



Epidemiologisches Bulletin

12. Januar 2009 / Nr. 2

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Aktuelle Aspekte zur Diphtherie in Europa

Fragen der Surveillance, Diagnostik und Prävention auf internationalem Meeting untersucht

Die 2. Jahrestagung des *Diphtheria Surveillance Network* (DIPNET) – gleichzeitig das 10. Internationale Meeting der *European Laboratory Working Group on Diphtheria* (ELWGD) – fand vom 5. bis zum 8. November 2008 in Larnaca/Zypern statt.

DIPNET ist ein seit November 2006 bestehendes Programm mit 38-monatiger Laufzeit, das 25 europäische Länder (24 EU-Mitgliedsstaaten plus die Türkei) sowie 21 Nicht-EU-Mitglieder und außereuropäische Staaten in einem Surveillance-Netzwerk für Diphtherie und durch *Corynebacterium* (*C.*) *diphtheriae* bzw. *Corynebacterium ulcerans* verursachte Infektionen einschließt (www.dipnet.org).¹

Organisiert wurde das Treffen vom Referenzzentrum für Diphtherie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in London in Zusammenarbeit mit der WHO Europa und der für DIPNET zuständigen Kommission der Europäischen Union (EU). Schwerpunkte des Meetings bildeten Berichte über den Fortgang der neun von DIPNET zu bearbeitenden Arbeitsprogramme, die insbesondere die epidemiologische Lage der Diphtherie, der Surveillance und den diphtheriebezogenen Impfstatus in den einzelnen Ländern sowie die Diskussion labordiagnostischer, klinischer und molekular-epidemiologischer Probleme u. a. unter dem Aspekt einer Standardisierung von Labormethoden bzw. Meldeparametern umfassen.

Die 79 Teilnehmer aus 36 Ländern (darunter 13 Staaten der ehemaligen Sowjetunion, 21 Mitgliedsländer der Europäischen Union, Brasilien, Japan, USA) vertraten zumeist die jeweiligen nationalen Referenzlaboratorien für Diphtherie zusammen mit den für Diphtherie zuständigen Epidemiologen, aber auch nationale und internationale Behörden (Gesundheitsministerien, WHO, ECDC, CDC).

Das Zusammenkommen von Epidemiologen, Klinikern, medizinischen Mikrobiologen, Grundlagenforschern und Public-Health-Experten bei diesem einzigen internationalen Diphtherie-Kongress bot die Gewähr für eine komplexe Analyse der Situation.

Zum aktuellen Vorkommen von Diphtherie

Weltweit wurden im Jahr 2007 der WHO 4.190 Diphtheriefälle gemeldet (2006: 3.978), von denen die meisten aus Indien (3.354 Fälle), Indonesien (183), Afghanistan (104) und Haiti (94) berichtet wurden. Obwohl die Diphtherie in Europa – zu Beginn des 20. Jahrhunderts noch eine der häufigsten Todesursachen von Kindern – bis in die 1990er Jahre ihren Schrecken weitgehend verloren hatte, verdeutlicht die nach dem Zusammenbruch der Sowjetunion in deren Nachfolgestaaten ausgebrochene Epidemie deren Potenzial als *re-emerging disease*.

Im Zuge konzertierter Public-Health-Maßnahmen, worunter auch die Gründung der ELWGD und die Etablierung von DIPNET fallen, ist die Diphtherie-Inzidenz in der WHO Region Europa mit 228 gemeldeten Fällen im Jahr 2007 auf den historisch niedrigsten Stand zurückgegangen. Hierbei nahm in den letzten 5 Jahren die Inzidenz pro Jahr durchschnittlich um 27% ab – allerdings ohne dass parallel dazu auch die Zahl der jährlichen Todesfälle abgenommen hätte.

So bereitet die Situation in einzelnen Ländern der WHO-Region Europa auch nach wie vor Sorgen: Nach Haiti ist **Lettland** gegenwärtig das Land mit der zweithöchsten Diphtherie-Inzidenz weltweit, ohne dass es dort in den letzten fünf Jahren einen signifikanten Abwärtstrend in der Diphtherie-Inzidenz gegeben hätte; **Russland** liegt global an fünfter Stelle bezüglich der gemeldeten Diphtheriefälle; in **Aserbaidschan** wurden 2007 – erstmals seit dem Ende der Epidemie in den Nachfolgestaaten der Sowjetunion im Jahr 2000 – wieder Diphtheriefälle gemeldet.

Diese Woche

2/2009

Diphtherie:

- ▶ Zur Situation in Europa
- ▶ Fallbericht: Erkrankung nach Schweinekontakt

Hinweise auf Publikationen und Veranstaltungen:

- ▶ GBE-Heft „Hypertonie“ erschienen
- ▶ 19. Freiburger Infektiologie- und Hygienegespräche

Meldepflichtige Infektionskrankheiten:

Aktuelle Statistik

51. Woche 2008 (Datenstand: 7. Januar 2009)

ARE/Influenza, aviäre Influenza:

Zur Situation in der 52. Kalenderwoche 2008 und der 1. Kalenderwoche 2009



Die aktuelle epidemiologische Situation der **Diphtherie** in den GUS-Staaten **Russland** und **Ukraine** sowie dem baltischen Staat **Lettland** mit jeweils hohen Diphtheriemeldungen kann folgendermaßen charakterisiert werden:

