



Epidemiologisches Bulletin

24. Juni 2005 / Nr. 25

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Weitere Therapiefortschritte und neue Herausforderungen für die Prävention

Bericht vom Deutsch-Österreichischen AIDS-Kongress in Wien, 1.–4. Juni 2005

Der diesjährige Deutsch-Österreichische AIDS-Kongress in Wien stand im Zeichen einer weiteren Verbesserung der Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie und neuer, noch mehr versprechender Therapieoptionen. Gleichzeitig ergeben sich aus der „Normalisierung“ von HIV/AIDS neue Herausforderungen für die HIV-Prävention, in Deutschland vor allem der Prävention bei Männern mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten. Darüber hinaus sind dringlicher denn je Solidarität mit und konkrete Hilfe für die ungleich stärker von AIDS betroffenen Regionen Afrikas, Asiens und auch Osteuropas gefordert, in denen katastrophale Entwicklungen der Epidemie durch schnelle und tatkräftige Unterstützung von außen noch abgewendet oder doch wenigstens abgemildert werden können.

Zweigeteilte Epidemie in Europa

Die Entwicklung der HIV-Epidemie in Europa verläuft derzeit zweigeteilt: In **Westeuropa** wird in den letzten Jahren eine langsame, aber ziemlich stetige Zunahme von HIV-Neudiagnosen beobachtet, wobei einige große Länder wie Spanien und Italien noch keine HIV-Erfassung auf nationaler Ebene etabliert haben und in Frankreich die HIV-Erfassung erst vor kurzem begonnen hat. Steigende Zahlen werden in Westeuropa vor allem bei Migranten aus Hochprävalenzregionen und Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), registriert. Es gibt nationale Unterschiede, was den Beitrag dieser beiden Gruppen zu den steigenden Zahlen betrifft: In den meisten Ländern steigt die Zahl der neu mit HIV diagnostizierten Migranten deutlicher an als die der MSM, in Deutschland sind Zunahmen derzeit nur bei MSM zu beobachten. Die Zahl der Neudiagnosen bei Drogengebrauchern ist überall rückläufig oder schwankt auf sehr niedrigem Niveau.

In **Osteuropa** wird die Epidemie nach wie vor durch Drogengebraucher dominiert. Die Spitzenwerte der ersten Ausbreitungswelle unter Drogengebrauchern scheinen in den meisten Ländern vorüber zu sein (s. Abb. 1). Vergleichbare Inzidenzspitzen standen auch am Anfang der epidemischen Ausbreitung von HIV in Westeuropa. In den meisten westeuropäischen Ländern waren diese Spitzen gefolgt von einem deutlichen Rückgang der Inzidenz und einer Stabilisierung der Neuinfektionsraten auf einem mehr oder weniger niedrigen Niveau. In den osteuropäischen Ländern, in denen die Epidemie am frühesten begonnen hat, der Ukraine und Weißrussland, zeichnet sich – zumindest was die Diagnosezahlen angeht – ein etwas anderes Verlaufsmuster ab: Die Neudiagnosezahlen gehen weniger deutlich als in Westeuropa zurück und steigen inzwischen erneut an (s. Abb. 2). Der erneute Anstieg ist auf eine Zunahme der Diagnosen sowohl bei Drogengebrauchern als auch bei Personen mit heterosexuellem Infektionsrisiko zurückzuführen. Es bleibt jedoch unklar, inwieweit diese Diagnosezahlen den tatsächlichen Verlauf der Epidemie widerspiegeln. Die Zahl der offiziell gemeldeten HIV-Infektionen beträgt bislang nur einen Bruchteil der geschätzten Infiziertenzahlen, d. h. die Mehrzahl der Infektionen ist noch gar nicht diagnostiziert, und der Anstieg der Diagnosezahlen beruht sicherlich z. T. auch darauf, dass inzwischen die Zahl der Symptome entwickelnden HIV-Patienten

Diese Woche

25/2005

HIV/AIDS:

Bericht vom Deutsch-Österreichischen AIDS-Kongress Wien, Juni 2005

Meldepflichtige

Infektionskrankheiten:

Aktuelle Statistik

22. Woche 2005

(Stand: 22. Juni 2005)

Norovirus-Erkrankungen:

Ausbruch in einer Jugendherberge



ansteigt. Nach wie vor bereiten sowohl Prävention als auch Behandlung von HIV/AIDS enorme Probleme. Nichtverfügbarkeit bzw. Verbot von Drogensatztherapien (Methadon) für Drogengebraucher erschweren sowohl die Präventionsbemühungen als auch die Durchführung antiretroviraler Therapien bei Drogengebrauchern. Die Nichtverfügbarkeit von Methadon ist jedoch nur ein Symptom für den immer noch vorherrschenden repressiven Ansatz in der Drogenpolitik, durch den schadensmindernde Strategien wie Nadelaustauschprogramme ver- oder zumindest behindert werden und die soziale Diskriminierung von Drogengebrauchern zementiert wird. Statt eines Ausbaus solcher Projekte ist deren Zahl in Russland in den letzten Jahren im Gegenteil sogar wieder geschrumpft. Über die Kurzsichtigkeit einer derartigen Politik könnte man geradezu verzweifeln: HIV-Epidemien bei Drogengebrauchern sind relativ einfach und mit verhältnismäßig geringem Aufwand unter Kontrolle zu bringen. Um ein Vielfaches schwieriger wird es später werden, die sich daraus entwickelnde Epidemie sexuell übertragener Infektionen einzudämmen.

