



Epidemiologisches Bulletin

10. Oktober 2019 / Nr. 41

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Alveoläre Echinokokkose: Eine Herausforderung für Diagnostik, Therapie und Klinisches Management

Einleitung

Die Echinokokkosen des Menschen sind Zoonosen. Sie entstehen als Folge einer Infektion mit den Larvenstadien der Gattung *Echinococcus*, bei denen der Mensch als Fehlwirt fungiert. Für Mitteleuropa bzw. Deutschland humanmedizinisch relevant sind die zystische Echinokokkose (CE), verursacht durch den Hundebandwurm (*Echinococcus granulosus*), und die alveoläre Echinokokkose (AE), verursacht durch den Fuchsbandwurm (*Echinococcus multilocularis*). Da das Wachstumsverhalten der beiden Spezies unterschiedlich ist, resultieren zwei in Diagnostik, Therapie und Prognose verschiedene Erkrankungen, zudem gibt es epidemiologische Unterschiede zu beachten.¹⁻³ Der Nachweis von *Echinococcus* spp. ist in Deutschland gemäß § 7 Abs. 3 IfSG meldepflichtig. Die Meldung erfolgt nichtnamentlich direkt an das [Robert Koch-Institut \(RKI\)](#).

Die weiteren Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf die in Deutschland endemische Fuchsbandwurmerkrankung.

Eine Erkrankung an AE liegt vor, wenn neben dem serologischen Nachweis auch ein morphologisches Korrelat in der Bildgebung bzw. ein positiver histopathologischer Befund oder ein Nukleinsäurenachweis (PCR) aus einer Gewebeprobe vorliegt. Der alleinige Nachweis einer positiven Serologie ohne ein entsprechendes bildmorphologisches Korrelat ist nach derzeitigem Wissensstand nicht als Erkrankung zu werten.⁴

Verbreitung und Infektionswege

Der Fuchsbandwurm, *E. multilocularis*, kommt überwiegend in den gemäßigten bis kalten Klimaebenen der Nordhalbkugel vor. In den letzten Jahrzehnten wird in Europa eine zunehmende Ausbreitung des Parasiten über die klassischen bekannten Endemiegebiete Süddeutschland, Ostfrankreich, Nordschweiz und Westösterreich hinaus berichtet.⁴⁻⁸ Einschließlich nicht autochthoner Fälle wurden von 2001–2018 in 36 Ländern der nördlichen Hemisphäre humane Erkrankungsfälle berichtet.⁹ Als nicht autochthone Fälle werden jene bezeichnet, die aus Ländern stammen, welche nicht als bekannte Gebiete für den Erwerb einer AE gelten, z. B. Südamerika und Afrika, wo überwiegend die CE vorkommt. Die meisten humanen AE-Erkrankungsfälle wurden in Frankreich, Deutschland, der Schweiz und Polen gemeldet, einschließlich China und Kirgisistan mit den höchsten Prävalenzzahlen.

Erste Veröffentlichungen berichten von AE-Erkrankungsfällen auch in Tadschikistan, Pakistan, Südkorea, Belgien, den Niederlanden, der Slowakei, Ungarn, Litauen, Lettland, Slowenien und Marokko in diesem Jahrhundert (s. Abb. 1, S. 424). Weitere erste Fälle in Taiwan, Thailand und Dänemark müssen als nicht-autochthone Fälle angesehen werden.⁹

Diese Woche 41/2019

Alveoläre Echinokokkose: Eine Herausforderung für Diagnostik, Therapie und Klinisches Management

Listeriose-Ausbruch mit *Listeria monocytogenes* Sequenz-Cluster-Typ 2521 (Sigma1) in Deutschland

Informationsmaterial zur Grippeimpfung für die Praxis

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
38. Woche 2019



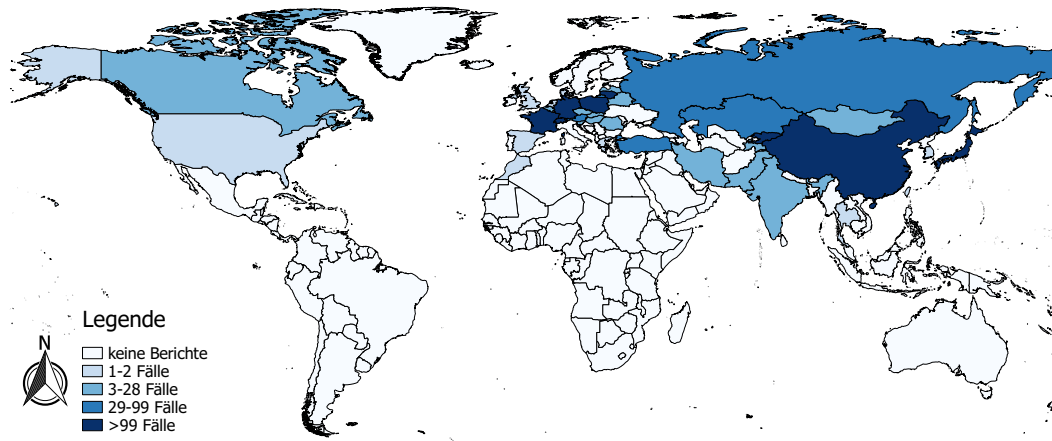


Abb. 1: Verbreitungskarte humaner alveolärer Echinokokkose-Erkrankungsfälle im Zeitraum 2001 bis 2018 ⁹

Im Rahmen der Meldepflicht wurden dem RKI 2018 insgesamt 56 Erkrankungsfälle berichtet (Stand: 07.10.2019).¹⁰ Von einer deutlichen Dunkelziffer ist auszugehen, wie Daten der [Echinokokkose-Datenbank Deutschland](#) am Universitätsklinikum Ulm zeigen. Auch wenn verbesserte diagnostische Verfahren, Prävention und Aufklärung sowie die Verbesserung der Meldestrukturen und -verfahren sicher zum Anstieg beitragen, spielen wahrscheinlich weitere Aspekte eine Rolle. Baden-Württemberg und Bayern tragen mit ca. 80 % aller Erkrankungsfälle die Hauptlast in Deutschland, aber auch die Fallzahlen in nördlicheren Bundesländern (z. B. Hessen und Rheinland-Pfalz) steigen an.¹⁰ Es zeigt sich eine deutliche Konzentration von humanen Erkrankungsfällen im Bereich der schwäbischen Alb, der Alpen und dem Alpenvorland.¹¹ Studien aus Deutschland, Frankreich und China zeigen eine Korrelation zwischen humanen Erkrankungsfällen und Umweltfaktoren wie Höhe, Niederschlag sowie Temperatur und Landschaftsstruktur, die vermutlich Einfluss auf die Etablierung des Wirtszykls und Übertragungsrisikos im jeweiligen Gebiet haben.¹²⁻¹⁴

Lebens- und Entwicklungszyklus

Der adulte Parasit *E. multilocularis* besiedelt den Dünndarm des Rotfuchses (*Vulpes vulpes*) oder anderer Karnivoren (wie Hunde, Marderhunde, seltener Katzen).¹⁻³ Diese Endwirte scheiden infektiöse Bandwurmeier über den Kot aus. So in die Umwelt gebracht bleiben sie unter günstigen klimatischen Bedingungen über Monate ansteckungsfähig. Aus der Umwelt werden die Eier von kleinen Nagetieren oral aufgenommen. In der Folge kommt es in diesen natürlichen Zwischenwirten zur Ausbildung viszeraler Tumore, in deren Inneren sich neue infektiöse Kopfanlagen ausbilden. Wird ein infizierter Zwischenwirt von einem Fuchs gefressen, schließt sich der Entwicklungszyklus. Der Mensch als Fehlwirt nimmt akzidentell Eier oral auf.¹⁻³ Da die Zeit zwischen Infektion und Diagnose auch Jahrzehnte betragen kann, ist der Infektionszeitpunkt meist nicht bestimmbar und der genaue Übertragungsvorgang bleibt ungeklärt.

Das Risiko für die AE ist bei der Bevölkerung im ländlichen Bereich erhöht. Landwirtschaftliche Tätigkeiten und Waldarbeiten stellen neben der Haltung von Hunden und Katzen

weitere wichtige Risikofaktoren dar, ebenso wie direkter Kontakt zu Füchsen im Rahmen von jagd- und forstwirtschaftlichen Tätigkeiten.¹⁵⁻¹⁶ Die Fuchsbandwurm-Erkrankung gilt in Deutschland als anerkannte Berufskrankheit bei Landwirten. Zusätzlich scheint der Verzehr selbst angebaute Gemüse- und Gewürzpflanzen mit einem erhöhten Risiko assoziiert zu sein.¹⁵⁻¹⁶ Der Verzehr von Waldbeeren konnte als Risikofaktor nicht bestätigt werden.¹⁵⁻¹⁶

Inkubationszeit und Infektionsweg

Die genaue Inkubationszeit der AE ist nicht bekannt, man geht davon aus, dass 10–15 Jahre vergehen, bevor eine Läsion erkennbar wird. Beim Mensch kommt es nach oraler Aufnahme der Eier des Parasiten und Magenpassage zum Schlüpfen der Onkosphärenlarven.¹⁻³ Nach deren Darmdurchtritt gelangen diese über die Portalvene zur Leber, wo sich die Metazestode entwickeln kann. Der Befall der Leber ist mit > 98 % die häufigste Primärmanifestation der AE. Das Larvengewebe von *E. multilocularis* zeigt ein infiltrierendes, tumorartiges Wachstum, das sich von der Leber aus kontinuierlich auf benachbarte Strukturen bzw. Organe ausbreiten und/oder zu Fernmetastasen – die Besiedelung entfernter Organe – führen kann. Nicht selten wird zunächst der Verdacht auf ein Malignom von Leber bzw. Gallenwegen geäußert bzw. werden Lebermetastasen vermutet.¹⁷ Nach Daten des europäischen Echinokokkose-Registers lag bei 34 % der Patienten bei Erstdiagnose bereits ein extrahepatischer Befall vor.⁷ Parasitäre Fernmetastasen der AE finden sich am häufigsten in Lunge und Gehirn. Ein primär extrahepatischer Befall von Milz, Knochen bzw. Retroperitoneum ist beschrieben. Unbehandelt wird die Letalität der AE mit 90 % innerhalb 10–15 Jahren nach Diagnosestellung angegeben, damit ist die AE eine der wenigen potenziell letal verlaufenden Helminthosen.³

Klinische Symptomatik

Typische Frühsymptome gibt es bei der AE nicht, häufig wird die Diagnose zufällig bei einer Sonografie bzw. Bildgebung aus anderen Gründen oder im Rahmen von Screeninguntersuchungen gestellt. Auch die Abklärung pathologischer Laborparameter (vorrangig Erhöhung von Leberwerten) führt über bildgebende Verfahren zur Diagnose.