1. Trotz sinkender Inzidenz (Ausnahme Lettland) nimmt die Mortalität in den letzten Jahren nicht ab.
2. Während der Anteil der Erwachsenen an allen Erkrankten zunimmt, sind von den tödlichen Verläufen vor allem ungeimpfte Kinder betroffen. Die Letalität der Erkrankung liegt bei ca. 10 % (Russland: 7,7 %, Lettland: 9,3 %, Ukraine: 11,1 %). Da **durch die Impfung** lediglich eine **toxinspezifische Immunität**, aber kein direkter Schutz vor Besiedlung bzw. Infektion induziert wird, profitieren ungeimpfte Personen von hohen Impfquoten in der Bevölkerung (Herdennimmunität) weniger stark als bei anderen impfpräventablen Erkrankungen, bei denen Impfungen auch eine Immunität gegen das Trägertum hervorrufen. So zirkulieren *C.-diphtheriae*-Stämme trotz der mittlerweile deutlich angestiegenen Impfquote bei russischen Kindern und Jugendlichen (97,6 % bzw. 95,8 %) vor allem in den höheren Alterskohorten, die außerdem meist niedrigere bzw. nicht mehr wirksame Antikörpertiter aufweisen und vorwiegend als Reservoir für Diphtheriestämme in Frage kommen. Wegen der im Falle der Diphtherie vergleichsweise stärkeren Gefährdung ungeimpfter Personen hat daher der individuelle Impfschutz höchste Priorität.
3. In Russland konnten Surveillance-Studien zeigen, dass zirkulierende toxische *C.-diphtheriae*-Isolate abnehmen, während nichttoxische Stämme zunehmen. Dabei handelt es sich bei den toxischen Stämmen vorwiegend um den Biotyp *gravis* (u. a. auch vom Epidemiestamm der 1990er Jahre), bei den nichttoxischen um den Biotyp *mitis*. Für den Großteil der Todesfälle waren in der Ukraine und in Lettland jedoch toxische Stämme vom Biotyp *gravis* verantwortlich.

Insgesamt kann aufgrund der epidemiologischen Situation in den drei Ländern keine Entwarnung gegeben werden.

In **Industrienationen** tritt die Diphtherie der oberen Atemwege seit Jahren nur noch sporadisch auf. Die meisten Fälle sind mit Auslandsaufenthalten oder Kontakten zu Personen aus Endemiegebieten assoziiert. Zwei Fallberichte aus dem Jahr 2008 belegen dies: So konnte beim 5-jährigen Index-Patienten eines drei Personen umfassenden Ausbruchs – dem ersten Diphtheriefall in Norwegen seit 1992 – ein Auslandsbesuch in Lettland als wahrscheinlicher Infektionsort eruiert werden. Beim ersten britischen Diphtherie-Todesfall seit 14 Jahren, einem Schulkind, wurde ein *C.-diphtheriae*-Biovar-*mitis*-Ribotyp gefunden, der in Europa derzeit nicht zirkuliert und große Ähnlichkeit zu einem erstmals in Algerien beschriebenen Ribotypmuster aufweist. Beide Kinder wie auch die infizierten Kontaktpersonen des ersten Falls waren ungeimpft. Durch die beiden Fallberich-

te und aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes wurde ein Weiterbildungsbedarf für Kliniker und Mikrobiologen, aber auch für den ÖGD konstatiert.

Die Frage nach der **Trägerrate** von *C. diphtheriae* ist Teil des Arbeitsprogramms von DIPNET. Dazu wurden im Winter 2007/2008 Screening-Studien in zehn DIPNET-Ländern (Bulgarien, Griechenland, Finnland, Estland, Lettland, Litauen, Großbritannien, Irland, Italien, die Türkei) bei unterschiedlich zusammengesetzten Populationen (meist asymptomatische Personen, asymptomatische Kontaktpersonen zu Diphtheriepatienten oder Patienten mit Symptomen einer Infektion der oberen Atemwege) durchgeführt. Erste Ergebnisse zeigten eine Zirkulation toxischer in zwei (Lettland, Litauen) und nichttoxischer *C.-diphtheriae*-Stämme (meist Biotyp *gravis*) in fünf (die drei baltischen Staaten, Großbritannien und die Türkei) der zehn Länder, wobei die vorläufig höchste Trägerrate von nichttoxischen Stämmen in der Türkei (0,41 % bei 2.673 im Rahmen des Screenings untersuchte Personen) ermittelt wurde. Im Zeitraum 2000–2006 hatte eine Screening-Studie in Lettland sowohl unter symptomatischen als auch asymptomatischen Personen eine Trägerrate von 0,37 % ergeben (140 Isolate aus 38.157 Rachenabstrichen), wobei 86 % der Stämme Diphtherietoxin-positiv waren.

Zunehmend in den Fokus der Aufmerksamkeit geraten Infektionen mit Diphtherietoxin-produzierenden ***Corynebacterium ulcerans*** und deren **zoonotisches Potenzial**. So wird in Westeuropa *C. ulcerans* mittlerweile häufiger bei klinischen Diphtheriefällen isoliert als *C. diphtheriae*; aus Deutschland wurden zwischen den Jahren 2000 und 2006 nach Großbritannien und Frankreich die meisten Fälle in Europa gemeldet. Vor diesem Hintergrund wurde eine Ausweitung der Diphtherie-Falldefinition auch auf toxische *C.-ulcerans*-Infektionen begrüßt. Mehrere Fallberichte und Pilotstudien aus Großbritannien, Frankreich und Brasilien deuten darauf hin, dass Haustiere (insbesondere Hunde und Katzen) als Reservoir für toxische *C.-ulcerans*-Stämme dienen können und in einigen Fällen mit menschlichen Infektionen assoziiert waren. Die erste auch molekularbiologisch bewiesene Übertragung eines toxischen *C.-ulcerans*-Stamms zwischen Mensch und Schwein wurde aus Deutschland berichtet (s. Fallbericht auf S. 12). Das Management dieser Fälle warf Fragen auf nach einer auf Haus- und/oder Nutztiere auszudehnenden Umgebungsuntersuchung bei Auftreten humaner *C.-ulcerans*-Diphtherie, nach einer Kostenübernahme für derartige Untersuchungen auf eine nicht anzeigepflichtige Tierseuche oder nach der Konsequenz eines positiven Nachweises beim Tier (Therapieindikation bzw. Wahl des Antibiotikums). Diese Fragen verdeutlichten den Bedarf einer engen Kooperation und Konsensfindung zwischen Human- und Veterinärmedizinern. Weiter wurden aus einem japanischen Zoo tödliche *C.-ulcerans*-Infektionen bei zwei Killerwalen (toxischer Stamm) und einem Löwen (nichttoxischer Stamm anderer Ribotyps) berichtet, bei denen zumindest im Fall der Wale *C. ulcerans* als Todesursache in Frage kommt.

