



Epidemiologisches Bulletin

18. Juli 2016 / Nr. 28

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFZEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Klinische Aspekte der HIV-Versorgung

Die ClinSurv-HIV-Kohorte

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-045

Hintergrund

Die Studie klinische Surveillance der HIV-Erkrankung – ClinSurv HIV – ist eine multizentrische, prospektive Langzeitbeobachtungskohorte HIV-positiver Patienten, die seit 1999 am Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführt wird. An der Studie beteiligen sich deutschlandweit 15 universitäre Kliniken und niedergelassene HIV-Schwerpunktpraxen, die auf die Behandlung HIV-infizierter Patienten spezialisiert sind. In die ClinSurv-HIV-Kohorte eingeschlossen werden alle HIV-positiven Patienten, die in diesen Kliniken und Praxen behandelt werden (aktuell ca. 25.000 Patienten). Halbjährlich erfolgt anonymisiert die elektronische Übermittlung eines definierten Datensets mit Angaben zum klinischen Verlauf der HIV-Erkrankung der Patienten aus der lokalen Datenbank der Studieneinrichtungen an das RKI. Diese umfassen demografische Angaben, klinische HIV- und AIDS-bezogene Diagnosen, Laborparameter sowie taggenaue Angaben zur antiretroviralen Therapie. Die Angaben entsprechen weitgehend den Informationen, die auch für das freiwillige AIDS-Fallregister erhoben werden. Nach dem Export der Daten an das RKI durchlaufen diese standardisierte Plausibilitätskontrollen und Qualitätssicherungsprozesse.

Die in der ClinSurv-HIV-Kohorte gewonnenen Daten ermöglichen das Monitoring des klinischen Verlaufs der Erkrankung HIV-infizierter Patienten sowie deren antiretrovirale Behandlung im klinischen Alltag. Mittels dieser Informationen können wichtige Aussagen über den Therapiestatus, die Zusammensetzung von Therapieregimen, Unterbrechungen der Therapie sowie der Therapieadhärenz und deren Einfluss auf den Therapieerfolg oder die Entwicklung von Therapieversagen getroffen werden. Da alle HIV-positiven Patienten eingeschlossen werden, die in den Studienzentren versorgt werden, unterliegen diese Daten kaum einer Selektionsverzerrung und erlauben eine Interpretation über die Umsetzung der Therapieleitlinien bei einer HIV-Erkrankung in Deutschland. Darüber hinaus ermöglichen die Angaben aus der Kohorte einen Blick auf die Behandlungspraxis in der klinischen Routine wie beispielsweise Aussagen zu Resistenztestungen oder auch Limitationen in der klinischen Routine. Die Daten aus der ClinSurv-HIV-Kohorte werden für zahlreiche wissenschaftliche Fragestellungen und Analysen genutzt. Alle Studienzentren können Projektideen einreichen. Der Zustimmungsprozess hinsichtlich der Durchführung geschieht gemeinsam in einer Beratergruppe und nach Rücksprache mit allen beteiligten Projektpartnern.

Beschreibung der Studienpopulation

Im Zeitraum von 1999 bis Ende 2014 wurden 24.231 Patienten in der Kohorte beobachtet. Der weitaus größte Anteil der Patienten waren Männer (80%; 19.273) und ein geringer Anteil Frauen (20%; 4.958). Etwa die Hälfte aller Patienten in der Kohorte gaben als Transmissionsweg sexuelle Kontakte zwi-

Diese Woche 28/2016

Klinische Aspekte der HIV-Versorgung – Die ClinSurv-HIV-Kohorte

Hinweis auf Publikationen und Veranstaltungen

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
25. Woche 2016



schen Männern an, MSM, (49,5%; 12.000), gefolgt von ca. 14% mit heterosexuellen Kontakten, HET, (3.314). Aus einem Hochprävalenzgebiet für HIV, HPL, stammen 13% (3.098) der Patienten und haben sich mehrheitlich dort infiziert. Intravenöser Drogenkonsum als Transmissionsweg, IVD, wurde von 9% (2.181) der Patienten angegeben. Bei 13% (3.228) der Studienteilnehmer liegt keine Angabe zum Übertragungsweg vor. Der Vergleich der Repräsentativität der Transmissionsgruppen in ClinSurv HIV zu den nach § 7 Abs. 3 Infektionsschutz (IfSG) gemeldeten HIV-Neudiagnosen in Deutschland zeigt, dass die Anteile der Transmissionskategorien ähnlich verteilt sind wie in den HIV-Meldedaten (*Epid. Bull.* 45/2015). Des Weiteren ist der Anteil der Patienten mit einer HIV-Infektion in einem vorangeschrittenen Stadium (CDC-B, oder CDC-C) relativ hoch. Dies liegt zum Teil aber auch daran, dass viele Patienten sich in niedergelassenen Praxen behandeln lassen, bevor sie in einem der Studienzentren vorstellig werden.

Ende 2014 wurden fast 85% aller Patienten antiretroviral therapiert, etwa 15% der Patienten in der Kohorte waren therapienaiv und ein geringer Anteil hatte keine Angabe zum Therapiestatus. Die behandelten Patienten befanden sich im Mittel sieben Jahre unter antiretroviraler Behandlung (Standardabweichung, SD, 5,72 Jahre) und das Alter bei Beginn der Therapie lag im Mittel bei 39 Jahren (Median: 38 Jahre, SD 10,8 Jahre).

Im Rahmen von ClinSurv HIV wurden in den letzten Jahren eine ganze Reihe unterschiedlicher wissenschaftlicher Fragestellungen bearbeitet und auch publiziert. Wir stellen in diesem Artikel einen zusammenfassenden Überblick über wichtige Veröffentlichungen und deren Ergebnisse aus der ClinSurv-HIV-Kohorte vor.

Übertragene und erworbene HIV-Resistenzen

Eine HIV-Infektion ist auch heute, trotz sehr gut wirksamer antiretroviraler Medikamente, nicht heilbar und erfordert eine lebenslange Therapie des Patienten. Damit die optimale Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikamente langfristig gewährleistet ist, muss eine kontinuierliche Überwachung der Therapie erfolgen, denn die Gefahr der Entwicklung von Resistenzen gegen die Medikamente ist groß. Die HIV-Resistenztestung stellt ein wichtiges Instrument der HIV-Behandlung dar. Individuell ist sie notwendig, um die antiretrovirale Therapie für jeden Patienten optimal zu gestalten und einem Therapieversagen durch die Entwicklung resistenter Virusvarianten vorzubeugen. Dabei spielt sowohl die Untersuchung der bereits bei der HIV-Infektion übertragenen Resistenzen (engl. *transmitted HIV drug resistance*, TDR) als auch die Bestimmung der unter Therapie erworbenen HIV-Resistenzen (engl. *acquired HIV drug resistance*, ADR) eine Rolle. Die HIV-Resistenztestung ist aufgrund ihrer Bedeutung zur Beurteilung der Therapiewirksamkeit in der HIV-Behandlung seit 2005 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss auf Grundlage von Daten und Erkenntnissen aus der HIV-1-Serokonverterstudie des RKI als erstattungsfähige Untersuchung

genehmigt worden. Bei den Patienten, die in der ClinSurv-HIV-Kohorte beobachtet werden, werden im Rahmen der klinischen HIV-Versorgung regelmäßig Resistenztestungen bei therapienaiven, also unbehandelten, und auch bei antiretroviral behandelten Patienten durchgeführt.

In der Studie zur Prävalenz übertragener und erworbener HIV-Resistenz in der ClinSurv-HIV-Kohorte (Schmidt, Kollan et al. 2014) wurden Trends bei den Anteilen von TDR und ADR sowie Resistenzmutationen zwischen 2001 und 2011 untersucht.

Von fünf der insgesamt 15 ClinSurv-HIV-Studienzentren wurden HIV-Sequenzen eingeholt und ausgewertet. In diesen fünf Studienzentren waren 56% (n=9.528) aller ClinSurv-HIV-Patienten (n=16.974) registriert. Es konnten 4.989 HIV-Sequenzen von 3.267 Patienten aus den fünf Studienzentren in die Analyse eingeschlossen werden. Etwa die Hälfte (47%; 2.365/4.989) der HIV-Sequenzen stammte von therapienaiven Patienten, die andere Hälfte (50%; 2.495/4.989) von therapierten Patienten und bei 3% (129/4.989) der Patienten war der ART-Status (ART; antiretrovirale Therapie) unklar. Für die Analyse wurden der Anteil von TDR in der ersten Probe des Patienten und der Anteil ADR in der letzten Probe des Patienten gesondert untersucht. Hierfür wurden 1.950 Protease/Reverse Transkriptase (Prot/RT) Sequenzen naiver Patienten und 2.049 Prot/RT Sequenzen therapierter Patienten in die Ermittlung der TDR und ADR eingeschlossen und ausgewertet, sowie 385 Integrase-Sequenzen. Neben der Bestimmung des Anteils resistenter HIV in den Gruppen wurden zusätzliche Analysen durchgeführt, um Faktoren zu identifizieren, die mit dem Auftreten von HIV-Resistenz assoziiert sind.