Klinisch Auffallend ist die Diskrepanz zwischen fehlenden oder minimalen bzw. unspezifischen Beschwerden bei bildgebend bereits großem parasitären Lebertumor (oft > 10 cm Durchmesser).¹⁸ Meist treten erst im späteren Verlauf, Symptome wie abdominelles Druckgefühl, Schmerzen, Übelkeit oder Fieber auf. Bei der klinischen Untersuchung kann eine vergrößerte und verhärtete Leber getastet werden. Der Parasit involviert regelhaft Gallengänge und Gefäße, konsekutiv sind Cholestase/Ikterus bzw. Pfortaderthrombose/portale Hypertension typisch im weiteren Verlauf. Liegt der Leberherd hilär können sich Cholestase/Ikterus bereits früher zeigen. Erst mit zunehmender Durchsetzung der Leber durch parasitäres Gewebe verschlechtert sich die Leberfunktion.^{3,19}

WHO-Falldefinition

Die Diagnose der AE basiert auf dem typischen morphologischen Befund eines Lebertumors mit entsprechender Anamnese und Epidemiologie sowie positiver Echinokokken-Serologie. Nach [Falldefinition der Weltgesundheitsorganisation \(WHO\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=LV) – die europäische Falldefinition ist unter <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=LV> zu finden – wird eine AE als „bestätigt“ angesehen, wenn folgende Kriterien vorliegen: 1. bildgebend typische Organläsion, 2. positive Echinokokken-Serologie in 2 Tests (sensitiver Suchtest + spezifischer Bestätigungstest) und 3. kompatibler histopathologischer Befund von Metazestoden-Gewebe bzw. der Nachweis von *E. multilocularis* Nukleinsäure in klinischen Proben.⁴ Bei lediglichem Vorliegen eines typischen Leberherdes und einer positiven Echinokokken-Serologie (ohne Gewebeprobe) kann die Diagnose als „wahrscheinlich“ angesehen werden, und auch damit besteht regelhaft eine Therapieindikation.⁴ „Mögliche“ AE-Fälle mit lediglich positiver Echinokokken-Serologie oder mit Nachweis kleiner (verkalkter) Leberläsionen sollten nicht regelhaft therapiert, jedoch längerfristig kontrolliert werden, sonografische Kontrolle etwa jährlich.

WHO-Klassifikation

Da die AE selten ist, das Bild eines malignen Tumors zeigt und das klinische Bild stark variieren kann, wurde von Experten der WHO-Arbeitsgruppe und des europäischen Echinokokkose-Registers eine Klassifikation analog zum TNM-System (T – Tumor, N – Nodus, M – Metastasen) erarbeitet, nämlich die PNM-Klassifikation (s. Tab. 1). Hiermit ist eine standardisierte Beurteilung des Stadiums bei Diagnosestellung und ein Austausch zwischen Zentren vor allem in Hinblick auf die Therapie möglich. Die PNM-Klassifikation beruht auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt das Wachstumsverhalten des Larvengewebes. Hierbei steht P für die Lokalisation des parasitären Herdes in der Leber, N für den Befall von Nachbarorganen und M für das Vorliegen von Fernmetastasen.²⁰⁻²¹

Diagnostik der Alveolären Echinokokkose

Die Diagnostik der AE ist eine Herausforderung. Das RKI geht davon aus, dass im Zeitraum von 2003–2005 insgesamt 67% aller diagnostizierten AE-Fälle nicht gemäß IfSG gemeldet worden sind.²² Für die Diagnostik der AE ist

P	Lokalisation des Parasiten in der Leber
PX	Beurteilung nicht möglich
P0	Kein Hinweis auf Lebertumor
P1	Peripherer Herd ohne Beteiligung proximaler Gallengänge oder Gefäße
P2	Zentraler Herd mit Beteiligung proximaler Gallengänge oder Gefäße eines Leberlappens ^a
P3	Zentraler Herd mit Beteiligung hilärer Gallengänge oder Gefäße beider Leberlappen und/oder Beteiligung zweier Lebervenen
P4	Jeder Herd mit Ausbreitung entlang der Gefäße ^b und Gallenwege
N	Extrahepatische Beteiligung von Nachbarorganen
NX	Beurteilung nicht möglich
N0	Kein Hinweis auf Beteiligung angrenzender Organe oder Gewebe
N1	Beteiligung angrenzender Organe oder Gewebe
M	Fernmetastasen
MX	Beurteilung nicht möglich
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen ^c
M1	Fernmetastasen

Tab. 1: PNM-Klassifikation der Alveolären Echinokokkose

^a Leberlappenteilung gemäß Projektionsebene zwischen Gallenblasenlager

^b V.-cava-inferior, Pfortader und Arterien

^c Röntgen-Thorax und kraniales CT negativ

neben sorgfältiger Anamnese die Kombination von Bildgebung mit Sero- und Immundiagnostik erforderlich.

Immundiagnostik und Serologie

Die aktuell verfügbaren **serologischen Tests** für die Echinokokkose zeigen nur den stattgefundenen Antigenkontakt mit *Echinococcus*-Onkosphären an, nicht jedoch ob eine aktive parasitäre Erkrankung vorliegt. Demnach sollte eine Echinokokken-Serologie in erster Linie zur Bestätigung einer bildgebend vermuteten Echinokokkose herangezogen werden. Die Serodiagnostik wird stufenweise empfohlen: initial ein sensitiver Suchtest, der durch einen spezifischen Bestätigungstest ergänzt wird.

Für den **Echinokokken-Suchtest** wird als Rohantigen meist Hydatidenflüssigkeit von *E. granulosus* verwendet. Hierdurch können aufgrund der Antigenverwandtschaft sowohl für die AE als auch für die CE Antikörper nachgewiesen werden. Die Sensitivität wird mit 94–97% für die AE angegeben. Am Konsiliarlabor für Echinokokkose am Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg steht auch Gesamtlarven-Antigen von *E. multilocularis* zur Verfügung, der Em-Gesamtlarven-ELISA hat eine Sensitivität von ca. 95%.²³⁻²⁶

Im **Bestätigungstest** werden zur Verbesserung der Spezifität verschiedene aufgereinigte bzw. rekombinante Antigene der Germinal- bzw. Laminarschicht von *E. multilocularis* eingesetzt, zum Beispiel Em10, Em18, EmII/3 bzw. Em2. Hierfür werden eine hohe Sensitivität mit 90–100% sowie eine Spezifität von 95–100% angegeben. Für spezielle Fragestellungen sollten Referenzlabore hinzugezogen werden.²³⁻²⁶

Bei bis zu 2% der ländlichen Bevölkerung fanden sich positive serologische Befunde ohne Hinweis für eine Leber-Echinokokkose, wobei nicht immer eruiert werden kann, ob es



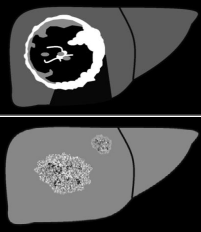
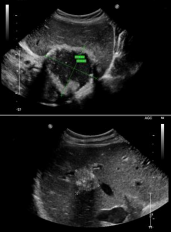
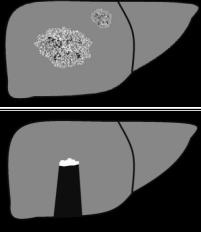
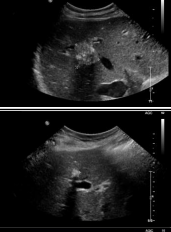
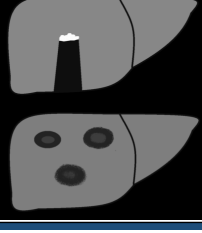
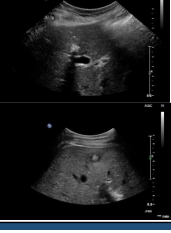
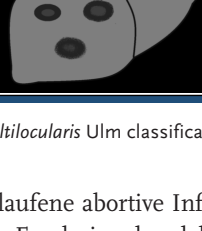
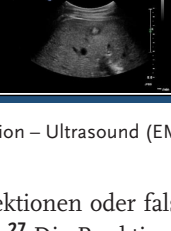
Muster	Schematische Darstellung	Beispiel	Beschreibung
Sturm- und Hagelmuster			Unklare Abgrenzbarkeit - unregelmäßiger Rand - inhomogenes Muster - echoreiche Textur - mit/ohne Schallschatten.
Pseudozystisches Muster			Gut abgrenzbar, inhomogen / irregulär, nicht vaskularisiert, echoreicher Rand - zentral echoarmes, inhomogenes Areal, mit teils echoreichen Signalen - initial oder nach Behandlung mit Benzimidazol.
Hämangiomartiges Muster			Teils unscharfe Abgrenzbarkeit, inhomogen zum umgebenden Lebergewebe - Anteile unterschiedlicher Echogenität - differenzialdiagnostisch teilthrombosierte Hämangiome.
Verknöcherungsmuster			Umschrieben demarkierte Läsion mit dorsalem Schallschatten - unifokales oder multifokales Auftreten möglich - differenzialdiagnostisch: Hepatolithiasis, echoreiche Metastase bei Rektumkarzinom.
Metastasenartiges Muster			Echoarme Läsion - meist ohne Halo - typisches Zeichen ist eine zentrale echoreiche Struktur - schwierige differenzialdiagnostische Abgrenzbarkeit zu Metastasen unterschiedlicher Primärtumore.

