



# Epidemiologisches Bulletin

3. März 2000 / Nr. 9

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Neues zu Risiken der HIV-Übertragung

Studienergebnisse auf der 7. Retroviruskonferenz in San Francisco

*Ende Januar bis Anfang Februar fand in San Francisco die 7. Retroviruskonferenz statt. Die in jährlichen Abständen veranstalteten Retroviruskonferenzen zählen zu den bedeutendsten internationalen AIDS-Konferenzen. Ein ausführlicher Konferenzbericht wird in der Mai-Ausgabe der Zeitschrift Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz erscheinen. Vorab wird hier kurz auf drei präventionsrelevante Themen eingegangen, die in der insgesamt knappen deutschen Medienberichterstattung über die Konferenz z. T. sehr vereinfacht und nicht immer korrekt aufgegriffen wurden.*

**Zum Risiko des Oralverkehrs:** Eine Studie aus San Francisco, in der versucht wurde, den Anteil des oralen Übertragungsweges bei frisch infizierten homosexuellen Männern zu bestimmen, war schon Gegenstand einiger Berichte in den Medien. 122 Männer mit einer frischen HIV-Infektion konnten in die Auswertung einbezogen werden. Nach der ersten Analyse des angegebenen Risikoverhaltens schien Oralverkehr zunächst bei 20 Personen (16,4 %) für die HIV-Übertragung verantwortlich zu sein. Nach nochmaliger intensiverer Befragung erwiesen sich die Angaben bei 12 der 20 als unvollständig, d. h. bei diesen zwölf Personen konnte eine Infektion durch aktiven oder passiven Analverkehr nicht ausgeschlossen werden. Die übrigen acht Personen hatten sich aber sehr wahrscheinlich bei oralem Verkehr (>Blasen<) infiziert. Als Zusatzinformation wurde nachträglich bekannt, dass in mindestens sechs dieser Fälle eine Ejakulation in den Mund erfolgte und bei vier der Männer Aphten oder Zahnfleischentzündungen vorlagen, so dass hier zusätzliche Risikofaktoren zu berücksichtigen sind. Die seit Jahren in Deutschland vertretene Risikoeinschätzung für Oralverkehr (niedriges, aber nicht auszuschließendes Übertragungsrisiko) muss auf Grund dieses Berichtes also nicht revidiert werden (Dillon et al., Abstract 473).

**Zum Übertragungsrisiko bei niedriger Viruslast im Plasma:** Eine Konkretisierung und Richtigestellung erfordern auch Medienberichte über eine weitere Studie. In dieser wurde ein Ausbleiben sexueller Übertragungen bei niedriger Plasma-Viruslast postuliert. Es handelte sich um eine Studie, in der 415 Paare, bei denen einer der Partner HIV-infiziert war (HIV-diskordante Paare) in Uganda über einen Zeitraum von 30 Monaten beobachtet wurden (Quinn et al., Abstract 193). Innerhalb dieser 30 Monate infizierten sich 90 Partner (21,7 %), wobei das Risiko, sich zu infizieren, für Männer gleich hoch war wie für Frauen. Ein vergleichbares Infektionsrisiko für Männer und Frauen wurde auch in einer Studie in Sambia mit 500 diskordanten Paaren festgestellt, in der im Beobachtungszeitraum 115 Übertragungen registriert werden mussten (Fideli et al., Abstract 194). Besonders hoch war das Übertragungsrisiko in der ugandischen Studie in der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen und bei unbeschnittenen im Vergleich zu beschnittenen Männern. Die durchschnittliche Plasma-Viruslast bei Überträgern war deutlich höher als bei Nicht-Überträgern. Keine Übertragungen wurden registriert, wenn der infizierte Partner eine Viruslast von weniger als 1.500 Kopien/ml aufwies. Es handelte sich allerdings um ein Kollektiv, das ausnahmslos nicht antiretroviral behandelt wurde. Das bedeutet, dass die niedrige Plasma-Viruslast durch die gute immunologische Kontrolle über das HI-Virus

Diese Woche

9/2000

### HIV-Infektionen:

Studienergebnisse zu HIV-Übertragungsrisiken

### MRSA:

Vorkommen und aktuelle Bedeutung in Deutschland

### Enteroviren:

Ergebnisse eines Ringversuches

### Staphylokokken:

Internationaler Vergleich der Typisierung mittels PCR

### ARE/Influenza:

Aktuelle Situation

### Ankündigungen:

- ▶ Fortbildungsveranstaltung für den ÖGD
- ▶ Leipziger Infektionsmedizinisches Fallseminar



zu erklären ist. Wie wirksam eine Reduktion der Plasma-Viruslast durch antiretrovirale Medikamente das sexuelle Übertragungsrisiko vermindert, lässt sich aus dieser Studie nicht ableiten.