Die Patienten, von denen Sequenzen zur Verfügung standen, waren überwiegend männlich (82%; 2.683/3.267). Das Durchschnittsalter bei der Resistenztestung war 40 Jahre (Interquartilsabstand; IQR 33,0–47,0). Die mediane CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung betrug 310 Zellen/ μ l (IQR: 147–490). Hinsichtlich der Transmissionskategorien war die Gruppe der MSM (58%; 1.904/3.267) die größte Gruppe, gefolgt von der Angabe HET (14%; 445/3.267) und HPL (12%; 405/3.267). Die Patienten waren vorwiegend mit HIV-1 Subtyp B infiziert (69%; 2.240/3.267) und 18% (604/3.267) der Patienten zeigten eine Infektion mit einem non-B-Subtyp. Der HIV-1 Subtyp A war am häufigsten unter den non-B-Subtypen (9%), gefolgt von zirkulierenden rekombinanten Formen (4%).

Der Anteil TDR in der ersten therapienaiven Sequenz der Patienten betrug 10,4% (203/1.950; 95% KI 9,1–11,8) über den Gesamtzeitraum und war relativ stabil über den Untersuchungszeitraum (OR: 0,98; p for trend = 0,6; 2001–2011); s. Abbildung 1 A, S. 245. Der Anteil der TDR war damit vergleichbar mit dem der HIV-1-Serokonverter (10,9 TDR; 95% KI 9,7–12,3) und vergleichbaren Kohorten in anderen Ländern. Am häufigsten wurde Resistenz gegen Nukleosid Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI) detektiert mit

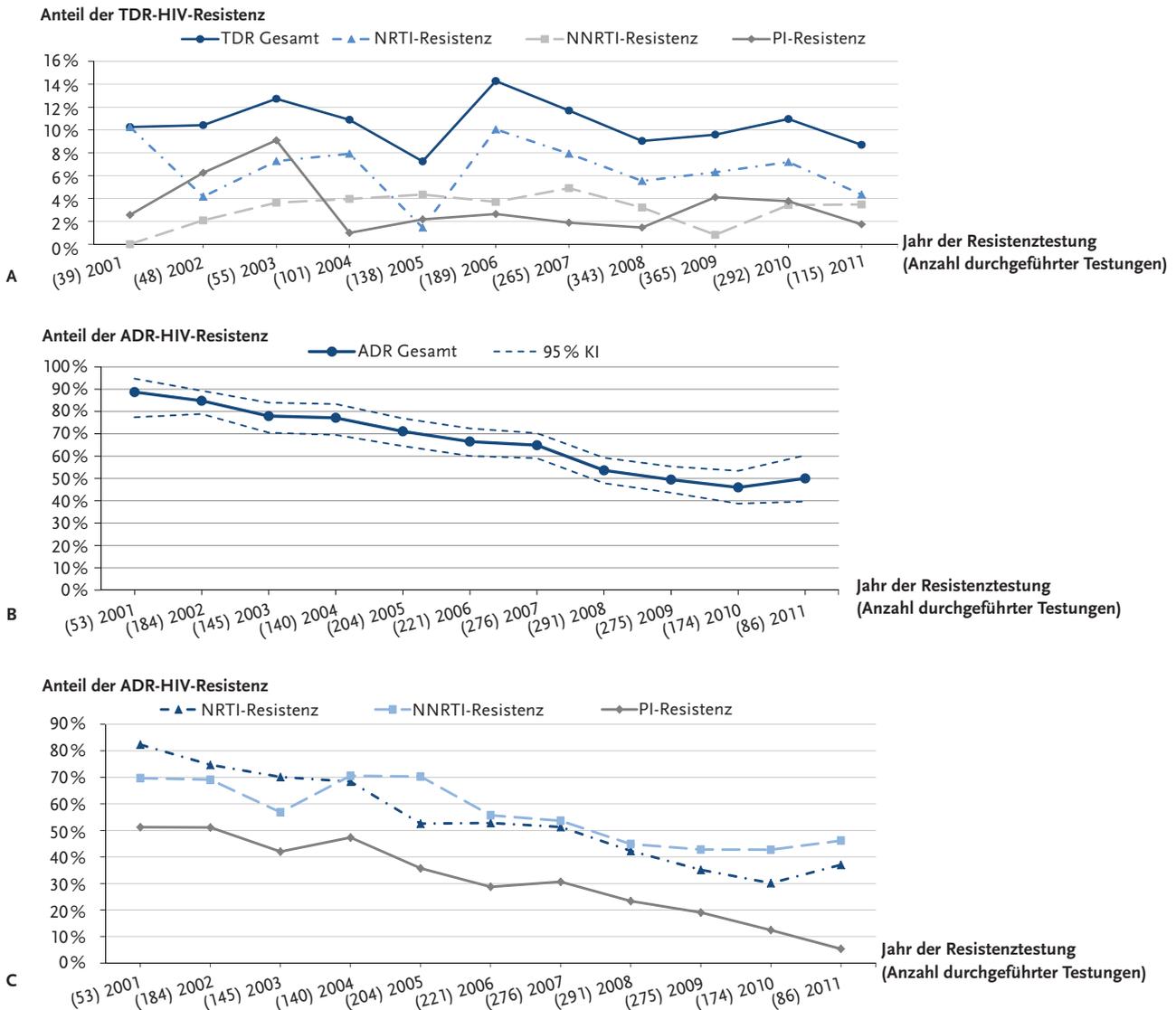


Abb. 1: Anteil der HIV-Resistenz in Sequenzen von therapie-naiven Patienten (A) und Patienten unter ART (B und C); 2001–2011

7% (128/1.950; 95% KI 6–8), gefolgt von 3% (61/1.950; 95% KI 2–4) Resistenz gegen Nicht Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) und 3% (56/1.950; 95% KI 2–4) Resistenz gegen Protease Inhibitoren (PI). Keine der getesteten therapie-naiven Sequenzen ($n = 219$) zeigte Resistenzen gegenüber Integrase Inhibitoren (INI).

Der Gesamtanteil der Patienten, die unter Therapie HIV-Resistenzen in Prot/RT Sequenzen erworben haben betrug 64% (1.310/2.049; 95% KI 62–66) und sank deutlich über den Untersuchungszeitraum (OR 0,8; 95% KI 0,77–0,83; p for trend $< 0,001$; 2001–2011); s. Abbildung 1 B. Das spiegelte sich auch in allen Substanzklassen wider (NNRTI 55%, NRTI 51%, PI 30%; p for trend $< 0,001$; 2001–2011); s. Abbildung 1 C. Resistenz gegen INI, wurde in 30% (10/33; 95% KI 17–47) der mit INI behandelten Patienten detektiert und in 7% (10/150; 95% KI 4–12) bezogen auf alle INI Sequenzen von allen therapierten Patienten.

Eine der Fragestellungen war, welche Faktoren beeinflussen das Auftreten von HIV-Resistenzen bei therapierten Patienten und wie sind diese Faktoren miteinander assoziiert?

Faktoren, die in einer multivariaten Analyse signifikant mit einem geringeren Risiko für ADR assoziiert sind waren weibliches Geschlecht, HIV Subtyp non-B-Infektion, sowie berichtete Unterbrechung der Therapie zum Zeitpunkt der Resistenztestung. Der Grund für Letzteres könnte sein, dass bei einer Therapieunterbrechung der selektive Druck durch Medikamente entfällt und sekundäre Resistenzmutationen relativ schnell wieder vom Wildtyp-Virus ersetzt werden. Weiterhin nahm das Risiko der HIV-Resistenz mit zunehmendem Kalenderjahr der Genotypisierung in der multivariaten Analyse signifikant ab. Hingegen war die Dauer der antiretroviralen Behandlung erwartungsgemäß mit einem höheren Risiko für ADR sowohl in der uni- als auch der multivariaten logistischen Regression verbunden.

