes Königreich: 7,1%; Schweiz: 7,7%, Portugal: 8,4%). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass sehr viele in Berlin lebende Patienten an dieser Studie teilnehmen und die Ergebnisse nicht auf ganz Deutschland übertragen werden können.

Ergebnisse der genotypischen Resistenzanalyse

Epidemiologie

Betrachtet man das Risiko, sich mit einem resistenten Virus zu infizieren, besteht insbesondere für Patienten über 40 Jahre ein signifikant höheres Risiko als für jüngere Patienten ($p=0,03$; OR 1,58; KI 1,05–2,38). Andere Risikofaktoren wie die Zugehörigkeit zu MSM, Patienten aus Hochprävalenzländern oder bestimmte regionale Zuordnungen spielen dabei keine signifikante Rolle. Innerhalb Berlins ist das Risiko einer Infektion mit resistenten HIV-Stämmen höher als in anderen Großstädten oder in ländlich geprägten Regionen.

Resistenzklassen, resistenzassoziierte Mutationen, Trends

Innerhalb der Studienpopulation sind hauptsächlich Viren mit Resistenzmutationen gegen Nukleosidale Reverse Transkriptaseinhibitoren (NRTI) anzutreffen (7,9%), gefolgt von 2,4% Proteaseinhibitor-(PI)-Resistenzmutationen und 2,2% Nichtnukleosidale Reverse Transkriptaseinhibitor-Resistenzmutationen (NNRTI). Multiresistente Viren wurden bei drei Patienten in den Jahren 2002 und 2003 nachgewiesen. Betrachtet man die einzelnen Mutationen näher, fällt auf, dass bei 88% aller resistenten Viren (103/117) eine Resistenz gegen eine einzige Medikamentenklasse vorliegt. Dabei handelte es sich in 54% der Fälle um Viren, bei denen nur eine einzige Resistenzmutation, sog. „singletons“ in der Reversen Transkriptase (RT) oder der Protease von HIV vorlag. Resistenzen gegen NRTI werden meist durch mehrere Mutationen an unterschiedlichen Positionen der RT hervorgerufen. Die Resistenzmutationen gegen Thymidin-Analoga (TAMs) zeigen über den Beobachtungszeitraum hinweg eine signifikante Abnahme ($p=0,01$). Dies ist v. a. für Medikamente wie Zidovudin (damit auch Combivir) und Stavudin von Relevanz.

Im Gegensatz dazu ist keinerlei Rückgang bei den Viren mit sog. revertanten Aminosäureaustauschen in der RT (Pos. 215) zu verzeichnen. Bei den 827 bis 2005 untersuchten Patienten finden sich bei 3,6% revertante Mutationen. Es handelt sich hierbei um die Reversion einer ursprünglich resistenzassoziierten Mutation (T215Y/F) in der RT. Diese Mutation entsteht bei der Therapie mit sog. Thymidin-Analoga wie Zidovudin. Wird die Therapie geändert, werden die resistenzvermittelnden Aminosäuren Tyrosin (T) und Phenylalanin (F) durch revertante Aminosäuren ersetzt. Das Virus ist dann nicht mehr resistent gegen Thymidin-Analoga. Das revertante Virus hat im Vergleich zum sensitiven Wildtypvirus jedoch eine geringere genetische Barriere zur erneuten Resistenzentwicklung (weniger Mutationsereignisse erforderlich). Dies bedeutet, dass im Falle eines Therapiebeginnes mit erneutem Medikamentenwechsel zu Thymidin-Analoga die Revertanten viel schneller wieder in die resistente Form T215Y zurückmutieren, wodurch die Wirksamkeit der Thymidin-Analoga eingeschränkt wird.