Zur Labordiagnostik: Aus labordiagnostischer Sicht verdienen fünf Gesichtspunkte besondere Beachtung:

1. Die Ergebnisse eines aus sechs Proben bestehenden Ringversuchs, an dem die 25 nationalen DIPNET-Laboratorien und neun Laboratorien aus DIPNET-Partnerländern teilgenommen hatten, machten deutlich, dass weiterhin Bedarf für eine Standardisierung der labordiagnostischen Methoden und für eine qualitätsorientierte Fortbildung besteht. Lediglich sechs der 34 teilnehmenden Laboratorien erzielten für alle sechs Proben akzeptable Ergebnisse (korrekte Speziesdiagnostik mit oder ohne korrekter Biovar-Bestimmung und Toxinbefund), vier Laboratorien erbrachten bei vier der sechs Proben unakzeptable Ergebnisse. Während für vier der sechs Proben immerhin von 65% der Laboratorien akzeptable Ergebnisse produziert wurden, waren über die Hälfte der Ergebnisse für die beiden anderen Proben nicht akzeptabel. Dies lag u. a. daran, dass diese beiden Proben mehrere *Corynebacterium*-Spezies enthielten und häufig nur eine Spezies diagnostiziert wurde. Besonders beunruhigend war, dass 16% der Befunde (32 von 204) bezüglich der Diphtherietoxin-Bestimmung falsch positiv oder falsch negativ waren. Als Ursachen kommen die Verwendung zu hoher Antitoxin-Konzentrationen beim Elek-Test (Empfehlung: 500 IU/ml), unterschiedliche Herkunft des Antitoxins (Empfehlung: Neugeborenen-Kälber-Serum) oder Spezifitätsprobleme mit PCR-Verfahren (s. u., Punkt 2.) in Frage.
2. **Sequenzunterschiede im Diphtherietoxin-Gen von *Corynebacterium diphtheriae* und *Corynebacterium ulcerans*** hatten bei Verwendung *C.-diphtheriae*-tox-spezifischer *real-time* PCR-Verfahren am CDC zu falsch negativen Ergebnissen beim Toxinnachweis von *C. ulcerans* geführt. Mittels einer am deutschen Konsiliarlabor für Diphtherie etablierten und validierten *real-time* PCR steht nun eine Methode zur Verfügung, die aufgrund des gewählten Primersets die *tox*-Gene von *C. diphtheriae* und *C. ulcerans* in einem Ansatz detektiert.² Darüber hinaus wurden Multiplex-PCR-Systeme zum simultanen Nachweis von *C. diphtheriae* und *C. ulcerans* bzw. zur Differenzierung toxigener und nichttoxigener *C.-diphtheriae*-Stämme – letzteres basierend auf einer Detektion von *C. diphtheriae tox* und *dtxR*, das nur bei *C. diphtheriae*, nicht aber bei *C. ulcerans* oder *C. pseudotuberculosis* vorhanden ist – vorgestellt.
3. Aufgrund eingestellter Antitoxinproduktion in zahlreichen Laboratorien konnte in einigen europäischen Referenzlaboratorien kein Immundiffusionstest nach Elek mehr durchgeführt werden. DIPNET hat daher einigen dieser Laboratorien entsprechendes Material zur Verfügung gestellt und unterstützt außerdem zahlreiche Länder der GUS durch Laborworkshops und die Bereitstellung von Anzuchtmedien, biochemischen Differenzierungsmaterialien und anderem Laborbedarf.
4. Die Evaluation verschiedener serologischer Diphtherie-Antitoxin-Tests durch 10 DIPNET-Laboratorien ergab, dass zahlreiche der getesteten kommerziell verfügbaren ELISA-Kits insbesondere im niedrigtitrigen Bereich Probleme aufweisen und daher lediglich zu Screening-Zwecken eingesetzt werden sollten. Die höchste Konkordanz mit dem Goldstandard-Verozell-Neutralisationstest wies der nicht einfach zu etablierende dDA-DELFA (*dual double-antigen delayed time-resolved fluorescence immuno-assay*) auf.
5. Von Vertretern des ECDC und von der WHO Europa wurde nachdrücklich der Wert der molekularen Typisierung von Stämmen sowohl bei Ausbruchssituationen als auch für bevölkerungsepidemiologische Fragestellungen betont. Aus diesem Grund ist das Konsiliarlabor für Diphtherie an der Zusendung von *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* und *C. pseudotuberculosis* interessiert. Für die genannten Fragestellungen steht den DIPNET-Laboratorien eine Internetplattform zur Analyse eigener Isolate nach Ribotyp-Mustern zur Verfügung. Gegenwärtig sind dort 86 Ribotypen von 576 Stämmen hinterlegt. Eine alternative Multilocus-Sequenz-Typisierungsmethode wurde ebenfalls vorgestellt.

Zur Antitoxin-Verfügbarkeit: Das ökonomisch bedingte Ende der kommerziellen Antitoxinproduktion in den meisten westlichen Ländern hat auch zu Engpässen in der Versorgung mit Antitoxin für therapeutische Zwecke geführt. Eine Umfrage unter den Tagungsteilnehmern ergab, dass im Wesentlichen nur Antitoxin aus Brasilien, Russland und Kroatien verwendet wird. In Deutschland wird z. Z. Antitoxin aus Kroatien bezogen. Es wurde darauf hingewiesen, dass gegenwärtig kein Antitoxin von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) lizenziert ist. Die Möglichkeit einer WHO-Europa-zentralen Bevorratung wurde diskutiert.