Prävention – Herausforderungen durch „Normalisierung“

Zunehmende Schwierigkeiten bereitet die HIV-Prävention in der in Deutschland größten Betroffenengruppe, den Männern mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten. Zwar hält sich weiterhin die große Mehrheit der Männer an die Safer-Sex-Regeln – 70% der Teilnehmer der letzten entsprechenden Befragung im Jahre 2003 berichten keinen ungeschützten Analverkehr mit Partnern mit unbekanntem oder gegensätzlichem HIV-Serostatus im vorangegangenen Jahr – aber der Anteil der Männer, die solche Risikokontakte berichten, nimmt seit 1996 langsam und kontinuierlich zu (von 24 auf 30%). Diese Zunahme wird in ähnlicher Größenordnung in den meisten westeuropäischen Ländern und Nordamerika beobachtet. Es handelt sich um einen generalisierten Trend, d. h. es sind keine Subgruppen zu identifizieren, die allein oder vorwiegend für diese Zunahme verantwortlich gemacht werden könnten. Im Unterschied zum Zeitraum vor 1996, wo ungeschützte Kontakte vor allem in Form sporadischer ungeschützter Kontakte und vor allem innerhalb von Partnerschaften erfolgten, nimmt in den letzten Jahren eher der Anteil der Männer zu, die sowohl hohe Partnerzahlen als auch einen hohen Anteil ungeschützter Kontakte mit ihren Partnern haben. Gleichzeitig

werden verstärkt diverse individuelle Risikominimierungsstrategien eingesetzt, bei denen, häufig in Abhängigkeit vom eigenen HIV-Serostatus, der der Mehrheit bekannt ist und der relativ häufig kontrolliert wird, mehr oder weniger rational kalkulierte Risiken eingegangen werden. Zu diesen Strategien zählen das Zurückziehen vor der Ejakulation beim Analverkehr, die Wahl der aktiven oder passiven Rolle beim Analverkehr in Abhängigkeit vom HIV-Status und der Versuch, den HIV-Status des jeweiligen Partners auf Grund bestimmter Merkmale oder Verhaltensweisen einzuschätzen. Inwiefern die Kenntnis der Viruslast bei HIV-Infizierten unter einer Therapie eine Rolle spielt, ist nicht ganz klar. Es gibt Hinweise darauf, dass diese Kenntnis eher innerhalb fester Partnerschaften als bei sexuellen Kontakten mit nichtfesten Partnern eine Rolle dafür spielt, ob Kondome verwendet werden oder nicht (V ER33; V59; P94).

Diese Verhaltensänderungen spiegeln den Prozess der „Normalisierung“ von HIV/AIDS wider, d. h. eine – zu Recht – veränderte Wahrnehmung von HIV/AIDS durch die Bevölkerung, eine abnehmende persönliche Nähe zu HIV/AIDS, eine geringere emotionale Betroffenheit, die veränderte Realität einer zwar immer noch schweren, aber nicht mehr unbedingt tödlichen Krankheit.

Es ist klar, dass die Prävention auf diese Veränderungen reagieren muss, wenn sie den Kontakt mit der Realität nicht verlieren will. Unklar ist allerdings, auf welche Weise am sinnvollsten und effektivsten auf diese Veränderungen reagiert werden soll: Sollen neue Präventionsbotschaften formuliert werden, die Elemente der individuellen Risikominimierungsstrategien in Form risikovermindernder Botschaften (*harm reduction*) aufgreifen? Kann man etwa nicht tatsächlich sagen, dass unter bestimmten Bedingungen bei guter medikamentöser Virussuppression das HIV-Übertragungsrisiko vernachlässigbar gering ist? Hätte eine solche „Aufweichung“ der Safer-Sex-Regeln möglicherweise einen fatalen „Dambruch“ auf breiter Front zur Folge? Sollen die Fallstricke der individuellen Strategien aufgezeigt und thematisiert werden? Worauf beruht z. B. die vermeintliche Kenntnis des HIV-Status des Partners? Ist das Infektionsrisiko beim Analverkehr für den aktiven Partner tatsächlich so viel kleiner als für den passiven Partner?

Will man auf solche Fragen ehrliche Antworten geben, muss die Epidemiologie sehr viel detaillierter und genauer als bisher die Risiken für eine HIV-Übertragung beschreiben

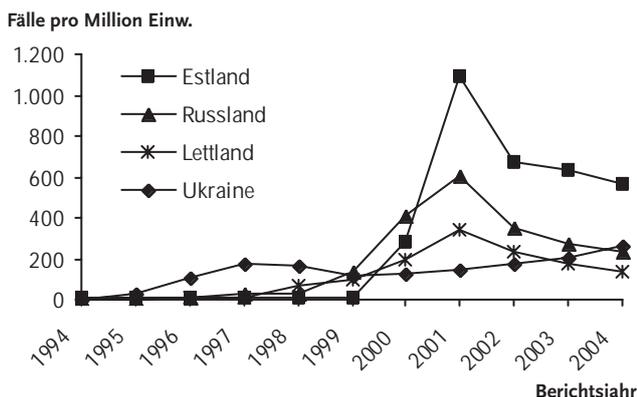


Abb. 1: Zahl der HIV-Erstdiagnosen pro Millionen Einwohner 1994–2004, ausgewählte Länder Osteuropas (vorläufige Daten für 2004, Quelle: EuroHIV)

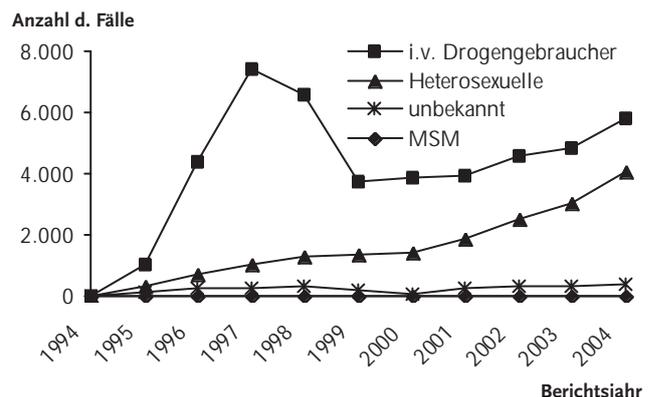


Abb. 2: HIV-Erstdiagnosen nach Infektionsrisiko, Ukraine, 1994–2004 (vorläufige Daten für 2004, Quelle: EuroHIV)

und quantifizieren. Wir brauchen insbesondere bessere Informationen darüber, wie und unter welchen Umständen sich heute Menschen mit HIV infizieren und Infektionsrisiken eingehen.