Neue antiretrovirale Medikamente

Integraseinhibitoren

Seit September 2007 ist der Integraseinhibitor **Raltegravir** (Handelsname Isentress) von der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA für die Behandlung HIV-positiver Patienten in den USA freigegeben. Mit einer Zulassung durch die Europäische Arzneimittelbehörde EMA wird in den nächsten Wochen gerechnet. Zielgruppe sind ausschließlich jene Patienten, die bereits resistente HIV-Populationen gegenüber anderen Medikamenten aufweisen und weitgehend atherapiert sind. Neben Reverser Transkriptase und HIV-Protease ist die HIV-Integrase ein drittes Enzym, das HIV für seine Replikation benötigt. Mit Hilfe dieses Enzyms wird die Erbinformation von HIV in das humane Genom eingebaut. Die Ergebnisse der klinischen Zulassungsstudien für Raltegravir, BENCHMARK 1 und 2, waren sehr vielversprechend. Alle drei Dosierungen des Medikamentes riefen in der Studiengruppe bereits innerhalb von 2 Wochen einen Rückgang der Viruslast um zwei log₁₀-Stufen hervor. Bei 65% der Patienten lag die Viruslast 24 Wochen nach Therapiebeginn unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Zusätzlich zu Raltegravir sollten die Patienten eine optimale Hintergrundbehandlung erhalten. Das ist überaus wichtig, da HIV sonst sehr schnell Resistenzen gegen Raltegravir entwickeln kann.

CCR5-Antagonisten

HIV-positive Patienten, die homozygot eine Deletion von 32 Basenpaaren innerhalb des CCR5 Rezeptor-Gens auf CD4-positiven Zellen aufweisen, sind weitgehend immun gegen HIV. Diese Beobachtung führte zu der Entwicklung von Hemmstoffen, die gezielt diese Bindungsstelle besetzen, den sog. CCR5-Antagonisten. HIV benötigt für seinen Eintritt in die CD4-Helferzelle neben der Bindung an den CD4-Rezeptor eine zusätzliche Bindung an einen Chemokinrezeptor. Die beiden hauptsächlich verwendeten Rezeptoren tragen die Bezeichnung CCR5 und CXCR4. Früh in der In-

fektion werden in der Regel **CCR5-trope Viren** beobachtet. **CXCR4-trope Viren** sind meist erst in späteren Krankheitsstadien anzutreffen und werden mit einer schnelleren Krankheitsprogression assoziiert. Es gibt aber auch **dualtrope HIV**, die sowohl den CCR5-Rezeptor als auch den CXCR4-Rezeptor benutzen. In Deutschland besteht seit dem 15. Oktober 2007 eine Zulassung für den CCR5-Antagonisten **Maraviroc** (Handelsname Celsentri). Dieses Medikament ist auf Grund der nur für diese Population vorliegenden positiven Studienergebnisse bislang nur bei vorbehandelten Patienten indiziert, die ausschließlich CCR5-trope Viren aufweisen. Maraviroc hindert diese Viren am Eintritt in die Wirtszelle. Liegen gleichzeitig CXCR4-trope Viruspopulationen vor, können sich diese durch den Selektionsdruck vermehren. Es kommt dann zu einem virologischen Versagen unter Maraviroc. Deshalb ist es notwendig, vor Verabreichung des Medikaments den Korezeptorgebrauch der Viren phänotypisch zu bestimmen. Dies erfolgt mittels eines Korezeptor-Tropismus-Tests, der bislang nur von einer Firma und in Speziallaboratorien angeboten wird. Der Preis in den USA beträgt für diesen Test bis zu 1.200 US-Dollar. Auf Anfrage kann diese Untersuchung in Deutschland bei neun verschiedenen HIV-Diagnostiklaboratorien durchgeführt werden. Liegen CXCR4-trope Viren in der Minderheit vor, kann es geschehen, dass diese durch den Test nicht entdeckt werden, aber unter anschließender Therapie einen Selektionsvorteil gegenüber den CCR5-tropen Viren erlangen. Eine Therapie mit Maraviroc erfordert deshalb ein Monitoring des vorherrschenden Korezeptorgebrauchs von HIV. Neben dem Phänotyp-Test gibt es Ansätze, die wesentlich kostengünstigere genotypische Vorhersage zu etablieren.⁶ Mehrere Web-basierte Bioinformatik-Tools stehen bereits zur Verfügung, mit denen anhand von Sequenzen der hypervariablen immundominanten V3-Schleife des gp120-Hüllproteins von HIV eine Vorhersage des Korezeptor-Gebrauchs zu treffen ist.