Für die Bewertung des Risikos einer HIV-Übertragung auf sexuellem Wege bei niedrigerer Plasma-Viruskonzentration muss das Wirken weiterer Faktoren berücksichtigt werden:

► Zum einen kann es zu einer von der Plasma-Viruskonzentration abgekoppelten lokalen Virusproduktion im Genitaltrakt kommen, insbesondere, wenn dort Entzündungen oder Infektionen vorliegen. Diese lokalen Faktoren können auch bei antiretroviral behandelten Patienten zu einer Zunahme der lokalen Virusreplikation führen (Barroso et al., Abstract 469; Cu-Uvin et al., Abstract 678). In diesem Zusammenhang bereitet die Beobachtung Sorge, dass in verschiedenen US-amerikanischen und mittlerweile auch europäischen Großstädten in jüngster Zeit eine Zunahme sexuell übertragbarer Krankheiten bei homosexuell aktiven Männern zu verzeichnen ist. Bei Frauen schwankt die genitale Viruskonzentration zusätzlich auch im Verlauf des Menstruationszyklus mit der höchsten Konzentration kurz vor und während der Monatsblutung.

► Zum anderen ist zu bedenken, dass bei antiretroviral behandelten Patienten nicht alle der Medikamente in den Genitalflüssigkeiten dieselben therapeutisch wirksamen Konzentrationen erreichen wie im Plasma und dass es daher im genitalen Viruskompartment bei zu niedrigen Medikamentenspiegeln zu einer Resistenzbildung kommen kann, die sich zunächst in Blutuntersuchungen nicht widerspiegelt. Schließlich ist auch noch zu berücksichtigen, dass es bei inkonsequenter Einnahme der Medikamente zu einer phasenhaften Virusreplikation sowohl im Plasma als auch im genitalen Viruskompartment kommen kann.

**Zu HIV-Superinfektionen:** Ein weiterer präventionsrelevanter Aspekt, zu dem auf der Konferenz Beiträge präsentiert wurden, ist die Frage, ob und wenn ja, unter welchen Bedingungen und mit welchen Konsequenzen es bei

bereits bestehender HIV-Infektion zu Superinfektionen mit weiteren, möglicherweise pathogeneren Virusvarianten kommen kann. Die Frage, ob Infektionen mit mehreren Virusvarianten möglich sind, muss eindeutig mit »ja« beantwortet werden. Vor allem in Regionen, in denen mehrere HIV-Subtypen zirkulieren, kommt es nicht selten zu Infektionen mit unterschiedlichen Subtypen und Rekombinationen der unterschiedlichen Subtypen, aus denen rekombinante Subtypmischungen hervorgehen. Offen ist die Frage, ob solche Mehrfachinfektionen nur in bestimmten Zeitfenstern erfolgen können – also zum Beispiel kurz nach der Erstinfektion, solange noch keine HIV-spezifische Immunantwort aufgebaut ist, oder in späteren Phasen einer Infektion, wenn die immunologische Kontrolle über HIV verlorengeht – oder ob Superinfektionen zu jedem Zeitpunkt während des Infektionsverlaufes möglich sind.

Eine kanadische Gruppe hatte einen Fallbericht für die *Late-breaker*-Sitzung eingereicht, der angeblich einen eindeutigen Fall einer Superinfektion mit einem medikamentenresistenten Virus eines ebenfalls infizierten Partners und einem beschleunigenden Einfluss dieser Superinfektion auf den Krankheitsverlauf dokumentieren sollte. Nach der Präsentation dieses Fallberichtes blieb aber eine Reihe von Fragen offen, so dass die im Abstract aufgestellten Behauptungen noch nicht als bewiesen angesehen werden können (Angel et al., Abstract LB2).