Ein weiterer vernachlässigter Aspekt der Präventionsarbeit ist die HIV-Primärprävention bei HIV-Infizierten. Die aktuellen Untersuchungen zeigen, dass HIV-positive homosexuelle Männer in größerem Umfang sexuelles Risikoverhalten praktizieren als HIV-negative Männer. Ein Grundsatz der AIDS-Präventionsstrategie war immer, dass beide, Infizierte und Nichtinfizierte, eine gemeinsame Verantwortung zur Verhinderung von Neuinfektionen haben. Das bedeutet, dass die Verantwortung für die Verhinderung von Neuinfektionen nicht allein bei den HIV-Infizierten abgelenkt werden kann, es bedeutet aber auch, dass sie von dieser Verantwortung nicht einfach entbunden werden können. Die Mitteilung des positiven Testergebnisses bzw. die Kenntnis des positiven HIV-Status allein bietet noch keine Gewähr dafür, dass keine Übertragungsrisiken mehr eingegangen werden. Ebenso wie bei der HIV-Testberatung für HIV-Negative über das Vermeiden von Infektionsrisiken geredet werden sollte, sollte bei der Behandlung einer akuten sexuell übertragbaren Infektion bei einem HIV-Positiven über das Vermeiden von HIV-Übertragungsrisiken gesprochen werden. Dies kann und muss anders als in Form eines erhobenen Zeigefingers geschehen. AIDS-Hilfen, Beratungssystem und Ärzte sollten hier gemeinsam Standards, „Best Practice“-Empfehlungen und Schulungsangebote entwickeln, um Berater und Ärzte für diese sensible Kommunikation entsprechend zu qualifizieren.

Eine neue Herausforderung für die Prävention ist auch das Internet. Dieses wird – gerade auch von MSM – in zunehmendem Ausmaß zur Partnersuche verwendet. Gleichzeitig sucht auch eine große Zahl von Nutzern im Internet nach Gesundheitsinformationen. In weit stärkerem Umfang als bisher kann und muss das Internet daher in Zukunft auch für die HIV/AIDS-Prävention genutzt werden. Dafür sind vielfältige Formen möglich und eine Vielfalt von Formen ist auch sinnvoll. Neben den reinen Informationsseiten scheinen insbesondere interaktive Seiten und Angebote Erfolg versprechend, sie sind aber auch personalintensiver.

Steigerung der Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie

Die zunehmende Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie lässt sich eindrucksvoll verfolgen an Hand der Entwicklung des Anteils der Patienten, bei dem nach Beginn der Therapie ein Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze der aktuell verfügbaren Testverfahren erfolgt. Der Anteil lag gegen Ende des Jahres 1996, dem Jahr, in dem wirksamere Kombinationstherapien erstmals in größerem Umfang eingesetzt wurden, bei knapp 40% (Nachweisgrenze seinerzeit noch 400 Viruskopien/ml). Ende 2003 wurde bei 87% der Behandelten eine vergleichbare Reduktion der Viruslast erreicht. Auch die Zeitspanne, die im Mittel notwendig war, um die Viruslast nach Therapiebeginn unter die Nachweisgrenze zu bringen, hat sich von 165 Tagen in den Jahren 1997/98 auf 104 Tage in den Jahren 2002/03 erheblich verkürzt (P89). Für diesen Erfolg gibt es mehrere Gründe:

Die heute verwendeten Therapieregime sind deutlich potenter als die anfangs eingesetzten, weil sie durch geringere Tablettenzahlen und konstantere und höhere Wirkspiegel weniger Anforderungen an die Compliance/Adhärenz der Patienten stellen, weil die Ärzte inzwischen erheblich mehr Erfahrungen beim Einsatz der Medikamente haben und dadurch synergistische Effekte besser nutzen und antagonistische besser vermeiden können, weil durch Viruslastmessung, Resistenzbestimmung und Medikamentenspiegelmessung Therapieprobleme rascher erkannt werden können und ein wirksameres und zielgerichtetes Gegensteuern möglich ist und nicht zuletzt, weil potentere und nebenwirkungsärmere Medikamente zur Verfügung stehen.

Auf der Medikamentenseite haben insbesondere die Nicht-Nukleosidanaloga (Efavirenz, Nevirapin) durch ihre langen Halbwertszeiten und die sog. Boosterung von Proteaseinhibitoren (Hemmung der Verstoffwechslung durch niedrige Dosen des starken Zytocrom-P450-Inhibitors Ritonavir) zu den erreichten Erfolgen beigetragen. Ein Beispiel für die hohe Wirksamkeit der geboosteten Proteaseinhibitoren liefert die Langzeitbeobachtung von Patienten aus einer der ersten größeren Studien mit geboostetem Lopinavir.

Von den 100 in der M97-720-Studie behandelten Patienten (Lopinavir/rit + Stavudin + Lamivudin) haben 312 Wochen (fast 6 Jahre) nach Studienbeginn unter derselben Medikation noch immer 63 eine Viruslast von unter 50 Kopien/ml. Bei 17 Patienten wurde ein – zum Teil nur vorübergehendes – virologisches Versagen der Therapie beobachtet. Bei 18 Teilnehmern liegen ein oder mehrere Resistenztestergebnisse vor: nur bei drei Teilnehmern war eine Resistenzmutation gegen Lamivudin (3TC) nachweisbar, Resistenzmutationen gegen Stavudin (d4T) oder primäre PI-Resistenzmutationen entwickelten sich bei keinem Teilnehmer. Zwölf Teilnehmer brachen wegen Medikamentennebenwirkungen die Studie ab oder wechselten auf eine andere Therapie, 9 kamen aus unbekanntem Gründen nicht wieder zu Verlaufskontrollen, 16 brachen die Studienteilnahme aus diversen anderen Gründen ab. Eine Lipodystrophie entwickelte sich bei 13% der Teilnehmer, erhöhte Cholesterinwerte bei 23%.