- ▶ <http://ubik.microbiol.washington.edu/computing/pssm>
- ▶ <http://genomiac2.ucsd.edu:8080/wetcat/v3.html>
- ▶ <http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de/index.php>

Letzteres ist das Geno2PhenoCoreceptor Tool. Es wurde durch die Kooperation des Instituts für Virologie der Universität zu Köln und des MPI Saarbrücken für Informatik entwickelt.

Resistenzen gegen neue Medikamente

Integraseinhibitoren – Raltegravir

Bislang scheint es zwei unterschiedliche Möglichkeiten resistenzassoziiierter Mutationen zu geben, die ein virologisches Versagen unter Raltegravir hervorrufen können. In den meisten Fällen wurde ein Aminosäureaustausch an Position 148 (Q148H/K/R) oder an Position 155 (N155H) der Integrase beobachtet. Veränderungen an diesen Positionen scheinen Hauptmutationen zu sein, so dass diese wahrscheinlich alleine ausreichend sind, eine Resistenz gegen Raltegravir hervorzurufen. Darüber hinaus können diese Hauptmutationen auch in Kombination mit einer zusätzlichen Nebenmutation auftreten. Die Kombination Q148H und G140S scheint die Wirksamkeit von Raltegravir am

stärksten zu beeinträchtigen. Liegt die Hauptmutation N155H in Kombination mit L74M, E92Q oder T97A vor, wird die Wirkung von Raltegravir in den meisten Fällen ebenfalls vermindert.⁷

CCR5-Antagonisten – Maraviroc

In den klinischen Zulassungsstudien MOTIVATE 1 und 2 zeigten 7,6% aller teilnehmenden Patienten 4 bis 6 Wochen zwischen Screening und Ausgangsvisite einen Tropismuswechsel von CCR5-tropen Viren hin zu CXCR4- oder dualtropen Viruspopulationen. Patienten, die im Falle eines virologischen Versagens unter Maraviroc immer noch ausschließlich CCR5-gebrauchende Viren aufwiesen, sind ebenfalls beschrieben.

Das Hüllprotein gp120 von HIV ist verantwortlich für den Eintritt des Virus in die Wirtszelle. Dieses Protein besteht aus variablen Regionen (V1–V5) und konstanten Abschnitten (C1–C5). Hauptangriffsziel der körpereigenen Abwehr ist die V3-Schleife auf dem Hüllprotein von HIV. Das Virus hat jedoch diffizile Strategien entwickelt, um einem Angriff des Immunsystems ausweichen zu können. So ist es in der Lage, durch die Bildung eines Schutzschildes aus Carbohydrat antigene Epitope auf seiner Oberfläche zu verstecken.⁸ Die hypervariable V3-Sequenz scheint für die Entstehung von Resistenzen gegen Korezeptor-Antagonisten ausschlaggebend zu sein. Ihre Konfiguration ist entscheidend dafür, ob der CCR5-, der CXCR4- oder beide Rezeptoren gleichzeitig für den Eintritt benutzt werden. Der genaue Mechanismus der Steuerung des Korezeptorgebrauchs durch die V3-Schleife ist noch nicht klar. Jedoch scheinen bestimmte Sequenzabfolgen sowie alkalische Aminosäuren an Position 11 und 25 der Schleife dafür verantwortlich zu

sein (11/25-Regel). Ebenso beeinflusst die Länge der V3-Schleife maßgeblich die Bindung von HIV an den Korezeptor.

