

Epidemiologisches Bulletin



**Aktuelle Daten und Informationen
zu Infektionskrankheiten**

45/97

Cholera-Impfstamm bewirkte Fehleinschätzung in der Routinediagnostik

Mögliche Folgen der Cholera-Lebendimpfung sind zu beachten

Am 3. April 1997 wurde bei einer 24jährigen Schiffs-Kabinenstewardess für eine bevorstehende Tätigkeit auf einem Kreuzfahrtschiff bei der See-Berufsgenossenschaft Hamburg eine routinemäßige Seedienst-Tauglichkeitsuntersuchung durchgeführt. In diesem Zusammenhang wurde auch die bakteriologische Untersuchung einer Stuhlprobe auf Salmonellen und Shigellen veranlaßt. Die Frau gab keine gesundheitlichen Beschwerden an; sie flog bereits am 4. April in die Karibik und bestieg am 5. April das Schiff.

Die Stuhlprobe traf am 4. April im Hygiene Institut Hamburg ein. Da der Stuhl etwas ›auffällig‹ (schleimig-wäßrig) war, wurden dort neben der angeforderten Untersuchung routinemäßig ein verkürzter Nährbodensatz mit Direktkulturen auf *Campylobacter*, *Yersinia*, *Aeromonas* sowie eine halbe Platte Thiosulfat-Zitrat-Galle-Saccharose-Agar (TCBS) für Vibrionen angelegt. Am Samstag, dem 5. April wurde im Rahmen des Wochenenddienstes als einziger auffälliger Befund eine *Vibrio*-verdächtige Kolonie vom TCBS-Agar abgeimpft, die am darauffolgenden Montag, dem 7. April weiter untersucht und am 8. April mit der Diagnose *Vibrio cholerae* O1, Serovar Inaba dem Einsender telefonisch mitgeteilt wurde. Der Stamm wurde dem Biovar Eltor zugeordnet, da die Voges-Proskauer-Reaktion wiederholt positiv ausfiel.

Noch am gleichen Tag leitete die See-Berufsgenossenschaft das Ergebnis telefonisch und per Telefax über die Reederei an das Kreuzfahrtschiff in der Karibik weiter und veranlaßte auf gleichem Wege über den Kapitän den Schiffsarzt, die klinisch gesunde Stewardess abzusondern und prophylaktisch mit 4 x 500 mg Tetrazyklin über drei Tage zu behandeln. Außerdem wurden entsprechend an Bord geltender Dienstanweisungen umfangreiche Desinfektionen durchgeführt.

In dem vom Schiffsarzt erbetenen Bericht wurde am 11. April mitgeteilt, daß unter den Passagieren keine Erkrankungen aufgetreten seien. Anamnestiche Erhebungen bei der Stewardess hätten ergeben, daß sie in den letzten Wochen vor Dienstantritt nicht im Ausland gewesen sei, daß sie aber am 29. März, also fünf Tage vor Abgabe der Stuhlprobe, am Institut für Tropen- und Reisemedizin Dresden gegen Cholera geimpft worden sei. Kurz darauf seien für 2–3 Tage leichte Durchfälle aufgetreten.

Die Nachfrage beim Institut für Tropen- und Reisemedizin Dresden ergab, daß die Impfung mit dem Cholera-Lebendimpfstoff Orochol® des Schweizerischen Serum- und Impfinstituts Bern durchgeführt worden war. Daraufhin wurde dem

Diese Woche:

**Isolat eines
Cholera-Impfstammes
in der Routinediagnostik:
Schlußfolgerungen
für die Praxis**

**Erste MRSA mit
eingeschränkter
Glykopeptidempfindlichkeit
in Japan und den USA**

**Fallbericht:
Infektiöse
Mononukleose**

14. November 1997

ROBERT KOCH
RKI
INSTITUT

Kapitän übermittelt, daß eine weitere Absonderung der Stewardess nicht mehr erforderlich sei und daß diese nach Beendigung der dreitägigen Tetracyclinbehandlung ihren Dienst wieder aufnehmen könne. Die kolumbianischen Behörden, die dem Schiff die Einfahrt in den Hafen von Cartagena verweigern wollten, hoben daraufhin das Verbot auf.

Die in der Abteilung Bakteriologie des Hygiene Institutes Hamburg (zugleich Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger) erhobenen Befunde waren in allen biochemischen und serologischen Reaktionen typisch für *V. cholerae* O1; die erst nach Bekanntwerden der Impfanamnese durchgeführte Untersuchung auf Cholera-toxin mittels der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) ergab keinen Nachweis der vollständigen Toxingene.

