

Epidemiologisches *Bulletin*



**Aktuelle Daten und Informationen
zu Infektionskrankheiten und Public Health**

14/99

Zur Lebensmittelintoxikation durch *Staphylococcus aureus* Erfahrungen bei einem Ausbruch in Thüringen

Durch *Staphylococcus (S.) aureus* verursachte Erkrankungen umfassen pyogene Infektionen und toxinvermittelte Krankheitsbilder. Zu den toxinvermittelten Erkrankungen gehört die Lebensmittelintoxikation, die nach dem Verzehr von Lebensmitteln entsteht, in denen sich Staphylokokken vermehren und ihre Enterotoxine A, B, C, D oder E bilden konnten.

Mitte Juni 1998 war es im Eichsfeld, einem Gebiet im Nordwesten Thüringens, zu einer Lebensmittelvergiftung gekommen. 30 Personen waren akut mit Durchfall und Erbrechen erkrankt. Aufgrund der Befragung der Betroffenen wurde aus Kuhmilch zubereiteter Rohmilchkäse als wahrscheinliches Vehikel festgestellt. Die endgültige Aufklärung und Bearbeitung dieses Geschehens nahm im Zusammenspiel der beteiligten Fachorgane längere Zeit in Anspruch, doch ist eine nachträgliche Betrachtung lohnend.

Einige Versäumnisse in der Phase der ersten Ermittlungen erschwerten die nachträgliche Untersuchung des Geschehens: Für die Aufklärung der Ursachen einer bakteriellen Lebensmittelvergiftung gibt die Inkubationszeit erste wichtige Anhaltspunkte (z. B. spricht eine Inkubationszeit unter 5 Stunden für eine Intoxikation durch *Staphylococcus-aureus*-Enterotoxine oder *Bacillus-cereus*-Toxin). Im vorliegenden Fall waren Angaben zur Inkubationszeit über das Staatliche Lebensmitteluntersuchungsamt, das mit der ersten Untersuchung befaßt war, nicht mehr zu ermitteln. – Wird bei der mikrobiologischen Bearbeitung *S. aureus* festgestellt, ist die Keimzahl ein wichtiger Indikator. Bei einem nicht mit Hitze behandelten Lebensmittel muß sie mindestens 10^5 pro g (oder pro ml) betragen, damit eine für die Intoxikation ausreichende Enterotoxinmenge gebildet werden kann. Bei dem hier zu besprechenden Geschehen waren zur Keimzahl im angeschuldigten Lebensmittel nachträglich keine Angaben zu erhalten. – Für die lückenlose Aufklärung des Intoxikationsweges bei bakterieller Lebensmittelvergiftung ist es außerdem erforderlich, daß eine bakteriologische Untersuchung von Proben des Erbrochenen bzw. des Stuhls auf *S. aureus* vorgenommen wird. Die Typisierung der isolierten Stämme kann dann ein weiteres Indiz in der Beweiskette liefern. Bei diesem Geschehen wurde zwar von einem niedergelassenen Laborarzt *S. aureus* bei einer betroffenen Patientin aus Stuhl nachgewiesen, es erfolgte aber keine Weiterleitung des Isolates an die zuständige Untersuchungseinrichtung des ÖGD und keine Übermittlung von Angaben über das Enterotoxinbildungsvermögen des Stammes.

Das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken am RKI erhielt *S.-aureus*-Stämme aus Käseproben, die vom zuständigen Staatlichen Lebensmitteluntersuchungsamt sowie vom Thüringer Medizinal-, Lebensmittel- und Veterinäruntersuchungsamt isoliert worden waren. Diese Stämme waren einheitlich, bei

Diese Woche:

**Staphylokokken-
Lebensmittelintoxikation:
Ausbruch in Thüringen**

**Klinische Prüfung
von Clinafloxacin
als Notfallprogramm**

**Jahresstatistik
ausgewählter
meldepflichtiger
Infektionskrankheiten
1998**

9. April 1999

ROBERT KOCH
RKI
INSTITUT

ihnen wurden die Fähigkeit zur Bildung der Enterotoxine A und D nachgewiesen, ebenso die Gene *sea* und *sed*. Sowohl die phänotypische als auch die molekulare Typisierung ordnet diese Stämme einer Verwandtschaftsgruppe innerhalb der Spezies *S. aureus* zu, die vor allem aus Besiedlungen und Infektionen beim Menschen bekannt ist. Deshalb wurde zunächst vermutet, daß die Herkunft dieses Stammes beim Personal in der Käseherstellung liegen könnte.

