



Epidemiologisches Bulletin

21. November 2016 / Nr. 46

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFZEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Colistin-Resistenz bei Gram-negativen Bakterien – die Situation in Deutschland

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-067

Seit im November 2015 von einer übertragbaren Colistin-Resistenz in *Escherichia coli*-Isolaten von Nutztieren und Krankenhauspatienten in China berichtet wurde¹ sind mehr als 110 Meldungen aus aller Welt über die Detektion des sogenannten *mcr-1*-Gens publiziert worden (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Das Peptid-Antibiotikum Colistin (auch Polymyxin E genannt) erlebt seit einigen Jahren eine Renaissance in der Humanmedizin. Als eine der wenigen verbliebenen Optionen wird Colistin seit 2012 wieder zur parenteralen systemischen Therapie eingesetzt, speziell bei Infektionen mit multi- und Carba-penem-resistenten-Enterobakterien (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, u. a.) oder *Acinetobacter baumannii*-Isolaten und zählt damit laut Einschätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den *Critically important antibiotics for human medicine*.² In der Veterinärmedizin wird Colistin seit Jahrzehnten zur Therapie von enteralen oder systemischen Infektionen bei Nutztieren eingesetzt. Dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) zufolge wurden im Jahr 2015 ca. 82 Tonnen Colistin an Tierärzte und tierärztliche Hausapotheken abgegeben.³ In diesem Jahr hat die *European Medicine Agency* (EMA) gemeinsam mit der *European Food Safety Authority* (EFSA) und der Europäischen Kommission eine aktualisierte Stellungnahme zum Einsatz der Substanz beim Tier verfasst. Darin wird der weitere Einsatz von Colistin in der Veterinärmedizin zwar nicht explizit ausgeschlossen; allerdings wird dringend empfohlen geeignete (Länder-spezifische) Maßnahmen zu ergreifen um den Colistin-Einsatz in der Veterinärmedizin zu reduzieren.⁴

Resistenzen gegenüber Colistin werden in der Veterinärmedizin seit Jahren beobachtet. Die Auswertung der Daten (Zeitraum 2010–2015) des deutschen Zoonose-Monitorings am BfR ergab, dass 5–10 % der *E. coli*-Isolate vom Nutztier Colistin-resistent sind, wobei beim Geflügel die höchsten Raten gemessen wurden.⁵ Das neuartige Resistenzgen *mcr-1* wurde bei 80 % dieser Colistin-resistenten *E. coli* nachgewiesen. MCR-1 ist ein Enzym der Gruppe der Phosphoethanolamin-Transferasen, welche Phosphoethanolamin an das Lipopolysaccharid (LPS) der Gram-negativen äußeren Membran anhängen und das Bakterium durch eine damit verbundene Ladungsänderung der LPS-Phosphatgruppen unempfindlich gegenüber Colistin machen. Aus der Humanmedizin wurden bisher Einzelfälle *mcr-1*-positiver Isolate (zumeist *E. coli*) aus verschiedensten Ländern dokumentiert, wobei die Resistenzraten bei ca. 1 % oder darunter lagen.⁶ Einzelfallberichte *mcr-1*-positiver multiresistenter Gram-negativer (MRGN) Isolate bei Krankenhauspatienten gab es auch aus Deutschland, u. a. ein 4MRGN-*E. coli* mit KPC-Carba-penemase aus einer Wundinfektion in 2014, ein Cephalosporin-resistentes *E. coli*-Isolat aus einer Harnwegsinfektion in 2016 sowie ein *E. coli*-Isolat von 2012.⁷⁻⁹ Neben der Colistin-Resistenz weist der Großteil der *mcr-1*-positiven *E. coli* Co-Resistenzen auf; insbesondere bei Isolaten von Nutztieren sind dies Resistenzen gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen ver-

Diese Woche 46/2016

Colistin-Resistenz bei Gram-negativen Bakterien – die Situation in Deutschland

Berichte der Nationalen Verifizierungskommission Masern/Röteln

Hinweis auf Veranstaltungen

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 43. Woche 2016

Zur Situation von Influenza-Erkrankungen für die 45. Kalenderwoche 2016



mittelt durch *Extended-Spectrum* β -Laktamasen (ESBL) oder AmpC- β -Laktamasen des Typs CMY-2. Die β -Laktamasen sowie MCR-1 sind zumeist auf konjugativ-übertragbaren Plasmiden kodiert; für *mcr-1* sind bisher verschiedene Plasmidtypen (IncI2, IncHI2, IncHI2A, IncX4 oder IncP) beschrieben. Über diese Plasmide kann *mcr-1* in verschiedene Gram-negative Spezies übertragen werden, was einzelne Nachweise in *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp. und *Shigella* spp. belegen.⁶ In Deutschland ist allerdings kürzlich in einem *E. coli* vom Nutztier ein chromosomal-lokalisierendes *mcr-1*-Gen beschrieben worden, und der Nachweis von *mcr-1* in einem *E. coli*-ST131 zeigt, dass der Sprung in international verbreitete (epidemische), klonale Linien bereits erfolgt ist.^{10,11}