Erstaunlich und erfreulich ist insbesondere, wie robust sich Therapieregime mit geboosteten Proteaseinhibitoren in Hinsicht auf eine Resistenzentwicklung verhalten. Dies gilt nicht nur für Lopinavir, sondern wahrscheinlich für alle neueren geboosteten Proteaseinhibitoren. In einer Studie mit geboostetem Fosamprenavir (kombiniert mit Abacavir und Lamivudin) wurde beispielsweise bei 44 bis zur 120. Woche erfolgreich genotypisierten Teilnehmern (von 211) in keinem Fall eine primäre PI-Mutation, in 6 Fällen eine M184V-Mutation (Lamivudin) nachgewiesen (P185). Im Gegensatz dazu musste bei einem ungeboosteten Proteaseinhibitor-Regime (Nelfinavir + 2 NRTI) nach 240 Wochen bei 21% der Teilnehmer die Therapie wegen Resistenzentwicklung und virologischem Versagen umgestellt werden. Nur 18,5% der Teilnehmer dieser Studie wurden nach 240 Wochen noch mit einer Viruslast von weniger als 50 Kopien/ml mit dem anfänglichen Therapieregime behandelt (P166).

Die in mehreren Therapiestudien mittlerweile beobachtete Überlegenheit eines NRTI/NNRTI-Regimes gegenüber einem Kombinationsregime aus NRTIs und einem ungeboosteten Proteaseinhibitor wird durch die 152-Wochen-Ergebnisse der internationalen INITIO-Strategiestudie bestätigt. Nach drei Jahren war bei 74% der Teilnehmer im NNRTI-Arm und bei 62% der Teilnehmer im PI-Arm die Viruslast unter der Nachweisgrenze (V77).

Neue Kombinationspräparate

Eine weitere Wirksamkeitssteigerung scheint – zumindest bei den NRTI/NNRTI-Regimen – durch die beiden neuen NRTI-Kombinationspräparate Truvada® (Tenofovir + Emtricitabin) und Kivexa® (Abacavir + Lamivudin) möglich. Diese haben gegenüber dem bisherigen Standardkombinationspartner Combivir® (Zidovudin + Lamivudin) wegen längerer intrazellulärer Halbwertszeiten den Vorteil der einmal täglichen Gabe (1 x 1 Tablette statt 2 x 1), einer höheren Wirksamkeit, besseren Langzeitverträglichkeit (abgesehen von der Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion, die bei ca. 8 % der Behandelten meist in den ersten sechs Behandlungswochen auftreten kann) unter besonderer Berücksichtigung der mitochondrialen und Knochenmarkstoxizität, eines geringeren Risikos der Resistenzentwicklung und damit von mehr verbleibenden Behandlungsoptionen im Falle eines virologischen Therapieversagens (P158).

Die Resistenzmutationen für Abacavir und Tenofovir sowie für Lamivudin und Emtricitabin überlappen: Lamivudin und Emtricitabin selektieren beide für die M184V-Mutation, Abacavir selektiert für die L74V- oder die K65R-Mutation, Tenofovir für K65R. Die M184V-Mutation, die relativ schnell entstehen kann und oft als erste Mutation in einem nicht voll suppressiven Therapieregime auftaucht, führt zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir (wie auch gegenüber Zidovudin und Stavudin), was eine zusätzliche Resistenzentwicklung gegen Tenofovir eher verlangsamt. Sowohl M184V als auch K65R führen – als positiver Nebeneffekt – zu einer verminderten Virusfitness. Sind nur diese beiden Mutationen vorhanden, ist mit einer deutlich verminderten Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Didanosin und Lamivudin/Emtricitabin zu rechnen. Erst wenn noch weitere Mutationen hinzukommen, nimmt auch die Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir deutlich ab. Die L74V-Mutation allein verändert die Empfindlichkeit gegenüber allen NRTIs nur gering. Kommt eine M184V-Mutation hinzu, zeigt sich eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Didanosin und Lamivudin/Emtricitabin (P126). Eine sequentielle Therapie mit Kivexa® und Truvada® dürfte also üblicherweise eher nicht in Frage kommen. Solange keine Kopf-an-Kopf-Studien mit beiden Medikamenten durchgeführt werden, bleiben die vermeintlichen Vor- und Nachteile eines Therapiebeginns mit der jeweiligen Kombination ein theoretisches Gedankenspiel mit mehreren Unbekannten in der Gleichung.

In Gegenwart einer K65R-Mutation kommt es in der Regel zu einer gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber Zidovudin. Aufgrund gegensätzlicher Mechanismen der Resistenz kommen Thymidinanaloga-Resistenzmutationen und eine K65R-Mutation selten gemeinsam vor. Diese Wechselwirkung zwischen Resistenzen kann auch therapeutisch genutzt werden: versagt ein Therapieregime virologisch mit einer K65R-Mutation und liegen noch keine Thymidinanaloga-Mutationen (TAMs) vor, kann allein durch zusätzliche Gabe von Zidovudin oft eine sehr wirksame Intensivierung der Therapie erreicht werden. Auch eine Initialtherapie oder Zweittherapie mit Zidovudin + Lamivudin/Emtricitabin + Tenofovir ± Abacavir kann durch die Verfügbarkeit von Kombinationsmedikamenten unter bestimmten Bedingungen (keine oder nur bestimmte andere TAMs und Nukleosidanaloga-Mutationen – NAMs) ein einfaches (3 Tabletten/Tag) und äußerst wirksames Therapieregime darstellen (V75; P77).