Ein wichtiges Ergebnis der Studie war, dass die Resistenztestung vor Beginn einer Therapie und während der Therapie im klinischen Alltag gut etabliert ist und angewendet wird. Im Median vergehen zwischen HIV-Resistenztestung und Therapiebeginn bei noch nicht therapierten Patienten 33 Tage (IQR: 13–169 Tage). Die Zahl der Resistenztestungen nahm im Laufe der Jahre deutlich zu. Die Resistenz-

überwachung sowohl der TDR als auch der ADR ist damit weiterhin von großer Bedeutung und muss gerade auch unter Berücksichtigung der Empfehlung der Therapieleitlinien zu einem früheren Therapiebeginn kontinuierlich weitergeführt werden. Hier ergänzen sich die HIV-1-Serokonverterstudie und die ClinSurv-HIV-Kohorte auch im Hinblick auf die Resistenzdaten und bilden zusammen eines der wichtigsten Surveillance-Instrumente in Deutschland.

Studien zur Zahl der Personen unter ART, Kosten der Therapie und Therapiestrategien in ClinSurv HIV

Die Daten aus der ClinSurv-HIV-Kohorte stellen ein wichtiges Instrument zur Berechnung der Anzahl der HIV-infizierten Personen in Deutschland unter antiretroviraler Behandlung dar und bilden auch die Berechnungsgrundlage zu den Kosten der antiretroviralen Therapie.

From Pills to Patients

In dieser Studie wurde mit Hilfe von Sekundärdaten aus der Versorgungsforschung und Daten aus der ClinSurv-HIV-Kohorte die Anzahl der Personen mit HIV unter ART in Deutschland bestimmt (Schmidt, Kollan et al. 2015).

Bei den Sekundärdaten handelte es sich um Apothekenverkaufsdaten der Firma Insight Health für die Jahre 2006–2013. Diese umfassen in den Apotheken eingelöste Verschreibungen antiretroviraler Medikamente aller gesetzlich krankenversicherten Personen in Deutschland mit einer Abdeckung von > 99 % aller Apothekenabrechnungen. Diese Daten lassen also Aussagen zu Behandlungen bei einem Großteil der deutschen Bevölkerung zu und haben damit höchste Repräsentativität. Aus der ClinSurv-HIV-Kohorte stammen exakte Daten zu Therapieregimen der Patienten in der Studie. Im Mittel befanden sich pro Quartal rund 10.400 Personen unter Beobachtung und rund 8.900 (86 %) unter ART. Mit Hilfe der ClinSurv-HIV-Kohorte ließ sich die Zusammensetzung der ART-Regime inklusive der Therapieunterbrechungen ermitteln, die dann wiederum auf die Apothekenabrechnungsdaten übertragen werden konnte. Über die Bestimmung einer Leitmedikation und deren prozentualen Anteil an den ART-Regimen sowie dem Anteil der restlichen ART-Regime, und den Therapieunterbrechungen ließ sich aus einer Menge von verschriebenen Tabletten in unbekannter Kombination die Anzahl der dahinterstehenden Personen bestimmen. Über einen vom Bundesland abhängigen gewichteten Faktor für den Anteil der gesetzlich Versicherten in Deutschland wurde sowohl auf gesetzlich sowie auf privat und nicht versicherte Personen in Deutschland hochgerechnet.

Bei der Leitmedikation, die in einem Großteil (~93 %) der ART-Regime enthalten war, handelte es sich um die Thiacytidin-haltigen Medikamente (TCM) Lamivudin und Emtricitabin (3TC, FTC).

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten eine steigende Anzahl von ART-Verschreibungen in den Apothekenabrech-

nungsdaten und einen Anstieg der Personen unter ART von 31.500 (95 % KI 31.000–32.000) Personen im ersten Quartal 2006 auf 54.000 (95 % KI 53.000–55.500) Personen Ende 2013. Der mittlere Zuwachs an Personen unter ART betrug 2.900 Personen pro Jahr und wurde ermittelt aus der Differenz zwischen Personen, die ART beginnen und denjenigen, die aus der Beobachtung ausschieden. Demzufolge war die Zahl der Personen, die jährlich ART begannen noch höher. Folgernd aus unserer Berechnung ergab sich, dass die ClinSurv-HIV-Kohorte mehr als 20 % aller ART-behandelten Personen in Deutschland repräsentiert.

Es zeigte sich, dass die ART gemäß den Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur HIV-Therapie (www.daignet.de) vereinheitlicht abläuft. Der Anteil der Regime mit TCM stieg kontinuierlich von 85 % im ersten Quartal (I) 2006 auf 93 % im letzten Quartal (IV) 2013. Der Anteil der Therapieunterbrechungen hingegen sank deutlich von 11 % in 2006/I auf nur noch 2 % in 2013/IV (s. Abbildung 2). Dies reflektiert sicherlich neuere Erkenntnisse und Studien, die mehr Risiken als Vorteile durch sogenannte *drug holidays* aufzeigen. Der Anteil der Personentage mit einem ART-Regime, das nicht zugelassene Substanzen enthielt sank von 6 % in 2006/I auf 2 % in 2013/IV.

Die entwickelte Methodik zur Bestimmung der Anzahl an Personen mit ART-Erfahrung in Deutschland dient als Grundlage beispielsweise bei der Berechnung der Personen mit HIV-Therapie in der HIV-Schätzung des RKI (*Epid. Bull.* 45/2015). Zudem kann der beschriebene Ansatz auf andere Untersuchungen oder Medikamente erweitert und angewendet werden oder auch in anderen Ländern zur Schätzung der ART-behandelten Personen verwendet werden.

Die Daten aus der ClinSurv-HIV-Kohorte dienen weiterhin zur Erstellung einer HIV-Behandlungskaskade für Deutschland. Bei einer Behandlungskaskade wird als Querschnitt für ein bestimmtes Jahr die geschätzte Zahl der mit HIV Lebenden in Bezug gesetzt zu dem Anteil der mit HIV Diagnostizierten, dem Anteil sich in Behandlung Befindenden und dem Anteil erfolgreich Behandelter (Viruslast < 50 Kopien/ml).

Seitens der Europäischen Gesundheitsbehörde ECDC wird derzeit ein Projekt durchgeführt, dessen Ziel es ist unter Berücksichtigung aller Mitgliedstaaten eine HIV-Behandlungskaskade für Europa zu erstellen. Die Daten der ClinSurv-HIV-Kohorte flossen neben den gemeldeten HIV-Erstdiagnosen aus Deutschland mit in dieses Projekt ein (Gourlay et al. 2016).

Berechnung der direkten ART-Kosten und potenziellen Kosteneinsparungen durch die Verwendung von Generika in der deutschen ClinSurv-HIV-Kohorte

Ziel dieser Studie war die Bestimmung der Kosten für die kombinierte ART in der bundesweiten multizentrischen Langzeitbeobachtungskohorte ClinSurv HIV über einen