Abb. 2: *Echinococcus multilocularis* Ulm classification – Ultrasound (EMUC-US); nach Kratzer et al.³² werden 5 Muster unterschieden

sich dabei um abgelaufene abortive Infektionen oder falsch-positive serologische Ergebnisse handelt.²⁷ Die Punktion parasitärer AE-Herde zur Diagnostik, insbesondere bei differenzialdiagnostischem Verdacht auf eine maligne Erkrankung, kann sinnvoll sein und ist nicht kontraindiziert. Auch ist im Falle einer vermuteten AE keine Vorbehandlung vor einer Punktion erforderlich (im Gegensatz zu jedweder Manipulation bei einer CE, die immer unter Albendazol-Schutz erfolgen sollte). Wird die AE in die Differenzialdiagnose einbezogen, kann neben der Histologie ggf. eine PCR aus Nativmaterial, die u. a. am Konsiliarlabor für Echinokokkose angeboten wird, angestrebt werden.²³ Erfahrungsgemäß wird jedoch häufiger ein Leberherd unter Malignomverdacht punktiert und dann vom Pathologen die Diagnose einer Echinokokkose erst nachträglich und meist ohne Speziesdifferenzierung zwischen AE und CE gestellt. Hier besteht inzwischen die Möglichkeit zur immunhistochemischen Bestätigung unter Anwendung des monoklonalen Antikörpers Em2G11, der spezifisch für *E. multilocularis* ist und demnach eine AE mit hoher Sensitivität und Spezifität bestätigen kann.²⁸

Bildgebende Diagnostik

Für die Beurteilung der hepatischen AE stehen derzeit eine Reihe von bildgebenden Verfahren zur Verfügung, die wichtigsten sind: B-Bild Sonografie (US), kontrastverstärkte Sonografie (CEUS) und Computertomografie (CT). Die Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) kann ergänzend zur CT zusätzliche Informationen liefern. Die Positronen-Emissions-Computertomografie (PET-CT) ist das einzige Verfahren, welches anhand der Stoffwechselaktivität eine Einschätzung der entzündlichen Aktivität der Erkrankung ermöglicht.²⁹ In einer Studie mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und CT konnte gezeigt werden, dass die PET ein zuverlässiges Werkzeug zur Beurteilung der Stoffwechselaktivität und Früherkennung von Rezidiven bei hepatischer AE ist.²⁹

Die US ist das bildgebende Verfahren der Wahl bei der Abklärung symptomatischer Patienten und wird insbesondere als Screening-Tool verwendet. Die Einführung der CEUS hat zu einer Verbesserung der US-Diagnose der hepatischen AE geführt.³⁰⁻³¹ Die Weiterentwicklung der CEUS hat in den letzten Jahren die US-Bewertung der Vitalität von AE-Läsionen bei der Nachbeobachtung erleichtert. Die Beurteilung der Vaskularisation von hepatischen AE-Läsionen mit CEUS korreliert mit deren metabolischer Aktivität, welche in der Kombination aus PET und CT unter Verwendung radioaktiver Glukose 2-Deoxy-2-[¹⁸F]fluoroglucose (¹⁸F-FDG) nachgewiesen werden kann. Die fusionierte Bildgebung aus PET und PET-CT verbindet die Beurteilung der entzündlichen Aktivität mit einer hohen Ortsauflösung der Computertomografie.

Neuere Studien bestätigen die Überlegenheit der CEUS gegenüber der konventionellen US bei der Diagnose der hepatischen AE.

Zur besseren und frühzeitigen Erkennung der im US sehr unterschiedlich auftretenden AE-Läsionen wurde im Jahr 2015 erstmals eine US-Klassifikation der AE veröffentlicht.³²

Ultraschall-Klassifikation nach Kratzer et al.: Die US-Klassifikation „*Echinococcus multilocularis* Ulm Classification – Ultrasound“ (EMUC-US) unterscheidet 5 Muster (s. Abb. 2). Am häufigsten kann das Sturm- und Hagelmuster, sowie das hämangiomartige und das pseudozystische Muster beobachtet werden. Seltener findet man ein typisches Verknöcherungsmuster oder ein metastasenartiges Muster.³² Ein Überblick über die unterschiedliche Präsentation findet sich in Abbildung 2.

In der Ultraschallklassifikation von Kratzer et al. wurde erstmals ein sogenanntes metastasenähnliches Muster beschrieben, das als kleine Läsionen mit einer mittleren Größe von $35,3 \pm 33,1$ mm aufgetreten war.³² Diese scheinen von besonderer Bedeutung zu sein. In einer aktuellen Studie zu kleinen Läsionen bei AE von Cai et al. betrug die mittlere Läsionsgröße in einer kleinen Stichprobengröße von 9 Patienten mit 17 Läsionen 18 mm.³⁰⁻³¹ Nach der EMUC-US Klassifikation konnten 10 Läsionen dem hämangiomähnlichen und 3 dem metastasenähnlichen Muster zugeordnet werden, insgesamt 4 von 17 Läsionen konnten nicht klassifiziert werden. Interessanterweise zeigten alle Patienten in dieser Studie einen negativen Befund bei den serologischen Tests, dies unterstreicht die Bedeutung der bildgebenden Diagnostik bei Verdacht auf hepatische AE.³⁰⁻³¹

Computertomografie-Klassifikation nach Gräter et al.: Die CT-Klassifikation „*Echinococcus multilocularis* Ulm Classification – Computed tomography“ (EMUC-CT) soll analog zur EMUC-US das Erkennen und die Interpretation von Läsionen bei hepatischer AE erleichtern.³³ Sie besteht aus 2 Säulen: **Der Primärmorphologie** mit 5 Typen, welche teils durch Subkriterien weiter differenziert werden können, sowie 6 **Kalzifikationsmustern**. Primärmorphologie-Muster (ggf. mit Subkriterien, falls solche für den jeweiligen Typ definiert sind) und Kalzifikationsmuster werden zunächst getrennt voneinander betrachtet und dann zu einem Befund kombiniert.³³

Anders als im Fall der bekannten Ultraschall WHO-Klassifikation bei CE, bezieht sich vorliegende CT-Klassifikation (und auch die US-Klassifikation) der AE nicht primär auf unterschiedliche Verlaufsstadien der Erkrankung, sondern definiert die sehr unterschiedlich vorkommenden Erscheinungsbilder in der Leber unabhängig vom Krankheitsverlauf. Im Rahmen der CT-Klassifikation können insbesondere Veränderlichkeiten von Subkriterien oder der Ausprägung der Kalzifikationsmuster möglicherweise künftig Rückschlüsse über den Krankheitsverlauf ermöglichen. Die US- und CT-Klassifikationen helfen insbesondere den weniger Geübten die oft heterogene Morphologie der Erkrankung besser einzuordnen. Goldstandard für die Beurteilung der Aktivität einer Erkrankung bleibt derzeit das FDG-PET-CT.

Magnetresonanztomografie-Klassifikation nach Kodama et al.: Die MRT hilft in manchen Fällen die gelegentlich schwierige Differentialdiagnose einer *E.-multilocularis*-Erkrankung zu stellen.³⁴ In dieser Modalität lassen sich mitunter typische kleine vesikuläre Strukturen am besten darstellen. Eine orientierende Einordnung MR-tomografischer Erscheinungsbilder der AE bietet die Klassifikation von Kodama et al. 2003.³⁴ Die häufig auftretenden Kalzifikationen lassen sich demgegenüber schlechter in der MRT und wiederum sehr gut in der CT darstellen.

Vergleich der unterschiedlichen bildgebenden Verfahren

Vergleichende bildgebende Studien zur Diagnose der hepatischen AE zwischen CT und MRT wurden erstmals 1990

von Duewell et al. veröffentlicht.³⁵ In diesen wurde die Überlegenheit von CT gegenüber MRT beim Nachweis von Verkalkungen bestätigt. Der erste Vergleich zwischen CT und Ultraschall bei der hepatischen AE zeigte eine signifikant bessere Darstellung der Läsionen in der CT. Die Gegenüberstellung aller drei bildgebenden Verfahren (Ultraschall, CT und MRT) bestätigt die Überlegenheit der CT. Der zusätzliche Einsatz der farbkodierten Dopplersonografie im Vergleich zu CT und MRT konnte die Ultraschalldiagnose bei der hepatischen AE nicht signifikant verbessern. Eine Vergleichsstudie zwischen CT und MRT unter Berücksichtigung der PNM-Klassifikation zeigte keine signifikanten Ergebnisse für ein spezifisches Erscheinungsbild der AE in Korrelation mit der PNM-Klassifikation.

