



Epidemiologisches Bulletin

12. September 2011 / Nr. 36

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

XMRV: Neue Erkenntnisse zu potenzieller Assoziation mit humanen Erkrankungen bieten Anlass zur Entwarnung

Nach HIV (Humanes Immundefizienzvirus) und HTLV (Humanes T-Zell-Leukämievirus), die bereits vor etwa 30 Jahren entdeckt wurden, ist im Jahr 2006 ein neues humanes Retrovirus beschrieben worden, das durch seine Sequenzhomologie zu endogenen Mausleukämieviren (MLV) als *xenotropic murine leukemia virus-related virus* (XMRV) bezeichnet wurde.¹ Die nahe Verwandtschaft mit Mausleukämieviren ließ vermuten, dass XMRV aus einer Mausspezies stammt; eine neue Zoonose wurde befürchtet.

Als endogen werden Retroviren bezeichnet, wenn sie im Genom jeder Zelle vorhanden sind und wie reguläre Gene vererbt werden. Dies geschieht als Folge einer Infektion von Zellen der Keimbahn. Im Gegensatz zum Menschen besitzen Mäuse infektiöse endogene Retroviren, deren xenotrope Varianten zwar nicht die eigenen Zellen infizieren können, jedoch Zellen vieler anderer Spezies.

Das neue Virus wurde zunächst in Prostataatomen¹ und im Jahr 2009 im Blut von bis zu 67% der untersuchten Patienten mit chronischem Erschöpfungssyndrom (*Chronic Fatigue Syndrome*, CFS) sowie bei 3,7% der gesunden Blutspender in den USA gefunden.² Das chronische Erschöpfungssyndrom, das auch als Myalgische Enzephalomyelitis bezeichnet wird, ist eine Erkrankung unbekannter Ätiologie, die durch eine extreme geistige und körperliche Erschöpfung charakterisiert ist. Im Zuge weiterer Arbeiten zur Assoziation von XMRV mit Prostatakarzinomen und CFS konnten die ersten Untersuchungsergebnisse von anderen Laboren meist nicht bestätigt werden.

So erschien bereits im Jahr 2009 eine Studie unter Federführung des Robert Koch-Instituts (RKI), in der das Virus mit sensitiven PCR-Methoden (PCR – Polymerase-Kettenreaktion) in Biopsien von fast 600 Prostatakarzinomen aus Deutschland nicht nachweisbar war.³ Es folgten weitere Studien, bei denen XMRV ebenfalls nicht gefunden wurde, aber auch einige wenige Berichte, in denen XMRV in Prostatakarzinomen in unterschiedlicher Häufigkeit (bis zu 25%) diagnostiziert wurde.⁴

Demgegenüber konnten die XMRV-Nachweise im Blut von CFS-Patienten und gesunden Kontrollen in keiner weiteren unabhängigen Studie repliziert werden.⁵ In einer vielbeachteten Arbeit wurden jedoch Sequenzen anderer muriner Leukämieviren gefunden, nicht dagegen XMRV.⁶

Die potenzielle Existenz eines neuen humanen Retrovirus mit Assoziation zu Tumoren und CFS im Blut von Menschen warf dennoch Fragen nach der Sicherheit von Transfusionen, Blutprodukten und Transplantaten auf – insbesondere in den USA. Einige Länder, darunter England, Kanada und die USA, haben als Reaktion auf die potenzielle Bedrohung und als reine Vorsichtsmaßnahme CFS-Patienten als Blutspender ausgeschlossen. In Deutschland beschäftigte sich der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit mehrfach

Diese Woche

36/2011

XMRV

Neue Erkenntnisse zu möglicher Assoziation mit humanen Erkrankungen bieten Anlass zur Entwarnung

Antibiotikaresistenz

Definition von Multiresistenz bei gramnegativen Erregern

Veranstaltungshinweis

10. Göttinger Forum Krankenhaus- und Kommunalhygiene für den Öffentlichen Gesundheitsdienst

Meldepflichtige

Infektionskrankheiten

Aktuelle Statistik

33. Woche 2011

(Datenstand: 7. September 2011)

ARE/Influenza

Zur Situation in der

32. bis 35. Woche 2011



ausführlich mit dem Sachstand. Eine Änderung der Spenderauswahlkriterien ist aktuell nicht vorgesehen.