Repräsentative Daten zur Colistin-Resistenz bei verschiedenen Gram-negativen Spezies gibt es in Deutschland derzeit nicht, da Colistin in den Routinetest-Panels vieler klinisch-mikrobiologischer Laboratorien in Deutschland bisher fehlt. Das Antibiotikaresistenz Surveillance System ARS (<https://ars.rki.de/>), das kontinuierlich Daten aus 150 Krankenhäusern und mehr als 2.500 Arztpraxen analysiert, erfasst bisher nur die Colistin-Resistenz bei *Pseudomonas aeruginosa* und *A. baumannii* (3 % bzw. 6 % in 2015 im klinischen Bereich). Die in Dreijahresrhythmus durchgeführte Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V. ergab für 2013 Colistin-Resistenzraten von 0,2 % bei *E. coli*, 4,6 % bei *Enterobacter cloacae*, 3,9 % bei *K. pneumoniae* und 9,4 % bei ESBL-bildenden *K. pneumoniae*; allerdings war die Anzahl der jeweils getesteten Isolate relativ klein (www.p-e-g.org/econtext/germap). Dennoch weisen diese Ergebnisse auf ein Vorkommen von Isolat mit Resistenz gegenüber Colistin in Deutschland hin, was dringend genauerer Untersuchung bedarf. Ein Problem hierbei ist die Resistenztestung. Agardiffusionstests mit Colistin Disks sind aufgrund der Molekülgröße von Colistin ungeeignet, Colistin-Gradiententeststreifen (u. a. Etest) stehen zurzeit wegen zu niedrig angezeigter MHK-Werte (MHK – Minimale Hemmkonzentration) in der Kritik, und die automatisierte Testung ist noch ungenügend evaluiert. Derzeit empfehlen sowohl *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) als auch das *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) den Mikrobouillonverdünnungstest als sicherste Methode der Empfindlichkeitsprüfung.¹²

Im Januar 2016 erfolgte ein Aufruf von Robert Koch-Institut (RKI) sowie dem Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger zur Einsendung Colistin-resistenter-Isolate (*Epid. Bull.* 2/2016). Seit Beginn des Jahres werden eingehende Isolate an beiden Einrichtungen auf *mcr-1*-Präsenz geprüft. Am RKI erfolgten außerdem molekulare Untersuchungen von 20 in der Stammsammlung vorhandenen Colistin-resistenten klinischen Isolaten aus den Jahren 2009–2014 sowie ein *mcr-1*-Screening von 420 ESBL-*E. coli* aus verschiedenen Studien des RESET-Verbundes 2011–2013 (www.reset-verbund.de)¹³, welches nosokomiale *E. coli*, *E. coli* aus Harnwegsinfektionen und *E. coli* von gesunden

Probanden umfasste. Zusätzlich wurden 221 *E. coli*-Isolate aus Geflügelfleisch, die 2010/2011 und 2014 im Rahmen von ESBL-Studien untersucht wurden,¹⁴ per PCR auf *mcr-1* geprüft. Die Ergebnisse waren für die 420 ESBL-*E. coli* und die 20 klinischen Colistin-resistenten Isolate aus der Stammsammlung negativ. Unter den 221 *E. coli* aus Geflügelfleischproben konnten 16 *mcr-1*-positive Isolate identifiziert werden. Diese wurden mittels PFGE-Typisierung (PFGE – Pulsfeldgelelektrophorese) 11 verschiedenen *E. coli*-Klonen zugeordnet, die ESBL- oder AmpC- β -Laktamasen bildeten und resistent gegenüber Colistin, Ampicillin, Drittgenerations-Cephalosporinen, Sulfamethoxazol/Trimethoprim sowie z. T. Ciprofloxacin waren. Durch Konjugationsversuche konnten *mcr-1* und/oder die ESBL/AmpC-Gene auf Rezipienten übertragen werden, wobei Plasmide unterschiedlicher Größe transferiert wurden (s. Abb. 1).

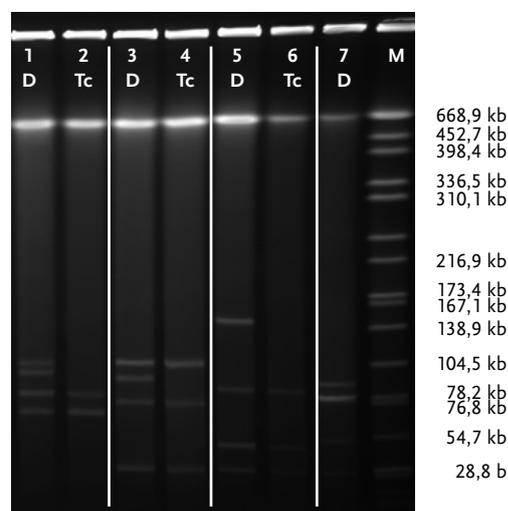


Abb. 1: S1-Nuklease-Restriktion und Pulsfeld-Gelelektrophorese: Plasmide von klinischen Donor-Isolaten (D) mit *mcr-1* und AmpC(CMY-2)- β -Laktamasen aus Geflügelfleischproben und den jeweiligen Transkonjuganten (Tc). Spur 1, Isolat *E. coli* 6A-6 *mcr-1*+CMY-2+TEM-1; Spur 2 Transkonjugant *E. coli* K12J53 6A-6 CMY-2; Spur 3, Isolat *E. coli* 1B-2 *mcr-1*+CMY-2; Spur 4 Transkonjugant *E. coli* K12J53 1B-2 *mcr-1*+CMY-2; Spur 5, Isolat *E. coli* 1A-3 *mcr-1*+CMY-2+TEM-1; Spur 6 Transkonjugant *E. coli* K12J53 1A-3 *mcr-1*+CMY-2; Spur 7, Isolat *E. coli* 10716 *mcr-1*+CMY-2+TEM-1; Spur M, Molekularer-Marker-Stamm *S. Braenderup* H9812 (XbaI-restricted)

