



Epidemiologisches Bulletin

4. Juli 2003 / Nr. 27

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Tuberkulose: Kontrolle der ambulanten Therapie in München

Tuberkulose ist eine lebensbedrohende Krankheit, die durch eine sachgerechte Chemotherapie heilbar ist. Das im Einzelfall angewendete Therapieschema sollte in Deutschland auf den Therapierichtlinien des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) beruhen. Behandlungserfolg und das Verhüten von Erregerresistenzen sind vom genauen Einhalten der Bedingungen des Therapieregimes abhängig. Daher erhält die Sicherheit, mit der das garantiert werden kann, eine zentrale Bedeutung. Unzuverlässigkeit und Fehler müssen im Interesse der Patienten und der Menschen in ihrem Umfeld wenn irgend möglich vermieden werden. Mechanismen der direkten Kontrolle, wie sie z. B. im Rahmen der Strategie DOTS (directly observed therapy treatment short course) in den Entwicklungsländern sinnvoll sind, können nicht pauschal auf europäische Verhältnisse übertragen werden. Dennoch ist es auch in Deutschland keinesfalls unwichtig, wie zuverlässig die notwendigen individuellen Festlegungen eingehalten werden und ob seitens der behandelnden Ärzte oder der Patienten die Therapie korrekt durchgeführt wird. Im Referat für Gesundheit und Umwelt (RGU) der Stadt München wurde diesem Themenfeld im Rahmen der laufenden Arbeit besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Die Ergebnisse, die dem Epidemiologischen Bulletin dankenswerterweise zum frühestmöglichen Zeitpunkt angeboten wurden, sind gut geeignet, verschiedene vorhandene Probleme auf diesem Gebiet sichtbar werden zu lassen:

Im Jahr 2002 war es ein Anliegen des Sachgebietes (SG) Tuberkulosefürsorge des RGU München, die Qualität der medikamentösen Therapie Tuberkulosekranker durch eine ambulante Therapieüberwachung zu verbessern. So sollte die tatsächliche Medikamentenverordnung und -einnahme dokumentiert und eine lückenlose Medikamenteneinnahme gefördert werden, um der Ausbreitung von Resistenzen vorzubeugen und Rückfälle zu verhindern. Dazu wurde eine 18-monatige Aktion durchgeführt, nachdem zuvor in einer Probephase Methoden und Inhalte einer Therapieüberwachung bewertet worden waren.

Methodik

Überwachungszeitraum und Patienten: Insgesamt 124 erkrankte Personen, die sich im Zeitraum vom 1.7.2001 bis 31.12.2002 in ambulanter Tuberkulosebehandlung befanden, wurden in die Überwachung einbezogen, sofern die ambulante Behandlung nach dem 1.7.2001 begann und die Therapie bis zum 31.12.2002 beendet wurde. Es handelte sich dabei um Patienten, die entweder nur ambulant behandelt oder nach einer Krankenhausentlassung ambulant weiterbehandelt wurden. (Zum Vergleich: Am 31.12.2002 benötigten 180 Personen eine Therapie wegen Tuberkulose.)

Inhalte der Überwachung: Die Kombination und Dosierung der eingenommenen bzw. ambulant verordneten Medikamente wurde im Hinblick auf die Empfehlungen der vorbehandelnden Klinik und die Therapierichtlinien des DZK überprüft. Auch die Länge der Behandlungsdauer, regelmäßige Einnahme und Verteilung der Medikamentendosis über den Tag wurde erfasst. Zudem wurde nach der Verträglichkeit und nach unerwünschten Begleiterscheinungen gefragt.

Diese Woche 27/2003

Tuberkulose:

Qualität der Behandlung –
Erfahrungsbericht aus dem
Gesundheitsamt München

Toxoplasmose:

Real time PCR
ergänzt Labordiagnostik

Meldepflichtige

Infektionskrankheiten:

- ▶ Monatsstatistik anonymer
Meldungen des Nachweises
ausgewählter Infektionen
April 2003
(Stand: 1. Juli 2003)
- ▶ Aktuelle Statistik
24. Woche
(Stand: 2. Juli 2003)

Keratoconjunctivitis epidemica:

Hinweis auf Häufung in Sachsen

SARS:

Hinweise zur aktuellen Situation



Methoden der Überwachung: Die Überwachung der Therapie erfolgte durch persönliche Kontakte im Rahmen von Hausbesuchen und von Patientenbesuchen im Gesundheitsreferat. Diese Kontakte wurden zu Beratungs- und Aufklärungsgesprächen genutzt und boten gleichzeitig Gelegenheit, die korrekte Medikamentenversorgung und -einnahme zu überprüfen. Mit Einwilligung der Betroffenen wurden Therapiepläne eingesehen und Medikamentenpackungen kontrolliert. Die persönlichen Kontakte wurden durch telefonische Patientenbefragungen und Gespräche mit den behandelnden Ärzten ergänzt. Die Durchführung und Dokumentation der Therapieüberwachung erfolgte durch Mitarbeiterinnen des RGU (Krankenschwestern im Außendienst und Ärztinnen). An Hand eines standardisierten Erhebungsbogens wurden Daten zur Person und zur Erkrankung sowie Angaben zu den verordneten Medikamenten (Wirksubstanzen, Kombination, Dosierung, Verteilung), zur Compliance und zu Interventionsstrategien (engmaschige Kontrollen, Aufklärungsgespräche vor Ort und im RGU, Kooperation mit den behandelnden Ärzten) erfasst.