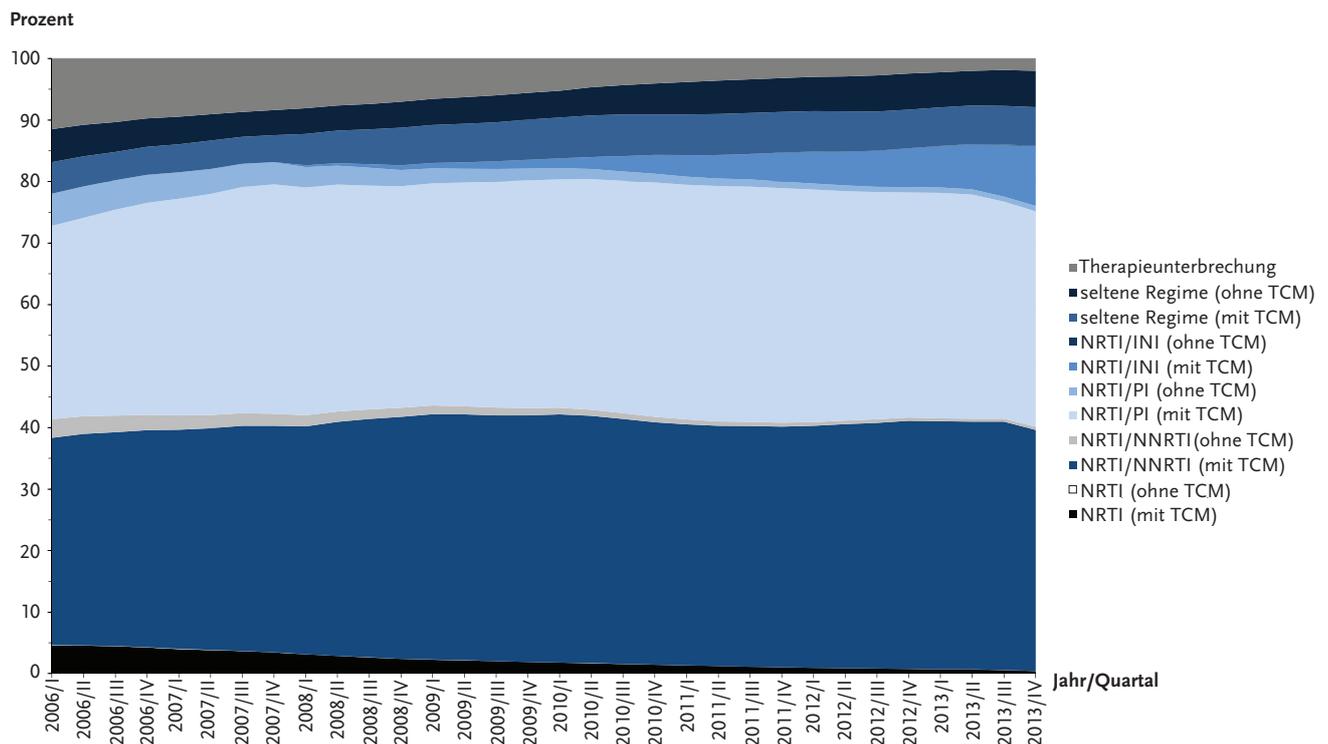


Abb. 2: Zusammensetzung der ART-Regime von Patienten in der ClinSurv-HIV-Kohorte 2006–2013

Follow-up-Beobachtungszeitraum von 13 Jahren (Stoll, Kollan et al. 2011). Des Weiteren sollten potenzielle Kosteneinsparungen durch die Modellierung verschiedener Behandlungsszenarien entwickelt werden.

Während der 13-jährigen Follow-up-Periode zwischen 1996–2008 wurden insgesamt 21.387.427 Behandlungstage in der Kohorte abgedeckt. Zwischen 1996 und 1999 erhöhten sich die mittleren täglichen Medikamentenkosten für ein Regime deutlich (+ 72%: 21,89 € auf 37,70 €) durch die Einführung der Triple-Kombinations-ART. Seit 1999–2008 war der Anstieg der Medikamentenkosten pro Tag moderater (+ 33%: 50,05 €). Als Folge eines gesetzlichen Preisschnittes von 16% wurde ein starker Rückgang von 15,4% zwischen 2003 (45,82 €) und 2004 (38,75 €) beobachtet. Die kumulativen direkten Kosten für antiretrovirale Medikamente von 812.877.356 € entsprachen einem Durchschnitt von 42,08 € pro Tag (7,52 €–217,70 €). Damit haben sich die Regimekosten für eine ART in Deutschland über einen 10-Jahres-Zeitraum um 13,5% erhöht (realer Anstieg bereinigt um Inflationsindex: 36,39 €/d in 1999 auf 41,32 €/d in 2008). Dieser Anstieg ist vergleichsweise moderat, da viele kürzlich zugelassene antiretrovirale Medikamente deutlich teurer sind als jene, die vor 10 oder 15 Jahren zugelassen wurden. Im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Erkrankung sind die Therapien erwartungsgemäß teurer (CDC-B: 42,33 €; CDC-C: 44,45 €) im Vergleich zu Patienten im asymptomatischen oder unbekanntem Stadium (40,09 €; $p < 0,0001$). Möglichkeiten für Kosteneinsparungen wurden berechnet basierend auf einem vermehrten Einsatz von NNRTI anstelle von geboosteten Protease-Inhibitoren (PI/r) in der Erstlinien-Therapie. Diese Berech-

nung ergab kumulierte Einsparungen von 10,9%–19,8% der Tagestherapiekosten bei einem Austausch von 50% bzw. 90% der PI/r. Durch den Austausch bestimmter Original-Präparate durch ein Generikum ergaben sich potenzielle Kosteneinsparungen zwischen 1,6% und 31,8%. Diese Kalkulation basierte auf der Annahme verschiedener hypothetischer Preissenkungen bei der Verwendung von Generika (von 20% bis zu 90% im Vergleich zu den derzeitigen Preisen der Originalpräparate) sowie unterschiedlichen Substitutionsanteilen der Originale durch Generika (20%–90%). Dies entspricht potenziellen jährlichen Einsparungen von 292,29 €–6.466,96 € pro Patient. In dieser Analyse wurde geschätzt, dass rund 35.000 Menschen eine ART im Jahr 2008 in Deutschland erhielten. Laut den Ergebnissen dieser Studie würden die Kosteneinsparungen für das deutsche Gesundheitssystem auf der Grundlage der Einführung von ART-Generika 10–200 Millionen Euro pro Jahr betragen. Darüber hinaus könnten indirekte Kosteneinsparungen durch Reduzierung des Durchschnittspreises der noch verkauften Originalpräparate entstehen. Folglich würde die Einführung von ART-Generika möglicherweise die derzeitige Marktlage wesentlich verändern.

Da die Ergebnisse dieser Studie bereits einige Jahre zurück liegen, ist eine Aktualisierung der Ergebnisse unter den veränderten Voraussetzungen in einem derart dynamischen Feld wie der HIV-Therapie wünschenswert. Deshalb wurde eine aktuelle Neuberechnung zu den Kosten der ART in Deutschland inklusive der Betrachtung der Kosteneinsparung durch Importe und Generika durchgeführt (Schmidt, Kollan et al. 2015). Im Median lag der Therapiepreis Ende 2013 bei 55 €/d und hatte sich damit seit der

letzten Untersuchung weiter erhöht. Die Fix-Dosis-Regime mit einer einmal täglichen Einnahme waren deutlich günstiger als Regime mit mehr Pillen (Tageskosten 42 € vs. 57 € Ende 2013). Der Anteil der Regime mit einer einmal täglichen Einnahme lag bei ~40%. Interessanterweise waren in der aktuellen Berechnung die Kosteneinsparungen durch Importe deutlich höher als die durch Generika (1,3% vs. 0,5% bezogen auf die Gesamtkosten der ART Ende 2014). Allerdings waren auch die Anteile an den Verschreibungen für Importe deutlich höher als für Generika (26,4% vs. 3,1% Ende 2014). Die potenziellen Kosteneinsparungen wurden berechnet durch den Austausch der Originalpräparate mit dem Generikum bzw. sogar durch ein theoretisches Aufbrechen von Regimen und dem Austausch des Originalpräparates FTC mit generischem 3TC. Hierzu muss bedacht werden, dass mit Stand Ende 2014 lediglich die Substanzen Zidovudin AZT, Lamivudin 3TC, Nevirapin NVP und Efavirenz EFV sowie die Fix-Kombination aus AZT/3TC durch Generika ersetzbar waren. Die Verfügbarkeit weiterer Generika durch frei werdende Patente könnte die Marktsituation und Kosten möglicherweise deutlich verändern.

Studien zu AIDS definierenden Erkrankungen in ClinSurv HIV

Tuberkulose bei Personen mit HIV/AIDS in der deutschen ClinSurv-HIV-Kohorte: Langzeit-Inzidenz und Risikofaktoren

In dieser Untersuchung zu HIV/TB Ko-Infektionen wurde die langfristige Inzidenzrate von Tuberkulose (TB) und Risikofaktoren bei Menschen mit HIV in Abhängigkeit vom Status der ART bestimmt (Karo, Haas et al. 2014). Es wurden Daten HIV-positiver Personen, die zwischen 2001 und 2011

in die ClinSurv-HIV-Kohorte eingeschlossen wurden mittels Überlebenszeitanalyse und Cox-Regression untersucht.

Nach dieser Untersuchung wurde TB in 233/11.693 Personen mit HIV entweder bei Einschluss in die Studie ($n = 62$) oder während des Follow-up ($n = 171$) diagnostiziert. Die Inzidenzrate der TB während des Follow-up betrug insgesamt 0,37 Fälle pro 100 Personenjahre (95% KI 0,32–0,43) und war höher bei Patienten, die nie antiretroviral behandelt wurden (1,23 pro 100 Personenjahre) und bei Patienten aus Sub-Sahara-Afrika (1,20 pro 100 Personenjahre). Die Inzidenzrate von TB war am höchsten im ersten Jahr des Follow-up mit 1,07 pro 100 Personenjahre und ging im zweiten Jahr deutlich zurück auf 0,19 pro 100 Personenjahre ($p < 0,001$). Eine signifikante Reduktion der Inzidenzrate während des Follow-up wurde beobachtet für beide Gruppen, Personen die noch nie ART erhalten hatten und Personen unter ART ($p < 0,001$ für Trend); s. Abbildung 3. Die Inzidenzrate bei Patienten unter ART verringerte sich nach dem zweiten Jahr weiter während die Inzidenzrate bei Personen, die noch nie ART erhalten hatten schwankte und auf einem nennenswerten Niveau blieb (s. Abbildung 3).