Das Isolat wurde am 18. April dem Schweizerischen Serum- und Impfinstitut in Bern zum Vergleich mit dem Impfstamm CVD103-HgR zugesandt. Bei diesem Stamm handelt es sich um einen gentechnisch veränderten Organismus, bei dem das Gen für die biologisch aktive Untereinheit A des Cholera-toxins deletiert ist; außerdem enthält er zur Identifizierung ein Gen, das für die Resistenz gegen Quecksilber kodiert. Der Stamm ist von *V. cholerae* O1 Nr. 569B, Serovar Inaba, einem Stamm des klassischen Biovars, abgeleitet. Untersuchungen in den USA haben gezeigt, daß der Impfstamm CVD103-HgR von 21 % der Probanden bis zu 7 Tagen nach oraler Impfung mit dem Stuhl ausgeschieden wird, mit einem Maximum um den dritten Tag.¹

Die Untersuchungen am Schweizerischen Serum- und Impfinstitut, Bern, ergaben in phänotypischer und genotypischer Hinsicht eine völlige Identität des Hamburger Isolats mit dem Impfstamm. In die Patienteninformationen wird deshalb seitens des Herstellers der Hinweis aufgenommen: »Ungefähr ein Fünftel der Impflinge scheiden den Impfkern bis zu 8 Tagen im Stuhl aus.«

MRSA mit nur noch intermediärer Glykopeptidempfindlichkeit in Japan und in den USA

Möglichkeit des Auftretens auch in Deutschland

Für die Behandlung von Infektionen mit mehrfach- und gegen Methicillin resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA), die in Deutschland einen Anteil um 8 % erreicht haben, gelten Glykopeptidantibiotika als Mittel der Wahl. Während bei Enterokokken seit 1987 eine übertragbare Resistenz gegen Glykopeptide bekannt ist, galten Staphylokokken – von bestimmten *S.-haemolyticus*-Stämmen einmal abgesehen – nach wie vor als empfindlich (Minimale Hemmkonzentration – MHK – bisher im Bereich von 0,5 mg/l).

Im Mai dieses Jahres erreichte erstmals die Nachricht über Auftreten und Verbreitung eines MRSA mit intermediärer Vancomycin-Empfindlichkeit (MHK 8 mg/l) im Klinikum der Juntendo-Universität in Tokio erhebliche Aufmerksamkeit.¹ Ein direktes Versagen der Behandlung mit Vancomycin war aufgrund der klinischen Gegebenheiten

Schlußfolgerungen:

- Bei Veranlassung einer Stuhlkultur auf Cholera-Vibrien sollte dem Labor ggf. ein Hinweis zur Impfanamnese gegeben werden.
- Bei Impfung mit dem Lebendimpfstoff Orochol® (Stamm CVD103-HgR) muß der Impfling darauf hingewiesen werden, daß er den Impfstamm bis zu 8 Tagen mit dem Stuhl ausscheiden kann. Es besteht aber nach bisher vorliegenden Ergebnissen nur eine minimale Gefahr der Verbreitung in der Wohngemeinschaft.¹
- In diagnostischen Laboratorien Tätige sollten wissen, daß CVD103-HgR, ein klassischer Biovar von *V. cholerae* O1, in der Voges-Proskauer-Reaktion atypisch positiv reagiert und daß hierdurch – wie im vorliegenden Fall geschehen – die Fehldiagnose Biovar E101 entstehen kann.
- Isolate von *V. cholerae* O1 und O139 sollten auf ihre Fähigkeit zur Bildung von Cholera-toxin geprüft werden. Hierzu steht das Nationale Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger am Hygiene Institut Hamburg zur Verfügung.

