

Epidemiologisches Bulletin



**Aktuelle Daten und Informationen
zu Infektionskrankheiten**

2/97

Zum Hantavirus Pulmonary Syndrome

Übersicht aus Anlaß eines aktuellen Ausbruches in Argentinien

In Argentinien sind im November 1996 in einigen in den Anden gelegenen Siedlungen der Provinz Rio Negro (El Bolsón, San Carlos de Bariloche u. a.) 30 Erkrankungen an Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) aufgetreten, 19 der Erkrankten starben. Einzelfälle dieser Krankheit wurden auch in vier weiteren Provinzen beobachtet. Die Erkrankten übten landwirtschaftliche Berufe aus. Die Gefährdung Reisender wird als gering eingeschätzt.

Quellen: CRM Düsseldorf, Reisemedizin aktuell v. 18.12.96; ProMED 28.11.96, Vol. 96, No. 223

Infektionen durch Viren des Genus Hantavirus sind überwiegend mit Nierenerkrankungen – z. B. Hämorrhagisches Fieber mit renaler Symptomatik (HFRS), *Nephropathia epidemica* – assoziiert. In den USA war 1993 festgestellt worden, daß mindestens zwei Vertreter des Genus Hantavirus (das Sin Nombre Virus und das Black Creek Canal Virus) schwere Atemwegserkrankungen auslösen können, die als Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) oder Hantavirus Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) bezeichnet werden und mit einer hohen Sterblichkeit belastet sind. Bisher wurden Ausbrüche außerhalb Nordamerikas nur selten beobachtet, jedoch muß man nach heutigem Wissen davon ausgehen, daß Hantaviren, die fähig sind, beim Menschen eine pulmonale Symptomatik auszulösen, weit verbreitet sind, und daß sehr wahrscheinlich weitere Viren aus dem Genus Hantavirus ein derartiges Krankheitsbild – u. U. auch begleitend – verursachen können. In Argentinien waren bisher schon Einzelfälle bekannt, nicht jedoch ein Ausbruch in dieser Größenordnung. Nach heutigem Erkenntnisstand sind die in Argentinien (und Brasilien) beobachteten Hantavirusstämme nahe verwandt mit dem Sin Nombre Virus, das auch in 17 Bundesstaaten der USA nachgewiesen wurde. In Deutschland wurde ebenfalls vereinzelt über Erkrankungen durch Hantaviren mit einer ausschließlichen oder begleitenden Lungensymptomatik berichtet (s.a. *Epid. Bull.* 11/96:74; M. Schreiber, T. Laue, C. Wolff: ›Hantavirus Pulmonary Syndrome in Germany‹, *The Lancet*, Vol. 347, February 3, 1996, 336 – 337).

Das Hantavirus Pulmonary Syndrome tritt in der Regel zwei Wochen nach der Infektion in Erscheinung, die Inkubationszeit kann aber zwischen drei Tagen und sechs Wochen liegen. – Wie bei anderen Hantavirusinfektionen erfolgt die Übertragung des Virus, das vor allem über die Ausscheidungen infizierter Nagetiere (Urin, Speichel, Fäzes) in die Außenwelt gelangt, in der Regel auf aerogenem Wege, so daß der Kontakt zu den Nagern überwiegend indirekter Natur ist. Infektionsrisiken sind durch infektiösen Staub am Arbeitsplatz, in Gebäuden mit Nagerbefall, bei Gartenarbeiten und bei verschiedenen Freizeitaktivitäten (Sport, Camping) belegt.

Diese Woche:

**Hantavirus
Pulmonary Syndrome:
Ausbruch in Argentinien;
Erreger,
Epidemiologie,
Prävention**

**Diphtherie in den
UdSSR-Nachfolgestaaten**

**Fallbericht: importierte
Diphtherie-Erkrankung
in Finnland**

**Avoparcin
künftig europaweit als
Futterzusatzstoff verboten**

14. Januar 1997

ROBERT KOCH
RKI
INSTITUT

Vorsichtsmaßnahmen zur Minimierung einer Ansteckungsgefahr bestehen daher vor allem darin, einen direkten Kontakt zu möglicherweise kontaminierten Materialien zu vermeiden. Das kann z. B. durch das Tragen von Handschuhen und das Vermeiden des Einatmens von Staub erfolgen (Maßnahmen gegen Staubentwicklung, ggf. Nasen-Mundschutz). Dies gilt ganz besonders bei festgestelltem Nagerbefall bzw. für das Hantieren an Orten, an denen sich Mäuse oder Ratten erfahrungsgemäß aufhalten (z. B. Holzstapel, Abfallhaufen, Kompost, Abstellräume). Die Bekämpfung von Schadnagern im Wohnumfeld dient in diesem Zusammenhang der Infektionsprävention. – Trekkingtouristen und Camper sollten bei der Übernachtung im Freien Plätze mit offensichtlichem Vorkommen