Zwei multivariable Analysen zeigten, dass sowohl die Gruppe der Personen, die noch nie ART erhalten hatte (I) als auch die Personen unter ART (II) die gleichen Risikofaktoren für TB aufwiesen (s. Abbildung 3). Zu diesen Risikofaktoren zählte die Herkunft aus Sub-Sahara-Afrika im Vergleich zur Herkunft aus Deutschland (I: Hazard-Ratio (HR) 4,05; 95% KI 1,87–8,78 und II: HR 5,15; 95% KI 2,76–9,60), eine CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ μ l (I: HR 8,22; 95% KI

TB-Inzidenzrate per 100 Personenjahre

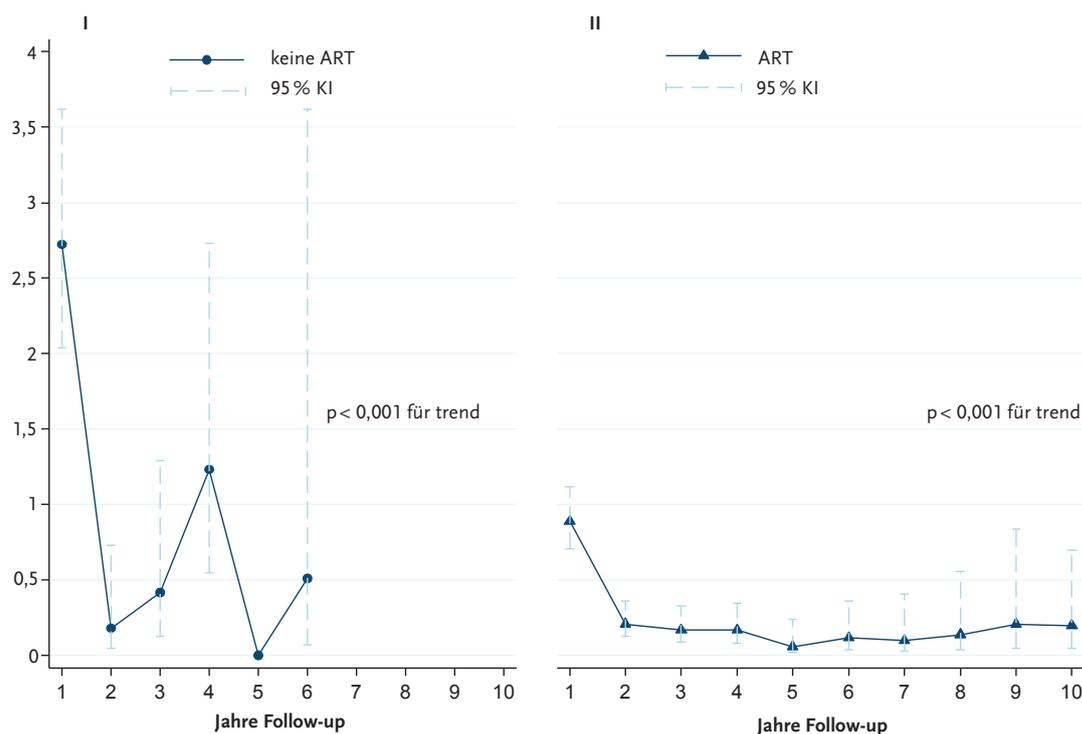


Abb. 3: Trend der Inzidenzrate von Tuberkulose während des Follow-up, bei (I) Personen, die noch nie ART erhalten hatten ($n = 59$), und (II) Personen unter ART ($n = 111$) in der ClinSurv-HIV-Kohorte zwischen 2001–2011

4,36–15,51 und II: HR 1,90; 95% KI 1,14–3,15) sowie eine Viruslast $> 5 \log_{10}$ Kopien/ml (I: HR 2,51; 95% KI 1,33–4,75 und II: HR 1,77; 95% KI 1,11–2,82). Das Geschlecht, das Alter oder das HIV-Übertragungsrisiko waren nicht unabhängig mit einem höheren Risiko für TB assoziiert.

Demnach kam die Studie zu der Schlussfolgerung, dass nach den Ergebnissen der ClinSurv-HIV-Kohorte Personen aus Sub-Sahara-Afrika, Personen mit niedriger CD4-Zellzahl oder hoher Viruslast bei Studieneinschluss ein erhöhtes Risiko für eine TB-Infektion hatten. Dieses erhöhte Risiko blieb für die Patientengruppe auch nach Beginn einer ART bestehen.

HIV-Prävalenz bei Tuberkulose-Patienten in Deutschland, 2002-2009: Eine Schätzung auf der Grundlage von HIV- und Tuberkulose-Überwachungsdaten

Eine weitere Studie untersuchte die HIV-Prävalenz bei TB-Patienten in Deutschland über den Zeitraum 2002–2009 mit dem Ziel, Personen mit einer HIV/TB Ko-Infektion demografisch zu charakterisieren (Fiebig, Kollan et al. 2012). Hier wurden sowohl Daten aus der ClinSurv-HIV-Kohorte und nationale Surveillance- und Apothekenverkaufsdaten der Firma Insight Health genutzt.

Die Herausforderung dieser Untersuchung bestand in der Verknüpfung der unterschiedlichen Datenquellen. Die HIV-Komorbidität stellt eine große Herausforderung in der Prävention und Kontrolle der TB dar. Die Schwierigkeit besteht aber darin, dass in Deutschland und anderen Ländern die besondere Vertraulichkeit der Daten zur HIV-Diagnose der Erfassung des HIV-Status der TB-Patienten entgegensteht. Die Daten aus der ClinSurv-HIV-Kohorte wurden verwendet, um inzidente Fälle von TB bei HIV-positiven Personen zu identifizieren. Die Abdeckung der Kohorte bezogen auf die deutschlandweite Population HIV-positiver Personen wurde bestimmt durch Gegenüberstel-

lung von Personen unter ART in der ClinSurv-HIV-Kohorte zur deutschlandweiten Anzahl an Personen unter ART ermittelt über ART Verschreibungszahlen (Daten von Insight Health; 2006–2009). Die HIV-Prävalenz bei Personen mit TB wurde berechnet als die Zahl der HIV-/TB-Fälle in der ClinSurv-HIV-Kohorte in Deutschland unter Berücksichtigung des Abdeckungsfaktors bezogen auf alle Kultur-positiven TB-Meldungen.

Die Ergebnisse der Studie waren, dass von 2002–2009 von 15.531 eingeschlossenen HIV-Positiven in der ClinSurv-HIV-Kohorte 298 zusätzlich mit TB diagnostiziert wurden. Die Abdeckung der ClinSurv-HIV-Kohorte bezogen auf die Gesamtzahl an Personen mit HIV in Deutschland wurde zu 21% bestimmt. Die jährliche Schätzung der HIV-Prävalenz bei TB-Patienten war im Mittel 4,5% und lag im Bereich von 3,5% (95% KI 2,3–5,1%) im Jahr 2007 bis 6,6% (95% KI 5,0–8,5%) im Jahr 2005 und betrug 4,0% (95% KI 2,6–5,9%) im Jahr 2009 (s. Abbildung 4). Die 298 Personen mit HIV/TB waren charakterisiert durch 2,1-mal mehr Männer, einem Durchschnittsalter von 38 Jahren bei TB-Diagnose und von 59% mit ausländischer Herkunft, vor allem aus Sub-Sahara-Afrika. Diese Untersuchung stellt die erste Schätzung der HIV-Prävalenz bei Personen mit TB für Deutschland durch die gemeinsame Auswertung anonymisierter Datenquellen zur Überwachung von HIV und TB dar. Das Vorkommen von HIV bei Personen mit TB ist vergleichbar dem beobachteten Anteil in Nachbarländern und zeigt eine nicht zu vernachlässigende Krankheitslast von HIV und TB Ko-Infektionen in Deutschland.