Histopathologie

Das Vorkommen der Metacestoden von *E. multilocularis* oder *E. granulosus* im Rahmen einer Infektion ist in vielen humanen Geweben beschrieben. Primäres Zielorgan der Infektion ist durch die intestinale Eintrittspforte in den meisten Fällen jedoch die Leber. Echinokokkosen können sich allerdings auch primär klinisch in anderen Organen wie zum Beispiel der Lunge manifestieren.¹⁻³ Weiter kann auch eine sekundäre Ausbreitung in andere Organe durch Metastasierung (v.a. bei AE) oder traumatische Zystenruptur (v.a. CE) erfolgen. Bei AE wurde auch die Möglichkeit der metastatischen Disseminierung in die regionären Lymphknoten beschrieben. Die primär extrahepatische Manifestation ist grundsätzlich selten. Die Metacestode wächst bei AE schlauchförmig zu einer mehrfach gekammerten, brotartigen Tumormasse heran, die das umgebende Gewebe pilzhypenartig wie bei einem Myzel infiltriert. Dieser Prozess weist histologisch eine massive Begleitentzündung mit ausgedehnten Nekrosen auf. Mikroskopisch ist die Konfiguration der Laminarschicht in einer PAS-Reaktion (*Periodic acid-Schiff reaction*) wegweisend für die histopathologische Diagnose, da beweisende Protoskolizes beim Menschen nur in weniger als 10 % des diagnostischen Materials vorkommen. Zusätzlich konnte ein immunhistologisches Verfahren etabliert werden, das es erlaubt mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers Em2G1 ein spezifisches Glykoprotein in der Laminarschicht der Metacesode von *E. multilocularis* nachzuweisen.²⁸ Mittels dieser immunhistologischen Technik gelingt es, auch kleinste, sogenannte SPEMS (*small particles of E. multilocularis*) im Sinne von hoch fragmentierten Anteilen der Laminarschicht mikroskopisch im histologischen Schnittpräparat aber auch in Feinnadelaspiraten beweisend für die Diagnose einer AE darzustellen.²⁸

Therapie

Medikamentöse Therapie

Bei der AE besteht angesichts des potenziell malignen Charakters immer eine Therapieindikation, zunächst medikamentös. Nur etwa ein Drittel der Patienten wird in einem primär lokal operablen Stadium diagnostiziert. Bei etwa 70 % ist bereits ein Großteil der Leber befallen bzw. liegen extrahepatische Manifestationen vor, so dass eine kurative

Resektion nicht möglich ist. Primäres Ziel ist die radikale (Ro) Resektion eines Herdes. Auch sollten kurativ resezierte AE-Patienten mindestens 10 Jahre lang hinsichtlich eines eventuellen Rezidivs überwacht werden. Mit Einführung der Benzimidazole in die Therapie 1976 verbesserte sich die Prognose für inoperable Patienten erheblich.

Eine medikamentöse Benzimidazol-Therapie ist bei allen Patienten indiziert und mitunter lebenslang erforderlich, da sie nur parasitostatisch wirkt. Albendazol (ABZ) wird in einer Dosis von 10–15 mg/kg/Tag in 2 geteilten Dosen gegeben, einzunehmen mit einer fettreichen Mahlzeit, um die Resorption zu gewährleisten.^{36–38} Nicht selten kommt es anfangs zum deutlichen Anstieg der Transaminasen, was temporäre Pausen und ein Wiedereinschleichen von ABZ erforderlich macht. Die Bestimmung eines ABZ-Spiegels unter Therapie ist sinnvoll (Blutabnahme 4 Std. nach Einnahme der Medikation), zumal erhebliche interindividuelle Schwankungen der Resorption in Abhängigkeit vom Fettgehalt der Nahrung bestehen können. Einzig verfügbares Alternativpräparat ist Mebendazol, welches mit 40–50 mg/kg/Tag verteilt auf 3 Dosen verteilt einzunehmen ist.^{36–38} Unter bestimmten Umständen kann bei dokumentiertem Ansprechen auf die antihelminthischen Therapie ein Auslassversuch bei fehlender metabolischer Aktivität im FDG-PET erfolgen, hierunter sollte jedoch auf regelmäßige klinische und bildgebende Kontrollen geachtet werden.

Operative Therapie

Bei der AE handelt es sich um eine sich langsam im Leberparenchym ausbreitende Erkrankung, bei welcher nur durch die operative Resektion der betroffenen Leberanteile im Gesunden eine Chance auf Heilung besteht. Vor dem Hintergrund, dass ein langfristiges Überleben auch durch eine konstante parasitostatische Therapie erreicht werden kann, muss das Risiko der Operation sehr sorgfältig gegenüber den potenziellen Heilungschancen abgewogen werden.^{39–40} Nach den bisher vorliegenden Erkenntnissen über die Erkrankung und den Nutzen einer lebenslangen Behandlung mit Benzimidazolen, die das Wachstum zumeist aufhalten, jedoch nicht zum Absterben des Erregers führen, stehen nach der aktuellen Datenlage folgende operative Verfahren zur Diskussion.

Kurative Resektion

Eine kurative Resektion ist nur zu erwarten, wenn eine Resektion im Gesunden erfolgen kann. Ein Sicherheitsabstand von über 1 cm kann vorteilhaft sein, da die Larven okkulte Ausläufer in das umliegende Gewebe besitzen, die weder makroskopisch noch in der präoperativen Bildgebung sichtbar sind.^{39–40} Je nach Ausmaß des Leberbefalls kann eine atypische Resektion der Leber, die Resektion einzelner oder mehrerer Segmente, eine Hemihepatektomie rechts bzw. links oder erweiterte Hemihepatektomie erfolgen. Werden benachbarte Organe *per continuitatem* durch die alveoläre Echinokokkose infiltriert, muss ggf. eine multi-viszerale Resektion erfolgen.^{39–40}

Bei der Mehrzahl der Erkrankten (etwa 2/3) ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Befall der Leber schon so weit fortgeschritten, dass eine operative Resektion der befallenen Bereiche nicht sinnvoll ist. Ebenso kann eine Infiltration in die Leberpforte oder Lebervenen zu einer Inoperabilität führen. Vor jeder Operation sollte eine zeitnahe Schnittbildgebung in hoher Auflösung vorliegen. Eine rein palliative Massenreduktion bei ausgedehntem, intraoperativ festgestelltem Befall wird nach den aktuellen Daten nicht empfohlen, da sich kein Vorteil gegenüber der konservativen Behandlung ergibt.

Palliative Therapie

Sollte es bei fortgeschrittenem Befall der Leber zu Komplikationen wie Cholestase, Cholangitis oder Abszessen kommen, so sind palliative Maßnahmen indiziert. Diese können in seltenen Fällen auch eine inkomplette Resektion bzw. eine Resektion ohne Sicherheitsabstand beinhalten, wenn dadurch z.B. eine durch eine AE herbeigeführte Cholestase behoben werden kann, eine Superinfektion eines eingeschmolzenen Echinokokkoseherdes besteht, ein Infektherd saniert oder eine Druck- und Schmerzentlastung bei sehr großen Befunden herbeigeführt werden kann. Eine alleinig interventionell eingebrachte Drainage und Spülbehandlung wird mit großer Wahrscheinlichkeit nicht zu einer Ausheilung eines eingeschmolzenen abszedierten und superinfizierten Befundes führen.^{39–40}

Lebertransplantation

Lebertransplantationen wurden bei hepatisch weit fortgeschrittenem Befall ohne extrahepatische Manifestationen in vereinzelten Fällen durchgeführt und sind als Ultima Ratio anzusehen. Im Eurotransplantbereich ist die Höhe des MELD Score (*Model-of-Endstage Liver-Disease*) wesentlich für die Organzuteilung. Da Patienten auch mit fortgeschrittener AE nur selten einen für eine Organzuteilung ausreichend hohen MELD Score erreichen, ist eine Transplantation bei AE unwahrscheinlich.^{39–40}

Prognose, Prävention und Prophylaxe

Trotz des hohen Prozentsatzes von befallenen Füchsen ist eine AE beim Menschen auch in Endemiegebieten eine sehr seltene Erkrankung. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sie in den meisten Fällen gut behandelbar, aber gegenwärtig nur in etwa 30 % der Fälle heilbar ist. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei adäquater Therapie bei ca. 90 %. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei Patienten mit einer AE deutlich reduziert.⁴¹ Die Behandlung an einem Zentrum, das Erfahrung mit der Erkrankung hat, ist empfehlenswert. Auch nach kurativer Resektion ist eine langjährige Kontrolle (mindestens 10 Jahre postoperativ) empfohlen. Ein spezielles Kollektiv stellen immunsupprimierte Patienten dar, wobei bei ihnen die meisten Daten zur AE und Lebertransplantation existieren.⁴² Hier werden unter der immunsuppressiven Therapie Rezidive im Sinne von Befall des Transplantates und auch disseminierte Verläufe beschrieben, so dass immer eine antihelminthische Therapie nach Lebertransplantation indiziert ist. Eine

rasche Progredienz der AE unter TNF-alpha-Blocker-Therapie ist beschrieben, zudem wird die AE als opportunistische Infektion aufgefasst und bedarf einer angepassten antihelminthischen Therapie, unter Beachtung möglicher Interaktionen bei Co-Medikation und nach Möglichkeit auch die Reduktion der Immunsuppression.^{37,39,42}