Literatur

1. Poggensee G, Kücherer C, Werning J, Somogyi S, Bieniek B, Dupke S, Jessen H, Hamouda O, for the HIV-1 Seroconverter Study Group: Impact of transmission of drug-resistant HIV on the course of infection and the treatment success. Data from the German HIV-1 Seroconverter Study. *HIV Medicine* 2007; 8 (8): 511–519
2. Morozov VA, Morozov AV, Schurmann D, Jessen H, Kuecherer C: Transmembrane protein polymorphisms and resistance to T-20 (Enfuvirtide, Fuzeon((R))) in HIV-1 infected therapy-naive seroconverters and AIDS patients under HAART-T-20 therapy. *Virus Genes* 2007; 35(2): 167–174. Epub 2007 Apr 18
3. Neifer S, Somogyi S, Schlote F, Berg T, Poggensee G, Kuecherer C: Persistence of a sexually transmitted highly resistant HIV-1: pol quaspecies evolution over 33 months in the absence of treatment. *AIDS* 2006; 20 (17): 2231–2233
4. Johnson VA, Brunn-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, Telenti A and Richman DD: Update of the Drug Resistance mutations in HIV-1: 2005. *Topics in HIV Medicine* 2005; 13: 51–57
5. Shafer RW, Rhee SY, Pillay D, Miller V, Sandstrom P, Schapiro JM, Kuritzkes DR, Bennett D: Protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance. *AIDS* 2007; 21(2): 215–223
6. Sander O, Sing T, Sommer I, Low AJ, Cheung PK, et al.: Structural Descriptors of gp120 V3 Loop for the Prediction of HIV-1 Coreceptor Usage. *PLoS Comput Biol* 2007; 3(3): e58 doi:10.1371/journal.pcbi.0030058
7. Hazuda DJ, Miller MD, Nguyen BY, and Zhao J for the Po05 Study Team: Resistance to the HIV-integrase inhibitor raltegravir: analysis of protocol 005, a Phase II study in patients with triple-class resistant HIV-1 infection. *Antivir Ther* 2007; 12: S10
8. Hu Q, Mahmood N, Shattock R: High-mannose-specific deglycosylation of HIV-1 gp120 induced resistance to cyanovirin-N and the impact on antibody neutralization. *Virology* 2007; 368: 145–154

Bericht aus dem Fachgebiet 34 der Abteilung für Infektionsepidemiologie und der Projektgruppe 11 der Abteilung für Infektionskrankheiten des RKI, federführend erarbeitet von Dr. Osamah Hamouda, Dr. Barbara Bartmeyer und Dr. Claudia Kücherer, die auch als **Ansprechpartner** zur Verfügung stehen (E-Mail: (HamoudaO@rki.de; BartmeyerB@rki.de; KüchererC@rki.de).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten												Berichtsmonat: Oktober 2007 (Datenstand v. 1.1.2008)			
Anonyme Meldungen des Nachweises ausgewählter akuter Infektionen gemäß § 7 (3) IfSG nach Bundesländern															
(Hinweise zu dieser Statistik s. Epid. Bull. 41/01: 311–314)															
Land	Syphilis		HIV-Infektionen			Malaria		Echinokokkose		Toxoplasm., konn.					
	Okt.	Jan.–Okt.	Okt.	Jan.–Okt.	Okt.	Jan.–Okt.	Okt.	Jan.–Okt.	Okt.	Jan.–Okt.	Okt.	Jan.–Okt.			
	2007	2006	2007	2006	2007	2006	2007	2006	2007	2006	2007	2006			
Baden-Württemberg	23	236	240	21	252	240	7	55	72	1	20	22	0	2	2
Bayern	38	355	270	28	317	306	6	70	86	1	18	30	0	1	0
Berlin	32	362	483	44	347	331	2	34	52	0	2	7	0	3	0
Brandenburg	5	38	30	3	25	25	1	5	7	0	1	1	0	2	1
Bremen	1	15	21	3	29	22	0	3	7	0	0	0	0	0	0
Hamburg	11	122	117	19	183	155	8	50	45	1	1	1	0	0	0
Hessen	20	241	236	19	202	161	5	44	39	0	7	6	0	0	2
Mecklenburg-Vorpommern	3	48	36	4	26	27	0	6	1	0	0	0	0	1	0
Niedersachsen	15	181	160	21	138	155	7	32	39	0	6	8	0	0	2
Nordrhein-Westfalen	70	768	713	51	600	572	12	114	93	1	16	23	0	3	1
Rheinland-Pfalz	10	105	97	8	65	54	1	11	14	0	0	1	0	2	0
Saarland	2	30	19	1	22	17	1	7	3	0	2	2	0	1	0
Sachsen	20	138	116	4	62	53	0	6	16	0	0	0	0	0	0
Sachsen-Anhalt	8	50	45	3	37	27	0	3	2	0	0	2	0	0	1
Schleswig-Holstein	8	46	33	3	43	44	0	12	9	0	0	1	0	1	0
Thüringen	2	20	20	2	22	14	1	3	3	0	3	0	0	0	0
Deutschland	268	2.755	2.636	235	2.372	2.203	51	455	488	4	76	104	0	16	9