von Nagern meiden, nicht ohne Unterlage auf dem Boden schlafen und ihre Lebensmittel vor Nagetieren geschützt aufbewahren. – Die tatsächliche Häufigkeit von Erkrankungen durch Hantaviren ist in Deutschland gegenwärtig unbekannt. Nicht nur bei Erkrankungen der Niere, sondern auch bei unklaren Lungenerkrankungen sollte ggf. an die Möglichkeit einer Hantavirusinfektion gedacht und eine gezielte Diagnostik eingeleitet werden.

Hinweise auf Laboratorien mit spezieller Erfahrung finden sich in der Informationsschrift »Steckbriefe seltener und »importierter« Virusinfektionen« des Robert Koch-Institutes, die bei der Pressestelle des Institutes, Nordufer 20, 13353 Berlin, Tel. 030/4547-2286, Fax - 2601, angefordert werden kann.

Kontinuierlicher Rückgang der Diphtherie in den UdSSR-Nachfolgestaaten

Seit dem Ende des Jahres 1995 ist der Gipfel der ausgehenden Diphtherieepidemie in der Russischen Föderation und in den übrigen Nachfolgestaaten der UdSSR überschritten. Innerhalb der ersten sechs Monate des Jahres 1996 verringerte sich die Gesamtzahl der gemeldeten Fälle bezogen auf den Vergleichszeitraum des Vorjahres um 54 % auf 11.313 Erkrankungen. Mit Ausnahme von Turkmenistan berichteten alle Länder über einen kontinuierlichen Rückgang. In den einzelnen Ländern wird nach Aktionsplänen zur Verhütung und Bekämpfung der Epidemie gearbeitet, die die Empfehlungen der WHO und der UNICEF berücksichtigen. In den Ländern, in denen – insbesondere durch Massenimpfkampagnen – die Impfmunität der erwachsenen Bevölkerung am wirksamsten gesteigert werden konnte, war auch der Rückgang der Diphtherieerkrankungen am deutlichsten. Das waren im Vorjahr Aserbaidschan, Moldawien, die Russische Föderation und Tadschikistan sowie auch Lettland und Litauen.

Ungeachtet aller Erfolge wertet die WHO die Situation in diesen Ländern weiterhin als internationalen Notfall und betont, daß fortgesetzte Anstrengungen der nationalen Gesundheitsbehörden und die weitere Unterstützung durch internationale Hilfsmaßnahmen notwendig sind.

Quelle: WHO, Kopenhagen, CD News, No.13: 6f, October 1996

Reisemedizinische Empfehlung: Aus der aktuellen Situation kann noch keine Entwarnung abgeleitet werden. Reisende in diese Länder sollten weiterhin unbedingt über einen aktuellen Impfschutz verfügen. Dieser wird bei bisher nicht Geimpften durch eine Grundimmunisierung (komplett drei Impfungen, davon vor einer Ausreise mindestens zwei) und bei bereits früher vollständig immunisierten Personen durch eine Auffrischimpfung ab dem 10. Jahr nach der letzten Impfung erreicht.

Tödliche Diphtherieerkrankung in Finnland nach einer Rußlandreise

In Finnland erkrankte im September 1996 ein 46jähriger Mann nach der Rückkehr von einem Eintagesausflug in die Russische Föderation – nach Wyborg im Gebiet Leningrad – an einer Diphtherie. Die Erkrankung begann am 25.9. mit Halsbeschwerden, die bis zum 28.9. stark zunahm und zur Behandlung in einer HNO-Klinik führten. Zu diesem Zeitpunkt wurde eine Infektion durch Streptokokken der Gruppe G angenommen. Membranen, die einen klinischen Verdacht auf Diphtherie nahegelegt hätten, waren nicht vorhanden. Am 29.9. wurde eine Tonsillektomie vorgenommen. Der weitere Krankheitsverlauf bis zum 30.9. führte dann zur Diagnose einer toxischen Diphtherie (ausgeprägte peritonsilläre Ödeme, Benommenheit, Bradykardie, Oligurie). Gleichzeitig wurde aus einem Rachenabstrich vom 29.9. ein toxinbildender *Corynebacterium-diphtheriae*-Stamm, Typ *gravis*, angezüchtet. Daraufhin erfolgte die Gabe von Diphtherieantitoxin. Die Behandlung mußte auf einer Intensivtherapiestation fortgesetzt werden; dort starb der Patient am 12. Oktober an Herzversagen.