Seit Jahresbeginn wurden an das RKI weitere 41 Colistin-resistente Isolate (27 *E. coli* und 14 *K. pneumoniae*) gesendet, überwiegend von einem Labor aus Nordrhein-Westfalen, das Colistin in der automatisierten Routine-Testung verwendet. Das PCR-Screening ergab bisher 11 *mcr-1*-positive *E. coli* überwiegend aus Harnwegsinfektionen, die 9 Klonen zugeordnet werden konnten. Interessanterweise befanden sich darunter nur zwei ESBL-bildende Klone; die übrigen *E. coli* zeigten neben der Colistin-Unempfindlichkeit nur einzelne weitere Resistenzen gegenüber Ampicillin (bedingt durch TEM-1 β -Laktamase) oder Ciprofloxacin. Ein Vergleich der Colistin-MHK der Isolate mittels automatisierter Messung (VITEK 2) und Etest bestätigte, dass die MHK des Colistin Etests um 1–3 Log-Stufen niedriger ($MHK_{Colistin} = 1-4$ mg/L) als in der Mikrobouillonverdünnung liegen, was die oben genannte EUCAST-Empfehlung

nochmals unterstreicht. Während für die *mcr-1*-positiven *E. coli* MHK von 4–8 mg/L bestimmt wurden (VITEK 2), zeigten die Colistin-resistenten *K. pneumoniae*-Isolate konstant MHK > 8 mg/L. PCR und Sequenzierung intrinsischer Gene, die Colistin-Resistenz vermitteln können, ergaben insbesondere im Gen *mgrB* verschiedene Veränderungen (Insertionen, Deletionen, Aminosäure-Substitutionen), die die Proteinfunktion beeinflussen oder zum kompletten Proteinverlust führen. MgrB ist ein negativer Regulator des PhoPQ Zweikomponentensystems welches die Lipid A Modifikation steuert und somit die Empfindlichkeit gegenüber Colistin beeinflusst.¹⁵ Somit beruht die Colistin-Resistenz in *K. pneumoniae* auf anderen Mechanismen im Gegensatz zu *E. coli*, wo die *mcr-1*-Präsenz bei mehr als einem Drittel der resistenten Isolate nachgewiesen wurde.

Im NRZ für gramnegative Krankenhauserreger in Bochum wurden im Rahmen der Routinetestung von Carbapenemase-verdächtigen Isolaten im Jahr 2016 bislang 1.308 Enterobacteriaceae-Isolate verschiedener Spezies (vornehmlich *K. pneumoniae* und *E. coli*) auf Colistin-Resistenz untersucht. Es waren 154 dieser Isolate Colistin-resistent, das *mcr-1*-Gen wurde jedoch in keinem dieser Isolate nachgewiesen. Der bei diesen Isolaten stattdessen vorliegende Colistin-Resistenzmechanismus wurde nicht näher charakterisiert. Es ist jedoch von den bekannten intrinsischen Mechanismen (z. B. Mutationen im Gen *mrgB*) auszugehen. Zudem wurden seit Jahresbeginn 69 Isolate explizit mit der Anforderung auf Testung der Colistin-Resistenz von Laboren aus ganz Deutschland eingesandt. 45 dieser Isolate waren Enterobacteriaceae: *K. pneumoniae* (27 Isolate), *E. coli* (11 Isolate), *E. cloacae* (3 Isolate), *Hafnia alvei* (2 Isolate), *Enterobacter aerogenes* (1 Isolat) und *Klebsiella oxytoca* (1 Isolat). Die weiteren Spezies waren *P. aeruginosa* (18 Isolate), *A. baumannii* (5 Isolate) und *Acinetobacter pittii* (1 Isolat). Von diesen Isolaten zeigten 26 eine Colistin-Resistenz, keines jedoch war *mcr-1*-positiv. Somit ist bislang im Jahr 2016 im NRZ für Gram-negative Krankenhauserreger kein *mcr-1*-positives Isolat aus Deutschland detektiert worden.

In einem retrospektiven Screening aller Carbapenemase-positiven Enterobacteriaceae-Isolate des Jahres 2015 wurden vom NRZ des Weiteren 964 Isolate auf Colistin-Resistenz und das Vorhandensein des *mcr-1*-Gens hin untersucht. 95 dieser Isolate waren Colistin-resistent und das *mcr-1*-Gen konnte in drei *E. coli*-Isolaten nachgewiesen werden, was einer Prävalenz von lediglich 0,3 % entspricht.