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

50. Woche 2007 (Datenstand v. 2.1.2008)

Land	Darmkrankheiten														
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darmpathogene E. coli			Salmonellose			Shigellose		
	50.	1.-50.	1.-50.	50.	1.-50.	1.-50.	50.	1.-50.	1.-50.	50.	1.-50.	1.-50.	50.	1.-50.	1.-50.
	2007		2006	2007		2006	2007		2006	2007		2006	2007		2006
Baden-Württemberg	52	7.206	5.523	0	83	137	3	284	355	52	6.016	6.001	1	120	137
Bayern	101	7.517	5.484	2	178	211	15	1.029	1.047	58	7.200	7.898	1	187	168
Berlin	4	2.467	2.180	0	16	19	0	202	100	5	1.512	1.805	1	80	59
Brandenburg	9	2.220	1.871	0	20	26	2	258	313	7	1.879	1.802	0	21	21
Bremen	1	355	313	0	6	4	0	26	33	2	296	245	0	8	20
Hamburg	14	2.004	1.575	0	19	32	1	91	37	7	861	1.009	0	29	28
Hessen	37	3.644	2.734	1	19	19	3	145	141	36	4.425	3.581	0	75	47
Mecklenburg-Vorpommern	28	2.212	1.686	0	12	8	5	242	342	21	1.414	1.409	0	0	6
Niedersachsen	72	5.034	3.855	0	89	167	2	261	297	54	5.085	4.372	0	38	38
Nordrhein-Westfalen	212	15.795	13.079	0	203	271	15	992	1.241	115	10.488	10.353	0	73	58
Rheinland-Pfalz	19	3.512	2.465	0	52	55	3	322	268	31	3.515	3.171	0	43	47
Saarland	15	1.304	891	1	4	11	1	48	46	10	1.099	822	0	6	2
Sachsen	96	5.279	4.219	3	60	78	31	993	984	31	3.208	3.526	0	81	84
Sachsen-Anhalt	29	1.718	1.355	0	9	29	11	620	575	32	2.762	1.904	0	30	26
Schleswig-Holstein	7	2.025	1.762	0	39	60	0	80	75	4	1.431	1.292	0	14	15
Thüringen	36	1.839	1.431	0	11	24	17	566	414	31	2.795	2.112	1	48	44
Deutschland	732	64.131	50.423	7	820	1.151	109	6.159	6.268	496	53.986	51.302	4	853	800