Primäre Resistenzen

Wichtig für die Auswahl eines Therapieregimes und die Abschätzung der Erfolgsaussichten ist die Kenntnis des Resistenzstatus, auch wenn bis dahin noch keine Vortherapie

oder eine Vortherapie nur mit Nukleosidanaloga stattgefunden hat. Leider erfolgt eine Kostenerstattung für die Resistenztestung durch die gesetzlichen Krankenkassen bislang nur nach einer Vorbehandlung mit einem NRTI/PI- oder einem NRTI/NNRTI-Regime (über eine Änderung dieser Regelung wird derzeit beraten). Der Ausschluss einer reinen NRTI-Vortherapie von der Kostenerstattung ist rational kaum nachvollziehbar, erhöht doch die Unkenntnis bereits vorliegender Nukleosidanaloga-Mutationen das Risiko, dass eine neu angesetzte Therapie Substanzen enthält, gegen die das Virus bereits unempfindlich ist, womit das Risiko eines Therapieversagens steigt. Inwiefern eine Resistenztestung bei therapie-naiven Patienten vor Behandlungsbeginn sinnvoll ist, hängt vor allem davon ab, wie häufig bereits resistente Viren übertragen werden. Nach den vorliegenden Studienergebnissen liegt aktuell der Prozentsatz von primär (also noch vor Durchführung einer Therapie) resistenten Viren bei frisch infizierten bzw. chronisch infizierten, aber noch therapie-naiven HIV-Infizierten in Deutschland derzeit bei ca. 15 %, mit noch höheren Anteilen bei MSM in Großstädten (P99; P114). Wird bei solchen Patienten das Therapieregime unter Berücksichtigung des Resistenzstatus zusammengestellt, ist der Therapieerfolg genauso gut wie bei Patienten ohne Resistenzen, wird ohne Berücksichtigung des Resistenzstatus therapiert, ist die Erfolgsquote erkennbar geringer (V43; V45). Übertragene Resistenzen bleiben auch ohne Selektionsdruck durch antiretrovirale Behandlung in vielen Fällen über lange Zeit nachweisbar, so dass nicht nur bei frisch infizierten, sondern auch bei chronisch infizierten, therapie-naiven Patienten eine Resistenztestung sinnvoll ist (V44).

Nukleosidanaloga-sparende Therapieregime

Nukleosidanaloga-freie Therapieregime können zur Vermeidung von Nukleosidanaloga-assoziierten Toxizitäten (z. B. Laktatazidose, Lipoatrophie) und/oder bei entsprechenden Resistenzen als Folge-, eventuell auch als Initialtherapien sinnvoll sein. In Frage kommen dafür PI/NNRTI-Kombinationen, geboostete Doppel-PI-Therapien und – wobei dies noch Experimentalstatus hat – geboostete PI-Monotherapien. All diese Optionen können natürlich theoretisch auch noch mit Substanzen aus neuen Substanzklassen wie den Fusionsinhibitoren kombiniert werden, wobei es hierfür bislang noch sehr wenige klinischen Daten gibt, und diese nur in Kombinationen mit NRTIs. Geboostete PI-Monotherapien wurden bisher als Initial- und Erhaltungstherapien bei einer begrenzten Zahl von Patienten ohne vorbestehende PI-Resistenzen mit durchaus guten Ergebnissen eingesetzt. Meist wurde Lopinavir/rit verwendet, aber es gibt auch einige Fallberichte mit geboostetem Atazanavir oder anderen geboosteten PIs (P142). Geboostete Doppel-PIs sind eine Option, die bei Resistenzen gegen NRTIs und NNRTIs und sogar noch bei einer begrenzten Zahl von PI-Mutationen gute Erfolgschancen hat.

Gut kombinierbar sind Lopinavir/rit (400/100 mg 2 x/Tag) und Saquinavir (1.000 mg 2 x/Tag) (V73; P175), aber auch zu anderen Kombinationen wie geboostetem Atazanavir und Saquinavir (300/100 mg 1 x/Tag + 1.000 mg 2 x/Tag), geboostetem Fosamprenavir und Atazanavir (700/100 mg 2 x/Tag + 300 mg 1 x/Tag) und Fosamprenavir und Saquinavir mit Boosterung

(700 mg/1.000 mg/100 mg 2 x/Tag) liegen begrenzte Erfahrungen vor (P172;P133). Vorsichtig sollte man bei der Kombination Lopinavir + Fosamprenavir und vor allem bei der Kombination des neuen PI Tipranavir mit anderen PIs sein, da hier mit komplexen Wechselwirkungen mit schwer vorhersehbaren Konsequenzen für die Medikamentenspiegel gerechnet werden muss. Bei Doppel-PI-Therapien muss mit einer Erhöhung der Blutfettwerte gerechnet werden.

Zu Wechselwirkungen kommt es auch bei der Kombination von geboosteten PIs mit den NNRTIs Efavirenz und Nevirapin. Diese können Dosiserhöhungen für den PI erforderlich machen. In Kombination mit einem der genannten NNRTI sollte beispielsweise die Dosierung für Lopinavir/rit um je eine Tablette auf 533/133 mg 2 x/Tag erhöht werden (P132; P136).

Behandlung von Patienten mit multiresistenten Viren

Neue Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Multiresistenzen in allen drei bisher geläufigen Substanzklassen kommen allmählich in Reichweite. Man sollte vermeiden, bei solchen Patienten nur eine neue Substanz (derzeit kommen in Frage der Fusionsinhibitor Fuzeon und die beiden neuen Proteaseinhibitoren Tipranavir und TMC-114 – beide in Studien erhältlich) ohne andere wirksame Begleitsubstanzen einzusetzen. Kombiniert man zwei neue Substanzen, also z. B. Fuzeon + Tipranavir, kann die primäre virologische Ansprechrate im Vergleich zu nur einem neuen wirksamen Medikament bei Resistenz-optimiertem Background-Regime verdoppelt werden (von ca. 30% auf ca. 60%) (P177). Noch besser wäre es natürlich, wenn drei gut wirksame Medikamente für eine Folgetherapie eingesetzt werden können.