Für die nächsten Jahre hat es sich DIPNET zur Aufgabe gemacht, die im Laufe des Meetings angesprochenen labordiagnostischen, epidemiologischen, klinischen und die Surveillance betreffenden Probleme aufzugreifen und in den voraussichtlich 2009 neu zu erstellenden WHO Richtlinien zum Management und zur Labordiagnose von Diphtherie zu berücksichtigen.

Literatur:

1. Neal S, Efstratiou A: DIPNET – establishment of a dedicated surveillance network for diphtheria in Europe. Euro Surveill 2007; 12: E9-E10
2. Schuegger R, Lindermayer M, Kugler R, Heesemann J, Busch U, Sing A: Detection of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* strains by a novel real-time PCR. J Clin Microbiol 2008; 46: 2822–2823

Für diesen Bericht danken wir PD Dr. Dr. Andreas Sing, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL), Konsiliarlabor für Diphtherie, Oberschleißheim (E-Mail: andreas.sing@lgl.bayern.de) und Dr. Wiebke Hellenbrand, die am RKI Ansprechpartnerin für DIPNET ist (E-Mail: HellenbrandW@rki.de). Beide stehen als **Ansprechpartner** zur Verfügung.

Fallbericht: Diphtherie durch toxische *Corynebacterium ulcerans* nach Schweinekontakt

Eine bislang gesunde 56-jährige alte Landwirtin stellte sich am 7.12.2007 wegen akuter Pharyngotonsillitis und seit einer Woche zunehmender Dysphagie in einer Hals-Nasen-Ohren-Universitätsklinik vor. Sie war anamnestisch fieberfrei und antibiotisch nicht vorbehandelt. Bei der klinischen Untersuchung des Oropharynx zeigten sich dicke weiße pseudomembranöse Beläge auf beiden Tonsillen, Uvula und Pharynx. Eine Endoskopie von Larynx und Hypopharynx zeigte Mobilität beider Stimmbänder und eine gerötete Schleimhaut. Die zervikalen Lymphknoten waren beidseits tastbar. Neurologisch war die Patientin unauffällig. Die Körpertemperatur betrug 36,5 °C. Aufgrund der ausgeprägten oropharyngealen Pseudomembranen wurde der Verdacht auf Diphtherie gestellt und über die Notfallapotheke angefordertes Diphtherie-Antitoxin (30.000 IU) intramuskulär injiziert. Die Patientin wurde isoliert und intravenös mit Penicillin (4 x 5 Mio. IU/d) behandelt.

Aus einem Rachenabstrich, der unterhalb der Pseudomembranen abgenommen worden war, konnten Corynebakterien angezüchtet werden, die biochemisch als *Corynebacterium (C.) ulcerans* differenziert wurden. Der Stamm wurde zur Bestätigung und zum molekularbiologischen Nachweis von Diphtherietoxin an das Konsiliarlabor für Diphtherie gesandt. Das Differenzierungsergebnis wurde mit *rpoB*-Sequenzierung und MALDI-TOF-Analyse bestätigt. Der Diphtherietoxin-Nachweis gelang mittels einer herkömmlichen *C.-diphtheriae-tox-PCR*¹, einer *C.-ulcerans-tox-spezifischen PCR*², einer *real-time-tox-PCR*³ und im Elek-Test.

Die klinische Symptomatik der Patientin verbesserte sich rasch innerhalb weniger Tage. Bei Verdacht auf Penicillin-Allergie musste die Antibiose zunächst auf Erythromycin und nach Vorlage des Antibiogramms mit Erythromycin-Resistenz auf Ceftriaxon umgestellt werden. Bei Beschwerdefreiheit nach zweiwöchiger Antibiose und nach Vorliegen von drei negativen Kontrollabstrichen wurde die Patientin am 22.12.2007 nach Hause entlassen.

Zwei Tage später stellte sich die Patientin erneut in der Notaufnahme wegen einschließender Neuralgien ziehenden Charakters, schwerpunktmäßig an beiden Armen, Kribbelanästhesien, beginnenden Schmerzen in den Beinen sowie Dysphagie und Heiserkeit vor. Im stationären Verlauf nahmen die armbetonten neuralgiformen Schmerzen rapide zu, zusätzlich trat eine Armhebeschwäche auf. Weiter entwickelte sich eine Sinusbradykardie mit einem AV-Block 1. Grades. Das Krankheitsbild, das als **postdiphtheritische Polyneuropathie** mit kardiomyopathischer Komponente interpretiert wurde, besserte sich unter symptomatischer Therapie, so dass die Patientin nach zwei Wochen aus der stationären Behandlung entlassen werden konnte. Anamnestisch war die Patientin gegen Diphtherie grundimmunisiert; ihre letzte dokumentierte Auffrischimpfung lag zehn Jahre zurück.

Aufgrund der vom einsendenden Labor mitgeteilten beruflichen Anamnese der Patientin wurde eine spezifischere Tierkontakt-Anamnese erhoben.

Als klassisches Tierreservoir aus Berichten vorwiegend der 1960-1980er Jahre gelten Rinder, die insbesondere bei Mastitis auch über Milch oder Milchprodukte eine *C.-ulcerans*-Diphtherie übertragen. In den letzten Jahren wurden aus verschiedenen Ländern *C.-ulcerans*-Trägerstatus bei bzw. zoonotische Übertragungen auf den Menschen durch Haushunde oder -katzen berichtet.⁴⁻⁶

Daher wurde bei der Ausbruchsuntersuchung neben den Familienmitgliedern auch der Hofhund auf *C.-ulcerans*-Besiedelung untersucht. Da auf dem Bauernhof der Patientin Schweinezucht betrieben wird, wurden unter Mithilfe des zuständigen Veterinäramtes Pharyngealabstriche von 19 Schweinen aus dem Hof gewonnen.