Die kumulative HIV-Virämie während antiretroviraler Therapie ist ein Prädiktor für AIDS-assoziierte Lymphome

In dieser Studie wurden die Daten der ClinSurv-HIV-Kohorte im Hinblick auf die prädiktive Rolle der kumulativen Virämie und andere Risikofaktoren für die Entwicklung eines AIDS-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms unter-

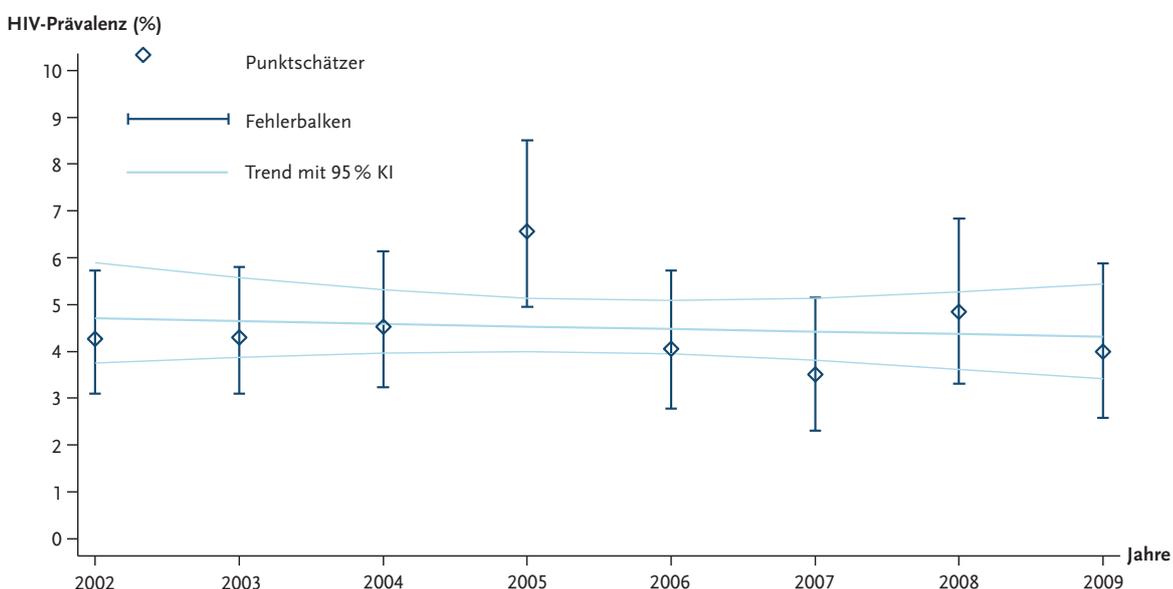


Abb. 4: Geschätzte HIV-Prävalenz bei TB-Patienten in Deutschland zwischen 2002–2009

sucht (Zoufaly, Stellbrink et al. 2009). AIDS-assoziierte Lymphome haben eine signifikante Auswirkung auf die Morbidität und Mortalität unter HIV-Patienten mit ART.

Die Daten wurden mit Hilfe eines Cox-Proportional-Hazard-Modells untersucht, in das 6.022 Patienten mit 27.812 Patientenjahren unter ART zwischen 1999–2006 einfließen. In der multivariablen Analyse war die kumulative HIV-Virämie ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Lymphomen (HR 1,67; 95% KI 1,27–2,20; $p < 0,001$) mit einem deutlichen Unterschied zwischen den Lymphoma-Subtypen. Obwohl die Beziehung beispielsweise ausgeprägter war für Burkitt-Lymphom (HR 3,45; 95% KI 1,52–7,85; $p = 0,003$), gab es keinen Zusammenhang zwischen kumulativer Virämie und dem Auftreten von primären Zentralnervensystem-Lymphomen (HR 1,00; 95% KI 0,39–2,57; $p = 0,997$). Andere Risikofaktoren in der multivariablen Analyse waren CD4-Zellzahl sowie das Alter pro 10-Jahres-Zuwachs.

Es zeigte sich also, dass die kumulative HIV-Virämie ein unabhängiger und starker Prädiktor für AIDS-assoziierte Lymphome bei Patienten unter ART war, wobei sich der Einfluss der kumulativen Virämie zwischen Lymphom-Subtypen unterscheiden kann.

Beschleunigter Rückgang der CD4-Zellen bei unbehandelten HIV-1-Patienten deutet auf eine Zunahme der Virulenz von HIV im Verlauf der Epidemie hin

Eine gerade kürzlich erschienene Publikation hat den Rückgang der CD4-Zellen bei antiretroviral naiven Patienten in der ClinSurv-HIV-Kohorte untersucht (Brey, Seybold et al. 2016). Basierend auf der Annahme, dass die Rate des CD4-Zellverlusts bei unbehandelten Patienten mit der Virulenz von HIV 1 korreliert ist, wurde der Verfall des Immunsystems bei HIV-infizierten Patienten anhand des jährlichen Rückgangs der CD4-Zellzahlen von 4.616 Probanden ausgewertet. Im Zeitraum von 1985–1995 wurde ein medianer jährlicher Rückgang der CD4-Zellen von 48 Zellen/ μ l beobachtet. Dieser Rückgang der CD4-Zellen nahm signifikant im Beobachtungszeitraum zu. Im Zeitraum 1999–2009 zeigte sich ein medianer jährlicher Verlust der CD4-Zellen von 68 Zellen/ μ l ($p < 0,001$). Die Autoren schließen daraus, dass sich die HIV-1-Virulenz im Laufe der Epidemie möglicherweise erhöht hat.

Zusammenfassung

Die hier aufgeführten Studien und Vielfalt der Forschungsprojekte vermitteln die Bedeutung, die eine umfangreiche HIV-Langzeitbeobachtungsstudie wie ClinSurv HIV sowohl für die Surveillance von HIV, für Public-Health-Empfehlungen als auch für klinisch orientierte Forschungsfragen hat. Die ClinSurv-HIV-Kohorte ist ein Instrument, das aufgrund der Besonderheiten seiner Struktur und der klar umrissenen Einschlusskriterien, Daten aus dem klinischen Alltag und der Behandlung HIV-infizierter Personen mit dem geringsten Einfluss von Verzerrungen bietet. Das Meldesystem für die HIV-Infektion in Deutschland

basiert auf der Kombination von Angaben des diagnostizierenden Labors sowie auf den Angaben des Arztes und ermöglicht ausschließlich eine Querschnittserfassung zur Zahl der HIV-Erstdiagnosen pro Jahr sowie die Erfassung einiger zusätzlicher Angaben zur HIV-Transmission und einigen klinischen Angaben. Für die Surveillance einer chronischen, bislang nicht heilbaren Erkrankung ist jedoch eine große HIV-Langzeitbeobachtungsstudie wichtig, da mit Hilfe dieser eine Vielzahl von zusätzlichen epidemiologischen Fragestellungen, wie der Einfluss von Therapiestrategien auf den Therapieerfolg als auch klinische, immunologische und virologische Fragestellungen untersucht werden können. Im Bereich der Therapiestrategien wurde eine Veröffentlichung mit dem Siegenthaler Preis der Deutschen Medizinischen Wochenschrift ausgezeichnet (Brunner, Seybold et al. 2010).

Die Daten der ClinSurv-HIV-Kohorte haben aber nicht nur auf nationaler Ebene hohe Bedeutung, sondern fließen in verschiedene nationale und internationale Projekte und Kollaborationen ein wie z. B. in das europäische HIV-Netzwerk *EuroCoord-Cohere* oder in Projekte des ECDC oder die jährlichen Datenlieferungen über Tessy (europäisches Netz für die epidemiologische Überwachung) an das ECDC. ClinSurv HIV ist damit die Grundlage für viele der auf Deutschland bezogenen Ergebnisse in den jeweiligen Berichten.

Eine ganze Reihe verschiedener Forschungsprojekte werden mit Daten und Ergebnissen aus ClinSurv HIV unterstützt und ermöglicht.

Eine große gemeinsame Kollaboration zur HIV-Resistenz, die internationale Aufmerksamkeit der wissenschaftlichen Fachwelt bekam, ist kürzlich erschienen. Die in dieser Studie ausgewerteten Daten der *TenoRes Study Group* umfassen HIV-Behandlungskohorten und klinische Studien von HIV-Resistenztestungen in Europa, Latein- und Nordamerika, Sub-Sahara-Afrika und Asien.