Zu einer weiteren Hilfe bei der Zusammenstellung optimaler Background-Regime für solche Patienten könnte eventuell der sog. Virtuelle Phänotyp werden, der auf einem genotypischen Resistenztest in Verbindung mit einer Phänotyp-Interpretation basiert. Die Phänotyp-Interpretation erfolgt auf Grundlage einer Datenbankabfrage, mit der phänotypische Merkmale von Virusisolaten mit gleichem Genotyp und z.T. auch klinisches Ansprechen solcher Isolate auf bestimmte Substanzen ermittelt werden. Eine gründliche klinische Evaluierung des Verfahrens steht noch bevor, erste Erfahrungen stimmen jedoch durchaus optimistisch. Gegenüber der teuren, arbeitsaufwendigen und relativ langwierigen phänotypischen Resistenztestung hätte das Verfahren neben geringeren Kosten v.a. den Vorteil, dass schneller ein Ergebnis vorliegt. Gegenüber der reinen genotypischen Resistenztestung liegt der Vorteil darin, dass das Ausmaß der Restwirksamkeit von Substanzen, deren Wirksamkeit bereits durch Resistenzmutationen beeinträchtigt ist, sowie Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Resistenzmutationen besser vorhersagbar sind.

Antiretrovirale Therapie in der Schwangerschaft

Auf einem Konsensustreffen am Rande der AIDS-Konferenz in Wien wurden die Leitlinien zur antiretroviralen Therapie und Transmissionsprophylaxe bei Schwangeren und Neugeborenen aktualisiert. Bei Einsatz der vorhandenen Therapie- und Prophylaxeoptionen kann die Mutter-Kind-Übertragungsrate von HIV auf wenige Einzelfälle (< 1%) reduziert werden.

Die wichtigste Änderung betrifft den Einsatz von Nevirapin und Nelfinavir im Rahmen der Transmissionsprophylaxe. Bei Behandlungsindikation für die Schwangere kann

Nevirapin derzeit als einziger nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor eingesetzt werden, da Efavirenz in der Schwangerschaft wegen seines teratogenen Potenzials kontraindiziert ist. Ist nur eine vorübergehende Transmissionsprophylaxe aus kindlicher Indikation erforderlich, ist es in der Regel nicht sinnvoll, Nevirapin als Bestandteil eines Kombinationsregimes einzusetzen, da zum einen bei CD4-Zellzahlen über 250 Zellen/ μ l (= keine mütterliche Therapieindikation) mit erhöhter Hepatotoxizität von Nevirapin gerechnet werden muss und zum anderen das Risiko einer Resistenzinduktion beim Absetzen von Nevirapin nach der Geburt berücksichtigt werden sollte. Wegen der unterschiedlich langen Halbwertszeiten von NNRTIs und Nukleosidanaloga kommt es bei gleichzeitigem Absetzen aller Substanzen eines NRTI/NNRTI-Kombinationsregimes zu einer längeren Phase (2–4 Wochen) einer funktionellen Monotherapie mit dem NNRTI mit erhöhtem Risiko einer Resistenzentwicklung. Als risikoärmste Form des Absetzens gilt daher ein Umstellen des NNRTI auf einen Proteaseinhibitor und ein gleichzeitiges Absetzen dieser Kombination erst drei bis vier Wochen später. Dasselbe Problem ergibt sich, wenn eine antiretrovirale Kombinationstherapie mit einem NNRTI in der Frühschwangerschaft zur Vermeidung einer Medikamentenexposition des Embryos abgesetzt werden soll. Das komplizierte Prozedere des Absetzens kann dann in Widerspruch zum Ziel geraten, eine Medikamentenexposition im ersten Trimenon zu vermeiden.

Der bisher am häufigsten in der Schwangerschaft eingesetzte Proteaseinhibitor, das Nelfinavir, erscheint ebenfalls mittlerweile aus mütterlicher Sicht nicht mehr als optimal, da Kombinationsregime mit einem ungeboosteten Proteaseinhibitor im Vergleich mit geboosteten Proteaseinhibitoren eine geringere Potenz aufweisen und ein höheres Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Bestandteile des Therapieregimes bergen.¹ In der Konsequenz heißt dies, dass unter dem Gesichtspunkt der optimalen Therapie für die Schwangere und der Vermeidung von Resistenzentwicklung verstärkt Therapieregime mit geboosteten Proteaseinhibitoren eingesetzt werden sollten, auch wenn es bislang nur relativ wenige publizierte Erfahrungen mit solchen Therapieregimen in der Schwangerschaft gibt. Die Erkenntnis, dass die bislang untersuchten Proteaseinhibitoren kaum plazentagängig sind, stellt dabei unter dem Aspekt des Risikos für den Feten eine gewisse Beruhigung dar. Auch liefern die bisherigen Beobachtungen von Schwangerschaftsverläufen unter geboosteten PI-Kombinationstherapien keine Anhaltspunkte für unerwartete Risiken für die Schwangerschaft und das Ungeborene, mit Ausnahme einer evtl. erhöhten Frühgeburtlichkeit, die zumindest bei längerer Therapiedauer mit PI-Regimen in der Schwangerschaft ein Risiko darstellen könnte – die Befunde zu diesem Punkt sind derzeit noch widersprüchlich.