Auf Veranlassung des Thüringer Medizinal-, Lebensmittel- und Veterinäruntersuchungsamtes wurde ferner eine Untersuchung von Gemelkproben des Milchviehbestandes, aus dem die als Ausgangsprodukt verwendete Milch stammte, vorgenommen. Die aus Gemelkproben von verschiedenen Kühen isolierten *S. aureus* zeigten unterschiedliche molekulare Typisierungsmuster. Bei zwei Milchproben gehörten sie der für Besiedlung und Mastitis beim Rind charakteristischen Verwandtschaftsgruppe von *S. aureus* an. Diese Stämme besaßen nicht die Fähigkeit zur Toxinbildung. Das Typisierungsmuster des dritten Stammes aus einer Gemelkprobe war identisch mit dem der Stämme aus den Käseproben (Gene *sea* und *sed* nachgewiesen). Der gleiche Stamm wurde auch bei Umgebungsuntersuchungen im Herstellerbetrieb gefunden (z. B. Käsemesser, Tisch).

Der Ursprung des diese Intoxikation verursachenden *S. aureus*-Stammes liegt damit sehr wahrscheinlich im Milchviehbestand. Es ist bekannt, daß *S. aureus* bei Kühen, Schafen und Ziegen die Zitzenkanäle des Euters besiedeln

und auch Mastitis verursachen kann. Die Möglichkeit der Adaption von *S. aureus* vom Menschen an das Rind ist aus früheren Untersuchungen bekannt. Wenn auch im vorliegenden Fall die Aufklärung der Lebensmittelvergiftung nicht lückenlos erfolgt ist, sind die Ergebnisse doch ein erneuter Hinweis auf gesundheitliche Risiken, die mit Rohmilchprodukten assoziiert sind.

Folgende **Kriterien** erhärten den Verdacht auf eine Lebensmittelintoxikation durch Staphylokokken-Enterotoxine:

- Inkubationszeit ≤ 5 h,
- Keimzahl für *S. aureus* $\geq 10^5$ pro g oder pro ml im angeschuldigten Lebensmittel,
- Nachweis des Enterotoxinbildungsvermögens der Stämme aus dem Lebensmittel.

Es sollte versucht werden, *S. aureus* aus Erbrochenem oder Stuhl betroffener Patienten zu isolieren. Das Zustandekommen der Intoxikation sollte durch die Typisierung und den Vergleich der Isolate aus dem Lebensmittel und von den Patienten verifiziert werden.

Voraussetzung für eine erfolgreiche Aufklärung derartiger Lebensmittelintoxikationen ist ein gutes Zusammenwirken der beteiligten klinisch-bakteriologischen Laboratorien, des örtlichen öffentlichen Gesundheitsdienstes und des staatlichen Veterinäruntersuchungsamtes.

Bericht des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken am RKI (Bereich Wernigerode). Anfragen beantworten Prof. Dr. W. Witte und Frau C. Bräulke (Robert Koch-Institut, Burgstr. 37, 38855 Wernigerode; Tel.: 03943/679-0).