Für die Minimierung des AE-Ansteckungsrisikos sollten allgemeine Hygienemaßnahmen (insbesondere Hände- und Nahrungsmittelhygiene, sorgfältiges Waschen bodennah wachsender Nahrungsmittel) eingehalten werden, zudem das Anbringen fuchssicherer Zäune um Gemüsegeräten. Bei direktem Kontakt zu Füchsen müssen Schutzmaßnahmen ergriffen werden.³⁹ Haustiere sollten regelmäßig entsprechend den *European Scientific Counsel Companion Animal Parasites* (ESCCAP) Richtlinien entwurmt und der Kot vergraben bzw. verbrannt werden. *E. multilocularis*-Eier sind gegen Erhitzen über 60 °C und Austrocknung empfindlich, während sie Einfrieren bei -20 °C überstehen. Zur Abtötung durch tiefe Temperaturen sind -80 °C erforderlich. Eine Beköderung von Fuchspopulationen mit Praziquantel scheint effektiv zu sein, ist jedoch wiederholt erforderlich und entsprechend aufwendig.⁴³

Fazit für die Praxis

Die Larvenstadien von *E. granulosus* bzw. *E. multilocularis* führen beim Menschen zu zystischer bzw. alveolärer Echinokokkose. Die beiden Erkrankungen unterscheiden sich in Hinblick auf Epidemiologie und klinischem Bild und müssen für eine adäquate Therapieentscheidung unterschieden werden. Beide Erkrankungen sind meist über Jahre asymptomatisch und werden häufig im Rahmen bildgebender Untersuchungen „zufällig“ entdeckt. Für die Diagnosestellung sind Anamnese, Epidemiologie und insbesondere Bildgebung kombiniert mit Immundiagnostik (Serologie) einzubeziehen.

Im vorliegenden Artikel wird ausführlich auf die in Deutschland endemische AE eingegangen. Bei der AE besteht nahezu immer eine Therapieindikation, für die Benzimidazole die Grundlage bilden. Diese wirken bei der AE nur parasitostatisch und müssen daher langjährig eingenommen werden. Eine Heilung ist mittels kompletter Resektion des Leberherdes und medikamentöser Nachbehandlung möglich. Leider werden aber nur ~ 30 % der Patienten in einem lokal operablen Stadium diagnostiziert. Bei der AE muss aufgrund besserer diagnostischer Verfahren, verbesserter Erfassungs- und Meldestrukturen, Prävention und klimatischer Veränderungen künftig mit einer Zunahme der Inzidenz und dem Auftreten von humanen AE-Fällen auch in bisher als nichtendemisch geltenden Gebieten Deutschlands bzw. Europas gerechnet werden.

Literatur

1. Pawlowski Z, Eckert J, Vuitton D: WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: a Public Health Problem of Global Concern: Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment
2. Ammann RW: Cestodes. *Echinococcus*. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25(3):655
3. Eckert J, Deplazes P. Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, a Zoonosis of Increasing Concern: *Clinical Microbiology Reviews* 2004; DOI: 10.1128/CMR.17.1.107-135.2004
4. Brunetti E, Kern P, Vuitton D: Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica* 2009; DOI: 10.1016/j.actatropica.2009.11.001
5. Torgerson P, Keller K, Magnotta M, Ragland N, Brooker S: The Global Burden of Alveolar Echinococcosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; DOI: 10.1371/journal.pntd.0000722
6. Piarroux M, Piarroux R, Knapp J, et al.: Populations at Risk for Alveolar Echinococcosis, *France Emerg Infect Dis* 2013; DOI: 10.3201/eid1905.120867
7. Kern P, Bardonnnet K, Renner E, et al.: European Echinococcosis Registry: Human Alveolar Echinococcosis, Europe, 1982–2000. *Emerg Infect Dis* 2003; DOI: 10.3201/eid0903.02034
8. Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA, et al.: Global distribution of alveolar and cystic echinococcosis. *Adv Parasitol*. 2017;95:315–493
9. Baumann S, Shi R, Liu W, et al.; interdisciplinary Echinococcosis Working Group Ulm: Worldwide literature on epidemiology of human alveolar echinococcosis: a systematic review of research published in the twenty-first century. *Infection* 2019 May 30. doi: 10.1007/s15010-019-01325-2
10. Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI 2.0: Alveoläre und Zystische Echinokokkose in Deutschland 2018. Im Internet: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>; Stand: 07.10.2019
11. Schmidberger J, Kratzer W, Stark K, Grüner B; Echinococcosis Working Group: Alveolar echinococcosis in Germany, 1992-2016. An update based on the newly established national AE database. *Infection* 2018 Apr;46(2):197–206. doi: 10.1007/s15010-017-1094-0. Epub 2017 Oct 31.
12. Cadavid Restrepo AM, Yang YR, McManus DP, et al.: Environmental risk factors and changing spatial patterns of human seropositivity for *Echinococcus* spp. in Xiji County, Ningxia Hui Autonomous Region, China. *Parasit Vectors* 2018;11:159
13. Cadavid Restrepo AM, Yang YR, McManus DP, et al.: Spatiotemporal patterns and environmental drivers of human echinococcoses over a twenty-year period in Ningxia Hui Autonomous Region, China. *Parasit Vectors* 2018;11:108
14. Piarroux M, Gaudart J, Bresson-Hadni S, et al.: Landscape and climatic characteristics associated with human alveolar echinococcosis in France, 1982 to 2007. *Euro Surveill* 2015;20:1–10
15. Kern P, Ammon A, Kron M, et al.: Risk factors for alveolar echinococcosis in humans. *Emerg Infect Dis*. 2004 Dec;10(12):2088–93
16. Conraths FJ, Probst C, Possenti A, et al.: Potential risk factors associated with human alveolar echinococcosis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Jul 17;11(7):e0005801. doi: 10.1371/journal.pntd.0005801. eCollection 2017 Jul. Review
17. Stojkovic M, Mickan C, Weber TF, Junghans T: Pitfalls in diagnosis and treatment of alveolar echinococcosis: a sentinel case series. *BMJ Open Gastroenterol*. 2015 Jul 16;2(1):e000036. doi: 10.1136/bmj-gast-2015-000036. eCollection 2015
18. Echinokokkose Datenbank Deutschland: www.fuchsbandwurm.eu/de/mediziner/alveolaere-echinokokkose/fuchsbandwurm-symptome
19. Eckert J, Gemmel MA, Meslin F-X, Pawlowski ZS: WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: a Public Health Problem of Global Concern. World Organisation for Animal Health, Paris, 2001;1–286
20. Kern P, Kurz S, Beurton I, Bresson-Hadni S, Vuitton D: Alveoläre Echinokokkose Entwicklung und Vorschlag einer klinischen Klassifikation in Anlehnung an das TNM-System. *Chemother J* 2002;(11):151–153
21. Kern P, Wen H, Sato N, et al.: WHO classification of alveolar echinococcosis: Principles and application. *Parasitology International* 2005; DOI: 10.1016/j.parint.2005.11.041
22. Jorgensen P, an der Heiden M, Kern P, Set al.: Underreporting of human alveolar echinococcosis, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2008 Jun;14(6):935–7. doi: 10.3201/eid1406.071173
23. Brehm K: Die Echinokokkose – Eine Übersicht und neue Erkenntnisse in der Diagnostik, Therapie und Parasitenbiologie. *Epid Bull* 2017;15:127–132. DOI 10.17886/EpiBull-2017-01
24. Bresson-Hadni S, Laplante J, Lenys D, et al.: Seroepidemiologic screening of *Echinococcus multilocularis* infection in an European area endemic for alveolar echinococcosis. *Am J Trop Med Hyg* 1994;(51):837
25. Frosch M: Labordiagnose der zystischen und alveolären Echinokokkose. *J Lab Med* 2003; DOI: 10.1046/j.1439-0477.2003.03072.x

26. Reiter-Owona I, Grüner B, Frosch M, et al.: Serological confirmatory testing of alveolar and cystic echinococcosis in clinical practice: results of a comparative study with commercialized and in-house assays. *Clin Lab* 2009; 55(1–2): 41–48
27. Romig T, Kratzer W, Kimmig P: An epidemiological survey of human alveolar echinococcosis in southwestern Germany. *Am J Trop Med Hyg* 1999; (61): 566–773
28. Barth T, Herrmann T, Tappe D, Stark L, et al.: Sensitive and Specific Immunohistochemical Diagnosis of Human Alveolar Echinococcosis with the Monoclonal Antibody Em2G11. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; DOI: 10.1371/journal.pntd.0001877
29. Reuter S, Gruener B, Buck A, et al.: Long-term follow-up of metabolic activity in human alveolar echinococcosis using FDG-PET. *Nuklearmedizin* 2008. DOI: 10.3413/nukmed-0139
30. Cai D, Li Y, Jiang Y, et al.: The role of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatic alveolar echinococcosis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14325. doi: 10.1097/MD.00000000000014325
31. Cai DM, Wang HY, Wang XL, et al.: Ultrasonographic findings of small lesion of hepatic alveolar echinococcosis. *Acta Trop* 2017;174:165–70
32. Kratzer W, Grüner B, Kaltenbach T, et al.: Proposal of an ultrasonographic classification for hepatic alveolar echinococcosis: Echinococcosis multilocularis Ulm classification-ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2015. DOI: 10.3748/wjg.v21.i43.12392
33. Graeter T, Kratzer W, Oetzuerk S, et al.: Proposal of a computed tomography classification for hepatic alveolar echinococcosis. *World J Gastroenterol* 2016. DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.3621
34. Kodama Y, Fujita N, Shimizu T, et al.: Alveolar echinococcosis: MR findings in the liver. *Radiology* 2003;228:172–177
35. Duewell S, Marincek B, von Schulthess GK, Ammann R: MRT and CT in alveolar echinococcosis of the liver. *Rofo* 1990;152:441–5
36. Vuitton D, Bresson-Hadni S: Alveolar echinococcosis: Evaluation of therapeutic strategies. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2013. DOI: 10.1517/21678707.2014.870033
37. Vuitton D: Benzimidazoles for the treatment of cystic and alveolar echinococcosis: What is the consensus? *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2014. DOI: 10.1586/14787210.7.2.145
38. Reuter S, Buck A, Manfras B, Ket al.: Structured treatment interruption in patients with alveolar echinococcosis. *Hepatology* 2004; DOI: 10.1002/hep.20078
39. Henne-Bruns D, Barth T FE, et al.: Echinokokkosen der Leber. *Allgemein- und Viszeralchirurgie* up2date 2016;10(05):369–394. DOI: 10.1055/s-0042-110842
40. Buttenschoen K, Kern P, Reuter S, Barth T: Hepatic infestation of Echinococcus multilocularis with extension to regional lymph nodes. *Langenbecks Arch Surg* 2009. DOI: 10.1007/s00423-009-0481-0
41. Schmidberger J, Weimer H, Schlingeloff P, et al; Echinococcosis Working Group, Ulm: Health-related quality of life in patients with alveolar echinococcosis: a cross-sectional study. *Infection* 2019 Feb;47(1):67–75. DOI: 10.1007/s15010-018-1219-0. Epub 2018 Sep 17
42. Chauchet A, Grenouillet F, Knapp J, E et al.: Increased Incidence and Characteristics of Alveolar Echinococcosis in Patients With Immunosuppression-Associated Conditions. *Clinical Infectious Diseases* 2014 DOI: 10.1093/cid/ciu520
43. König A, Romig T, Holzhofer E: Effective long-term control of Echinococcus multilocularis in a mixed rural-urban area in southern Germany. *PLoS ONE* 2019;14(4): e0214993. DOI: 10.1371/journal.pone.0214993