Referenzen:

Die angegebenen Referenzen beziehen sich auf die im European Journal of Medical Research publizierten Konferenzabstracts. Eur J Med Res 2005; 10 (suppl. 2)

1. King MS, et al.: Relationship between adherence and the development of resistance in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected patients receiving Lopinavir/Ritonavir or Nelfinavir. J Inf Dis 2005; 191: 2046–2052

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Stand v. 22.6.2005 (22. Woche 2005)

Land	Darmkrankheiten															
	Salmonellose			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darmpathogene E. coli			Campylobacter-Ent.			Shigellose			
	22.	1.-22.	1.-22.	22.	1.-22.	1.-22.	22.	1.-22.	1.-22.	22.	1.-22.	1.-22.	22.	1.-22.	1.-22.	
	2005		2004		2005		2004		2005		2004		2005		2004	
Baden-Württemberg	115	1.400	1.334	2	38	42	1	86	98	113	1.825	1.461	4	43	52	
Bayern	158	1.728	1.822	1	101	70	13	284	262	179	2.098	1.683	6	76	60	
Berlin	28	502	526	0	18	13	2	78	56	64	960	743	2	42	31	
Brandenburg	36	560	623	2	19	2	6	85	77	40	675	464	0	13	9	
Bremen	12	86	82	0	1	0	2	10	10	14	222	140	0	0	3	
Hamburg	13	234	317	0	7	10	2	11	12	36	697	577	1	12	11	
Hessen	62	989	869	0	4	5	4	51	37	77	1.112	1.008	4	35	17	
Mecklenburg-Vorpommern	22	287	471	1	4	4	3	115	106	58	559	484	0	1	7	
Niedersachsen	86	1.377	1.458	2	40	30	5	73	58	108	1.646	1.331	2	13	12	
Nordrhein-Westfalen	182	2.781	2.676	10	76	70	18	433	357	332	5.348	3.860	7	39	47	
Rheinland-Pfalz	50	948	862	1	21	32	7	104	64	46	948	791	1	13	8	
Saarland	12	194	176	0	3	1	1	14	9	18	303	242	0	1	1	
Sachsen	51	1.042	1.081	1	22	10	5	276	241	104	1.463	1.178	0	46	14	
Sachsen-Anhalt	36	671	803	0	13	1	10	252	218	56	566	478	0	11	7	
Schleswig-Holstein	15	419	471	2	22	11	3	51	43	56	768	583	0	10	2	
Thüringen	31	690	749	0	5	7	11	180	156	39	572	521	3	19	10	
Deutschland	909	13.908	14.320	22	394	308	93	2.103	1.804	1.340	19.762	15.544	30	374	291	

Land	Virushepatitis											
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺			Hepatitis C ⁺					
	22.	1.-22.	1.-22.	22.	1.-22.	1.-22.	22.	1.-22.	1.-22.			
	2005		2004		2005		2004		2005		2004	
Baden-Württemberg	0	34	75	3	58	54	11	484	531			
Bayern	3	64	122	3	61	62	23	759	816			
Berlin	5	45	40	2	35	37	26	402	413			
Brandenburg	1	13	10	0	1	7	1	41	38			
Bremen	1	9	8	1	5	5	0	12	14			
Hamburg	0	15	11	0	8	16	1	24	29			
Hessen	0	47	32	4	41	40	10	204	239			
Mecklenburg-Vorpommern	0	5	6	1	9	11	0	33	42			
Niedersachsen	0	41	36	1	43	61	19	319	375			
Nordrhein-Westfalen	2	114	237	5	112	156	36	604	714			
Rheinland-Pfalz	2	25	33	4	44	40	10	249	219			
Saarland	0	3	3	0	5	11	0	17	12			
Sachsen	0	14	14	0	9	16	7	112	112			
Sachsen-Anhalt	2	9	12	1	29	18	6	99	67			
Schleswig-Holstein	1	20	4	0	9	15	4	96	87			
Thüringen	2	8	12	0	14	16	7	74	53			
Deutschland	19	466	655	25	483	565	161	3.529	3.761			

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,

Stand v. 22.6.2005 (22. Woche 2005)

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Darmkrankheiten															Land
Yersiniose			Norovirus-Erkrankung			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose			
22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	
2005		2004	2005		2004	2005		2004	2005		2004	2005		2004	
3	129	139	61	3.358	1.283	89	2.336	2.015	12	252	239	2	24	13	Baden-Württemberg
6	207	196	48	3.147	1.404	148	4.730	3.257	11	380	275	0	11	12	Bayern
4	59	70	59	3.152	965	14	2.031	1.250	9	154	132	1	17	19	Berlin
6	94	75	39	3.484	1.242	44	3.243	1.864	2	38	29	0	16	1	Brandenburg
0	13	18	3	380	306	2	212	96	1	29	14	0	8	6	Bremen
5	46	47	3	883	481	11	874	581	3	59	49	0	2	5	Hamburg
3	98	117	16	2.044	570	28	1.721	1.259	1	93	91	0	6	7	Hessen
6	65	65	72	2.813	1.246	58	2.949	1.804	3	99	88	0	46	17	Mecklenburg-Vorpommern
15	207	261	99	4.403	1.795	73	2.725	1.958	4	122	101	0	26	23	Niedersachsen
11	334	416	108	8.074	2.267	118	5.945	3.620	18	355	287	4	45	50	Nordrhein-Westfalen
7	141	130	63	2.791	1.645	69	1.878	1.577	2	68	73	0	6	15	Rheinland-Pfalz
2	42	38	6	654	92	11	420	183	1	15	19	0	1	2	Saarland
12	272	265	93	5.826	3.630	110	7.290	4.076	4	193	116	3	66	10	Sachsen
7	136	140	42	1.789	753	50	4.198	2.508	3	83	54	1	19	1	Sachsen-Anhalt
8	83	80	21	1.005	429	18	819	536	1	30	21	0	2	1	Schleswig-Holstein
14	187	180	50	2.773	1.247	94	2.849	2.540	0	48	19	0	8	2	Thüringen
109	2.113	2.237	783	46.576	19.355	937	44.220	29.124	75	2.018	1.607	11	303	184	Deutschland