Die vorhandenen Zweifel an den positiven XMRV-Diagnosen wurden kürzlich durch die Publikation der Ergebnisse eines renommierten US-Laboratoriums verstärkt, das einen Teil der im Rahmen der originären Studie² positiv getesteten CFS-Patienten erneut untersuchte. In keinem einzigen Fall wurde XMRV nachgewiesen.⁷

Wie kam es zu den positiven XMRV-Nachweisen? Als wahrscheinliche Erklärung werden derzeit Kontaminationen mit muriner genomischer Desoxyribonukleinsäure (DNA), Plasmiden, dem Virus selbst oder Material infizierter Zelllinien (siehe unten) angesehen.

Durch die ursprüngliche Annahme, dass nur extrem wenig Virus in klinischen Proben vorhanden ist, wurden sehr sensitive und damit kontaminationsanfällige PCR-Methoden eingesetzt, die zudem meist nicht zwischen XMRV und endogenen MLVs in genomischer muriner DNA differenzieren konnten. Spuren muriner DNA, die für ein positives Ergebnis sorgen können, wurden tatsächlich in einigen der verwendeten kommerziellen PCR-Kits detektiert.⁸ In anderen Studien wurde exakt nur in den klinischen Proben murine DNA nachgewiesen, die zuvor XMRV-positiv getestet wurden.⁹ Wie es zu der Kontamination gekommen ist, konnte meist nicht geklärt werden.

In Frage gestellt werden auch die wenigen Nachweise XMRV-spezifischer Antikörper im Blut. Sie wurden nicht durch Western Blots, wie es z. B. in der HIV- und HTLV-Diagnostik üblich ist, bestätigt.

Gegen eine Zirkulation von XMRV in der Bevölkerung sprechen auch phylogenetische Analysen viraler Sequenzen aus positiv getesteten klinischen Proben. Für ein replizierendes Retrovirus völlig untypisch sind sie beinahe identisch und stammen offenbar alle aus einer einzigen Quelle.¹⁰ Diese Quelle und der Ursprung des Virus wurden kürzlich aufgeklärt, nachdem trotz intensiver Suche kein XMRV in einer Mauspezies gefunden werden konnte.¹¹ Das Ergebnis war überraschend. Das neue Virus ist in einer Labormaus entstanden.

Um genügend Untersuchungsmaterial und Zelllinien von humanen Prostatakarzinomen zu generieren, können die Tumorzellen sukzessive in athymische Nacktmäuse transplantiert und darin erhalten und vermehrt werden. Bereits im Jahr 2009 wurde beschrieben, dass eine dieser Zelllinien, 22Rv1, die zwischen den Jahren 1992 und 1999 in einem Laboratorium der *Case Western Reserve University* in Cleveland, Ohio, durch vielfache Passagen in Nacktmäusen erzeugt wurde, chronisch mit XMRV infiziert ist.¹²

Durch Analyse von frühen und späten Passagen des Prostata-Tumortransplantats konnte nun gezeigt werden, dass XMRV nur in Zellen von späten Passagen ab 1996 zu finden ist.¹¹ Im Genom der verwendeten Nacktmaus wurden zudem zwei Proviren gefunden, aus denen bei einem Re-

kombinationsereignis mosaikartig XMRV als chimäres Virus hervorgegangen ist. In den Zellen der Maus konnte das neue xenotrope Virus aufgrund einer Rezeptorinkompatibilität nicht replizieren. Diese Möglichkeit bot sich dagegen in dem humanen Xenotransplantat.

Die infizierte Zelllinie wurde an viele Labore in der ganzen Welt verteilt und vielfach als positives Referenzmaterial für diagnostische und experimentelle Arbeiten zu XMRV verwendet. Hierbei ist es sehr wahrscheinlich zu Kontaminationen von klinischem Material mit Material der XMRV-positiven 22Rv1-Zelllinie gekommen.¹³ Dies wird auch als eine mögliche Erklärung für die ersten positiven XMRV-Befunde aus Cleveland¹ im Jahr 2006 herangezogen.

Aufgrund der aktuellen Datenlage wird eine Prävalenz von XMRV und verwandten MLVs im Menschen sowie eine Assoziation des Virus mit Erkrankungen als sehr unwahrscheinlich angesehen.

Kürzlich publizierte Arbeiten intensivieren Zweifel an der Validität bisher publizierter positiver XMRV-Befunde in klinischem Material.

In diesem Zusammenhang sei zu erwähnen, dass der Editor-in-Chief von *Science*, der Fachzeitschrift, in der die originale Arbeit² zu XMRV und CFS erschienen ist, eine Rücknahme dieser Publikation gefordert hat. Dies wurde jedoch von den Autoren als zu voreilig abgelehnt.