■ Prof. Dr. Wolfgang Kratzer¹ | Dr. Julian Schmidberger¹ |
Priv.-Doz. Dr. Andreas Hillenbrand² | Prof. Dr. Doris Henne-Bruns² |
Priv.-Doz. Dr. Tilmann Gräter³ | Prof. Dr. Thomas F. E. Barth⁴ |
Priv.-Doz. Dr. Beate Grüner⁵

¹ Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm

² Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Ulm

³ Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Ulm

⁴ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Ulm

⁵ Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm

Korrespondenz: Wolfgang.Kratzer@uniklinik-ulm.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:

Kratzer W, Schmidberger J, Hillenbrand A, Henne-Bruns D, Gräter T, Barth TFE, Grüner B: Alveoläre Echinokokkose: Eine Herausforderung für Diagnostik, Therapie und Klinisches Management *Epid Bull* 2019;41:423–430 | DOI 10.25646/6307

Listeriose-Ausbruch mit *Listeria monocytogenes* Sequenz-Cluster-Typ 2521 (Sigma1) in Deutschland

Ausbruchsbeschreibung

Mittels Genomsequenzierung wurde im Jahr 2018 ein Listeriose-Cluster mit dem Listerien-Sequenz-Cluster-Typ (CT) 2521 (Serogruppe IIa) im Konsiliarlabor (KL) für Listerien im Robert Koch-Institut (RKI) identifiziert. Das RKI hat zur Identifizierung und Abgrenzung zu anderen Ausbrüchen und Clustern innerhalb des Dienstgebrauchs für diesen Ausbruch den Namen Sigma1 vergeben.

Es besteht eine Labormeldepflicht für *L. monocytogenes* bei invasiven Listeriose-Erkrankungen nach Infektionsschutzgesetz (IfSG). Zu diesem Ausbruch werden bisher 38 Isolate gezählt, von denen 37 Listeriose-Meldefällen zugeordnet werden konnten (siehe Abb. 1). Die Genomsequenzen (mikrobieller genetischer Fingerabdruck) dieser Listerien-Isolate sind sehr nah verwandt, so dass davon auszugehen ist, dass die Patienten sich an einer gemeinsamen Quelle infiziert haben.

In den Jahren 2014, 2016 und 2017 wurden wenige sporadische Fälle übermittelt, die retrospektiv dem Ausbruch zugeordnet werden konnten. Mitte 2018 gab es einen leichten Anstieg an Fällen, die durch die Genomsequenzierung am RKI detektiert wurden. Die bisher gemeldeten Fälle verteilen sich auf 12 Bundesländer: Nordrhein-Westfalen (11 Fälle), Hessen (5 Fälle), Baden-Württemberg (4 Fälle), Bayern (3 Fälle), Niedersachsen (3 Fälle), Brandenburg (3 Fälle), Sachsen-Anhalt (2 Fälle), das Saarland (2 Fälle) und jeweils 1 Fall in Mecklenburg-Vorpommern, Rheinland-Pfalz, Sachsen und Thüringen (siehe Abb. 1). Es wurden bisher keine Erkrankungsfälle in Zusammenhang mit diesem Ausbruch im europäischen Ausland bekannt. Die Fälle wurden in den Jahren 2014 (1 Fall), 2016 (3 Fälle), 2017 (4 Fälle), 2018 (21 Fälle) und 2019 (8 Fälle) gemeldet. Das letzte bekannte Erkrankungsdatum eines gemeldeten Falles ist der 13.07.2019.

Die Altersspanne der betroffenen Personen liegt zwischen 31 und 91 Jahren (Median 74 Jahre), dies liegt im Erwar-

tungsbereich für Listeriose-Patienten. Es sind 18 Frauen und 19 Männer betroffen. Es gibt keine schwangerschafts-assoziierten Fälle. Vierzehn Sigma1-Listeriose-Patienten sind als verstorben übermittelt bzw. wurden bei ihnen Informationen zum Tod übermittelt (4 in Nordrhein-Westfalen (2017: 2, 2018: 2), 3 in Baden-Württemberg (2018), 2 in Niedersachsen (2018 und 2019), 2 in Sachsen-Anhalt (2018) und jeweils einer in Brandenburg (2018), Bayern (2017) und Sachsen (2019)). Davon sind 3 Patienten (in Baden-Württemberg, Nordrhein-Westfalen, Sachsen-Anhalt) als direkt oder indirekt an der Listeriose verstorben übermittelt. Zehn Listeriose-Meldefälle sind als nicht an den direkten oder indirekten Folgen der Listeriose verstorben übermittelt. Bei einem Patienten war die Todesursache nicht ermittelbar.

In der Listeriose-Krankheitssurveillance und damit auch bei diesem Listeriose-Ausbruch ist von einer Untererfassung auszugehen. Für eine Untererfassung spricht z. B., dass nicht immer eine erregerspezifische Diagnostik (Blutkultur) vom Arzt eingeleitet wird und diese nicht in allen Fällen erfolgreich ist. Nachweise von Listerien in Stuhlproben sind nicht meldepflichtig und daher wird die Listeriose-Gastroenteritis durch die Meldepflicht nicht erfasst. Bezüglich einer Zuordnung zu einem bestimmten Listeriose-Ausbruchsgeschehen muss eine Typisierung (mikrobieller genetischer Fingerabdruck) erfolgen. Für Erkrankungsfälle ohne diese Ganzgenomanalyse des Erregers ist diese Zuordnung zu einem Ausbruch nicht möglich.

Falldefinition innerhalb des Listeriose-Ausbruchs assoziiert mit dem Sequenz-Cluster-Typen Sigma1

Eine an das RKI übermittelte erkrankte Person mit klinischem Bild einer akuten, invasiven Listeriose mit Erkrankungsbeginn seit 2014 und Wohnort in Deutschland mit Erregerisolierung aus normalerweise sterilen klinischen Materialien, wobei das Isolat in der core genome MLST (cgMLST) dem Sequenz-Cluster-Typen CT2521¹ zugeordnet werden kann.

¹ Nomenklatur cgMLST, Ridom SeqSphere (Ruppitsch et. al.: 2015)

Anzahl Fälle

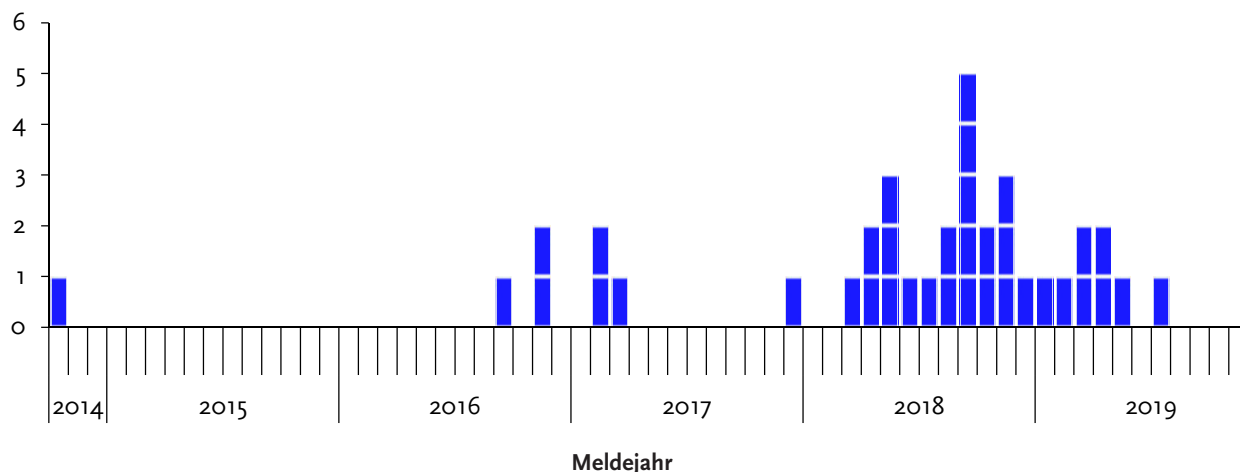


Abb. 1: Epidemiekurve der übermittelten Listeriose-Ausbruchsfälle in Deutschland nach Monat und Jahr des Meldedatums (Stand 07.10.2019, n = 37).