Ergebnisse

Im Rahmen der Überwachung konnte mit 120 Patienten persönlicher Kontakt aufgenommen werden; 4 Patienten waren nur telefonisch zu erreichen (s. Tab. 1). Von den insgesamt 124 in die Überwachung einbezogenen Personen waren 62 deutscher Herkunft und 62 Zuwanderer; es handelte sich um 77 Männer, 42 Frauen und 5 Kinder.

189	Hausbesuche
127	Telefonkontakte mit Patienten und Angehörigen
108	Patientenbesuche im Gesundheitsreferat
66	Gespräche mit behandelnden Ärzten

Tab. 1: Kontakte der Mitarbeiter des SG Tuberkulosefürsorge mit 124 ambulant therapierten Tb-Kranken, München, Juli 2001 bis Dezember 2002.

104 Patienten (84 %) wurden wegen einer Tuberkulose der Atmungsorgane behandelt, bei 6 der Betroffenen (5 %) lag gleichzeitig eine extrapulmonale Tuberkulose vor, 20 Personen (16 %) wurden wegen einer isolierten extrapulmonalen Tuberkulose behandelt. In 7 Erkrankungsfällen (7 %) handelte es sich um eine reaktivierte Tuberkulose, die eine Wiederbehandlung nach abgeschlossener Vorbehandlung erforderte. Bei 67 an Lungentuberkulose Erkrankten (54 %) wurde der Erreger kulturell nachgewiesen.

Bei 91 Erkrankten (73 %) erfolgte die Diagnose und Einleitung der Therapie während eines stationären Aufenthalts in einer Klinik. Hierbei handelte es sich in erster Linie um Fachkliniken (65 Patienten), gefolgt von Fachabteilungen unterschiedlicher Disziplinen (Innere Medizin, Urologie, Orthopädie, HNO – 22 Patienten) und Kinderkliniken (4 Patienten). Der durchschnittliche Klinikaufenthalt betrug 2,4 Monate (1 Woche bis zu 6 Monaten). In 33 Fällen (27 %) waren Diagnostik und Behandlung von Beginn an ambulant durchgeführt worden. Die ambulante Tuberkulosebehandlung wurde zu zwei Dritteln von Pneumologen durchgeführt. Die Verteilung auf die verschiedenen Arztgruppen gibt Tabelle 2 wieder.

Ärzte in Klinikambulanzen	0,8 %
Pneumologen	64,5 %
Hausärzte	18,5 %
Fachärzte	5,7 %
Kinderärzte	4,0 %
Heimärzte in Gemeinschaftseinrichtungen	6,5 %

Tab. 2: Fachrichtungen der Ärzte, die die ambulante Therapie von Tb-Kranken in München von Juli 2001 bis Dezember 2002 betreut haben

Bei 21 Patienten (17 %) musste die Überwachung vor Ablauf der angestrebten Behandlungsdauer beendet werden. 15 (12 %) der Betroffenen waren zu diesem Zeitpunkt weniger als 6 Monate behandelt, so dass eine Beurteilung des Therapieverlaufs nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich war. Sie wurden daher in dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Die Gründe für das vorzeitige Überwachungs- bzw. Behandlungsabbruch waren: Wegzug/Verlegung (9), Behandlungsabbruch bei chronischer Alkoholkrankheit (3), Behandlungsabbruch wegen fehlender Krankheitseinsicht in Verbindung mit psychischer Erkrankung (2), „Untergetaucht“ (1). Weitere 6 Personen erreichten zwar nicht das angestrebte Behandlungsende, sie waren jedoch mindestens 6 Monate therapiert worden und wurden deshalb in die Auswertung einbezogen. Bei ihnen waren chronische Alkoholkrankheit (2), Wegzug (2), Schwangerschaft (1) und Tod (1) die Ursachen für das vorzeitige Überwachungs- bzw. Behandlungsabbruch. Von zunächst 124 in die Chemotherapieüberwachung einbezogenen Personen wurden 109 Behandlungsverläufe mit mindestens 6 Monaten Dauer ausgewertet.