Grundsätzlich stellt die Plasmid-lokalisierte und nachweislich übertragbare Colistin-Resistenz in Enterobakterien ein erhebliches Bedrohungspotenzial dar, auch wenn die Prävalenz den vorliegenden Daten zufolge in humanen Isolaten noch sehr gering ist. Ein durch den Colistin-Einsatz entstandenes Resistenzgen-Reservoir im Nutztierbereich eröffnet die Möglichkeit einer Übertragung auf humane/humanpathogene Isolate. Durch die in weiten Teilen fehlende Routinediagnostik im humanmedizinischen Be-

reich ist die Verbreitung der Colistin-Resistenz allgemein und die Verbreitung des Resistenzgens *mcr-1* im Speziellen derzeit kaum einschätzbar. Erste Studien deuten eine noch sehr geringe Colistin-Resistenzrate (1% oder < 1%) an und hierbei einen geringen Anteil von *mcr-1* vermittelter Colistin-Resistenz.⁶ Außerdem ist davon auszugehen, dass durch Selektionsprozesse weitere Plasmid-vermittelte Varianten auftreten werden, wie die erst kürzliche Beschreibung der Determinante *mcr-2* (80% Sequenzidentität zu *mcr-1*) zeigt.¹⁶ In Anbetracht der Funde von *mcr-1-E. coli* bei Reiserückkehrern aus Indien in die Schweiz ist auch der Mensch als Vektor zur Verbreitung der Colistin-Resistenz nicht zu unterschätzen. Diese Studie zeigt außerdem die Herausforderungen für die Diagnostik, da diese Isolate erst nach Anreicherung in selektiven Medien detektiert werden konnten.¹⁷ Die prinzipielle Gefahr des Aufkommens und der Plasmid-vermittelten Verbreitung einer solchen übertragbaren Colistin-Resistenz erfordert eine intensivierete Überwachung der Resistenzsituation im veterinär- wie auch im humanmedizinischen Bereich, um einen Überblick über die aktuelle Lage in Deutschland zu erhalten. Wir bitten daher alle interessierten Labore, ihre Colistin-resistenten, humanen Isolate für eine kostenlose Abklärung des Resistenzmechanismus an die folgenden Referenzlabore zu schicken:

1. **4MRGN *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und andere Gram-negative Bakterien mit Colistin-Resistenz** an das NRZ für Gram-negative Krankenhauserreger, Bochum;
2. **Weitere *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und andere Gram-negative Bakterien mit Colistin-Resistenz** an die Arbeitsgruppe Dr. Pfeifer, Fachgebiet 13, Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode;
3. **Colistin-resistente Salmonellen** an das NRZ für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger, Fachgebiet 11, Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode.

Literatur

1. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J: Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2015;16: 161–168
2. WHO Report: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf
3. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zum_antibiotikum_colistin_und_zur_uebertragbaren_colistin_resistenz_von_bakterien-196989.html#topic_198210
4. EMA Report 2016: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/05/WC500207233.pdf
5. Irrgang A, Roschanski N, Tenhagen BA, Grobbel M, Skladnikiewicz-Ziemer T, Thomas K, Roesler U, Käsbohrer A: Prevalence of *mcr-1* in *E. coli* from Livestock and Food in Germany 2010–2015. *PLoS One* 2016 Jul 25;11(7):e0159863. doi: 10.1371/journal.pone.0159863. eCollection 2016
6. Baron S, Hadjadj L, Rolain JM, Olaitan AO: Molecular mechanisms of polymyxin resistance: knowns and unknowns. *Int J Antimicrob Agents* 2016 Aug 4.pii:S0924-8579(16)30193–5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.023. [Epub ahead of print]

7. Falgenhauer L, Waezsada SE, Yao Y, Imirzalioglu C, Käsbohrer A, Roesler U, Michael GB, Schwarz S, Werner G, Kreienbrock L, Chakraborty T, RESET consortium: Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. *Lancet Infect Dis* 2016;16:282–283
8. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Gentil K, Falgenhauer L, Wagenlehner FM, Chakraborty T: Incidental detection of a urinary *Escherichia coli* isolate harbouring *mcr-1* of a patient with no history of colistin treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Sep 8. pii: S1198-743X(16)30371–8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.027
9. Universitätsklinikum Münster (Dr. Wüllenweber): Antibiotika-resistentes *mcr-1* Gen erstmals bei Patientenprobe aus 2012 nachgewiesen. *Hyg-Med* 2016; 41–9
10. Falgenhauer L, Waezsada SE, Gwozdziński K, Ghosh H, Doijad S, Bunk B, Spröer C, Imirzalioglu C, Seifert H, Irrgang A, Fischer J, Guerra B, Käsbohrer A, Overmann J, Goesmann A, Chakraborty T: Chromosomal Locations of *mcr-1* and *bla* CTX-M-15 in Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* ST410. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1689–1691
11. Ewers C, Göttig S, Bülte M, Fiedler S, Tietgen M, Leidner U, Heydel C, Bauerfeind R, Semmler T: Genome Sequence of Avian *Escherichia coli* Strain IHIT25637, an Extraintestinal Pathogenic *E. coli* Strain of ST131 Encoding Colistin Resistance Determinant MCR-1. *Genome Announc.* 2016 Sep 1;4(5).pii: e00863–16. doi: 10.1128/genomeA.00863-16
12. EUCAST Empfehlung Resistenztestung: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Recommendations_for_MIC_determination_of_colistin_March_2016.pdf
13. Pietsch M, Eller C, Wendt C, Holfelder M, Falgenhauer L, Fruth A, Grössl T, Leistner R, Valenza G, Werner G, Pfeifer Y, RESET Study Group: Molecular characterisation of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* isolates from hospital and ambulatory patients in Germany. *Vet Microbiol.* 2015 Nov 24.pii: S0378-1135(15)30097–3. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.11.028
14. Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kühn K, Schulz K, Balau V, Breitbart K, Bast A, Witte W, Gastmeier P, Steinmetz I: High prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2631–2634
15. Cheng YH, Lin TL, Pan YJ, Wang YP, Lin YT, Wang JT: Colistin resistance mechanisms in *Klebsiella pneumoniae* strains from Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:2909–2913
16. Xavier BB, Lammens C, Ruhel R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H, Malhotra-Kumar S: Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium June 2016. *Euro Surveill* 2016 Jul 7;21(27). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30280
17. Bernasconi OJ¹, Kuenzli E², Pires J¹, Tinguely R³, Carattoli A⁴, Hatz C², Perreten V⁵: Endimiani A Travelers Can Import Colistin-Resistant Enterobacteriaceae, Including Those Possessing the Plasmid-Mediated *mcr-1* Gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:5080–2084