Hinsichtlich der Sicherheit von Blut und Blutprodukten bleibt festzuhalten, dass Maßnahmen wie ein XMRV-Screening als nicht gerechtfertigt erscheinen und nicht empfohlen werden sollten. Eine Transmission des Retrovirus durch Transfusion wurde bisher nicht berichtet.

Die wissenschaftliche Kontroverse um geeignete Nachweismethoden, Referenzmaterialien, die Auswahl der Patientenkollektive für Prävalenzstudien (insbesondere bei CFS) sowie die Kontaminationsproblematik ist nicht restlos beigelegt. Wichtige Erkenntnisse und Klärungen werden insbesondere von zwei derzeit laufenden US-amerikanischen Studien unter Leitung des NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) und der *Blood XMRV Scientific Research Working Group* erwartet, deren Ergebnisse noch im Jahr 2011 veröffentlicht werden sollen.

Literatur

1. Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, Plummer SJ, Casey G, Klein EA, Malathi K, Magi-Galluzzi C, Tubbs RR, Ganem D, Silverman RH, DeRisi JL: Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant. *PLoS pathogens* 2006; 2(3): e25; doi: 10.1371/journal.ppat.0020025
2. Lombardi VC, Ruscetti FW, Gupta JD, Pfost MA, Hagen KS, Peterson DL, Ruscetti SK, Bagni RK, Petrow-Sadowski C, Gold B, Dean M, Silverman RH, Mikovits JA: Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* (New York, N.Y.) 2009; 326: 585–589; doi: 10.1126/science.1179052
3. Hohn O, Krause H, Barbarotto P, Niederstadt L, Beimforde N, Denner J, Miller K, Kurth R, Bannert N: Lack of evidence for xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) in German prostate cancer patients. *Retrovirology* 2009; 6: 92

4. Schlager R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR: XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *PNAS* 2009; 106: 16351–16356
5. Erlwein O, Kaye S, McClure MO, Weber J, Wills G, Collier D, Wessely S, Cleare A: Failure to Detect the Novel Retrovirus XMRV in Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS ONE* 2010; 5(1): e8519; doi: 10.1371/journal.pone.0008519
6. Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, Alter HJ: Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *PNAS* 2010; 107: 15874–15879; doi:1006901107 [pii]10.1073/pnas.1006901107
7. Knox K, Carrigan D, Simmons G, Teque F, Zhou Y, Hackett Jr J, Qiu X, Luk KC, Schochetman G, Knox A, Kogelnik AM, Levy JA: No evidence of murine-like gammaretroviruses in CFS patients previously identified as XMRV-infected. *Science (New York, N.Y.)* 2011; 333: 94–97; doi:science.1204963 [pii]10.1126/science.1204963
8. Sato E, Furuta RA, Miyazawa T: An endogenous murine leukemia viral genome contaminant in a commercial RT-PCR kit is amplified using standard primers for XMRV. *Retrovirology* 2010; 7: 110; doi:1742-4690-7-110 [pii] 10.1186/1742-4690-7-110
9. Oakes B, Tai AK, Cingöz O, Henefeld MH, Levine S, Coffin JM, Huber BT: Contamination of human DNA samples with mouse DNA can lead to false detection of XMRV-like sequences. *Retrovirology* 2010; 7: 109; doi:1742-4690-7-109 [pii] 10.1186/1742-4690-7-109
10. Hué S, Gray ER, Gall A, Katzourakis A, P Tan CP, Houldcroft CJ, McLaren S, Pillay D, Futreal A, Garson JA, Pybus OG, Kellam P, Towers GJ: Disease-associated XMRV sequences are consistent with laboratory contamination. *Retrovirology* 2010; 7: 111; doi:1742-4690-7-111 [pii] 10.1186/1742-4690-7-111
11. Paprotka T, Delviks-Frankenberry KA, Cingöz O, Martinez A, Kung HJ, Tepper CG, Hu WS, Fivash MJ, Coffin JM, Pathak VK: Recombinant origin of the retrovirus XMRV. *Science (New York, N.Y.)* 2011; 333: 97–101; doi:science.1205292 [pii] 10.1126/science.1205292
12. Sramkoski RM, Pretlow II TG, Giaconia JM, Pretlow TP, Schwartz S, Sy MS, Marengo SR, Rhim JS, Zhang D, Jacobbergew JW: A new human prostate carcinoma cell line, 22Rv1. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1999; 35: 403–409; doi:10.1007/s11626-999-0115-4
13. Garson JA, Kellam P, Towers GJ: Analysis of XMRV integration sites from human prostate cancer tissues suggests PCR contamination rather than genuine human infection. *Retrovirology* 2011; 8: 13; doi:1742-4690-8-13 [pii] 10.1186/1742-4690-8-13

Für diesen Beitrag danken wir PD Dr. Norbert Bannert und Dr. Oliver Hohn, Robert Koch-Institut, Zentrum für HIV und Retrovirologie. **Ansprechpartner** ist Dr. Bannert (E-Mail: BannertN@rki.de).

Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung

Aufgrund der Zunahme von Nachweisen von *Enterobacteriaceae*, die resistent gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation sind,¹ sowie den Berichten zur Carbapenem-Resistenz bei *Klebsiella pneumoniae*² und *Escherichia coli*³ hat sich die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) zum Ziel gesetzt, Empfehlungen zum Umgang mit Patienten, die mit solchen Erregern kolonisiert oder infiziert sind, zu erarbeiten.

Grundlage für die Ableitung von Maßnahmen zur Prävention der Weiterverbreitung von z. B. ESBL- oder Carbapenemase-bildenden gramnegativen Erregern ist eine Sichtung der Literatur, die sich auf eine geeignete Definition des Begriffes Multiresistenz stützt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie von Antibiotika-resistenten Mikroorganismen wurden traditionell bestimmte Leitantibiotika verwendet, gegen die die Erreger phänotypisch resistent waren, z. B. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Hierbei war die Resistenz gegenüber dem Leitantibiotikum oft mit der Resistenz gegenüber weiteren Antibiotika vergesellschaftet, so dass die Akronyme zum Synonym für multiresistente Isolate der Spezies wurden.

Für die beispielhaft erwähnten Spezies gilt zudem, dass die Leitresistenz nur durch einen oder zwei Resistenzmechanismen ausgelöst wird, so dass die Bezeichnung auf phänotypischem wie auf genotypischem Niveau einheitlich ist. Die Mechanismen sind überdies bisher nur in wenigen Spezies der einzelnen Gattung von Bedeutung.

Auch für gramnegative *Enterobacteriaceae* wurde die Resistenzeigenschaft zunächst phänotypisch als erweiterte Resistenz gegenüber Beta-Laktamantibiotika beschrieben.^{4,5} Mit der voranschreitenden Aufklärung der Resistenzmechanismen und der Entdeckung immer neuer Resistenzvermittelnder Enzyme mit ihren genetischen Determinanten wurden verschiedene Klassifikationen der Beta-Laktamasen vorgeschlagen.^{5,6}

In diesen Klassifikationen wurden neben den Substraten der Beta-Laktamasen die Möglichkeiten der Inhibition und die molekulare Struktur einbezogen.⁵ Das Akronym ESBL zum Beispiel (*extended spectrum β -lactamase*) steht hierin für eine spezielle Gruppe von Resistenzenzymen, deckt jedoch bei weitem nicht alle Möglichkeiten der Resistenz gegenüber den Cephalosporinen der 3. Generation ab.

Ähnliches gilt für Carbapenemasen.⁷ Für bestimmte Carbapenemasen werden zudem die Bezeichnungen des jeweiligen Enzyms verwendet (z. B. KPC, *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase, oder NDM, New-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase), andere werden unter der Gruppe der Metallo-Beta-Laktamasen zusammengefasst.

Komplizierend kommt hinzu, dass Beta-Laktamasen in verschiedenen Bakterien-Gattungen anzutreffen sind. Daher eignet sich das Akronym ESBL nicht, um alle klinisch und epidemiologisch bedeutsamen multiresistenten gramnegativen Stäbchen zusammen zu fassen.

Für multiresistente gramnegative Stäbchen wurden in der Literatur verschiedene Definitionen verwendet. Gemeinsam ist den Definitionen, dass auf eine Eingruppierung auf

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	<i>Enterobacteriaceae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
		3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline	Piperacillin/ Tazobactam	R	R	Nur eine der vier Antibiotika- gruppen wirksam (sensibel)	R	R	R
Cephalosporine der 3./4. Generation	Cefotaxim und/ oder Cefotaxidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/ oder Meropenem	S	R		R	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

Tab. 1: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (R = resistent oder intermediär sensibel, S = sensibel)

¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

² 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Basis der Resistenzmechanismen verzichtet wird und stattdessen die Resistenz gegenüber verschiedenen Antibiotikagruppen zugrunde gelegt wird.^{8,9,10,11}