Als Konsequenz aus den hier referierten Beiträgen lässt sich ableiten, dass auch bei erfolgreich durchgeführter antiretroviraler Therapie kein Anlass besteht, auf Schutzmassnahmen, wie vor allem die Verwendung von Kondomen, zu verzichten. Vorsichtshalber sollte zur Verwendung von Kondomen auch innerhalb serokonkordanter Partnerschaften zwischen Infizierten geraten werden.

Die Abstracts und Informationen zu einer Reihe begleitender Symposien sind über die Konferenz-Homepage im Internet zugänglich. Im Laufe des März sollen auch die ausführlicheren Posterpräsentationen verfügbar werden. Die Adresse lautet: <http://www.retroconference.org>.

## Zunahme des Auftretens von MRSA in deutschen Krankenhäusern

*In der Ausgabe 8/2000 des Epid. Bull. erschien der Ratgeber »Staphylokokken-Erkrankungen«, an dessen Erarbeitung das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken am RKI (Bereich Wernigerode) einen wesentlichen Anteil hatte. Ergänzend berichtet das NRZ noch einmal zur Zunahme der MRSA und zur aktuellen Bedeutung dieser Erreger.*

Über den Trend der Resistenzentwicklung bei bakteriellen Infektionserregern in Deutschland und angrenzenden Ländern geben die in mehrjährigen Abständen durchgeführten überregionalen Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) Auskunft, die in Deutschland auf Daten aus 20 kooperierenden Zentren beruhen. In der im November 1998 durchgeführten und jetzt ausgeweiteten Studie<sup>1</sup> wird ein Anstieg der Prävalenz von MRSA auf 15,2% der im Studienzeitraum untersuchten Stämme festgestellt. Gegenüber 1990 (1,7%) und 1995 (8,7% bzw. 12,9%) ist das ein deutlicher Anstieg.

Für die Verbreitung von MRSA in Krankenhäusern sind besonders zwei Faktoren von besonderer Bedeutung: die Bedingungen der Hygiene – ganz besonders die praktizierte Händehygiene – und der Selektionsdruck durch die antibakteriellen Chemotherapeutika.

Die vom Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken nach wie vor registrierte überregionale Verbreitung von ganz bestimmten MRSA-Epidemiestämmen<sup>2</sup> ist ein Hinweis darauf, dass das Prinzip der Information der Ziel Einrichtung bei Verlegung von Patienten, die mit MRSA infiziert oder besiedelt sind, noch nicht ausreichend berücksichtigt wird (s. a. *Epid. Bull.* 50/98: 358–359).

Von Patienten in Risikobereichen abgesehen, bei denen z. T. regelmäßige Screeninguntersuchungen erfolgen, werden unauffällige Infektionen sowie die mikrobielle Besiedlung von z. B. *Ulcus cruris*, *Dekubitus* sowie *Oropharynx* im allgemeinen nicht mikrobiologisch untersucht.

Es gibt deshalb immer eine Grauzone des Vorhandenseins von MRSA, das erst bei mikrobiologisch abgeklärten Infektionen erkannt wird. Dessen sollte man sich in der täglichen Hygienepaxis besonders in Intensiv- und Verbrennungstationen sowie beim Verbandswechsel und anderen Maßnahmen stets bewusst sein.

Im Vergleich zu Angaben aus anderen Ländern sind Reservoirs von MRSA außerhalb der Krankenhäuser in Deutschland eher unbedeutend. So zeigte eine vom RKI durchgeführte Studie in bisher 30 deutschen Alten- und Pflegeheimen nur bei rund 2 % der Bewohner eine Besiedlung mit MRSA.