Ein Bericht der Fachgebiete 11 und 13 der Abteilung 1 für Infektionskrankheiten des Robert Koch-Instituts. Er wurde verfasst unter der Federführung von Dr. Yvonne Pfeifer, Dr. Erhard Tietze, Prof. Dr. Antje Flieger und Prof. Dr. Guido Werner. Als **Ansprechpartnerin** steht Ihnen Dr. Yvonne Pfeifer (E-Mail: PfeiferY@rki.de) zur Verfügung.

Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger

Institution: Ruhr-Universität Bochum
Abteilung für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsstr. 150
44801 Bochum

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

Ansprechpartner: Prof. Dr. Sören Gatermann

Telefon: +49 (0) 234 32–27467 (Prof. Gatermann)
+49 (0) 234 32–26938 (Dr. rer. nat. Niels Pfennigwerth)
+49 (0) 234 32–27888 (Dr. Anders)
+49 (0) 234 32–26938 (Dr. Korte-Berwanger)

Telefax: +49 (0) 234 32–14197

E-Mail: nrz@rub.de

Leistungsangebot

- ▶ **Beratung** zur Diagnostik und Bedeutung von Resistenzmechanismen bei gramnegativen Bakterien, insbesondere bei Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* und *A. baumannii*;
- ▶ **Ausschluss von Carbapenemasen** (z. B. KPC, Metallobetalaktamasen, OXA-23/-24/-58) durch phänotypische und molekularbiologische Methoden;
- ▶ **Testung** auf MCR-1 bei Colistin-Resistenten Enterobacteriaceae ohne intrinsische Colistin-Resistenz;
- ▶ **ESBL-Typisierung** durch PCR und Sequenzierung;
- ▶ **Tigecyclin-Resistenz:** Bestätigung mit zusätzlichen Verfahren;
- ▶ **Speziesdiagnose** bei widersprüchlichen oder unklaren Ergebnissen;
- ▶ **Typisierungsverfahren** für epidemiologische Fragestellungen;
- ▶ **Stammsammlung:** Abgabe von Referenzstämmen für wissenschaftliche und diagnostische Zwecke auf Anfrage;
- ▶ **Fortbildung:** Laborkurse bzw. Vorträge zu routinetechnischen Methoden der Detektion von Resistenzmechanismen auf Anfrage.

Berichte der Nationalen Verifizierungskommission Masern/Röteln zum Stand der Eliminierung der Masern und Röteln in Deutschland 2015 auf der Website des RKI veröffentlicht

Die Nationale Kommission zur Verifizierung der Masern- und Röteln-Elimination in Deutschland am Robert Koch-Institut (RKI) hat für das Jahr 2015 aktuelle Daten unter Berücksichtigung der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vorgegebenen Indikatoren für Deutschland bewertet und den Stand der Elimination in einem Bericht an die WHO zusammengefasst.

Das Votum der Kommission lautet: Deutschland war im Jahr 2015 von der Elimination der Masern so weit entfernt wie lange nicht.

Die Elimination der Masern und Röteln in Deutschland ist erreicht, wenn nach Analyse geeigneter Daten eine endemische Transmission von Masern- und Rötelnviren in Deutschland über mindestens 12 Monate ausgeschlossen werden konnte. Als Indikator zur Einschätzung des Standes der Elimination wird von der WHO unter anderem das dauerhafte Erreichen einer landesweiten Inzidenz von un-

ter 1 Fall/1 Mio. Einwohner vorgegeben. Zudem bildet die Einschätzung der Qualität der Surveillance einen wesentlichen Bestandteil der jährlichen Bewertung.

Die Kommission hat ihre Einschätzung zum Stand der Elimination der Masern und Röteln in einem weiteren Bericht an das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) formuliert, in dem außerdem die Hindernisse zur Erreichung des Zieles benannt und Empfehlungen zur Überwindung abgegeben werden.

Die Kommission hatte sich im Juni 2016 zu ihrer siebten und gleichzeitig konstituierenden Sitzung der zweiten Berufungsperiode getroffen. Zur neuen Vorsitzenden wurde Prof. Dr. Sabine Wicker/Frankfurt, zu ihrem Stellvertreter Dr. med. Jürgen Rissland/Homburg/Saar gewählt.