Land	Virushepatitis								
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺			Hepatitis C ⁺		
	50.	1.-50.	1.-50.	50.	1.-50.	1.-50.	50.	1.-50.	1.-50.
	2007		2006	2007		2006	2007		2006
Baden-Württemberg	0	108	124	2	110	115	20	1.138	1.277
Bayern	6	143	145	4	129	134	18	1.440	1.572
Berlin	0	55	121	0	62	70	4	696	866
Brandenburg	0	14	22	0	17	23	0	70	96
Bremen	0	7	15	0	4	3	0	50	25
Hamburg	0	23	54	1	38	44	1	68	70
Hessen	2	74	146	0	77	90	1	338	437
Mecklenburg-Vorpommern	0	10	15	0	12	16	1	54	80
Niedersachsen	4	93	87	2	54	88	2	477	578
Nordrhein-Westfalen	6	235	297	6	226	296	20	989	967
Rheinland-Pfalz	0	35	62	0	91	90	4	337	433
Saarland	1	14	13	0	17	14	0	76	38
Sachsen	2	26	27	1	44	45	5	296	268
Sachsen-Anhalt	0	12	17	0	45	39	8	205	212
Schleswig-Holstein	0	29	34	0	26	35	0	198	261
Thüringen	1	25	18	0	25	47	2	150	157
Deutschland	22	903	1.197	16	977	1.149	86	6.582	7.337

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die in der ausgewiesenen Woche im Gesundheitsamt eingegangen sind und bis zum 3. Tag vor Erscheinen dieser Ausgabe als klinisch-labordiagnostisch bestätigt (für Masern, CJK, HUS, Tuberkulose und Polio zusätzlich auch klinisch bestätigt) und als klinisch-epidemiologisch bestätigt dem RKI übermittelt wurden, **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen,

50. Woche 2007 (Datenstand v. 2.1.2008)

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Darmkrankheiten															Land
Yersiniose			Norovirus-Erkrankung			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose			
50.	1.–50.	1.–50.	50.	1.–50.	1.–50.	50.	1.–50.	1.–50.	50.	1.–50.	1.–50.	50.	1.–50.	1.–50.	
2007		2006	2007		2006	2007		2006	2007		2006	2007		2006	
4	241	236	761	15.018	6.665	55	3.751	4.595	4	558	605	1	101	138	Baden-Württemberg
9	542	580	855	18.376	5.831	93	6.269	7.840	15	610	595	1	110	72	Bayern
0	139	143	316	9.696	3.794	30	2.199	2.143	0	261	302	0	128	95	Berlin
0	170	208	205	10.340	3.438	19	3.877	4.146	0	69	59	0	70	49	Brandenburg
0	24	21	97	1.318	318	5	316	313	0	16	21	0	15	18	Bremen
0	97	86	266	6.180	3.451	11	1.139	1.402	0	120	93	0	20	17	Hamburg
6	254	270	351	10.707	2.760	37	2.507	2.533	2	248	220	0	55	33	Hessen
4	128	157	335	6.593	3.319	82	3.598	3.887	1	101	131	0	77	145	Mecklenburg-Vorpommern
8	517	523	712	13.413	6.282	67	3.866	5.242	1	160	221	3	133	138	Niedersachsen
10	729	820	2.044	38.520	9.790	125	8.341	10.300	7	667	652	2	294	226	Nordrhein-Westfalen
2	251	283	342	9.749	2.799	47	2.969	3.182	1	188	210	0	90	33	Rheinland-Pfalz
1	67	88	103	1.067	173	30	647	613	0	33	33	0	10	2	Saarland
7	685	624	915	15.096	8.223	235	8.865	10.113	10	236	225	4	239	158	Sachsen
1	338	326	350	8.337	3.536	38	3.402	3.984	1	91	86	0	34	36	Sachsen-Anhalt
0	178	173	71	3.861	1.751	6	1.043	1.248	0	65	52	0	4	8	Schleswig-Holstein
4	455	486	546	7.769	5.204	99	3.869	4.574	0	69	71	0	37	25	Thüringen
56	4.815	5.024	8.269	176.040	67.334	979	56.658	66.115	42	3.492	3.576	11	1.417	1.193	Deutschland