Ausbruchsuntersuchungen

Aufgrund des bundeslandübergreifenden Geschehens führt das RKI nach Absprache mit den zuständigen Landesgesundheitsbehörden in den Bundesländern eine Ausbruchsuntersuchung auf Bundesebene durch. Dafür hat das RKI unter anderem Befragungen bei 6 Patienten durchführen können. Die Teilnahme an der Befragung der Patienten zu verzehrten Lebensmitteln wurde häufig aus Alters- oder Krankheitsgründen von den Patienten bzw. von den Angehörigen verstorbener Patienten abgelehnt.

Bei den Patientenbefragungen des RKI fiel auf, dass mehrere Betroffene angegeben haben, dass sie sich bereits vor der Listeriose-Erkrankung aufgrund eines anderen medizinischen Grundes längere Zeit in stationärer Behandlung oder Rehabilitation befunden hatten. Auch die zusätzlichen Informationen im Meldesystem deuteten darauf hin, dass sich einige Patienten vor der Listeriose-Erkrankung bereits in Krankenhäusern, Reha-Einrichtungen, Altersheimen oder Ähnlichem („Gesundheitseinrichtungen“, GE) befanden. Aufgrund des Verdachts, dass zumindest ein Teil der Infektionen in GE erworben worden waren, wurden die zuständigen Gesundheitsämter gebeten, Informationen zu Aufenthalten der Patienten in GE in den 2 Wochen (maximale Inkubationszeit für Listeriose-Sepsis und -Meningitis) vor Erkrankungsbeginn der Listeriose zu überprüfen und, soweit möglich, zu ergänzen.

Von den 29 Erkrankungsfällen aus dem Zeitraum 2018–2019 konnten von 28 Fällen Angaben zum Aufenthalt in GE erfasst werden. Davon hatten 20 von 28 Fällen im Zeitraum von 2 Wochen vor Erkrankung einen stationären Aufenthalt in einer GE. Dieser Anteil liegt deutlich höher als aufgrund der Erfahrung mit anderen Listeriose-Ausbrüchen zu erwarten wäre. Da es sich um verschiedene Arten von GE und Aufenthalte wegen unterschiedlicher Erkrankungen handelte, erschienen Arzneimittel und Medizinprodukte als Infektionsquelle unwahrscheinlich. Vielmehr vermutete das RKI, dass die Infektionsquelle eher im Bereich der Lebensmittelversorgung der GE liegen könnte. Deshalb hat das RKI die zuständigen Gesundheitsämter gebeten, Informationen zur Lebensmittelversorgung in den betroffenen GE zu ermitteln.

Eine Liste mit 9 GE aus mehreren Bundesländern, in denen sich die Patienten während der Inkubationszeit aufgehalten haben, wurde an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) weitergeleitet,

um als Startpunkt für die Ermittlungen zu Gemeinsamkeiten der Lieferbeziehungen zu dienen.

Daraufhin haben das Nationale Referenzlabor für *Listeria monocytogenes* (NRL) am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und das KL für Listerien am RKI ein Listerien-Isolat aus Lebensmitteln eines nicht näher benannten Betriebs aus Hessen mit Patienten-Isolaten des Ausbruchs Sigma1 verglichen und dabei eine sehr nahe Verwandtschaft der Listerien-Isolate der Patienten und aus dem Lebensmittel festgestellt.

Hintergrund Listeriose, Listeriose-Ausbrüche und integrierte molekulare Surveillance (IMS)

Listeriose-Erkrankungen, verursacht durch das Bakterium *L. monocytogenes*, treten in verschiedenen Formen auf. Infektionen während der Schwangerschaft können zu Fehl-, Früh-, Totgeburt oder zur Geburt eines erkrankten Kindes führen. Ansonsten treten invasive Listeriosen vor allem bei älteren oder abwehrgeschwächten Personen auf; dabei kann es zu Sepsis, Meningitis oder Enzephalitis kommen. Die Krankheit ist mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert. Im Jahr 2018 wurden Meldungen von 701 invasiven Listeriosen in Deutschland an das RKI übermittelt. Die Übertragung von *L. monocytogenes* erfolgt fast ausschließlich durch den Konsum kontaminierter Lebensmittel.

Die Integrierte Molekulare Surveillance (IMS) basiert auf der Nutzung von Informationen aus der Genomanalyse von mikrobiellen Erregern (mikrobieller genetischer Fingerabdruck) in Verbindung mit epidemiologischen Daten für den Gesundheitsschutz in Deutschland. Listerien können lokale, aber auch bundeslandübergreifende Ausbrüche verursachen, die durch den öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) oder das RKI untersucht werden. In Deutschland werden seit 2018 alle an das KL eingesendeten Isolate von Patienten mit Listeriose mittels Ganzgenomsequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS) auf genetische Verwandtschaft untersucht. Die Informationen aus der Genomanalyse ermöglichen die Untersuchungen von möglichen gemeinsamen Infektionsquellen, oder anders gesagt, die Identifikation von Infektionsausbrüchen. Die konkreten Infektionsquellen können dann ermittelt und abgestellt werden. Eine große Herausforderung ist die Sicherstellung des Informationsflusses zwischen allen Beteiligten: vom Patienten bis zur Bundesebene und auch wieder zurück zum Gesundheitsamt und dem Patienten, um Zusammenhänge zwischen den Erkrankungsfällen und einem kontaminierten Lebensmittel aufzeigen oder bestätigen zu können.

Nachtrag (11. Oktober 2019) zum Bericht: „Listeriose-Ausbruch mit *Listeria monocytogenes* Sequenz-Cluster-Typ 2521 (Sigma1) in Deutschland“

Das RKI konnte 5 Erkrankungsfälle in Hessen zuordnen. Von diesen 5 Patienten sind 2 Personen aufgrund anderer Ursache als die Listeriose-Erkrankung verstorben. Die Informationen zu den Todesfällen wurden dem RKI am 10. und 11. Oktober 2019 übermittelt.

Damit sind mit Stand 11.10.2019 insgesamt 16 Sigma1-Listeriose-Patienten als verstorben übermittelt bzw. wurden bei ihnen Informationen zum Tod übermittelt. Davon sind 3 Patienten als direkt oder indirekt an der Listeriose verstorben übermittelt. Zwölf Listeriose-Meldefälle sind als nicht an den direkten oder indirekten Folgen der Listeriose verstorben übermittelt. Bei einem Patienten war die Todesursache nicht ermittelbar.

■ Dr. Hendrik Wilking¹ | Dr. Raskit Lachmann¹ | Alexandra Holzer¹ | Dr. Idesbald Boone¹ | PD Dr. Sven Halbedel² | Prof. Dr. Antje Flieger² | Prof. Dr. Klaus Stark¹

¹ Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie
² Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionskrankheiten

■ Vorgeschlagene Zitierweise:
Wilking H, Lachmann R, Holzer A, Boone I, Halbedel S, Flieger A, Stark K: Listeriose-Ausbruch mit *Listeria monocytogenes* Sequenz-Cluster-Typ 2521 (Sigma1) in Deutschland.
Epid Bull 2019;41:431–432 | DOI 10.25646/6308.2

Informationsmaterial zur Grippeimpfung für die Praxis

Auch wenn die Grippewelle im Winter 2018/19 im Vergleich zur vorherigen Saison nicht so schwerwiegend verlief, ist nicht vorhersehbar, wie die bevorstehende Saison verlaufen wird. Insbesondere bei älteren Menschen kann die Grippe einen schweren und sogar tödlichen Verlauf nehmen. Trotz der von Saison zu Saison unterschiedlichen Wirksamkeit ist die Gripeschutzimpfung die wichtigste Präventionsmaßnahme gegen eine Erkrankung.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die Impfung für alle Personen ab 60 Jahre, chronisch Kranke aller Altersstufen und Schwangere sowie Medizin- und Pflegepersonal. Um diese Menschen zu erreichen und sie zum Impfen zu motivieren, stellt die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut (RKI) im Rahmen der Kampagne „Wir kommen der Grippe zuvor“ kostenfreie Informationsmaterialien zur Grippeimpfung bereit, in Form der Internetseite

www.impfen-info.de sowie von Broschüren und Postern für die jeweiligen Risikogruppen. Zumeist stehen die Materialien auch auf Türkisch, Russisch, Englisch und Arabisch zur Verfügung. Bereits im September erfolgte im Rahmen der Kampagne eine postalische Aussendung einer Auswahl an Materialien an niedergelassene Ärztinnen und Ärzte, Krankenhäuser, Apotheken, Alten- und Pflegeheime sowie an den Öffentlichen Gesundheitsdienst.

Um rechtzeitig gegen Grippe geschützt zu sein, wird empfohlen, sich im Oktober oder November impfen zu lassen.