Die beiden Berichte finden Sie unter folgendem Link: www.rki.de > Kommissionen > Nationale Verifizierungskommission Masern/Röteln > Berichte

Hinweis auf Veranstaltungen

9. Deutsches Infektiologie-Update 2016

Neue Entwicklungen in der Infektiologie während der zurückliegenden zwölf Monate

Termin:	2.–4. Dezember 2016
Veranstaltungsort:	Hotel Hafen Hamburg Seewartenstr. 9 20459 Hamburg
Veranstalter:	ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin
Leitung:	Prof. Dr. Andreas Plettenberg Prof. Dr. Jörg Petersen
Telefon:	+49 (0) 40.2840760–171 (Frau Trepkau-Wöbcke) +49 (0) 40.2840760–173 (Frau Braun)

Themen

- ▶ **GCP-Kurs**
- ▶ **Mikroskopiekurs:** Mikroskopie in der klinischen Praxis – ein interaktiver Kurs zum Erlernen und Üben von Grundlagen mit dem Mikroskop, Tipps und Tricks im richtigen Umgang mit dem Mikroskop, Einführung in die praktische Mikroskopie anhand von Malaria-Blutausstrichen, Klinik intestinaler Parasiten, Diagnostik mit mikroskopischen Übungen der Amöbiasis und Wurmeier, Pilzinfektionen, Einführung in die kulturelle und mikroskopische Diagnostik wichtiger Hefepilze
- ▶ **Impfkurs 2016:** Impfungen praxisnah – aktuell – kompakt, Aktuelle Impfpraxis, Impfen im Dialog
- ▶ **Satellitensymposium I:** Neue Therapieoptionen in der HIV- und HCV-Behandlung, Der Umbruch in der Hepatitis-C-Therapie ist vollendet, HIV heute 1 Jahr mit TAF
- ▶ **Satellitensymposium II:** *HIV on the Spot:* Basis des Therapieerfolgs, Wann Sie an HIV denken sollten: Indikatorerkrankungen, Wann Sie an

den Patienten denken sollten: Die Auswahl der ersten ART, Wann der Virologe für Sie denkt: Resistenzanalyse

- ▶ **Satellitensymposium III:** Aktuelle Stunde – HCV und HIV, HCV-Therapie – Genotyp 3 heute schon effektiv behandeln!, Frauen und HIV – Datenlage 2016,
- ▶ **Forum Zukunft:** Heilung der HIV-Infektion – Ist dies ein realistisches Ziel?, STIs auf dem Vormarsch, wie können Präventionen effektiver werden?
- ▶ Der afrikanische Kontinent – ein ständiger Herd (neuer) infektiologischer Herausforderungen, Update Virologie, Fokus Tuberkulose: Tuberkulose in Deutschland und weltweit – Neues aus 2016, Update Mykologie, Update Hygiene, Fokus Hepatitis: Therapie der Hepatitis B und C: Wie erfolgreich sind wir heute, welche Hürden müssen noch genommen werden?, Update Bakteriologie, Update STI, Fokus: Infektionen des Herzens – Was kann passieren, woran muss gedacht werden?, Fokus: Atemwegsinfektionen – Was müssen wir beachten, welche neuen Entwicklungen hat es gegeben?, Fokus: Atemwegsinfektionen – Was müssen wir beachten, welche neuen Entwicklungen hat es gegeben?, Fokus: HIV-Therapie Fortschritte 2016 – Welche Probleme beschäftigen uns heute?, Fokus: Mikrobiomdiagnostik und Genomanalysen: Neue Entwicklungen in der molekularen Labordiagnostik und ihre Bedeutung für die Klinik, Refresherkurs Reise- und Tropenmedizin, Malaria – Prophylaxe 2017, Aktuelle Daten zu importierten Erkrankungen und zur Weltseuchenlage, Reisemedizinische Impfungen: Was gibt es Neues?, Flugreisemedizin

Weitere Informationen

Programm und Anmeldungen unter: www.infektiologie-update.de

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

43. Woche 2016 (Datenstand: 16. November 2016)

Land	Darmkrankheiten											
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Salmonellose			Shigellose		
	2016		2015	2016		2015	2016		2015	2016		2015
	43.	1.–43.	1.–43.	43.	1.–43.	1.–43.	43.	1.–43.	1.–43.	43.	1.–43.	1.–43.
Baden-Württemberg	117	6.018	5.540	4	132	96	19	1.160	1.190	1	21	40
Bayern	178	7.482	7.232	6	248	217	42	1.583	1.602	2	69	96
Berlin	47	2.572	2.672	3	88	73	18	444	423	0	48	64
Brandenburg	38	1.880	2.032	0	49	41	7	370	453	0	5	10
Bremen	5	357	470	0	2	2	2	47	70	0	5	2
Hamburg	18	1.490	1.535	1	39	26	7	264	226	2	36	40
Hessen	86	4.158	3.836	0	39	35	19	733	796	3	41	37
Mecklenburg-Vorpommern	48	1.632	1.717	0	46	50	7	268	309	0	4	1
Niedersachsen	111	5.007	4.681	2	188	160	29	879	1.077	0	17	11
Nordrhein-Westfalen	325	18.302	15.586	7	290	218	47	2.231	2.433	0	47	41
Rheinland-Pfalz	85	3.439	3.240	5	107	105	16	626	620	0	26	15
Saarland	15	1.079	941	0	7	9	3	90	107	0	4	0
Sachsen	114	4.764	4.688	3	79	170	25	909	856	1	16	34
Sachsen-Anhalt	46	1.538	1.464	3	70	70	12	498	523	0	8	6
Schleswig-Holstein	29	1.965	2.127	3	65	26	5	245	315	0	4	10
Thüringen	44	1.866	1.738	1	28	27	13	562	542	0	11	9
Deutschland	1.306	63.573	59.522	38	1.477	1.325	271	10.914	11.546	9	362	416