1. Cryz SJ, Kaper J, Tacket C, Nataro J, Levine MM: *Vibrio cholerae* CVD103-HgR live oral attenuated vaccine: Construction, safety, immunogenicity, excretion and non-target effects. *Dev Biol Stand*, pp. 237–244. Karger, Basel 1995

Wir danken den an der Erarbeitung dieses Berichtes beteiligten Ärzten: Herrn Prof. Dr. med. J. Bockemühl, Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger, Bereich Hygiene Institut Hamburg (Federführung); Dr. med. B.-F. Schepers, See-Berufsgenossenschaft, Hamburg; Prof. Dr. H. Ebert, Hafen- und Flughafenärztlicher Dienst, Hamburg; Dr. med. G. Fell, Amt für Gesundheit, Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Hamburg; Dr. med. K.-J. Volkmer, Zentrum für Reisemedizin, Düsseldorf; Dr. med. B. Zieger, Institut für Tropen- und Reisemedizin Dresden, Klinikum Dresden-Friedrichstadt; Dr. E. Fürer, Schweizerisches Serum- und Impfinstitut, Bern.

nicht belegbar. In einem Fall handelte es sich um eine Pneumonie, die mit Ampicillin-Sulbactam und Arbekacin

(Aminoglykosid) erfolgreich behandelt wurde. Der zweite Fall betraf einen Sternumabszess (nach Thoraxchirurgie), der zunächst chirurgisch saniert wurde.

Dieser Stamm aus Japan besitzt keine von den Enterokokken her bekannte übertragbare Glykopeptidresistenz. Der Resistenzmechanismus besteht offenbar in einer erhöhten Synthese von Zellwandpräkursoren als Target für Glykopeptide (Trapping-Effekt). – Im September 1997 wurde die Isolierung eines vergleichbaren Stammes in einer onkologischen Klinik in Michigan aus einer Blutkultur bekannt. Nach Angaben der CDC in Atlanta war die Behandlung mit Vancomycin dort erfolglos.²

Bisher sind *S.-aureus*-Stämme mit erhöhten MHK für Glykopeptide dem Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken am RKI noch nicht bekannt. Im NRZ wird bei allen eingesendeten Stämmen die Resistenzbestimmung mittels MHK durchgeführt. Für die Labordiagnostik ist es wichtig, die von den CDC (Dr. Fred Tenover) mitgeteilte Erfahrung zu berücksichtigen, daß *S. aureus* mit intermediärer Vancomycin-Empfindlichkeit bei der Anwendung des Agardiffusionstests unerkant bleibt. Die DIN-Norm 58940 empfiehlt allerdings auch nicht den Agardiffusionstest für Glykopeptide. Laboratorien, die in Anlehnung an die NCCLS-Norm auch in Deutschland den **Agardiffusionstest** für Glykopeptide verwenden, sollten für das rechtzeitige Erkennen von Stämmen mit intermediärer Glykopeptidempfindlichkeit zusätzlich einen **Grenzkonzentrationstest** einsetzen.

Grenzkonzentrationstest zum Erkennen einer intermediären Glykopeptidempfindlichkeit

Aus der Bouillonkultur für das Inokulum des Agardiffusionstests werden ~ 10 µl oder eine Impföse mit einem Durchmesser von 3 mm (dies entspricht ~ 10⁶-10⁷ cfu) in 1 ml Isosensitest-Bouillon oder Mueller-Hinton-Bouillon gegeben, die 4 mg/l Vancomycin enthält. Nach Bebrütung bei 37° C für 18-24 h erfolgt die erste Ablesung, die zweite Ablesung wird nach 48 h Bebrütung vorgenommen. Alternativ kann auch ein Plattentest eingesetzt werden: 10 µl aus einer Bouillonkultur mit optischer Dichte OD 540 nm = 0,15 (= McFarland-Standard 0,5) werden auf Brain-Heart-Infusion-Agar gegeben, der 4 mg/l Vancomycin enthält. Die erste Ablesung erfolgt nach 24 h Bebrütung bei 37° C, die zweite Ablesung nach 48 h. Konfluentes Wachstum im Bereich des Inokulations-Spots zeigt das Vorliegen eines Vancomycin-unempfindlichen *S. aureus* an; bei Wachstum von 1-30 Einzelkolonien ist von einer heterogenen Ausprägung der Resistenzeigenschaften auszugehen.

Stämme mit Wachstum bei Grenzkonzentrationstests oder mit einem MHK-Wert von ≥ 4 mg/l für Vancomycin sollten an das Referenzzentrum für Staphylokokken am RKI zur Überprüfung eingesandt werden.

Fallbericht: >Kissing disease< einmal anders

Eine 63jährige Frau wurde, nachdem über etwa drei Wochen Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit und subfebrile Temperaturen beobachtet worden waren, mit dem typischen klinischen Bild einer infektiösen Mononukleose (Pfeiffersches Drüsenfieber) in eine Infektionsklinik aufgenommen. Sie bot, wie sonst die jugendlichen Patienten mit einer Primoinfektion durch das Epstein-Barr-Virus (EBV), den typischen Rachenbefund, zervikale und nuchale Lymphknotenschwellungen sowie eine Hepato- und Splenomegalie. Es bestand eine begleitende Hepatitis mononucleosa. Hämatologisch fand sich im Differentialblutbild eine deutliche Lymphomonozytose (76-82 %).