Die Materialien zur Gripeschutzimpfung stehen unter <https://www.impfen-info.de/mediathek/printmaterialien/grippeimpfung/> zum Download sowie zur kostenfreien Bestellung zur Verfügung. Weitere Informationen zur Influenza-Impfung finden Sie außerdem auf der Internetseite des RKI unter www.rki.de/influenza-impfung.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland 38. Woche 2019 (Datenstand: 9. Oktober 2019)

Land	Darmkrankheiten											
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Salmonellose			Shigellose		
	2019		2018	2019		2018	2019		2018	2019		2018
	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.
Baden-Württemberg	97	3.808	4.947	7	174	194	50	976	1.167	2	43	50
Bayern	158	5.538	6.313	9	174	244	59	1.229	1.375	4	62	57
Berlin	53	2.029	2.046	1	75	69	9	384	357	1	94	116
Brandenburg	36	1.539	1.636	3	35	73	11	336	320	0	11	12
Bremen	7	324	366	0	1	9	0	36	64	0	1	2
Hamburg	33	1.299	1.281	1	31	42	4	233	226	2	48	41
Hessen	79	3.079	3.554	1	43	43	36	703	583	3	37	50
Mecklenburg-Vorpommern	56	1.312	1.426	1	34	26	7	301	241	0	2	2
Niedersachsen	112	3.945	4.434	3	168	201	26	965	871	0	12	12
Nordrhein-Westfalen	271	10.822	12.484	9	236	263	83	1.956	1.854	3	49	34
Rheinland-Pfalz	80	2.724	3.197	4	113	106	25	554	625	0	24	23
Saarland	6	789	993	0	8	10	1	86	109	0	1	1
Sachsen	116	3.623	4.000	3	95	165	23	612	616	0	34	51
Sachsen-Anhalt	38	1.260	1.294	1	63	88	3	408	359	0	10	2
Schleswig-Holstein	33	1.693	1.844	2	49	62	8	265	232	2	8	6
Thüringen	43	1.564	1.644	1	44	57	22	531	427	0	12	7
Deutschland	1.218	45.354	51.464	46	1.344	1.652	367	9.577	9.426	17	448	466

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Gastroenteritis ⁺			Rotavirus-Gastroenteritis			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2019		2018	2019		2018	2019		2018	2019		2018	2019		2018
	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.
Baden-Württemberg	1	59	76	68	4.624	3.551	12	1.396	787	6	258	234	5	74	72
Bayern	6	192	208	72	7.167	6.441	24	3.398	1.539	11	391	432	2	85	107
Berlin	2	39	70	51	2.624	2.654	4	2.948	1.010	6	363	338	1	78	78
Brandenburg	3	57	86	54	2.350	2.419	15	3.735	1.201	1	87	55	3	74	50
Bremen	0	5	2	3	243	362	1	161	92	0	7	18	0	6	10
Hamburg	1	18	26	28	942	1.244	2	1.168	658	3	145	127	0	37	57
Hessen	2	133	134	45	3.305	2.541	1	1.381	707	7	175	149	3	88	64
Mecklenburg-Vorpommern	0	21	54	44	2.001	2.496	6	1.520	988	2	76	65	5	130	86
Niedersachsen	3	92	128	44	4.611	4.191	17	3.289	1.132	0	114	125	5	83	90
Nordrhein-Westfalen	8	288	286	170	11.476	10.106	44	4.069	2.490	18	395	380	14	310	355
Rheinland-Pfalz	3	87	83	28	3.419	2.928	6	1.054	513	1	94	101	4	34	53
Saarland	0	2	14	35	641	688	4	285	130	0	33	16	0	2	6
Sachsen	4	206	286	121	5.550	5.266	21	4.333	4.594	9	188	191	4	101	133
Sachsen-Anhalt	2	89	90	62	3.081	3.112	7	1.892	1.541	2	59	63	2	66	75
Schleswig-Holstein	0	38	22	12	1.277	1.636	2	1.039	675	1	46	51	0	20	19
Thüringen	2	166	137	40	2.737	2.990	2	2.458	2.542	0	50	46	0	31	51
Deutschland	37	1.493	1.702	877	56.058	52.633	168	34.128	20.601	67	2.481	2.391	48	1.219	1.306

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 sind und dem RKI bis zum angegebenen Datenstand übermittelt wurden (s. www.rki.de/falldefinitionen), **2. Kumulativwerte im laufenden Meldejahr**, **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

38. Woche 2019 (Datenstand: 9. Oktober 2019)

Land	Virushepatitis und weitere Krankheiten														
	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Meningokokken, invasive Infektion			Tuberkulose		
	2019		2018	2019		2018	2019		2018	2019		2018	2019		2018
	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.
Baden-Württemberg	2	52	52	22	646	553	19	813	711	0	31	30	10	436	523
Bayern	1	68	68	21	976	982	17	767	789	0	35	32	9	528	635
Berlin	3	69	39	14	251	147	8	247	221	2	16	13	6	272	313
Brandenburg	0	32	19	1	64	62	1	54	67	0	5	8	1	69	130
Bremen	1	7	6	0	53	24	1	42	29	0	1	0	0	43	39
Hamburg	1	31	16	1	40	48	1	101	106	0	9	12	2	155	137
Hessen	1	51	75	17	440	323	11	405	391	1	10	15	7	402	483
Mecklenburg-Vorpommern	0	15	10	1	34	18	1	33	30	0	2	4	1	36	65
Niedersachsen	1	52	52	19	271	107	10	444	333	0	20	14	10	273	313
Nordrhein-Westfalen	3	166	209	36	725	417	31	1.092	982	0	30	56	23	803	939
Rheinland-Pfalz	0	36	26	5	252	262	3	197	187	0	8	14	2	151	181
Saarland	1	13	10	2	37	16	2	48	21	0	1	2	1	35	40
Sachsen	0	22	12	5	104	182	3	147	153	0	9	12	2	112	140
Sachsen-Anhalt	0	6	17	1	50	45	1	86	53	0	3	6	2	104	130
Schleswig-Holstein	1	17	14	5	185	90	1	204	169	0	13	10	1	83	104
Thüringen	2	29	13	3	52	13	3	51	54	0	3	4	0	48	68
Deutschland	17	666	638	153	4.180	3.290	113	4.733	4.296	3	196	232	77	3.552	4.241

Land	Impfpräventable Krankheiten														
	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2019		2018	2019		2018	2019		2018	2019		2018	2019		2018
	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.
Baden-Württemberg	0	72	83	1	32	34	0	0	0	29	614	777	35	2.750	2.606
Bayern	0	72	98	1	72	114	0	2	1	46	1.734	2.072	42	4.005	3.067
Berlin	0	22	28	0	26	8	0	2	0	11	283	386	9	1.223	916
Brandenburg	0	2	12	0	9	4	0	0	0	12	288	446	18	420	285
Bremen	0	1	2	0	6	3	0	0	0	1	49	66	0	199	193
Hamburg	0	17	14	0	9	8	0	0	0	4	233	264	4	399	318
Hessen	1	27	23	0	38	32	0	1	0	14	426	608	20	899	762
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	1	0	3	5	0	0	0	5	302	214	3	163	107
Niedersachsen	1	85	12	1	31	34	0	2	0	13	325	548	24	1.117	1.007
Nordrhein-Westfalen	0	128	204	2	74	79	0	6	5	43	1.283	1.716	64	3.200	2.599
Rheinland-Pfalz	0	36	9	1	30	25	0	0	0	4	287	422	20	553	486
Saarland	0	0	0	0	3	6	0	1	0	3	34	103	6	93	77
Sachsen	0	16	6	0	7	7	0	0	1	11	621	620	14	1.366	1.289
Sachsen-Anhalt	1	4	8	0	6	3	0	0	0	4	380	725	1	186	243
Schleswig-Holstein	0	5	5	1	25	18	0	1	2	7	146	321	9	425	495
Thüringen	0	5	1	0	3	5	0	0	0	14	368	635	2	275	299
Deutschland	3	492	506	7	374	385	0	15	9	221	7.374	9.925	271	17.277	14.752

* Es werden ausschließlich laborbestätigte Fälle von Norovirus-Gastroenteritis in der Statistik ausgewiesen.

Allgemeiner Hinweis: LK Teltow-Fläming und das Zentrum für tuberkulosekranke und -gefährdete Menschen in Berlin verwenden veraltete Softwareversionen, die nicht gemäß den aktuellen Falldefinitionen des RKI gemäß § 11 Abs. 2 IfSG bewerten und übermitteln.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

38. Woche 2019 (Datenstand: 9. Oktober 2019)

Krankheit	2019	2019	2018	2018
	38. Woche	1.–38. Woche	1.–38. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	2	495	500	676
Brucellose	0	24	26	37
Chikungunyavirus-Erkrankung	2	55	18	26
<i>Clostridioides-difficile</i> -Erkrankung, schwere Verlaufsform	41	1.682	2.151	2.825
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	27	61	81
Denguefieber	17	798	394	613
FSME	9	354	503	584
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	2	55	56	67
<i>Haemophilus influenzae</i> , invasive Infektion	9	689	634	851
Hantavirus-Erkrankung	23	1.306	138	235
Hepatitis D	0	40	44	59
Hepatitis E	97	2.815	2.573	3.400
Influenza	29	140.073	272.514	274.293
Legionellose	46	1.059	1.034	1.447
Leptospirose	5	93	93	117
Listeriose	8	413	504	698
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), invasive Infektion	22	1.373	1.894	2.433
Ornithose	0	5	7	9
Paratyphus	1	32	22	29
Q-Fieber	6	120	72	93
Trichinellose	0	4	0	0
Tularämie	1	35	31	54
Typhus abdominalis	1	64	44	58

* Übermittelte Fälle 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. rer. nat. Astrid Milde-Busch (Vertretung)

► Redaktionsassistent: Francesca Smolinski
 Tel.: 030.18754-2455
 E-Mail: SmolinskiF@rki.de
 Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)

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 wurde 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 1996 stehen im **Internet** zur Verfügung: www.rki.de/epidbull

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



Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

ISSN (Online) 2569-5266