Weitere Krankheiten										Land
Meningokokken-Erkr., invasiv			Masern			Tuberkulose				
50.	1.–50.	1.–50.	50.	1.–50.	1.–50.	50.	1.–50.	1.–50.		
2007		2006	2007		2006	2007		2006		
0	51	49	0	19	121	4	575	614	Baden-Württemberg	
1	52	85	6	204	70	9	635	747	Bayern	
0	19	22	0	8	57	1	258	308	Berlin	
0	16	18	0	1	9	0	91	101	Brandenburg	
0	2	7	0	1	2	1	55	63	Bremen	
0	5	10	0	3	15	4	161	186	Hamburg	
0	25	24	0	14	64	7	439	443	Hessen	
1	12	13	0	1	2	0	101	76	Mecklenburg-Vorpommern	
1	32	44	0	32	73	5	378	414	Niedersachsen	
1	94	153	0	251	1.749	19	1.230	1.330	Nordrhein-Westfalen	
2	21	18	0	7	58	3	213	234	Rheinland-Pfalz	
1	5	7	0	0	0	2	82	84	Saarland	
0	25	33	0	1	1	5	160	192	Sachsen	
0	18	22	0	2	6	2	158	154	Sachsen-Anhalt	
1	16	17	0	10	69	1	94	123	Schleswig-Holstein	
0	19	13	0	0	7	2	98	132	Thüringen	
8	412	535	6	554	2.303	65	4.728	5.201	Deutschland	

jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen. – Für das Jahr werden detailliertere statistische Angaben herausgegeben. Ausführliche Erläuterungen zur Entstehung und Interpretation der Daten finden sich im *Epidemiologischen Bulletin* 18/01 vom 4.5.2001.

+ Dargestellt werden Fälle, die vom Gesundheitsamt nicht als chronisch (Hepatitis B) bzw. nicht als bereits erfasst (Hepatitis C) eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 46/05, S. 422). Zusätzlich werden für Hepatitis C auch labordiagnostisch nachgewiesene Fälle bei nicht erfülltem oder unbekanntem klinischen Bild dargestellt (s. *Epid. Bull.* 11/03).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

50. Woche 2007 (Datenstand v. 2.1.2008)

Krankheit	50. Woche 2007	1.–50. Woche 2007	1.–50. Woche 2006	1.–52. Woche 2006
Adenovirus-Erkrankung am Auge	1	361	561	574
Brucellose	0	20	37	37
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	70	89	93
Dengue-Fieber	2	249	166	175
FSME	0	234	543	546
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	43	62	63
Hantavirus-Erkrankung	11	1.646	66	72
Hepatitis D	1	9	20	21
Hepatitis E	0	71	49	51
Influenza	31	18.795	3.783	3.804
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	1	85	114	120
Legionellose	1	484	563	571
Leptospirose	0	160	44	46
Listeriose	3	318	482	509
Ornithose	0	8	25	25
Paratyphus	1	67	72	73
Q-Fieber	0	77	202	204
Trichinellose	0	10	22	22
Tularämie	0	15	0	1
Typhus abdominalis	0	55	72	75

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Neu erfasste Erkrankungen von besonderer Bedeutung

Diphtherie: Bayern, 56 Jahre, weiblich (Rachendiphtherie; 2. Diphtherie-Fall 2007)