Die Impfanamnese des Patienten ergab, daß er zwei Dosen DPT-Impfstoff im Alter von 7 Jahren und eine weitere Diphtherie-Impfung im Alter von 20 Jahren erhalten hatte. Damit wurde die Grundimmunisierung – wenn auch verspätet – komplettiert. Mit 45 Jahren, also ein Jahr vor der jetzigen Erkrankung, erhielt er noch eine Boosterimpfung. Die Korrektheit dieser Angaben wurde an Originaldokumenten im Archiv des örtlichen Gesundheitszentrums bestätigt. Der Immunitätsstatus wurde anhand einer Blutprobe bestimmt, die am 30.9. vor der Antitoxingabe entnommen worden war. Mit zwei verschiedenen Methoden wurden 0,016 bzw. 0,02 IU/ml Diphtherieantitoxin im Serum ermittelt. – Es handelt sich um die erste tödlich verlaufene Diphtherieerkrankung in Finnland seit 1962 und um den neunten Erkrankungsfall, der in Finnland seit dem Beginn der Diphtherieepidemie in Rußland diagnostiziert wurde. Folgeerkrankungen bei Personen mit einem engen Kontakt zu dem Erkrankten sind nicht aufgetreten.

Quelle: WHO, Kopenhagen, CD News 13: 7, October 1996 (nach einem Bericht des National Public Health Institute of Finland)

Kommentar zu diesem Erkrankungsfall: Die erhobenen serologischen Befunde zeigen, daß keine ausreichende, d.h. protektive, Immunität vorlag, sondern nur eine – zumindest von den Werten her – boosterfähige Basisimmunität. Warum die Grundimmunität des Erkrankten durch die Auffrischimpfung vor einem Jahr nicht stärker stimuliert und in eine protektive Immunität überführt wurde, muß hier zunächst offen bleiben. Eine Störung im Immunsystem ist die wahrscheinlichste Erklärung. In der Regel führt bei vorhandener Grundimmunisierung die Boosterung im Erwachsenenalter zu Werten über 0,1 IU/ml und damit zu einem belastbaren Impfschutz für die Dauer von mindestens 10 Jahren. Die Tatsache, daß es bei diesem Patienten trotz vier Gaben von Diphtherie-Impfstoff zu einer toxischen Diphtherie kam, erinnert daran, daß die Immunantwort individuell größeren Schwankungen unterliegt

kann, obwohl es sich hier um einen seltenen Ausnahmefall handeln dürfte. Eine genauere Nachuntersuchung dieses Erkrankungsfall, insbesondere die weitere Klärung der Umstände, die das Krankheitsgeschehen ermöglicht haben, wäre wichtig und ist in Finnland vorgesehen. – Natürlich wäre nach der Reiseanamnese des Patienten die frühzeitige Antitoxingabe anstelle der durchgeführten Tonsillektomie die Therapie der Wahl gewesen.

Dieser tragische Todesfall gibt Veranlassung, behandelnde Ärzte erneut auf die Gefahr importierter Diphtherieerkrankungen und die in diesem Zusammenhang immer wieder zu beobachtenden diagnostischen Probleme hinzuweisen.

Über notwendige Maßnahmen bei einem Diphtherieverdacht und einer Diphtherieerkrankung informieren u. a. die Ausgaben 3/96 und 21/96 des Epidemiologischen Bulletins.