Der Selektionsdruck auf die Staphylokokken hat infolge des gestiegenen Einsatzes von  $\beta$ -Laktamantibiotika in Deutschland zugenommen: Im Zeitraum von 1986–1997 betrug die Zunahme des Verbrauches in deutschen Kliniken gemessen in Zählereinheiten für Breitspektrumpenicilline 28 %, Cephalosporine 71 %, für Carbapeneme 37,6 %. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass Ende 1999 für mehrere Cephalosporine der 3. Gruppe (z. B. Cefotaxim, Ceftriaxon) die Patente ausgelaufen und entsprechende Präparate künftig als Generika und damit erheblich billiger verfügbar sind. Vor einer einseitigen Anwendung muss vor allem im Hinblick auf MRSA, aber auch auf die weitere Verbreitung von Breitspektrum- $\beta$ -Laktamasen bei Enterobacteriaceae gewarnt werden. Der Verbrauch von Fluorchinolonen nahm um 156 % zu; 94 % der in Deutschland verbreiteten MRSA sind auch resistent gegen Fluorchinolone (Ko-Selektion!). Der Zusammenhang zwischen der Menge eingesetzter Cephalosporine der 3. Gruppe und der Häufigkeit des Auftretens von MRSA bezogen auf ein Krankenhaus ist nicht immer nachweisbar.<sup>3</sup> Bezogen auf betroffene Patienten kann die vorherige Behandlung mit Antibiotika aber ein Risikofaktor für Besiedlung bzw. Infektionen mit MRSA sein.<sup>4</sup>

Aufschlussreich in Beziehung zu den Ergebnissen der PEG-Studie sind die ersten Daten der EU-Initiative EARSS (*European Antibiotic Resistance Surveillance Systeme*) zur Häufigkeit von MRSA bei *S. aureus* aus Blutkulturen aus dem Jahr 1998 (Niederlande 0 %, Dänemark 0 %, Schweden 1 %, Deutschland 4 %, Luxemburg 5 %, Italien 36 %, Griechenland 53 %, Portugal 57 %). Die hier sichtbaren Unterschiede beruhen ganz offensichtlich auf unterschiedlichen lokalen Verhältnissen in den Krankenhäusern einzelner

Länder, nicht auf der Verbreitung unterschiedlicher MRSA-Epidemiestämme.

Die vergleichsweise sehr hohen Häufigkeiten von MRSA in west- und südeuropäischen Ländern führen auch zu der Frage, ob das Problem >MRSA< in Nord- und Mitteleuropa nicht hochgespielt sein könnte. Man könne, so wird argumentiert, doch eigentlich damit leben, da für einzelne Antibiotika noch Empfindlichkeit besteht. Dazu ist festzustellen, dass MRSA-Infektionen die Patienten und das Krankenhaus spürbar belasten: MRSA-Infektionen führen zu einer Verlängerung der Krankenhausaufenthaltsdauer (29 Tage gegenüber 11 Tagen in der Kontrollgruppe) und zu einem deutlich höheren Aufwand für medikamentöse Behandlung (neuere Analyse an stratifizierten Patientengruppen)<sup>5</sup>. Es besteht immer die Gefahr, dass auftretende MRSA-Epidemiestämme mit der Zeit weitere Resistenzdeterminanten erwerben; bei einseitigem Gebrauch kann es eine schnelle Resistenzentwicklung auch gegen neu eingeführte Präparate geben (Beispiel: einseitiger Streptogramin-Einsatz in einem algerischen Krankenhaus<sup>6</sup>) oder die Koselektion der Mehrfachresistenz durch Präparate verschiedener Substanzgruppen kann zur Herausbildung mehrfach resistenter Stämme führen. Die gegenwärtige leichte Entspannung der Resistenzsituation durch einen Wandel der MRSA-Population zugunsten von Epidemiestämmen mit schmalere Mehrfachresistenzphänotyp<sup>2</sup> sowie die baldige Verfügbarkeit von Neuzulassungen antibakterieller Chemotherapeutika mit Wirksamkeit gegen MRSA (Quinupristin/Dalfopristin, Linezolid) sollte nicht zur Sorglosigkeit führen.

1. Kresken M, Hafner D: Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Mitteleuropa. [www.p-e-g.de](http://www.p-e-g.de)
2. Bräulke C, Heuck D, Witte W: Ergebnisse der Tätigkeit des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken im Jahr 1998. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 1999; 42: 499–506
3. Gaynes R, Monnet D: The contribution of antibiotic use on the frequency of antibiotic resistance in hospitals. In: *Antibiotic resistance: origins, evolution, selection and spread*. Wiley & Sons, 1997, p. 47–60
4. Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP: Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am Intern Med* 1982; 97: 309–317
5. Blunt MD, et al.: The implication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the general intensive care unit. *Lancet* ii, 1998: 1197
6. Liassine N, et al.: Multiplicity of the genes and plasmids conferring resistance to pristinamycin in staphylococci selected in an Algerian hospital. *Zbl Bakt* 1997; 286: 389–399