Während alle Familienmitglieder und der Hofhund *C.-ulcerans*-negativ getestet wurden, konnte aus dem Abstrich eines der 19 asymptomatischen Schweine ein toxischer *C.-ulcerans*-Stamm angezüchtet werden, der mit dem von der Patientin isolierten Stamm im Ribotyp und im Profil der Multilocus-Sequenz-Typisierung identisch war.

Dieser Fall wirft neben dem eindrucksvollen Zusammenspiel zahlreicher Institutionen (Universitätslabor, Kliniken, ÖGD und öffentlichem Veterinärdienst) einige interessante Aspekte auf: So konnte nur durch die enge Kooperation von Human- und Veterinärmedizin dieser **erste Fall einer molekularbiologisch bewiesenen Übertragung** eines toxischen *C.-ulcerans*-Stammes **zwischen Mensch und dem bis dahin nicht bekannten tierischen Reservoir Schweine** beschrieben werden.

Da das Potenzial von Schweinen als Reservoirwirt für toxische *C. ulcerans* als Erreger eines diphtherieähnlichen Erkrankungsbildes bislang unklar ist, sind weitere Studien hierzu erforderlich. Aus individualmedizinischer Perspektive erscheint von Bedeutung, dass der für die Erkrankung der Patientin verantwortliche Stamm resistent gegen Erythromycin, das zur Eradikation bzw. zur Postexpositionsprophylaxe bei Diphtherie empfohlen wird, getestet wurde. Auch wenn dies erst der weltweit zweite Nachweis einer Erythromycin-Resistenz bei toxischen *C. ulcerans* war,⁷ verdeutlicht dies die **Notwendigkeit der antibiotischen Empfindlichkeitstestung** für Diphtherie-assoziierte Corynebakterien.

Die Frage eines Schutzes durch eine gegen das *C.-diphtheriae*-Diphtherietoxin gerichtete Impfung auch gegen das *C.-ulcerans*-Diphtherietoxin, das nur eine 95%-ige Homologie zum *C.-diphtheriae*-Diphtherietoxin aufweist,² bzw. auch des Wertes einer therapeutischen Antitoxingabe bei *C.-ulcerans*-Diphtherie sind durch Fallberichte bzw. Studien noch nicht ausreichend geklärt,⁸ die Antitoxingabe bei Diphtherieverdacht wird dennoch als notfalltherapeutische Maßnahme weiterhin empfohlen.

Da es sich bei der Diphtherie um keine anzeigepflichtige Tierseuche handelt, wurde die praktische Durchführung der Umgebungsuntersuchung bzw. ihrer Ausweitung in den Veterinärbereich dadurch erleichtert, dass diese im Rahmen einer Studie des Konsiliarlabors für Diphtherie durchgeführt werden konnte.

Die Konsequenz des positiven *C. ulcerans*-Nachweises beim Tier für den Infektionsschutz im humanmedizinischen Bereich blieb unklar. Ähnlich wie bei einem humanen Diphtherie-Fall nach Tierkontakt in Großbritannien stellen sich Fragen nach der Therapieindikation beim Tier, der Wahl des einzusetzenden Antibiotikums und der Kostenübernahme für eventuell durchzuführende therapeutische Maßnahmen bzw. Sanierungsmaßnahmen beim Tier bei einem nur oder in erster Linie für den humanen Bereich relevanten Erreger.

Literatur:

- Hauser D, Popoff MR, Kiredjian M, Boquet P, Bimet F: Polymerase chain reaction assay for diagnosis of potentially toxinogenic *Corynebacterium diphtheriae* strains: correlation with ADP-ribosylation activity assay. *J Clin Microbiol* 1993, 31: 2720–2723
- Sing A, Hogardt M, Bierschen S, Heesemann J: Detection of differences in the nucleotide and amino acid sequences of diphtheria toxin from *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* causing extrapharyngeal infections. *J Clin Microbiol* 2003, 41: 4848–4851
- Schuhegger R, Lindermayer M, Kugler R, Heesemann J, Busch U, Sing A: Detection of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* strains by a novel real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2008, 46: 2822–2823
- De Zoysa A, Hawkey PM, Engler K, George R, Mann G, Reilly W, et al.: Characterization of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* strains isolated from humans and domestic cats in the United Kingdom. *J Clin Microbiol* 2005, 43: 4377–4381
- Lartigue MF, Monnet X, Le Flèche A, Grimont PA, Benet JJ, Durrbach A, et al.: *Corynebacterium ulcerans* in an immunocompromised patient with diphtheria and her dog. *J Clin Microbiol* 2005, 43: 999–1001
- Aaron L, Heurtebise F, Bachelier MN, Guimard Y: Angine diphtérique pseudomembraneuse autochtone liée à *Corynebacterium ulcerans*. *Rev Med Interne* 2006; 27: 333–335
- Tiwari TS, Golaz A, Yu DT, Ehresmann KR, Jones TF, Hill HE, et al.: Investigations of 2 cases of diphtheria-like illness due to toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *Clin Infect Dis* 2008, 47: 288
- Schuhegger R, Kugler R, Sing A: Pitfalls with diphtheria-like illness due to toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 395–401

Für diesen Fallbericht danken wir PD Dr. Dr. Andreas Sing, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL). Dank gilt ferner Dr. Stefan Hörmansdorfer, Dr. Regina Schuhegger, Veronique Zeller-Peronnet, Dr. Ulrich Busch, Dr. Rudolf Kugler (LGL); Dr. Christoph Schoerner (Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Universität Erlangen), Dr. Julia Długaiczek (Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Universitätsklinikum Erlangen), Dr. Ina Lichtenfeld (I. Medizinische Klinik, Klinikum Coburg) und Dr. Alexander Trouillier (Veterinäramt Coburg). Als **Ansprechpartner** steht Dr. Sing zur Verfügung (E-Mail: Andreas.Sing@lgl.bayern.de).