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Erkrankung ⁺			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2016		2015	2016		2015	2016		2015	2016		2015	2016		2015
	43.	1.–43.	1.–43.	43.	1.–43.	1.–43.	43.	1.–43.	1.–43.	43.	1.–43.	1.–43.	43.	1.–43.	1.–43.
Baden-Württemberg	0	95	100	137	3.079	5.756	13	848	1.794	11	376	372	0	66	47
Bayern	4	272	283	178	5.194	8.378	23	2.109	2.401	10	456	556	5	120	143
Berlin	0	71	57	94	2.312	2.281	4	1.296	1.326	6	332	297	2	110	123
Brandenburg	3	103	82	129	2.741	3.144	11	1.614	1.708	3	93	81	2	60	60
Bremen	0	5	6	9	285	425	1	137	185	0	20	19	0	3	3
Hamburg	0	42	57	40	1.195	1.579	35	686	754	2	99	108	3	82	39
Hessen	2	152	154	78	2.119	4.315	4	1.192	1.565	8	207	201	2	105	101
Mecklenburg-Vorpommern	2	67	46	77	2.238	2.969	6	1.633	1.370	2	71	85	3	116	104
Niedersachsen	3	191	181	92	3.747	5.226	10	1.294	2.817	1	126	120	6	104	87
Nordrhein-Westfalen	5	467	439	387	9.167	16.381	37	2.802	4.511	12	527	471	7	322	267
Rheinland-Pfalz	0	139	138	91	2.340	4.717	6	648	1.083	6	109	113	1	36	39
Saarland	0	11	20	42	642	1.389	3	189	264	1	32	30	0	9	10
Sachsen	7	319	267	238	5.859	7.916	20	2.855	4.742	9	218	250	11	172	199
Sachsen-Anhalt	4	126	145	183	3.259	4.442	7	1.125	2.212	2	76	47	5	75	86
Schleswig-Holstein	1	41	35	27	1.182	1.808	6	642	667	1	53	53	2	67	31
Thüringen	5	207	192	102	2.921	3.738	11	1.419	2.666	3	62	104	1	25	47
Deutschland	36	2.310	2.202	1.904	48.292	74.485	197	20.490	30.076	77	2.857	2.909	50	1.472	1.386

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

43. Woche 2016 (Datenstand: 16. November 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
	43.	1.–43.	1.–43.	43.	1.–43.	1.–43.	43.	1.–43.	1.–43.	43.	1.–43.	1.–43.	43.	1.–43.	1.–43.
Baden-Württemberg	0	70	51	10	279	85	8	401	698	1	41	37	18	629	569
Bayern	4	101	89	15	785	507	11	749	832	0	34	34	13	851	817
Berlin	2	42	31	3	58	52	12	328	342	0	34	9	6	328	317
Brandenburg	0	15	18	2	53	24	1	48	49	0	6	9	3	145	131
Bremen	0	2	2	0	8	3	0	4	7	0	4	3	1	56	59
Hamburg	2	24	20	0	111	29	0	83	105	1	5	9	1	175	162
Hessen	1	41	57	8	278	188	10	304	389	0	18	11	12	514	479
Mecklenburg-Vorpommern	1	11	6	0	40	14	0	33	43	0	6	5	1	59	49
Niedersachsen	0	55	54	2	111	62	7	236	194	0	22	24	6	326	327
Nordrhein-Westfalen	3	137	160	5	291	225	15	692	546	0	56	47	14	1.105	998
Rheinland-Pfalz	0	28	27	0	47	38	4	210	190	1	21	19	6	260	228
Saarland	0	7	3	0	19	7	0	21	31	1	4	1	5	37	37
Sachsen	1	12	9	5	276	39	7	193	234	1	8	6	5	167	156
Sachsen-Anhalt	0	17	27	4	60	50	2	80	56	0	5	8	1	124	152
Schleswig-Holstein	0	21	21	1	62	33	5	186	233	0	7	6	2	107	96
Thüringen	0	17	20	1	14	15	1	41	61	0	8	10	1	84	81
Deutschland	14	600	595	56	2.492	1.371	83	3.610	4.013	5	279	238	95	4.972	4.662

Land	Impfpräventable Krankheiten														
	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2016		2015	2016		2015	2016		2015	2016		2015	2016		2015
	43.	1.–43.	1.–43.	43.	1.–43.	1.–43.	43.	1.–43.	1.–43.	43.	1.–43.	1.–43.	43.	1.–43.	1.–43.
Baden-Württemberg	0	21	111	0	68	44	0	5	1	45	1.277	650	63	3.014	2.385
Bayern	0	29	161	1	109	122	0	1	6	81	2.320	1.723	86	4.422	3.383
Berlin	2	75	1.239	0	44	40	0	3	5	9	869	532	27	1.830	1.330
Brandenburg	0	33	101	1	5	14	0	1	0	8	502	448	12	672	492
Bremen	0	1	0	0	6	6	0	0	0	2	49	34	0	234	252
Hamburg	0	8	86	0	13	46	0	6	0	9	331	120	5	440	397
Hessen	0	9	64	0	55	27	0	1	0	19	736	377	24	1.187	1.025
Mecklenburg-Vorpommern	0	1	16	0	7	10	0	0	0	7	152	165	0	156	204
Niedersachsen	0	16	48	0	36	38	0	1	1	19	629	473	18	1.088	1.302
Nordrhein-Westfalen	0	27	70	4	158	159	0	7	3	63	2.042	1.349	80	4.151	3.597
Rheinland-Pfalz	0	11	6	0	27	37	0	2	1	16	437	268	17	716	585
Saarland	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	41	46	1	105	73
Sachsen	0	32	271	1	17	13	0	0	0	12	432	275	21	1.625	1.528
Sachsen-Anhalt	1	4	71	0	16	12	0	0	0	2	206	196	5	317	317
Schleswig-Holstein	0	4	40	0	26	33	0	1	2	5	256	140	4	484	382
Thüringen	1	7	169	0	9	9	0	0	1	6	530	390	3	227	381
Deutschland	4	278	2.453	7	602	616	0	28	20	303	10.809	7.187	366	20.672	17.636