Eine 56-jährige Frau aus dem **LK Coburg** erkrankte Anfang Dezember 2007 mit Halsbeschwerden. Wegen zunehmender Dysphagie und Dyspnoe wurde sie am 7.12.2007 stationär in der Uni-Klinik Erlangen aufgenommen. Dort wurde klinisch der Verdacht auf Diphtherie geäußert. Im Rachenabstrich wurde *Corynebacterium ulcerans* kulturell nachgewiesen. Es ist bekannt, dass dieser Erreger ebenso wie *C. diphtheriae* Diphtherietoxin bilden kann. Im Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) konnte dann auch im Isolat das Diphtherietoxin-Gen mit der PCR nachgewiesen werden. Der Impfstatus der Patientin ist unklar. Bei den Kontaktpersonen wurden Rachenabstriche untersucht, diese waren negativ. Da die Familie einen landwirtschaftlichen Betrieb hat und bekannt ist, dass der Erreger häufig über Tierkontakte erworben wird, sollen auch Proben von Haus- und Nutztieren auf dem Hof untersucht werden. Für diesen Beitrag danken wir Dr. Wolfgang Hautmann, der auch **Ansprechpartner** am LGL ist (wolfgang.hautmann@lgl.bayern.de).

Infektionsgeschehen von besonderer Bedeutung

Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza

Deutschland: Die Aktivität der akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) hatte sich in KW 51 im Vergleich zur Vorwoche kaum verändert und lag etwas oberhalb des Hintergrundniveaus. Eine Erhöhung in Woche 52 ist als Meldeartefakt zu bewerten. Der Anstieg in Woche 52 wird regelmäßig zur Jahreswende beobachtet und ist ohne eine bedeutsame Viruszirkulation nicht auf Influenza zurück zu führen und als Meldeartefakt zu werten.

Europa: In den 19 Ländern, die in der 51. KW an EISS gemeldet haben, wurde keine Influenza-Aktivität (in sechs Ländern), sporadische Influenza-Aktivität (in 11 Ländern), in Tschechien lokale Influenza-Aktivität und in Spanien regionale Aktivität festgestellt.

Aviäre Influenza

Bei Vögeln/Geflügel, Deutschland: In Brandenburg wurden zwei weitere Ausbrüche von H5N1-Infektionen bei Geflügel gemeldet, und zwar am 21.12. im Landkreis Potsdam-Mittelmark und am 25.12.2007 im Landkreis Ostprignitz-Ruppin. Es handelt sich jeweils um Kleinbestände von Hühnern. Die entsprechenden Maßnahmen mit Einrichtung von Sperr- und Beobachtungsbezirken erfolgten direkt nach Feststellung der Ausbrüche und Bestätigung durch das Friedrich-Loeffler-Institut (FLI). Weitere aktuelle Informationen unter <http://www.fli.bund.de>.

Bei Vögeln/Geflügel, international: In Polen und Russland sowie in Bangladesch und Myanmar wurde über neue (bzw. in Polen weitere) Ausbrüche von H5N1-Infektionen bei Geflügel berichtet. Weitere Informationen zur Verbreitung von H5N1-Infektionen bei Geflügel und Wildvögeln siehe die Homepage der „World Organisation for Animal Health“: www.oie.int/eng/info.

Quelle: Influenza-Wochenbericht für die Wochen 51 und 52 (15.12.–28.12.2007) aus dem RKI in Zusammenarbeit mit der AGI (<http://influenza.rki.de/agi>), dem NRZ für Influenza am RKI und dem DGK.

Impressum

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030 18.754-0
Fax: 030 18.754-26 28
E-Mail: EpiBull@rki.de

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

Redaktion

► Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)
Tel.: 030 18.754-23 24
E-Mail: Seedatj@rki.de
► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)
E-Mail: MarcusU@rki.de
► Mitarbeit: Dr. sc. med. Wolfgang Kiehl
► Redaktionsassistent: Sylvia Fehrmann
Tel.: 030 18.754-24 55
E-Mail: FehrmannS@rki.de
Fax: 030 18.754-24 59

Vertrieb und Abonentenservice

Plusprint Versand Service Thomas Schönhoff
Bucher Weg 18, 16321 Lindenberg
Abo-Tel.: 030.94 87 81-3

Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die **aktuelle Ausgabe des Epidemiologischen Bulletins** kann über die **Fax-Abruffunktion** unter 030 18.754-22 65 abgerufen werden. Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: www.rki.de > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

Druck

MB Medienhaus Berlin GmbH

Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A-14273