Dabei unterscheiden sich die Definitionen in der Anzahl der betrachteten Antibiotikagruppen und der Anzahl der resistenten Gruppen. Zudem wurden verschiedene Bezeichnungen für die Beschreibung der Resistenz verwendet, z. B. *multi-drug resistant* (MDR), *extensive drug resistant* (XDR) oder *pandrug resistant* (PDR).¹²

Kürzlich wurde durch eine internationale Arbeitsgruppe ein Vorschlag für Standarddefinitionen multiresistenter, extensiv-resistenter und panresistenter Mikroorganismen vorgelegt.¹²

Die Definitionen für den gramnegativen Bereich unterscheiden sich je nach Spezies (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spezies) in den zu berücksichtigenden Antibiotikagruppen sowie den Leitsubstanzen für jede Gruppe. Hinsichtlich der Definition werden alle Antibiotikagruppen als gleichwertig betrachtet. So wird gemäß der vorgeschlagenen Definition ein *Escherichia (E.) coli*, der resistent gegen Ampicillin, Cotrimoxazol und Tetracyclin ist, genauso als MDR bezeichnet wie ein *E. coli*, der resistent gegen Cephalosporine der 3. Generation, Fluorchinolone und Aminoglycoside ist, jedoch empfindlich gegenüber Carbapenemen, Glycylcyclinen und Colistin bleibt.

Von den Autoren selbst wird betont, dass die Definition epidemiologischen Zwecken dient, aber nicht als Basis für die Infektionskontrolle geeignet ist.

Die KRINKO hat sich daher entschlossen, für die Erarbeitung von Empfehlungen von Maßnahmen zur Prävention eine eigene, entsprechend geeignetere Definition der Multiresistenz bei gramnegativen Stäbchen zu verwenden.

Dabei wurde vor allem der Gesichtspunkt der klinischen Relevanz der Resistenz zu Grunde gelegt, d. h. es wurde die Resistenz gegenüber den Antibiotika betrachtet, die als primäre bakterizide Therapeutika bei schweren Infektionen eingesetzt werden (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone). Andere Antibiotika wurden nicht berücksichtigt, da sie in der Regel nicht als Monotherapeutika eingesetzt werden (z. B. Aminoglycoside) oder als Reserveantibiotika (z. B. Glycylcycline) gelten.

Aufgrund der Vielfältigkeit der möglichen zugrunde liegenden Resistenzgene und -enzyme und der Gegebenheiten in der Praxis wurde auf eine genetische Klassifizierung zugunsten rein phänotypischer Aspekte verzichtet.

Nicht zuletzt wurde versucht, einen möglichst einfachen und leicht erkennbaren Algorithmus zu verwenden. Zur Abgrenzung von den international vorgeschlagenen Standarddefinitionen schlägt die KRINKO bewusst andere Akronyme vor: 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen) und 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen). Die entsprechenden Definitionen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Literatur

- Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P: Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* 2010;14(3): R113. Epub 2010 Jun 14
- Wendt C, Schütt S, Dalpke AH, Konrad M, Mieth M, Trierweiler-Hauke B, Weigand MA, Zimmermann S, Biehler K, Jonas D: First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29(5): 563–570
- Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, Santos O'Connor F, Giesecke J; European NDM-1 Survey Participants: New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing *Enterobacteriaceae*: emergence and response in Europe. *Euro Surveill* 2010 Nov 18; 15(46). pii: 19716

4. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S: Transferable resistance to cefotaxime, ceftioxin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; 11: 315–317
5. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA: A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211–1233
6. Ambler RP: The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B* 1980; 289: 321–331
7. Queenan AM, Bush K: Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 440–458
8. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L: Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007; 35 (Suppl 2): S165–193
9. Pop-Vicas AE, D'Agata EM: The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 2005; 15; 40: 1792–1798
10. Vonberg RP, Wolter, Ziesing S, Gastmeier P: Surveillance von Patienten mit multiresistenten gramnegativen Erregern an einem Universitätsklinikum. *Hyg Med* 2005; 30: 186
11. Kluytmans-Vandenbergh MF, Kluytmans JA, Voss A: Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly resistant microorganisms (HRMO). *Infection* 2005; 33: 309–313
12. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL: Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2011; in press; doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x

Dieser Beitrag wurde im Auftrag der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) erstellt.