## Anzucht und Typisierung von Enteroviren

Erster Ringversuch in Deutschland

Die von der WHO angestrebte Zertifizierung der Poliofreiheit in den einzelnen Mitgliedsländern – als Voraussetzung für die weltweite Eradikation der Poliomyelitis – wird zunächst auf regionaler Ebene organisiert. In der europäischen Region muss jeder der 51 Mitgliedsstaaten durch ein geeignetes Surveillance-System nachweisen, dass die Zirkulation der Poliovildviren unterbrochen ist. Dabei gilt die Überwachung aller akut auftretenden schlaffen Lähmungen bei Kindern unter 15 Jahren (AFP-Surveillance) als >Goldstandard<. Als ein durch Erfahrung gesicherter Indikator für

ein funktionierendes AFP-Meldesystem gilt, dass mindestens eine Erkrankung an akuter schlaffer Lähmung auf 100.000 Kinder gemeldet und in einem von der WHO akkreditierten Labor untersucht wird (dieses Meldesystem muss allerdings in Deutschland noch weiter entwickelt und stabilisiert werden, s. a. *Epid. Bull.* 40/99: 297–298). Neben der AFP-Surveillance besteht auch die Möglichkeit, ergänzend oder ausschließlich alternative Methoden zum Nachweis der Unterbrechung der Zirkulation von Poliomyelitisviren einzusetzen (Enterovirus-Surveillance, Surveillance

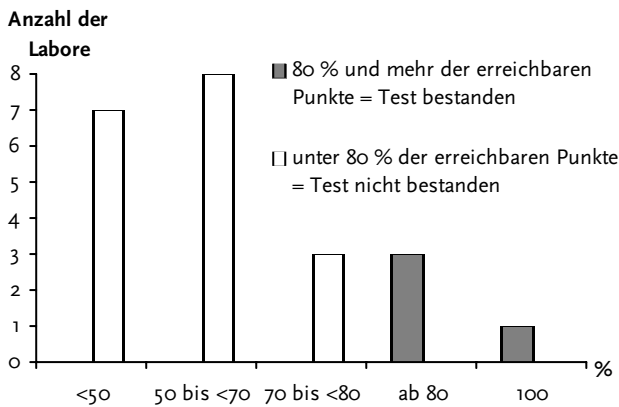


Abb. 1 Ergebnisse im Ringversuch ›Enterovirus-Diagnostik‹ des NRZ PE am RKI, 1999 (22 teilnehmende Laboratorien)

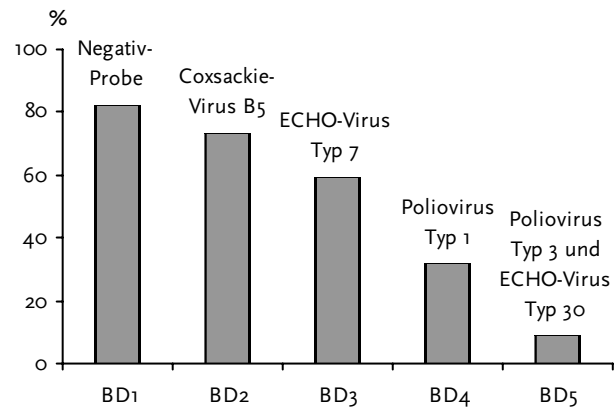


Abb. 2 Ringversuch ›Enterovirus-Diagnostik‹ des NRZ PE am RKI, 1999 (22 Laboratorien): Anteile richtiger Ergebnisse bezogen auf die Proben

aseptischer Meningitiden, Umweltmonitoring). Um die Ergebnisse solcher Untersuchungen bei der WHO einreichen zu können, müssen sie in Laboratorien durchgeführt werden, deren Arbeit durch Teilnahme an Ringversuchen qualitätsgeprüft ist. Derartige Ringversuche zum Nachweis von Enteroviren durch Virusanzucht und Typisierung wurden bis jetzt in Deutschland nicht durchgeführt. Mit dem existierenden Meldesystem positiver Virusbefunde (initiiert durch DVV und RKI) war zwar ein formelles Netzwerk von Laboratorien geschaffen worden, die Ergebnisse der Enterovirus-Diagnostik waren jedoch bisher nicht qualitätsgeprüft.