Beratung und Spezialdiagnostik: Konsiliarlaboratorium für Diphtherie

Bayerisches Landesamt für Gesundheit u. Lebensmittelsicherheit (LGL)
Veterinärstraße 2, 85762 Oberschleißheim

Ansprechpartner:

- ▶ PD Dr. Dr. Andreas Sing
Tel.: 089.31 560–814, Fax: 089.31 560–197
E-Mail: Andreas.Sing@lgl.bayern.de
- ▶ Dr. Rudolf Kugler
Tel.: 089.31 560–274, Fax: 089.31 560–458
E-Mail: Rudolf.Kugler@lgl.bayern.de

Leistungsübersicht

- ▶ Nachweis des Diphtherietoxin-Genes mittels PCR und Elek-Test
- ▶ Differenzierung Diphtherietoxin-Gen-positiver *Corynebacterium*-Arten mittels Sequenzierung des 16S rRNA kodierenden Gens und/oder des *rpoB*-Gens.
- ▶ Beratung zu Anforderungen an das Untersuchungsmaterial und Versandbedingungen.

Einsendung von Material nur nach vorheriger telefonischer Absprache mit dem Labor.

Der **RKI-Ratgeber für Infektionskrankheiten „Diphtherie“** ist auf der Homepage des RKI unter www.rki.de > **Infektionskrankheiten A–Z** > **Diphtherie** bzw. unter www.rki.de > **Infektionsschutz** > **RKI-Ratgeber/Merkblätter** > **Diphtherie** verfügbar.

Hinweise auf Publikationen und Veranstaltungen

GBE-Heft 43 „Hypertonie“ erschienen

„Hat ein Arzt bei Ihnen jemals Bluthochdruck/Hypertonie festgestellt?“. Diese Frage bejahten bei der jüngsten telefonischen Gesundheitsbefragung des Robert Koch-Instituts über 50 Prozent der Teilnehmer über 65 Jahre. Viele Betroffene wissen jedoch nichts von ihrem Bluthochdruck. Andere hingegen werden nicht oder nicht ausreichend behandelt oder sie verweigern sich blutdrucksenkenden Änderungen des Lebensstils, obwohl zu hoher Blutdruck ein bedeutsamer Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt darstellt.

Hypertonie ist das Thema des neuen Heftes der Gesundheitsberichterstattung. Es enthält auf rund 30 Seiten Informationen zu Krankheitsbild, Verbreitung, Risikofaktoren, Vorbeugung, Behandlung, Inanspruchnahme ärztlicher oder präventiver Leistungen sowie zu den Kosten.

Das (43.) GBE-Heft „Hypertonie“ kann **schriftlich kostenlos bestellt** werden (Robert Koch-Institut, GBE, General-Pape-Straße 62, 12101 Berlin, E-Mail: gbe@rki.de, Fax: 030.18 754–35 13) und ist auf den Internetseiten des Robert Koch-Instituts abrufbar: www.rki.de > Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie.

Erschienen: Dezember 2008
ISBN: 978-3-89606-191-1
ISSN: 1437-5478

19. Freiburger Infektiologie- und Hygienegespräche

Termin: 19. und 20. März 2009

Veranstaltungsort: Freiburg, Konzerthaus

Veranstalter: Beratungszentrum für Hygiene (BZH GmbH), Freiburg

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Markus Dettenkofer, Leiter Sektion Krankenhaushygiene am Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene (IUK) am Universitätsklinikum Freiburg

Themen: CDC Standard Precautions, Umgang mit MRSA, Reinigung im Krankenhaus, Qualitätsindikatoren für ein Antibiotikamanagement im Krankenhaus, Impfungen, Dialyse – die aktuellen Empfehlungen, Verpflichtung zur Validierung, evidenzbasierter Umgang mit immun-supprimierten Partienten, Begehung durch die Behörde, Händehygiene, Pseudoausbrüche, Sepsis-Leitlinien 2008, Noroviren u. a.

Hinweis: Die Veranstaltung ist zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2000

Kongressorganisation:

Susanne Opitz, BZH GmbH
Tel.: 07 61. 20 26 78–0
Fax: 07 61. 20 26 78–28
E-Mail: opitz@bzh-freiburg.de
Internet: www.bzh-freiburg.de