Weitere Krankheiten										Land
Meningokokken-Erkr., invasiv			Masern			Tuberkulose				
22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.	22.	1.–22.	1.–22.		
2005		2004	2005		2004	2005		2004		
1	35	29	1	13	9	7	298	334	Baden-Württemberg	
2	56	39	38	146	8	14	396	365	Bayern	
0	13	13	2	18	3	2	138	162	Berlin	
1	11	6	1	6	1	1	69	69	Brandenburg	
0	2	2	0	1	0	0	28	37	Bremen	
1	7	3	3	5	1	12	84	94	Hamburg	
1	20	24	1	253	9	6	234	236	Hessen	
0	8	12	0	1	0	3	57	62	Mecklenburg-Vorpommern	
1	42	23	1	24	6	13	219	193	Niedersachsen	
3	92	95	0	17	17	23	603	709	Nordrhein-Westfalen	
0	13	13	0	14	4	4	116	124	Rheinland-Pfalz	
1	6	4	0	0	0	0	34	41	Saarland	
1	18	15	0	7	0	0	90	93	Sachsen	
0	8	14	0	1	0	4	77	89	Sachsen-Anhalt	
0	7	7	0	3	4	4	52	77	Schleswig-Holstein	
0	21	15	0	0	1	6	69	57	Thüringen	
12	359	314	47	509	63	99	2.564	2.742	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 eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 8/02, S. 65, v. 22.2.2002). Zusätzlich gilt für Hepatitis C, dass auch nur labordiagnostisch nachgewiesene Fälle ausgewertet werden (s. *Epid. Bull.* 11/03).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Stand v. 22.6.2005 (22. Woche 2005)

Krankheit	22. Woche 2005	1.–22. Woche 2005	1.–22. Woche 2004	1.–53. Woche 2004
Adenovirus-Erkr. am Auge	5	74	601	652
Brucellose	0	10	9	32
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	2	24	35	80
Dengue-Fieber	1	41	55	121
FSME	10	25	20	274
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	2	30	15	54
Hantavirus-Erkrankung	11	157	42	242
Influenza	5	12.635	3.368	3.486
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	1	31	33	68
Legionellose	8	159	153	475
Leptospirose	0	15	14	58
Listeriose	9	150	121	295
Ornithose	0	6	5	15
Paratyphus	1	21	32	106
Q-Fieber	0	27	80	115
Trichinellose	0	0	4	5
Tularämie	0	0	0	3
Typhus abdominalis	0	39	26	82

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Zu Ausbrüchen von besonderer Bedeutung**Norovirus-bedingter Ausbruch in einer Jugendberge**

In der Nacht zum 1. Juni 2005 wurde das Gesundheitsamt Rosenheim über einen Gastroenteritis-Ausbruch mit 37 Erkrankten in einer Jugendherberge informiert. Am Montag, dem 30. Mai, waren zwei Schulklassen aus Bayern und eine weitere aus Baden-Württemberg angereist. Die berichteten Erkrankungsfälle beschränkten sich auf Schüler und Lehrer aus einer der beiden Schulklassen in Bayern. Wegen der heftigen Symptomatik wurde vom Notarzt vor Ort noch in der Nacht die Einweisung in die Klinik veranlasst.

Im weiteren Verlauf waren bis zum Freitag, dem 3. Juni 2005, auch in der Schulklasse aus Baden-Württemberg 21 Erkrankungsfälle zu verzeichnen. Außerdem wurde dem Gesundheitsamt das Auftreten der gleichen Symptome bei Personal der Jugendherberge berichtet. Bis zum Mittwoch, dem 8. Juni 2005, waren dem Gesundheitsamt Rosenheim insgesamt 73 Erkrankungsfälle gemeldet worden.

Aufgrund der typischen Symptomatik und des Erkrankungsverlaufes bestand rasch der dringende Verdacht auf Noroviren als ursächliche Erreger. Dies wurde auch durch die Tatsache gestützt, dass inzwischen 10 Rettungssanitäter mit Durchfall und Erbrechen erkrankt waren, die die Schüler und Lehrer des ersten Ausbruchs in der Nacht zum 1. Juni betreut und in die Klinik transportiert hatten.

Hygienemängel waren in der Jugendherberge nicht festzustellen. Ab Mittwoch, dem 8.6.2005, wurden dem Gesundheitsamt jedoch weitere 7 Erkrankungsfälle in einer neu angereisten Schulklasse berichtet. Im Rahmen einer Ortsbesichtigung durch das Gesundheitsamt und Hygieniker des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) am gleichen Tag wurden umfassende Desinfektionsmaßnahmen sowie die Schließung der Jugendherberge veranlasst.

Untersuchungen im Landesamt für Gesundheit in Baden-Württemberg, im LGL und im Robert Koch-Institut (RKI) ergaben erwartungsgemäß Noroviren als ursächliche Erreger für beide Ausbrüche. Bemerkenswert ist, dass der Norovirusgenomnachweis nur mit Hilfe der *nested* PCR gelang. Die RT-PCR versagte nahezu völlig. Sequenzierungsuntersuchungen des RKI erbrachten Hinweise für Norovirus II.2 Melksham. Über weiterführende Untersuchungen und Ermittlungen folgt ein gesonderter Bericht.

Wir danken den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit und des Gesundheitsamtes Rosenheim für diesen Bericht.

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, 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 BerlinTel.: 01888.754-0
Fax: 01888.754-2628
E-Mail: EpiBull@rki.de**Redaktion**Dr. med. Ines Steffens, MPH (v. i. S. d. P.)
unter Mitarbeit von
Dr. sc. med. Wolfgang Kiehl und
Dr. med. Ulrich Marcus
Tel.: 01888.754-2324 (Dr. med. I. Steffens)
E-Mail: SteffensI@rki.de;
KiehlW@rki.de; MarcusU@rki.de

Sylvia Fehrmann

Tel.: 01888.754-2455
Fax.: 01888.754-2459
E-Mail: FehrmannS@rki.de**Vertrieb und Abonentenservice**Plusprint Versand Service Thomas Schönhoff
Bucher Weg 18, 16321 Lindenberg
Abo-Tel.: 030.948781-3**Das Epidemiologische Bulletin**

gewährleistet im Rahmen des infektions-epidemiologischen 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 dabei vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- per 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** (Polling) unter 01888.754-2265 abgerufen werden. – Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung unter www.rki.de, Rubrik „Infektionsschutz“, dort im linken Fenster „Epidemiologisches Bulletin“.

Druck

die partner, karl-heinz kronauer, berlin

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