⁺ 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

43. Woche 2016 (Datenstand: 16. November 2016)

Krankheit	2016	2016	2015	2015
	43. Woche	1.–43. Woche	1.–43. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	6	521	436	568
Brucellose	0	24	35	44
Chikungunya-Fieber	4	54	98	110
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	2	67	63	76
Dengue-Fieber	4	764	572	723
FSME	3	323	194	219
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	2	59	61	69
Hantavirus-Erkrankung	6	193	772	823
Hepatitis D	0	12	18	19
Hepatitis E	33	1.623	1.048	1.265
Influenza	33	59.741	76.876	77.838
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	10	479	431	549
Legionellose	23	842	732	881
Leptospirose	1	71	72	87
Listeriose	10	592	554	662
Ornithose	0	9	7	10
Paratyphus	0	26	28	36
Q-Fieber	1	256	301	322
Trichinellose	0	3	8	8
Tularämie	1	24	25	34
Typhus abdominalis	0	52	57	68

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza in der 45. Kalenderwoche (KW) 2016

Die Aktivität der ARE ist in der 45. KW 2016 im Vergleich zur Vorwoche bundesweit leicht gestiegen. Die Werte des Praxisindex lagen insgesamt im Bereich der ARE-Hintergrund-Aktivität und damit auf einem für die Jahreszeit üblichen Niveau, die Werte der ARE-Konsultationsinzidenz sind im Vergleich zur Vorwoche angestiegen.

Internationale Situation**Ergebnisse der europäischen Influenzasurveillance**

Von den 42 Ländern, die für die 44. KW 2016 Daten an TESSy sandten, berichteten alle Länder über eine niedrige Influenza-Aktivität (www.flunewseurope.org/ und www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/epidemiological_data/Pages/Latest_surveillance_data.aspx).

Ergebnisse der globalen Influenzasurveillance (WHO-Update Nr. 276 vom 14.11.2016)

www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/en/.

Ausbrüche von hochpathogener aviärer Influenza A(H5N8) bei Geflügel und Wildvögeln in Deutschland und weiteren europäischen Ländern

Am 8.11.16 hat das FLI eine Infektion von Wildvögeln mit hochpathogener aviärer Influenza vom Subtyp A(H5N8) in Schleswig-Holstein bestätigt. Auch am Bodensee sind Wildvögel von der Infektion betroffen. Aktuell wurde das Virus bereits bei Geflügel oder Wildvögeln in Polen, Ungarn, Österreich, der Schweiz, Dänemark und den Niederlanden nachgewiesen. Humane Erkrankungen mit dem hochpathogenen aviären Influenzavirus des Subtyps A(H5N8) sind bisher weltweit nicht beobachtet worden (Informationen unter: www.rki.de/vogelgrippe).

- ▶ Das FLI stellt aktuelle Informationen zur hochpathogenen aviären Influenza A(H5N8) auf seinen Internetseiten zur Verfügung, u. a. mit einer aktuellen Deutschlandkarte zu Fundorten bzw. betroffenen Geflügelbetrieben (www.fli.de/de/aktuelles/tierseuchengeschehen/klassische-gefluegelpest/).
- ▶ Generelle Informationen zu aviärer Influenza und zu beachtenden Maßnahmen zur Vermeidung humaner Infektionen sind auf den Internetseiten des RKI aufrufbar unter: www.rki.de > Infektionskrankheiten A–Z Aviäre Influenza (Geflügelpest, Vogelgrippe).

Quelle: Wochenbericht der Arbeitsgemeinschaft Influenza des RKI für die 45. KW 2016
<https://influenza.rki.de/>

Impressum**Herausgeber**

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030.18 754-0
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.: 030.18 754-23 24
E-Mail: Seedatj@rki.de

▶ Redaktionsassistent: Francesca Smolinski; Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)
Tel.: 030.18 754-24 55, Fax: -24 59
E-Mail: SmolinskiF@rki.de

Vertrieb und Abonentenservice

E.M.D. GmbH
European Magazine Distribution
Einsteinufer 63A, 10587 Berlin
Tel.: 030.330 998 15, Fax: 030.330 998 25
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). Die Printversion wird zum Jahresende 2016 eingestellt. Wir bieten einen E-Mail-Verteiler an, der wöchentlich auf unsere neuen Ausgaben hinweist. Gerne können Sie diesen kostenlosen Verteiler in Anspruch nehmen. Die Anmeldung findet über unsere Internetseite (s. u.) statt.

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