Prof. Dr. Heike von Baum, Universitätsklinikum Ulm
 Dr. Martin Kaase, Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger, Ruhr-Universität Bochum
 PD Dr. Elisabeth Meyer, Charité, Berlin
 PD Dr. Reiner Schaumann, Robert Koch-Institut, Berlin
 Prof. Dr. Heidemarie Suger-Wiedeck, Universitätsklinikum Ulm
 Prof. Dr. Constanze Wendt, Labor Limbach, Heidelberg (Vorsitzende der Arbeitsgruppe)

Spezialdiagnostik und Beratung

Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger

NRZ für gramnegative Krankenhauserreger
 Abteilung für Medizinische Mikrobiologie
 Ruhr-Universität Bochum
 Universitätsstraße 150
 44801 Bochum

Leitung: Prof. Dr. med. Sören G. Gatermann

Vertretung: Dr. med. Martin Kaase

Tel.: 02 34. 32–2 74 67 (Prof. Gatermann)
 02 34.32–2 69 38 oder 02 34. 0 10–32 41 (Dr. Kaase)

Fax: 02 34. 32–1 41 97

E-Mail: soeren.gatermann@rub.de
 martin.kaase@rub.de

Homepage: <http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/>

Leistungsangebot

- ▶ Beratung zur Diagnostik und Bedeutung von Resistenzmechanismen bei gramnegativen Bakterien, insbesondere bei *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* und *A. baumannii*
- ▶ Ausschluss von Carbapenemasen (z. B. KPC, Metallobetalaktamase, OXA-23/-24/-58) durch phänotypische und molekularbiologische Methoden
- ▶ ESBL-Typisierung durch PCR und Sequenzierung
- ▶ Tigecyclin-Resistenz: Bestätigung mit zusätzlichen Verfahren
- ▶ Speziesdiagnose bei widersprüchlichen oder unklaren Ergebnissen
- ▶ Typisierungsverfahren für epidemiologische Fragestellungen
- ▶ Stammsammlung: Abgabe von Referenzstämmen für wissenschaftliche und diagnostische Zwecke auf Anfrage
- ▶ Fortbildung: Laborkurse bzw. Vorträge zu routinetauglichen Methoden der Detektion von Resistenzmechanismen auf Anfrage

Veranstaltungshinweis

10. Göttinger Forum: Krankenhaus- und Kommunalhygiene für den Öffentlichen Gesundheitsdienst

Termin: 24. und 25. November 2011

Veranstaltungsort: Hörsaal des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie, Am Faßberg 11, 37077 Göttingen

Veranstalter: Niedersächsisches Landesgesundheitsamt in Zusammenarbeit mit dem Institut für Krankenhaushygiene des Klinikums Oldenburg

Wissenschaftliche Leitung: Dr. Matthias Pulz (Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover), Dr. Jörg Herrmann (Klinikum Oldenburg)

Themen: 10 Jahre Infektionsschutzgesetz; 10 Jahre IfSG: Infektionshygienische Überwachung medizinischer Einrichtungen – Rückblick und Ausblick aus Sicht eines Gesundheitsamtes; Änderungen im IfSG und weiteren Gesetzen: Die Verhütung nosokomialer Infektionen und Antibiostatikaresistenzen; Rationales Antibiotika-Management; Livestock-associated MRSA; Aktuelle Konzepte für die MRSA-Dekolonisierung; Schutzimpfun-

gen bei medizinischem Personal; Klimawandel und Infektionen; EHEC-Ausbruch 2011: Mikrobiologische Aspekte, epidemiologische Aspekte, Aspekte aus Sicht der Lebensmittelsicherheit; Bioaerosole aus Hühnerställen – gesundheitliche Beeinträchtigung der Nachbarschaft? Clostridium difficile: Hypervirulente Stämme in Niedersachsen

Organisation:

Helga Wirries, Mara Bethe
 Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA)
 Roesebeckstraße 4–6
 30 449 Hannover
 Tel.: 05 11. 45 05–101
 Fax: 05 11. 45 05–140
 E-Mail: fortbildung@nlga.niedersachsen.de

Weitere Informationen: www.nlga.niedersachsen.de > Fortbildungen

Hinweise: Es wird um schriftliche verbindliche Anmeldung bis zum 18.11.2011 gebeten. Die Teilnahmegebühr beträgt 110,- Euro. Fortbildungspunkte bei der Ärztekammer Niedersachsen sind beantragt.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