Serologisch waren heterophile Antikörper (IM-Absorptionstest) sowie im EIA IgM-Antikörper gegen das EBV-Early-Antigen und gegen das EBV-VCA-Antigen nachzuweisen. Diese Befunde sprechen für eine EBV-Primoinfektion, eine serologische Verlaufskontrolle unterblieb. Nach 6 Tagen erfolgte die Entlassung in die ambulante

Es ist darauf hinzuweisen, daß für bestimmte epidemische MRSA (z. B. für den ursprünglich von der Iberischen Halbinsel stammenden, in Deutschland als »norddeutscher Epidemiestamm« bekannten Stamm) inzwischen eine weltweite Verbreitung nachgewiesen wurde. *S.-aureus*-Stämme mit einer Glykopeptidempfindlichkeit im Intermediärbereich oder mit einer Glykopeptidresistenz könnten künftig auch in Deutschland auftreten. Sowohl eine Selektion von MRSA mit vergleichbaren Resistenzmechanismen als auch eine Einschleppung derartiger Stämme wären möglich. Daher muß dem rechtzeitigen Erkennen von MRSA-Stämmen und unter ihnen solcher mit erweiterter Antibiotikaresistenz eine erhöhte Aufmerksamkeit gelten.

Für die betroffene Pflegeeinheit sind Maßnahmen zu realisieren, wie sie z. B. vom Hospital Infection Control Practices Advisory Committee der USA empfohlen wurden.^{3,4} – Im Falle des Auftretens von MRSA (und anderen multiresistenten Erregern) in einer Gesundheitseinrichtung hat sich ein Katalog antiepidemischer Maßnahmen bereits einige Jahre bewährt.^{5,6}

1. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T et al: Methicillin-resistant *S. aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrobial Chemother* 1997; 40: 135-137
2. Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin – United States, 1997. *MMWR* 1997; 46: 813-815
3. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICAP), CDC (USA): »Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance«, kommentiert in: *Der Mikrobiologe* 1996; 6: 134-136
4. HICPAC CDC: Interim guidelines for prevention and control of *S. aureus* infection associated with reduced susceptibility to vancomycin. *MMWR* 1997; 46: 626-635
5. Heuck D, Witte W: Maßnahmen zur Verhütung von MRSA-Übertragungen: eine Empfehlung aus epidemiologischer Sicht. *Chemother J* 1994; 2: 61-66
6. Witte W, Klare I, Fock R: Chemotherapeutikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern und infektiöser Hospitalismus. *InfFo* 1996; II: 1-13

Quelle: Bericht des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken am Robert Koch-Institut (Bereich Wernigerode)

Nachkontrolle. Die Patientin war immerhin 4 Wochen krank, glücklicherweise blieben bei der Frau mit einem schon länger bestehenden Herzmuskelschaden, absoluter Tachyarrhythmie und einem Herzschrittmacher Komplikationen aus.

Die Patientin hatte die Angewohnheit, die Essensreste ihrer Enkel mit gleichem Besteck aufzuessen und auch die restlichen Getränke auszutrinken – ein typischer Übertragungsweg.

Mononucleosis infectiosa ist in Mitteleuropa jenseits des 30. Lebensjahres eine seltene Erkrankung, denn bei 85 bis 90 % der Erwachsenen hat eine abgelaufene EBV-Infektion eine dauerhafte Immunität hinterlassen. In weniger entwickelten Ländern findet schon im Kleinkindesalter eine fast vollständige Durchseuchung mit einem sehr hohen Anteil inapparent verlaufender Infektionen statt.

Für die Angaben zu diesem Erkrankungsfall danken wir Frau Dr. R. Sawatzki, Oberärztin der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin des Städtischen Krankenhauses Dresden-Neustadt.

Koordinatoren der Impfprogramme in der Europäischen Region der WHO tagten in Berlin

Vom 10.–12.11.1997 fand in Berlin eine Tagung der nationalen Koordinatoren der Impfprogramme aller Mitgliedstaaten der Europäischen Region der WHO statt. Ein Bericht zu wichtigen Ergebnissen folgt in einer der nächsten Ausgaben.