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

51. Woche 2008 (Datenstand: 7.1.2009)

Land	Darmkrankheiten																
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darmpathogene E. coli			Salmonellose			Shigellose				
	51.	1.-51.	1.-51.	51.	1.-51.	1.-51.	51.	1.-51.	1.-51.	51.	1.-51.	1.-51.	51.	1.-51.	1.-51.		
	2008			2007			2008			2007			2008			2007	
Baden-Württemberg	89	6.778	7.350	0	69	85	3	336	295	43	4.119	6.123	3	94	122		
Bayern	120	7.387	7.692	1	134	170	16	1.025	1.075	73	6.012	7.337	1	105	189		
Berlin	15	2.700	2.556	1	56	16	2	388	214	3	1.191	1.547	0	41	83		
Brandenburg	46	2.345	2.288	1	14	18	17	338	272	16	1.644	1.925	0	12	21		
Bremen	7	473	368	0	2	6	1	33	28	6	291	300	0	7	8		
Hamburg	15	1.927	2.049	0	22	19	0	46	91	7	790	875	1	26	32		
Hessen	49	3.560	3.731	1	11	17	2	113	141	27	2.854	4.496	1	51	76		
Mecklenburg-Vorpommern	38	1.992	2.253	0	9	12	5	258	247	11	1.195	1.446	0	7	0		
Niedersachsen	67	5.413	5.124	2	131	91	13	724	269	41	3.725	5.188	0	45	39		
Nordrhein-Westfalen	227	14.941	16.219	3	160	211	15	1.182	1.023	121	9.047	10.784	0	72	76		
Rheinland-Pfalz	37	3.307	3.600	3	51	53	2	266	334	29	2.581	3.593	2	29	43		
Saarland	26	1.199	1.330	0	5	4	2	48	51	9	677	1.115	0	2	6		
Sachsen	76	5.592	5.390	4	110	69	22	865	1.025	29	3.148	3.270	0	41	81		
Sachsen-Anhalt	28	1.599	1.754	0	10	9	6	461	630	22	1.922	2.786	0	11	30		
Schleswig-Holstein	30	2.513	2.097	1	39	41	2	104	84	13	1.116	1.469	0	5	14		
Thüringen	37	2.041	1.882	0	10	12	19	700	581	22	2.141	2.828	1	21	46		
Deutschland	907	63.767	65.683	17	833	833	127	6.887	6.360	472	42.453	55.082	9	569	866		

Land	Virushepatitis										
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺			Hepatitis C ⁺				
	51.	1.-51.	1.-51.	51.	1.-51.	1.-51.	51.	1.-51.	1.-51.		
	2008			2007			2008			2007	
Baden-Württemberg	1	103	109	0	93	112	16	988	1.175		
Bayern	6	162	150	5	98	108	16	1.205	1.501		
Berlin	1	104	56	0	62	68	2	739	749		
Brandenburg	0	14	15	0	15	17	0	79	76		
Bremen	0	8	7	0	4	5	0	47	50		
Hamburg	2	52	23	0	28	38	2	97	70		
Hessen	0	104	75	0	65	83	2	331	359		
Mecklenburg-Vorpommern	0	13	11	2	18	12	1	60	55		
Niedersachsen	0	75	97	3	56	62	4	352	486		
Nordrhein-Westfalen	6	236	240	0	157	236	15	957	1.010		
Rheinland-Pfalz	0	53	39	0	84	96	1	310	357		
Saarland	0	16	14	0	17	18	0	75	76		
Sachsen	1	38	26	1	41	45	7	319	299		
Sachsen-Anhalt	0	25	12	0	21	45	3	166	210		
Schleswig-Holstein	0	20	31	0	22	26	2	215	201		
Thüringen	0	24	25	0	12	26	3	118	155		
Deutschland	17	1.047	930	11	793	997	74	6.058	6.829		

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,

51. Woche 2008 (Datenstand: 7.1.2009)

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Darmkrankheiten															Land
Yersiniose			Norovirus-Erkrankung			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose			
51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	
2008		2007	2008		2007	2008		2007	2008		2007	2008		2007	
4	216	251	598	18.392	16.802	32	4.882	3.907	11	580	576	0	67	103	Baden-Württemberg
5	491	554	1.030	22.429	20.275	93	8.319	6.463	15	988	634	0	60	114	Bayern
0	121	141	61	6.796	11.135	9	2.288	2.411	1	385	272	0	86	132	Berlin
4	178	173	741	10.836	11.982	52	4.322	4.042	1	133	73	0	44	71	Brandenburg
2	20	24	38	916	1.485	9	425	323	0	26	17	0	11	15	Bremen
3	91	100	175	4.428	6.875	21	2.042	1.156	1	125	124	0	12	20	Hamburg
6	246	264	328	10.633	11.575	38	2.870	2.571	4	331	258	0	40	57	Hessen
1	83	133	246	9.191	7.151	37	4.570	3.683	2	159	108	1	62	78	Mecklenburg-Vorpommern
5	419	532	584	18.314	14.718	71	6.288	3.973	6	268	164	2	153	135	Niedersachsen
15	642	755	1.693	40.225	41.400	102	12.199	8.527	11	753	689	5	201	296	Nordrhein-Westfalen
4	243	260	237	10.343	11.146	32	3.640	3.095	3	265	195	1	20	94	Rheinland-Pfalz
3	43	70	84	2.884	1.173	11	732	686	0	41	33	0	3	10	Saarland
8	622	699	786	21.026	16.808	94	11.193	9.173	1	338	244	2	167	250	Sachsen
3	255	342	375	9.175	8.838	60	4.540	3.450	2	106	95	0	36	37	Sachsen-Anhalt
6	212	181	189	7.026	4.399	17	2.413	1.077	5	88	69	0	6	4	Schleswig-Holstein
7	422	467	478	13.195	8.277	35	5.868	3.966	3	92	72	0	32	37	Thüringen
76	4.304	4.946	7.643	205.809	194.039	713	76.591	58.503	66	4.678	3.623	11	1.000	1.453	Deutschland

Weitere Krankheiten										Land
Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Masern			Tuberkulose				
51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.		
2008		2007	2008		2007	2008		2007		
0	47	53	0	384	19	7	526	605	Baden-Württemberg	
2	77	52	0	305	210	12	629	678	Bayern	
1	25	23	0	29	8	0	260	269	Berlin	
1	16	16	0	5	1	1	75	105	Brandenburg	
0	3	2	0	6	1	2	45	57	Bremen	
0	5	6	0	2	3	2	168	159	Hamburg	
0	25	25	0	39	13	8	399	461	Hessen	
1	17	12	0	6	1	0	52	105	Mecklenburg-Vorpommern	
1	38	36	0	15	33	8	360	381	Niedersachsen	
2	106	100	0	49	251	18	1.117	1.289	Nordrhein-Westfalen	
1	30	22	0	37	8	5	201	229	Rheinland-Pfalz	
0	4	5	0	10	0	1	48	83	Saarland	
0	20	25	0	3	1	2	174	179	Sachsen	
0	9	18	0	1	2	11	133	158	Sachsen-Anhalt	
0	14	16	0	7	14	0	84	108	Schleswig-Holstein	
0	9	20	0	14	0	6	116	102	Thüringen	
9	445	431	0	912	565	83	4.387	4.968	Deutschland	