Um einen Überblick über den derzeitigen Stand der Enterovirus-Diagnostik in Deutschland zu erhalten, wurde im IV. Quartal 1999 vom Nationalen Referenzzentrum für Poliomyelitis und Enteroviren (NRZ PE) am Robert Koch-Institut ein erster bundesweiter Ringversuch organisiert und durchgeführt. (Das NRZ PE ist seit 1997 als Nationales Poliomyelitislabor durch die WHO akkreditiert und seit 1999 als Regionales Referenzlabor für Europa benannt.) In diesem ersten Ringversuch sollten aus fünf Stuhlproben evtl. enthaltene Enteroviren auf Zellkultur angezüchtet und typisiert werden. Die Teilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis. Es wurden 28 Einrichtungen (27 in Deutschland, eine in der Schweiz) angeschrieben, von denen sich 23 zur Teilnahme bereit erklärten. Die Teilnehmer hatten nach Erhalt der Proben sechs Wochen Zeit, ihre Ergebnisse mitzuteilen. Insgesamt wurden die Resultate von 22 Teilnehmern ausgewertet (ein Teilnehmer teilte die Ergebnisse verspätet mit). Die Zusammensetzung der Teilnehmer nach der Art der Einrichtung war die folgende: 11 Universitätsinstitute, 1 Forschungsinstitut, 6 Landesuntersuchungsämter, 4 Laboratorien niedergelassener Laborärzte.

In Anlehnung an die Kriterien der WHO wurde der Ringversuch bei Erreichen von mindestens 80% der maximalen Punktzahl als ›bestanden‹ gewertet. Nur ein Teilnehmer erreichte die maximale Punktzahl. Insgesamt vier Teilnehmer haben mit >80% abgeschnitten. 18 von 22 teilnehmenden Einrichtungen erfüllten die geforderte Norm nicht (Abb. 1). Der erzielte Mittelwert lag bei 57%. Als besonders schwierig erwiesen sich die Proben BD4 – Poliovirus Typ 1 in niedriger Konzentration – und BD5, die ein Gemisch aus Echovirus Typ 30 und Poliovirus Typ 3 in niedriger Konzentration enthielt (Abb. 2).

Die Ergebnisse wurden auch in Abhängigkeit von den zur Virusanzucht verwendeten Zellen und Methoden zur Typisierung ausgewertet. Im Ringversuch wurde eine breite Auswahl an Zelllinien eingesetzt (RD, Fl, CaCo, Vero, BGM, GMK, HeLa u. a.), es konnte jedoch keine eindeutige Korrelation zwischen verwendeten Zelllinien und erreichter Punktzahl ermittelt werden. Nach Empfehlungen der WHO sollten RD(Rhabdomyosarkom)- und L20B-Zellen (transgene Mauszellen, die den humanen Poliovirusrezeptor enthalten und somit poliospezifisch sind) zur Enterovirus-Diagnostik verwendet werden. Als Methode der Wahl zur Typisierung gilt nach wie vor der Neutralisationstest mit standardisierten Antisera (LBM-Pool oder WHO-Pool im RIVM Bilthoven). Der Ringversuch hat bestätigt, dass Labore, die nach WHO-Empfehlungen (Neutralisationstest) gearbeitet haben, im Durchschnitt bessere Ergebnisse erzielt haben. Immunfluoreszenz mit monoklonalen Antikörpern sowie PCR/Sequenzierung erwiesen sich als weniger geeignet zur Typisierung von Enteroviren.

#### Wesentliche Schlussfolgerungen und Hinweise:

- ▶ Der Ringversuch zeigt erhebliche Defizite in der Anzucht und Typisierung der Enteroviren, gibt jedoch zugleich wichtige Ansatzpunkte für notwendige Verbesserungen.
- ▶ Als Standardmethode zur Enterovirus-Typisierung gilt der Neutralisationstest mit standardisierten Antisera.
- ▶ Ein Anzuchtergebnis sollte erst nach drei Passagen auf Zellkultur als negativ herausgegeben werden.
- ▶ Um Doppelinfektionen nachzuweisen bzw. auszuschließen, muss das Virus auch in Gegenwart eines entsprechenden homologen Immuserums kultiviert werden.