33. Woche 2011 (Datenstand: 7.9.2011)

Land	Darmkrankheiten														
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darpthogene E. coli			Salmonellose			Shigellose		
	2011		2010	2011		2010	2011		2010	2011		2010	2011		2010
	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.
Baden-Württemberg	178	3.968	3.861	3	235	44	4	204	159	54	1.384	1.594	1	56	40
Bayern	173	4.860	4.014	5	353	110	22	624	459	69	2.048	2.018	5	72	47
Berlin	79	2.099	1.795	0	88	21	13	364	73	30	465	558	1	70	50
Brandenburg	71	1.523	1.244	0	54	13	3	217	171	16	454	542	0	6	4
Bremen	11	300	277	0	45	3	0	4	13	3	82	65	1	6	2
Hamburg	39	1.526	1.242	2	547	15	2	124	23	10	274	254	2	32	20
Hessen	154	2.828	2.847	4	129	12	6	114	55	40	827	992	0	39	42
Mecklenburg-Vorpommern	67	1.660	1.232	1	155	4	13	318	179	12	504	423	0	2	5
Niedersachsen	172	3.862	3.825	5	737	96	22	445	375	62	1.400	1.576	1	12	12
Nordrhein-Westfalen	506	10.895	10.590	15	609	100	29	980	606	95	3.127	3.272	3	43	45
Rheinland-Pfalz	131	2.590	2.262	2	115	61	3	155	141	27	782	831	2	25	17
Saarland	14	683	818	0	13	5	0	34	16	2	187	198	0	2	3
Sachsen	190	3.835	3.529	9	117	33	31	488	379	33	973	1.353	0	29	20
Sachsen-Anhalt	43	1.124	867	1	58	17	15	365	287	32	743	768	0	9	5
Schleswig-Holstein	75	1.933	1.593	3	900	13	2	83	38	15	423	388	0	6	3
Thüringen	56	1.262	1.052	0	77	11	11	369	427	29	752	811	0	6	7
Deutschland	1.959	44.948	41.048	50	4.232	558	176	4.888	3.401	529	14.425	15.643	16	415	322

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Erkrankung ⁺			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2011		2010	2011		2010	2011		2010	2011		2010	2011		2010
	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.
Baden-Württemberg	5	108	86	36	6.596	10.221	13	3.667	3.551	5	356	336	0	28	24
Bayern	6	248	243	58	9.503	17.422	10	5.874	5.999	9	487	405	1	35	40
Berlin	3	45	54	15	2.657	3.335	3	1.332	1.977	8	274	232	4	47	43
Brandenburg	1	58	74	13	3.030	4.707	4	2.644	3.094	1	48	58	1	13	21
Bremen	1	14	17	1	493	777	0	266	332	1	12	19	0	2	2
Hamburg	4	56	44	7	2.376	2.301	4	1.079	1.166	4	96	73	2	11	14
Hessen	5	123	131	35	3.317	6.334	7	2.169	2.220	9	204	171	3	44	41
Mecklenburg-Vorpommern	1	43	38	37	3.034	4.564	8	3.012	2.029	4	118	86	3	23	17
Niedersachsen	4	217	195	44	5.981	11.295	14	3.514	4.322	3	105	126	3	40	64
Nordrhein-Westfalen	12	433	482	85	16.231	24.190	35	7.414	7.841	14	449	402	4	80	102
Rheinland-Pfalz	7	132	139	24	4.223	6.343	7	1.610	2.475	4	122	110	0	23	17
Saarland	0	16	20	1	1.084	1.574	0	379	629	0	13	16	0	0	0
Sachsen	4	248	266	59	7.210	10.933	24	9.131	4.325	8	178	225	4	46	72
Sachsen-Anhalt	2	120	113	70	4.115	7.269	5	2.870	2.561	1	56	51	0	14	12
Schleswig-Holstein	5	90	63	7	2.951	2.969	2	1.246	1.308	0	43	49	0	2	3
Thüringen	6	169	165	42	3.765	6.424	17	2.946	2.946	0	29	49	0	9	33
Deutschland	66	2.120	2.130	534	76.566	120.658	153	49.153	46.775	71	2.590	2.408	25	417	505

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, jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen. – Für das **Jahr** werden detailliertere statistische Angaben heraus-

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

33. Woche 2011 (Datenstand: 7.9.2011)

Land	Virushepatitis								
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺⁺			Hepatitis C ⁺⁺		
	2011		2010	2011		2010	2011		2010
	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.
Baden-Württemberg	3	35	38	0	29	43	15	466	553
Bayern	2	43	68	2	66	62	16	709	770
Berlin	2	48	30	0	48	40	7	374	409
Brandenburg	1	14	13	0	11	11	0	54	44
Bremen	1	11	4	2	9	1	1	14	19
Hamburg	4	62	20	0	22	19	5	85	91
Hessen	1	21	27	3	48	45	9	201	192
Mecklenburg-Vorpommern	0	2	3	0	4	11	0	20	39
Niedersachsen	0	49	39	0	33	21	8	192	199
Nordrhein-Westfalen	2	75	81	3	101	117	6	384	456
Rheinland-Pfalz	0	13	32	1	38	48	2	139	176
Saarland	0	6	15	0	12	7	0	40	54
Sachsen	0	12	4	0	27	19	10	164	190
Sachsen-Anhalt	1	12	15	0	18	18	4	97	68
Schleswig-Holstein	0	6	8	0	13	15	4	107	85
Thüringen	1	13	12	0	8	8	1	68	78
Deutschland	18	422	409	11	487	485	88	3.114	3.423