Literatur

1. Brey FL, Seybold U, Kollan C, Bogner JR: Accelerated CD4 decline in untreated HIV-1 patients points toward increasing virulence over the course of the epidemic. *AIDS* (London, England) 2016
2. Brunner J, Seybold U, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Hamouda O, Bogner J: Langfristig wirksame Zweit-Therapie der HIV-Infektion bei Klassenwechsel nach virologischem Versagen unter Protease-Inhibitoren. *Dtsch med Wochenschr* 2010;135(23):1166–1170
3. Fiebig L, Kollan C, Hauer B, Gunsenheimer-Bartmeyer B, an der Heiden M, Hamouda O, Haas W: HIV-prevalence in tuberculosis patients in Germany, 2002–2009: an estimation based on HIV and tuberculosis surveillance data 2012. *PLoS one* 7(11):e49111
4. Karo B, Haas W, Kollan C et al.: Tuberculosis among people living with HIV/AIDS in the German ClinSurv HIV Cohort: long-term incidence and risk factors. *BMC infectious diseases* 2014;14(1):1
5. Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G, Schüller E, Stellbrink HJ, Noah C, Jensen BEO, Stoll M, Bogner JR, Eberle J: Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany 2014. *PLoS one* 9(8):e104474
6. Schmidt D, Kollan C, Stoll M et al.: From pills to patients: an evaluation of data sources to determine the number of people living with HIV who are receiving antiretroviral therapy in Germany. *BMC public health* 2015;15(1):1

7. Stoll M, Kollan C, Bergmann F, Bogner J, Faetkenheuer G, Fritzsche C, Hoepfer K, Horst HA, van Lunzen J, Plettenberg A: Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort 2011. *PLoS One* 6(9):e23946
8. Zoufaly A, Stellbrink HJ, an der Heiden M, Kollan C, Hoffmann C, van Lunzen J, Group CS: Cumulative HIV viremia during highly active antiretroviral therapy is a strong predictor of AIDS-related lymphoma. *Journal of Infectious Diseases* 2009;200(1):79–87
9. Robert Koch-Institut: Aktuelle daten und informationen zu infektionskrankheiten und public health – Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland, Stand Ende 2014. *Epid Bull* 2015;45:475–486. DOI 10.17886/EpiBull-2015-016.2
10. Schmidt D, Kollan C, Stoll M, Stellbrink HJ, Plettenberg A, Fätkenheuer G, Bergmann F, Bogner FR, van Lunzen J, Rockstroh J, Esser S, Jensen BEO, Horst HA, Fritzsche C, Kühne A, an der Heiden M, Hamouda O, Bartmeyer B – ClinSurv HIV Study Group: From pills to patients: Determination of the number of people living with HIV who are receiving antiretroviral therapy, costs and potential cost-savings in Germany. 15th European AIDS Conference, EACS, Barcelona 2015 – PE21/11

Weiterführende Informationen zur TenoRes-Studie unter folgendem

Link: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00536-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00536-8)

Neben den beschriebenen Veröffentlichungen gibt es noch viele andere Forschungsfragen und Projekte, Masterarbeiten, Praktika und Doktorarbeiten.

Weiterführende Informationen zu den Doktorarbeiten unter:

<https://edoc.ub.uni-muenchen.de/9772/>

<https://edoc.ub.uni-muenchen.de/12677/>

<https://edoc.ub.uni-muenchen.de/18946/>

Die ClinSurv-HIV-Kohorte gemeinsam mit der HIV-1-Serokonverterkohorte, als die beiden großen HIV-Kohorten des RKI, stellen damit zusammen die wichtigsten ergänzenden Surveillance-Instrumente zum Monitoring von HIV in Deutschland dar.

Danksagung

Wir möchten uns an dieser Stelle auch bei allen Beteiligten für ihr Engagement und die erfolgreiche Zusammenarbeit bedanken, vor allem bei den Studienzentren sowie allen weiteren Mitarbeitern.

Studienzentren:

Berlin: Vivantes; Auguste-Viktoria-Klinikum: K. Arasteh;

Berlin: Charité Universitätsmedizin Berlin: F. Bergmann, M. Warncke;

Bonn: Universitätsklinikum Bonn: J. Rockstroh, J. Wasmuth, S. Hass;

Düsseldorf: Universitätsklinikum Düsseldorf: B.-E. O. Jensen, C. Feind;

Essen: Universitätsklinikum Essen: S. Esser, P. Schenk-Westkamp;

Frankfurt: HIV Center Goethe-Universität Frankfurt am Main: C. Stephan,

A. Haberl, P. Schott;

Hamburg: IfI-Institut für interdisziplinäre Medizin: A. Plettenberg,

F. Kuhlendahl;

Hamburg: ICH Studienzentrum: H.-J. Stellbrink, A. Adam, K. Schewe,

S. Fenske, T. Buhk, C. Hoffmann, D. Radzuweit, A. Mainka;

Hamburg: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf: O. Degen,

M. Franz, N. Treffler;

Hannover: Medizinische Hochschule Hannover: M. Stoll, K. Hoepfer,

R. Beider, S. Gerschmann;

Kiel: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel: H. A. Horst,

S. Trautmann;

Köln: Uniklinik Köln: G. Fätkenheuer, D. Gillor;

München: Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität

München: J. R. Bogner, B. Sonntag;

Regensburg: Universitätsklinikum Regensburg: B. Salzberger;

Rostock: Universitätsmedizin Rostock: C. Fritzsche.

Für diesen Artikel danken wir Dr. Barbara Gunsenheimer-Bartmeyer (E-Mail: Gunsenheimer-BartmeyerB@rki.de) und Daniel Schmidt (E-Mail: SchmidtD@rki.de), FG "HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragene Infektionen" des Robert Koch-Instituts. Dr. Gunsenheimer-Bartmeyer und Herr Schmidt stehen als **Ansprechpartner** zur Verfügung.

Hinweis auf Publikationen und Veranstaltungen

Das Infektionsepidemiologische Jahrbuch 2015 ist erschienen

Das *Infektionsepidemiologische Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für das Jahr 2015* ist veröffentlicht worden (s. u. www.rki.de/jahrbuch). Das Jahrbuch enthält detaillierte Informationen und Auswertungen des Robert Koch-Instituts zu den rund 60 meldepflichtigen Infektionskrankheiten.

Im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes hat das Robert Koch-Institut die Verantwortung, die ihm übermittelten Daten meldepflichtiger Erkrankungen zu sammeln und unter infektionsepidemiologischen Gesichtspunkten auszuwerten. Die zeitnahe Veröffentlichung dieser Auswertungen ist eine wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung und Beurteilung gesundheitspolitischer Präventionskonzepte und für effektive Bekämpfungsmaßnahmen zum Schutz der Bevölkerung.

Das Jahrbuch ergänzt die aktuelle Berichterstattung über das Infektionsgeschehen im wöchentlich erscheinenden *Epidemiologischen Bulletin* und die krankheitsspezifischen Jahresberichte sowie die Meldedaten in SurvStat, das eine interaktive Abfrage von Meldedaten ermöglicht.

Bestellungen bei Einsendung eines rückadressierten und mit 2,60 € frankierten Umschlags für das Format DIN A4 an:

Robert Koch-Institut
Abteilung 3
Kennwort „Jahrbuch“
Postfach 65 02 61
13302 Berlin

3rd International Conference Pathophysiology of Staphylococci

Termin: 15.–17. September 2016

Veranstaltungsort: Neue Aula Tübingen (Audi Max)
Geschwister-Scholl-Platz
(ehemals Wilhelmstraße 7–9)
72074 Tübingen

Veranstalter: DFG, DZIF, Transregio 34

Homepage: <http://www.staphylococcus-congress.de/>

Anmeldung: registration@conventus.de

Themen:

40 years of molecular research on staphylococci in Germany; *S. aureus* nasal colonization; The other staphs – CoNS and beyond; Innate immunity to *S. aureus*; Adaptive immunity to *S. aureus*; *S. aureus* intracellular lifestyle and its regulation; Metabolism and staphylococcal pathogenicity Antimicrobial Resistance, new targets and compounds; Patient cohorts for the study of colonization and infection

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

25. Woche 2016 (Datenstand: 13. Juli 2016)

Land	Darmkrankheiten											
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Salmonellose			Shigellose		
	2016		2015	2016		2015	2016		2015	2016		2015
	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.
Baden-Württemberg	165	2.514	2.616	1	50	37	19	488	403	0	15	14
Bayern	225	3.436	3.270	11	98	101	44	637	621	1	34	41
Berlin	57	1.353	1.379	3	39	35	6	166	195	0	33	24
Brandenburg	68	909	942	0	21	18	14	203	233	0	3	4
Bremen	11	164	221	1	2	1	2	20	26	1	3	0
Hamburg	48	724	775	2	18	7	8	131	99	1	10	18
Hessen	116	1.976	1.805	0	20	12	10	327	328	2	28	19
Mecklenburg-Vorpommern	60	713	709	1	23	28	6	140	170	0	3	0
Niedersachsen	156	2.434	2.073	2	75	79	16	406	474	1	10	3
Nordrhein-Westfalen	634	9.698	7.491	7	120	104	43	1.094	1.107	1	30	17
Rheinland-Pfalz	111	1.586	1.528	1	43	36	13	299	248	0	13	7
Saarland	23	457	445	0	4	5	1	37	53	1	3	0
Sachsen	115	2.169	2.162	4	34	78	45	445	435	1	7	12
Sachsen-Anhalt	38	745	667	4	44	28	9	234	254	0	3	4
Schleswig-Holstein	48	863	1.009	3	26	10	4	135	148	0	1	5
Thüringen	59	895	788	1	12	14	14	320	224	0	3	4
Deutschland	1.934	30.643	27.891	41	629	593	254	5.083	5.019	9	199	172