Auf internationaler Ebene finden seit 1995 jährlich Ringversuche der WHO zur Anzucht/Typisierung statt. Im vergangenen Jahr wurden WHO-Ringversuche zur intratypischen Differenzierung der Polioviren (Unterscheidung zwischen Impf- und Wildviren) und ein europäischer Ringversuch zum Enterovirusnachweis mittels PCR durchgeführt.

Die Publikation einer ausführlicheren Darstellung der Ergebnisse des Ringversuches in der Zeitschrift *Laboratoriumsmedizin* wird vorbereitet.

**Ansprechpartnerin** zu speziellen Fragen der Enterovirus-Diagnostik ist im Robert Koch-Institut Frau Dr. S. Diedrich, P 21, Tel.: 030.4547-2378.

## Zur Typisierung von *Staphylococcus aureus* mittels PCR: Evaluierung von Methoden durch Vergleichsuntersuchungen in 12 europäischen Laboratorien

Die Typisierung von *S. aureus* ist ein wichtiges Verfahren zur Aufklärung von Infektketten und Erregerreservoirs sowie zum Verfolgen des Auftretens und der Verbreitung von epidemisch-virulenten Hospitalstämmen.

Die klassische phänotypische Typisierungsmethode ist die **Lysotypie**, die auch heute noch für einen ersten unmittelbaren Vergleich von *S.-aureus*-Isolaten eingesetzt wird. Mit der weiten Verbreitung von MRSA traten Grenzen dieser Methode im Hinblick auf die Stabilität der Reaktionsmuster bei Isolaten auf, die über einen längeren Zeitraum im gleichen epidemiologischen Zusammenhang isoliert wurden. Mit der Verfügbarkeit von »selten« schneidenden Restriktionsendonukleasen und der Pulsfeldgelelektrophorese zur Auftrennung vergleichsweise großer DNA-Fragmente ist die **Makrorestriktionsmuster-Analyse** die Standardmethode für die molekulare Typisierung von Staphylokokken geworden. Die erhaltenen Dokumentationen (Bilder der Gele) können gespeichert und infolge der guten Standardisierung und hohen Reproduzierbarkeit auch anhand der Datenbank über lange Zeiträume verglichen werden.<sup>1,2</sup> Der Nachteil der Methode ist ein erheblicher Zeitaufwand (5–6 Tage).

Seit Mitte der neunziger Jahre gab es Anstrengungen, genomische Polymorphismen mittels **Polymerase-Kettenreaktion** (PCR) zu analysieren und für die Typisierung zu nutzen. Grundlage ist dabei die Amplifikation von DNA-Bereichen, die von Sequenzen mit mehrfacher Lokalisierung auf dem Bakterienchromosom flankiert werden. Das zuerst in diesem Sinn angewandte Verfahren ist die Verwendung sog. Zufallsprimer (*arbitrarily primed* PCR – AP-PCR). Infolge der unumgänglichen niedrigen *annealing* Temperaturen ist die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse begrenzt. Dies wurde auch in einer ersten Vergleichsstudie mehrerer europäischer Laboratorien deutlich.<sup>3</sup> Die Verwendung von PCR-Primern, die anhand bekannter repetitiver

DNS-Sequenzen ausgewählt wurden, war mit der Erwartung einer besseren Reproduzierbarkeit verbunden.

Nun liegen die Ergebnisse einer europäischen Vergleichsstudie für diese rep-PCR mit 3 verschiedenen Primer-Paaren vor. An dieser Studie waren 6 Nationale Referenzzentren für Staphylokokken sowie 6 weitere Laboratorien mit Erfahrung auf diesem Gebiet beteiligt. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse innerhalb der mitwirkenden Laboratorien lag in Abhängigkeit von den untersuchten Stämmen und der jeweils angewandten Methode zwischen 73 und 96%. Die Übereinstimmung zwischen den einzelnen Laboratorien lag dabei zwischen 47 und 90% (auch in Abhängigkeit von den Bewertungskriterien). Die PCR-Verfahren erreichten allerdings nicht den Diskriminierungsgrad der SmaI-Makrorestriktionsmuster. Aufgrund der Ergebnisse dieser Vergleichsuntersuchung sind Verfahren der rep-PCR geeignet, sich einen schnellen Überblick über mögliche Zusammenhänge zwischen Isolaten zu verschaffen, die im gleichen Untersuchungsansatz bearbeitet wurden. Ebenso erlauben die Verfahren eine Zuordnung zu größeren Verwandtschaftsgruppen. Für die Diskriminierung von Stämmen aus zeitlich unterschiedlichen Untersuchungen über einen visuellen Vergleich der Bilddokumentationen oder Analyse mittels Datenbank sind die Ergebnisse gegenwärtig nicht ausreichend reproduzierbar.