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

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

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

51. Woche 2008 (Datenstand: 7.1.2009)

Krankheit	51. Woche 2008	1.–51. Woche 2008	1.–51. Woche 2007	1.–52. Woche 2007
Adenovirus-Erkrankung am Auge	9	178	373	375
Brucellose	0	24	20	21
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	108	99	99
Dengue-Fieber	6	265	264	264
FSME	1	283	238	238
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	55	44	44
Hantavirus-Erkrankung	0	236	1.683	1.688
Hepatitis D	0	7	9	9
Hepatitis E	0	99	73	73
Influenza	238	14.578	18.865	18.899
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	3	147	90	93
Legionellose	11	499	529	532
Leptospirose	1	63	165	166
Listeriose	2	288	349	356
Ornithose	0	21	11	12
Paratyphus	0	78	71	72
Q-Fieber	2	341	82	83
Trichinellose	0	1	10	10
Tularämie	0	15	18	20
Typhus abdominalis	1	68	59	59

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Zur Situation bei ARE/Influenza in der 52. KW 2008 und in der 1. KW 2009

Deutschland: Die Aktivität der ARE ist in der 52. Kalenderwoche (KW) 2008 und der 1. KW 2009 deutlich angestiegen und befindet sich auf einem stark erhöhten Niveau. Wegen der Feiertage in dieser Zeit ist eine gewisse Erhöhung erfahrungsgemäß als Meldeartefakt zu werten. Die Erhöhung der ARE-Aktivität in Kombination mit der hohen Positivenrate kann allerdings als Beginn der saisonalen Grippewelle gewertet werden. Bisher wurden im NRZ 33 Influenzaviren in Bezug auf ihre antigenen Eigenschaften untersucht. Darunter waren zwei A/H1N1-Viren, die dem Impfstamm A/Brisbane/59/2007 sehr ähnlich sind. Es wurden 23 (70%) A/H3N2-Viren isoliert, die überwiegend gut mit dem Immunserum gegen den aktuellen A/H3N2-Impfstamm A/Brisbane/10/2007 reagieren. Sechs der acht bisher isolierten und charakterisierten Influenza-B-Viren gehören zur Victoria-Linie, die nicht im Impfstoff vertreten ist. Bei den mittels PCR identifizierten Influenza-B-Positiven aus dem AGI-Sentinel dominieren ebenfalls die Viren der Victoria-Linie. Weitere Informationen: <http://influenza.rki.de/agi>.

Europa: In der 52. Woche meldete Portugal Influenza-Aktivität von hoher Intensität, England, Irland, Spanien, Frankreich und Italien von mittlerer Intensität. Weitere 17 Länder, die an EISS berichteten, meldeten keine oder niedrige Influenza-Aktivität. Zur geografischen Ausbreitung berichteten England, Portugal und Frankreich über weit verbreitete Influenza-Aktivität, Spanien, Wales und die Niederlande über regionale Aktivität, Italien über lokale Ausbrüche und fünf Länder über sporadische Influenza-Aktivität. Weitere Informationen: <http://www.eiss.org>.

Aviäre Influenza bei Vögeln/Geflügel

Deutschland: Nach dem Auftreten von Infektionen mit niedrigpathogenen aviären Influenza-A/H5-Viren in mehreren Geflügelbetrieben im Landkreis Cloppenburg und im Landkreis Quedlinburg wurden keine weiteren Infektionen mit aviären Influenzaviren beobachtet. Weitere Informationen unter <http://www.fli.bund.de>. **International:** In Europa wurden keine H5N1-Ausbrüche bei Geflügel oder Wildvögeln gemeldet. Weitere Informationen: <http://www.oie.int/eng/info>.

Aviäre Influenza bei Menschen

International: Das chinesische Gesundheitsministerium meldete eine humane Infektion mit H5N1 bei einer 19-jährigen Frau aus Beijing, die am 24.12.2008 erkrankte, ins Krankenhaus eingewiesen wurde und am 5.1.2008 starb. Die Kontaktpersonen stehen derzeit unter medizinischer Beobachtung. Das vietnamesische Gesundheitsministerium berichtet über eine humane H5N1-Infektion bei einem 8-jährigen Mädchen aus der Provinz Thanh Hoa. Das Mädchen erkrankte am 27.12.2008 und wurde am 2.1.2009 in ein Krankenhaus eingewiesen, sein Zustand ist stabil. Vor Erkrankung bestand Kontakt zu krankem oder totem Geflügel.

WHO-bestätigte Fälle, Stand 7.1.2009: 393 Fälle, davon 248 (63%) tödlich. Weitere Informationen unter http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html.

Quelle: Influenza-Wochenberichte für die 52. KW 2008 und die 1. KW 2009 aus dem RKI in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI), dem NRZ für Influenza am RKI und dem Deutschen Grünen Kreuz (DGK).

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 Seadat (v. i. S. d. P.)
Tel.: 030.18754-2324
E-Mail: Seadatj@rki.de
► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)
E-Mail: MarcusU@rki.de
► Redaktionsassistentin: Sylvia Fehrmann
Tel.: 030.18754-2455
E-Mail: FehrmannS@rki.de
Fax: 030.18754-2459

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

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

Die aktuelle Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abruffunktion** unter 03018.754-2265 abgerufen werden. Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: www.rki.de > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

Druck

MB Medienhaus Berlin GmbH

Nachdruck

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

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A-14273