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Erkrankung ⁺			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2016		2015	2016		2015	2016		2015	2016		2015	2016		2015
	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.
Baden-Württemberg	1	50	52	17	2.130	4.837	18	642	1.458	5	203	183	1	21	15
Bayern	5	157	156	48	3.952	7.090	34	1.751	1.921	14	276	313	2	39	49
Berlin	1	49	33	13	1.659	1.765	11	1.150	1.114	4	186	171	2	52	55
Brandenburg	7	64	42	22	1.947	2.448	19	1.403	1.363	4	64	54	1	21	20
Bremen	0	4	3	1	222	356	0	119	144	0	17	14	0	0	1
Hamburg	1	26	29	12	734	1.225	8	592	653	3	52	56	3	41	17
Hessen	4	100	86	31	1.528	3.784	16	1.003	1.294	8	111	93	1	40	35
Mecklenburg-Vorpommern	0	28	29	21	1.579	2.412	31	1.502	969	1	39	48	1	60	27
Niedersachsen	8	133	86	33	3.117	4.505	23	1.037	2.341	1	71	51	4	44	32
Nordrhein-Westfalen	11	287	247	82	6.695	14.399	63	2.351	3.698	12	293	209	10	107	66
Rheinland-Pfalz	4	87	64	39	1.735	4.088	14	565	847	6	55	57	0	14	10
Saarland	0	7	10	3	456	1.238	2	125	185	0	21	15	0	8	0
Sachsen	10	184	142	46	3.885	6.177	40	2.367	3.941	4	120	133	2	59	71
Sachsen-Anhalt	1	67	75	18	2.109	3.216	21	959	1.945	0	48	24	3	44	31
Schleswig-Holstein	0	24	24	8	929	1.502	5	574	507	0	32	29	2	33	13
Thüringen	9	117	105	27	2.279	3.031	20	1.150	2.324	0	37	63	0	14	16
Deutschland	62	1.384	1.183	421	34.961	62.091	325	17.290	24.713	62	1.625	1.515	32	597	458

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die die Referenzdefinition erfüllen, in der ausgewiesenen Meldewoche im Gesundheitsamt eingegangen und dem RKI bis zum angegebenen Datenstand übermittelt wurden (s. <http://www.rki.de> > Infektionsschutz > Infektionsschutzgesetz > Falldefinitionen sowie im *Epidemiologischen Bulletin* 6/2015), **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen, jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

25. Woche 2016 (Datenstand: 13. Juli 2016)

Land	Virushepatitis und weitere Krankheiten														
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺⁺			Hepatitis C ⁺⁺			Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Tuberkulose		
	2016		2015	2016		2015	2016		2015	2016		2015	2016		2015
	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.
Baden-Württemberg	3	45	24	2	146	40	7	236	410	0	29	26	11	367	306
Bayern	6	64	57	31	466	143	20	423	454	1	24	29	17	545	432
Berlin	1	33	12	1	46	31	11	177	207	1	21	9	5	194	157
Brandenburg	0	13	12	3	32	9	2	22	31	0	6	8	1	84	71
Bremen	0	1	1	0	5	0	0	2	1	0	3	1	0	30	36
Hamburg	1	14	7	1	91	21	0	58	52	0	2	5	4	98	93
Hessen	0	27	22	4	161	94	7	180	229	0	15	7	5	284	271
Mecklenburg-Vorpommern	0	8	2	0	20	6	0	23	21	0	3	4	1	30	23
Niedersachsen	0	36	27	3	65	20	7	142	110	0	14	17	12	204	177
Nordrhein-Westfalen	1	86	81	9	163	102	18	427	272	1	39	30	18	642	573
Rheinland-Pfalz	0	16	16	0	23	22	3	125	107	0	13	14	8	161	126
Saarland	0	6	2	1	7	3	0	15	18	0	2	1	0	14	20
Sachsen	0	8	6	2	155	11	7	115	134	0	6	3	5	98	88
Sachsen-Anhalt	1	14	19	2	32	21	3	52	34	0	4	5	1	75	77
Schleswig-Holstein	1	20	13	1	24	16	4	110	140	0	4	3	3	63	48
Thüringen	0	11	14	0	6	9	2	26	30	1	5	9	1	48	31
Deutschland	14	402	315	60	1.442	548	91	2.134	2.250	4	190	171	92	2.942	2.531

Land	Impfpräventable Krankheiten														
	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2016		2015	2016		2015	2016		2015	2016		2015	2016		2015
	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.
Baden-Württemberg	0	16	109	2	41	34	0	2	1	27	527	347	64	2.325	1.597
Bayern	1	15	118	2	53	84	0	1	6	54	1.212	1.086	93	3.324	2.351
Berlin	2	57	1.188	2	23	22	0	3	4	17	455	354	26	1.340	815
Brandenburg	3	18	95	0	1	7	0	1	0	11	324	313	14	466	320
Bremen	0	0	0	0	2	5	0	0	0	0	37	20	2	191	150
Hamburg	0	1	75	0	10	35	0	4	0	7	139	77	10	325	272
Hessen	0	7	51	1	29	15	1	1	0	13	368	224	39	836	645
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	16	0	3	7	0	0	0	3	77	104	4	111	163
Niedersachsen	0	2	42	1	21	25	0	1	1	13	387	311	20	774	844
Nordrhein-Westfalen	5	17	62	2	92	110	0	5	2	51	1.030	812	78	3.036	2.400
Rheinland-Pfalz	0	8	4	0	14	21	0	0	1	6	215	161	11	547	347
Saarland	0	0	0	0	1	6	0	0	0	3	26	24	1	67	63
Sachsen	3	13	267	0	11	9	0	0	0	9	217	164	23	1.248	1.085
Sachsen-Anhalt	1	1	67	0	11	9	0	0	0	3	152	109	7	247	202
Schleswig-Holstein	0	3	39	0	18	23	0	1	0	10	109	70	11	340	214
Thüringen	0	1	164	1	5	6	0	0	1	11	365	281	6	143	300
Deutschland	15	159	2.297	11	335	418	1	19	16	238	5.640	4.457	410	15.321	11.770

+ Es werden ausschließlich laborbestätigte Fälle von Norovirus-Erkrankungen in der Statistik ausgewiesen.

++ Dargestellt werden Fälle, die vom Gesundheitsamt nicht als chronisch (Hepatitis B) bzw. nicht als bereits erfasst (Hepatitis C) eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 46/05, S. 422).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

25. Woche 2016 (Datenstand: 13. Juli 2016)

Krankheit	2016	2016	2015	2015
	25. Woche	1.–25. Woche	1.–25. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	9	271	255	567
Brucellose	1	17	13	44
Chikungunya-Fieber	2	32	73	110
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	1	34	35	73
Dengue-Fieber	12	552	351	722
FSME	17	85	61	221
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	1	27	24	69
Hantavirus-Erkrankung	3	67	423	823
Hepatitis D	0	0	11	19
Hepatitis E	47	837	524	1.266
Influenza	10	59.075	76.772	77.826
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	10	333	317	549
Legionellose	26	378	341	881
Leptospirose	1	30	32	86
Listeriose	14	292	345	662
Ornithose	0	7	3	10
Paratyphus	0	15	18	36
Q-Fieber	2	120	124	322
Trichinellose	0	3	8	8
Tularämie	3	17	8	34
Typhus abdominalis	1	27	29	68

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Impressum**Herausgeber**

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

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

Redaktion

► Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)

Tel.: 030.18754-2324

E-Mail: Seedatj@rki.de

► Dr. med. Markus Kirchner (Vertretung)

E-Mail: KirchnerM@rki.de

► Redaktionsassistent: Francesca Smolinski;

Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)

Tel.: 030.18754-2455, Fax: -2459

E-Mail: SmolinskiF@rki.de

Vertrieb und Abonentenservice

E.M.D. GmbH

European Magazine Distribution

Einsteinufer 63A, 10587 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 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 Kostenbeitrag von € 55,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 5,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: www.rki.de > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

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

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)

PVKZ A-14273