Zur Behandlung von Infektionen durch komplett resistente Bakterien Beteiligung an klinischer Prüfung von Clinafloxacin als Notfallprogramm möglich

Durch multiresistente oder gegenüber den verfügbaren Antibiotika komplett resistente mikrobielle Erreger kann es leicht zu lebensbedrohenden Infektionen kommen. Zur Beherrschung dieser Notsituationen werden – im Interesse der betroffenen Patienten – ggf. Sonderregelungen getroffen, die den Einsatz eines noch in der klinischen Prüfung befindlichen Präparates unter bestimmten Bedingungen gestatten. Auf eine solche Möglichkeit wird hier aufmerksam gemacht:

Clinafloxacin (Hersteller: PARKE-DAVIS) ist ein neues Breitspektrum-Antibiotikum aus der Klasse der Fluorchinolone, dessen Zulassung sowohl in den USA als auch in Deutschland beantragt ist. Ein großer Teil der klinischen Phase-III-Prüfungen ist abgeschlossen. Indikationen können bei verschiedenen lebensbedrohenden Infektionen bestehen, bei denen die herkömmliche Therapie an Grenzen stößt. Bei der klinischen Prüfung in Deutschland wurden bisher folgende Indikationen berücksichtigt: Infektionen bei neutropenischem Fieber, nosokomiale Pneumonien und intraabdominale Infektionen. In Nordamerika sind zusätzlich Studien zu schweren Infektionen im gynäkologischen Bereich und schweren Haut- und Weichteilinfektionen durchgeführt worden. – In vitro ist Clinafloxacin aktiv sowohl gegenüber einer großen Anzahl klinisch relevanter Bakterien, die für nosokomiale und ambulante erworbene Infektionen verantwortlich gemacht werden, wie z.B. grampositive Bakterien, Aerobier und Anaerobier, als auch gegenüber atypischen pathogenen Erregern, wie Legionellen, Mykoplasmen und Chlamydien. Clinafloxacin weist außerdem eine sehr geringe Kreuzresistenz gegenüber anderen Antibiotika-Klassen auf.

Der Hersteller setzt gegenwärtig die klinische Prüfung fort. Wegen der relativ schwierigen Vorhersehbarkeit des Auftretens lebensbedrohlicher Infektionen konnten noch nicht

genügend Zentren mit der nötigen Patientenzahl in die Prüfung eingeschlossen werden. Interessierte Ärzte werden daher auf diesem Wege darauf hingewiesen, daß sie das Medikament im Rahmen eines Notfallprogramms, das in Deutschland in Form einer offenen, nicht vergleichenden Studie läuft, erhalten können. Sie nehmen damit zugleich als Prüfarzte an der klinischen Studie teil. Die Studie hat das Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von *Clinafloxacin* bei der Behandlung von lebensbedrohlichen Infektionen zu untersuchen. Die Gabe des Medikaments erfolgt unter Anfertigung eines Notfallprotokolls (*Emergency Use Protocol*) nach den Regeln der amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA). Für die Aufnahme eines Patienten in das Notfallprogramm sind die folgenden **Kriterien** maßgebend:

1. Nachweis eines Erregers aus relevantem Untersuchungsmaterial;
2. fehlende therapeutische Alternative aufgrund
 - a) Resistenz des Erregers gegen alle anderen möglichen Antibiotika in vitro;
 - b) schwerwiegender Nebenwirkungen unter der Therapie mit dem letzten zur Verfügung stehenden Antibiotikum;
 - c) einer Kontraindikation gegenüber der letzten zur Verfügung stehenden Substanz.

Anfragen oder Anforderungen sind zu richten an Herrn Dr. Uwe Trostmann, Abteilung Antiinfektiva, Internationale Klinische Forschung, PARKE-DAVIS GMBH, BERLIN: Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg; Tel.: 0761/518-2930, Fax: 0761/518-3072, E-Mail: uwe.trostmann@wl.com.

Nach dem Prüfplan ist im Anschluß an die klinische Studie in jedem Einzelfall nachträglich eine Begutachtung vorgesehen. Gutachter ist Herr Prof. Dr. med. Pramod M. Shah, Zentrum der Inneren Medizin, Medizinische Klinik III – Schwerpunkt Infektiologie – des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt, der dankenswerterweise auf diese Möglichkeit hingewiesen hat.