Bericht des NRZ für Staphylokokken am RKI

1. Claus H, et al.: Zbl Bakt. 1998; 287: 105–116
2. Van Belkum A, et al.: J Clin Microbiol 1998; 36: 1653–1659
3. Van Belkum A, et al.: J Clin Microbiol 1995; 33: 1537–1543

## Akute respiratorische Erkrankungen/Influenza – aktuelle Situation

Die Influenza-Aktivität hat im gesamten Bundesgebiet deutlich weiter abgenommen und ein sporadisches Niveau erreicht. Praxiskontakte und Krankenhauseinweisungen wegen Influenza-typischer Erkrankungen gingen entsprechend zurück. Die AGI registrierte in der 8. Woche im Mittel 10,6% aller Praxiskontakte wegen ARE, 22,1% in pädiatrischen, 7,9% in allgemeinmedizinischen Praxen. Im Untersuchungsmaterial des NRZ sank der Anteil der positiven Influenzavirus-Nachweise (Kultur, IFT, PCR) unter 10%.

Neben den dominierenden Influenzavirus-Varianten – A/Moskau/10/99(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)- bzw. A/Sydney/5/97(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-like – wurde vereinzelt auch Influenzavirus A/H1N1 (5-mal, 6.-8. Wo.) und Influenzavirus B (2-mal, 4. u. 6. Wo.) isoliert, denen keine allgemeine Bedeutung zukommt. Sporadische Influenza-Erkrankungen sind weiter möglich. – Auch in allen Nachbarländern geht die Influenza-Aktivität weiter zurück.

**Quelle:** Mitteilungen des NRZ für Influenza am Niedersächsischen LGA, Hannover, und am Robert Koch-Institut, Berlin, sowie der AGI, Marburg.

### Fortbildungsveranstaltung für Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Öffentlichen Gesundheitsdienstes

Die diesjährige zentrale Fortbildungsveranstaltung für Mitarbeiter des Öffentlichen Gesundheitsdienstes findet vom **22. bis 24. März 2000** wieder im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), Martin-Lerche-Hörsaal, in Berlin-Marienfelde (Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin) statt.

Sie wird gemeinsam vom BgVV, dem Robert Koch-Institut (RKI), dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und dem Umweltbundesamt (UBA) ausgerichtet. Die Teilnahme an der Veranstaltung ist kostenlos.

**Auskünfte** erteilt die Pressestelle des Umweltbundesamtes, Tel.: 030.89 03–2226, –22 08, Fax: 030.89 03–27 98.

### Leipziger Infektionsmedizinisches Fallseminar

Veranstaltungsreihe mit Kurzvorträgen und interaktiven Falldiskussionen

**Nächste Termine:** 29. März 2000, 24. Mai 2000, 5. Juli 2000

**Ort:** Leipzig, Marriot Hotel, Am Hallischen Tor 1, 04109 Leipzig

#### Wissenschaftliche Leitung:

- ▶ Prof. Dr. med. B.R. Ruf, Städtisches Klinikum »St. Georg« Leipzig, 2. Medizinische Klinik
- ▶ Prof. Dr. med. A.C. Rodloff, Universität Leipzig, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie

**Auskunft/Anmeldung:** Städtisches Klinikum »St. Georg« Leipzig, Sekretariat 2. Klinik für Innere Medizin, Delitzscher Str. 141, 04129 Leipzig, Frau Förder, Tel.: 03 41.9 09–26 01, Fax: 03 41.9 09–26 30, E-Mail: Innere2@sanktgeorg.de