Einsatz von Avoparcin als Futterzusatzstoff wird europaweit verboten

Am 19. Dezember 1996 wurde der weitere Einsatz des Glykopeptidantibiotikums Avoparcin als ›Leistungsförderer‹ in der Tiermast durch die Kommission der Europäischen Union mit Wirkung ab April 1997 für alle europäischen Länder verboten. Glykopeptidantibiotika werden auch in der Humanmedizin eingesetzt und besitzen hier eine besondere Bedeutung als Reserveantibiotika zur Behandlung von Infektionen durch mehrfachresistente grampositive Infektionserreger. In Deutschland hatten besonders das Robert Koch-Institut und das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) wiederholt vor der Gefahr gewarnt, daß sich aus der Anwendung von Glykopeptidantibiotika in der Tierernährung eine Einschränkung der Therapiemöglichkeiten in der Humanmedizin ergibt.

Avoparcin war seit 1974 – also lange vor dem ersten Auftreten glykopeptidresistenter Enterokokken – als Futterzusatzstoff zugelassen. In Deutschland erfolgte der Einsatz bei Schweinen und Schlachtgeflügel, in anderen Ländern auch bei weiteren Nutztierarten. Untersuchungen im RKI¹ und im Dänischen Nationalen Veterinärmedizinischen Laboratorium² haben gezeigt, daß durch diese Maßnahme ein beträchtliches Reservoir der übertragbaren Glykopeptidresistenz bei Enterokokken geschaffen wird. Aufgrund des gleichen Resistenzmechanismus besteht dann eine Kreuzresistenz zwischen Avoparcin und den therapeutisch in der Humanmedizin eingesetzten Glykopeptiden (wie Vancomycin und Teicoplanin).

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt über die Nahrungskette; Fleischprodukte und Schlachtgeflügel sind erfahrungsgemäß mit Enterokokken kontaminiert.³ Dies wird u. a. durch die Tatsache untermauert, daß in bisher drei Studien bei gesunden Personen ohne vorherigen Krankenhausaufenthalt vancomycinresistente Enterokokken in einer Größenordnung von 6–12 % gefunden wurden.⁴ Weitere Untersuchungen zeigten, daß die Resistenzgene für die Glykopeptidresistenz (vanA-Gencluster) bei Stämmen unterschiedlicher Herkunft (Tier, Fleischprodukte, Mensch) in gleicher Konfiguration vorliegen. Infolge

der Lokalisierung auf konjugativen Plasmiden erfolgt die Übertragung zwischen unterschiedlichen Enterokokkenstämmen sehr effizient und mit hoher Frequenz. – Gegenwärtig ist zu

befürchten, daß über die Enterokokken hinaus die Gefahr einer Ausbreitung auf andere grampositive Infektionserreger besteht. So wurde in vitro die Möglichkeit einer Übertragung der Glykopeptidresistenz auf *Staphylococcus aureus* und *Listeria monocytogenes* bestätigt und in Paris das erste Auftreten eines nicht zu den Enterokokken gehörenden Streptokokkenstammes mit einer Glykopeptidresistenz (klinisches Isolat von *Streptococcus bovis* durch F. Poyard) beobachtet.

Die hier genannten Untersuchungen und Befunde waren der Ausgangspunkt für Interventionen und erste Sperrmaßnahmen. Am 16.05.95 wurde der Einsatz von Avoparcin als Futterzusatzstoff zur Leistungsförderung in Dänemark verboten, am 13.01.96 in Deutschland. Der wissenschaftliche Ausschuß der EU hatte die Begründung der Bundesrepublik Deutschland zur Aussetzung der Zulassung von Avoparcin zunächst mit großer Mehrheit zurückgewiesen. Das jetzt ab April 1997 europaweit geltende Verbot von Avoparcin ist ein wichtiger Beitrag zur Eingrenzung des Reservoirs der übertragbaren Glykopeptidresistenz außerhalb der Krankenhäuser.

Das RKI und das BgVV vertreten die Ansicht, daß über Avoparcin hinaus Antibiotika grundsätzlich dann als Futterzusatzstoffe verboten werden sollten, wenn sie gleichzeitig in der Humanmedizin angewandt werden oder zu Kreuzresistenzen mit in der Humanmedizin angewandten Chemotherapeutika führen.

Quellen:

1. Klare, I. et al., *FEMS Microbiol. Lett.* **125** (1995), 165–172
2. Aarestrup, F. M., *Microbiol. Drug. Res.* **1** (1995), 255–257
3. Klare, I. et al., *Microbiol. Drug. Res.* **1** (1995), 265–272
4. Witte, W. u. Klare, I., *Microbiol. Drug. Res.* **1** (1995), 259–263
5. Bericht des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken am RKI vom 9.1.1997
6. Pressemitteilung des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) v. 20.12.96