Land	Weitere Krankheiten								
	Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Masern			Tuberkulose		
	2011		2010	2011		2010	2011		2010
	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.
Baden-Württemberg	1	24	26	0	521	100	6	340	364
Bayern	0	30	37	3	407	119	9	398	451
Berlin	1	21	19	5	156	76	5	193	187
Brandenburg	0	8	5	0	26	14	1	54	64
Bremen	0	1	1	0	1	1	1	40	24
Hamburg	0	3	5	2	41	15	0	101	114
Hessen	1	21	14	2	119	26	16	328	251
Mecklenburg-Vorpommern	0	3	2	0	3	0	1	50	26
Niedersachsen	0	19	24	1	53	13	4	199	179
Nordrhein-Westfalen	1	58	66	0	100	157	19	698	705
Rheinland-Pfalz	0	24	13	1	28	21	2	137	106
Saarland	0	2	4	0	31	1	1	27	37
Sachsen	0	10	13	0	23	3	3	73	117
Sachsen-Anhalt	0	3	6	0	0	2	0	70	103
Schleswig-Holstein	0	12	4	0	18	9	0	37	61
Thüringen	0	9	9	0	0	1	1	49	60
Deutschland	4	248	248	14	1.527	558	69	2.794	2.849

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

+ Beginnend mit der Ausgabe 5/2011 werden ausschließlich laborbestätigte Fälle von Norovirus-Erkrankungen in der Statistik ausgewiesen. Dies gilt auch rückwirkend.

++ 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, Deutschland

33. Woche 2011 (Datenstand: 7.9.2011)

Krankheit	2011	2011	2010	2010
	33. Woche	1.–33. Woche	1.–33. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	10	234	329	489
Brucellose	0	11	11	22
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	2	77	80	128
Dengue-Fieber	4	167	288	595
FSME	12	259	172	260
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	2	839	40	65
Hantavirus-Erkrankung	4	94	1.672	2.017
Hepatitis D	0	9	6	10
Hepatitis E	5	163	134	221
Influenza	0	43.598	2.976	3.468
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	4	168	115	211
Legionellose	9	337	407	690
Leptospirose	0	20	35	70
Listeriose	8	183	245	390
Ornithose	0	10	16	25
Paratyphus	1	32	39	57
Q-Fieber	1	249	193	361
Trichinellose	0	1	2	3
Tularämie	0	10	16	31
Typhus abdominalis	5	40	48	71

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Infektionsgeschehen von besonderer Bedeutung**Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza für die 32. bis 35. Kalenderwoche (KW) 2011**

Die Aktivität der ARE ist bundesweit im Berichtszeitraum (32.–35. KW 2011) insgesamt leicht gestiegen. Die Werte liegen in allen AGI-Regionen im Bereich der Hintergrund-Aktivität. Im NRZ für Influenza wurde nur eine im Rahmen des Sentinels eingesandte Probe untersucht und keine Influenzaviren oder RSV nachgewiesen. Bundesweit wurden 3 klinisch-labordiagnostisch bestätigte Influenzaerkrankungen gemäß IfSG gemeldet und an das RKI übermittelt (Datenstand 6.9.2011).

Quelle: Influenza-Wochenbericht für die 32. bis 35. Kalenderwoche 2011 aus dem RKI in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) und dem NRZ für Influenza am RKI.

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

Impressum**Herausgeber**

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

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. med. Ulrich Marcus (Vertretung)
E-Mail: MarcusU@rki.de

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

Vertrieb und Abonnentenservice

E.M.D. GmbH
European Magazine Distribution
Birkenstraße 67, 10559 Berlin
Tel.: 030.33099823, Fax: 030.33099825
E-Mail: EpiBull@emd-germany.de

Das Epidemiologische Bulletin

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

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

Die **aktuelle** Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abruffunktion** unter 030.18754-2265 abgerufen werden. Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: www.rki.de > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

Druck

Brandenburgische Universitätsdruckerei und Verlagsgesellschaft Potsdam mbH

Nachdruck

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

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A-14273