Therapieüberwachung: Bei 78 Patienten (72 %) wurden keine Mängel im Therapieverlauf registriert, d. h. Kombination, Dosierung und zuverlässige Einnahme der Medikamente sowie die Behandlungsdauer waren vorschriftsmäßig. Die tatsächliche Behandlungsdauer von 9,7 Monaten aller bis zum regulären Therapieende überwachten Personen entsprach den Empfehlungen der Klinik (durchschnittl. 10-monatige Therapiedauer). In etwa 10 % der Fälle wurde jedoch, insbesondere bei Kindern und multimorbiden Patienten – in der Regel auf ärztlichen Rat – von der täglichen Einmalgabe der Tuberkulosemedikamente abgewichen (Gründe waren z. B. Unverträglichkeitserscheinungen, gleichzeitige medikamentöse Behandlung anderer Erkrankungen). Bei 31 Patienten (28 %) wies der Therapieverlauf Mängel auf, die die Compliance oder das Behandlungsregime betrafen. Bei 28 von ihnen waren gleichzeitig Compliance-Defizite und Behandlungsfehler zu beanstanden (26 %). Hauptursachen für die mangelnde Compliance waren in erster Linie eine fehlende Krankheitseinsicht bzw. ein fehlendes Krankheitsverständnis auf Grund von Sprachbarrieren, psychischen Auffälligkeiten und jugendlichem Alter, gefolgt von langjähriger Alkoholabhängigkeit (s. Tab. 3). Bezeichnend war in diesem Zusammenhang auch, dass 4 Patienten mit Compliance-Problemen bereits wegen Tuberkulose vorbehandelt waren.

Mangelhafte Compliance	28 Patienten
Ursachen: fehlende Krankheitseinsicht (s. Text)	15 Patienten
Alkoholabhängigkeit	13 Patienten

Tab. 3: Gründe für mangelnde Compliance bei 109 ambulant behandelten Tb-Kranken, München, Juli 2001 bis Dezember 2002.

Bei der Hälfte der 28 Patienten mit Compliance-Defiziten konnte durch eine engmaschige Überwachung in Verbindung mit Aufklärungsgesprächen und in Kooperation mit den behandelnden Ärzten eine Verbesserung der Medikamenteneinnahme erreicht werden. Dies zeigte sich an der Einhaltung der Arzttermine, dem plausiblen Medikamenten-

verbrauch und dem Erreichen einer Mindesttherapiedauer von 6 Monaten (s. Tab. 4).

Klinische und bakteriologische Befunde am Ende der Behandlung bestätigten den Therapieerfolg: Bei keinem der Betroffenen lag noch eine aktive Tuberkulose vor; sofern zu Beginn Erregerausscheidung bestanden hatte, waren die Kulturen jetzt negativ.

In 8 Fällen waren die Bestrebungen, eine Verbesserung der Compliance zu erreichen, nicht erfolgreich, d. h. die Therapie wurde vorzeitig abgebrochen bzw. vermutlich nicht fortgesetzt. Dies führte in 2 Fällen zur Exazerbation der Tuberkulose mit erneuter Bakterienausscheidung, in einem Fall war eine langsame Progredienz der Lungenveränderungen zu beobachten, bei 3 weiteren Patienten sind die z. T. ausgedehnten Restbefunde als instabil und latent aktiv einzuschätzen. Von 2 mit unbekanntem Aufenthalt verzogenen Patienten ist der weitere Krankheitsverlauf nicht bekannt. In 6 Fällen war der Erfolg der Bemühungen um eine bessere Kooperation zweifelhaft. Diese Patienten erreichten zwar das angestrebte Therapieende, es ist jedoch von einer unzuverlässigen Medikamenteneinnahme mit dem Risiko, einen Rückfall zu erleiden, auszugehen.

Abweichungen von den 2001 veröffentlichten Therapierichtlinien des DZK wurden im Beobachtungszeitraum häufig festgestellt. Weder die zwei-monatige Vierfachkombination in der Initialphase noch die Behandlungsdauer von insgesamt 6 Monaten haben sich bislang als generelles Therapieschema bei der unkomplizierten Tuberkulose durchgesetzt.

Unzulängliche Therapieregimes wurden bei 19 Patienten (17 %) registriert, darunter 17 Fälle auf Grund ärztlicher Verordnung (16 %). In einigen Fällen waren gleichzeitig Fehler in der Dosierung und der Kombination der Medikamente zu beanstanden. Am häufigsten (7 Fälle) waren „Abweichungen“ von der Standardtherapie in der Initialphase, wobei neben den Extremen mit 4-wöchiger INH-Monotherapie bzw. 6-monatiger Vierfachtherapie auch Zwei- und Dreifachkombinationen über unterschiedlich lange Zeiträume zur Anwendung kamen. Fünf Patienten erhielten am Behandlungsende eine Monotherapie über 4 Wochen bis zu 5 Monaten, 4 INH (Isoniacid) und einer RMP (Rifampicin).

Bei 3 Patienten wurde im Behandlungsverlauf die bereits über einen längeren Zeitraum durchgeführte Zweifachkombination wegen unbefriedigender Rückbildung der

Lungenveränderungen vorübergehend um zwei weitere Medikamente „aufgestockt“. In 2 Fällen war bei korrekter Medikamentenkombination eine zu niedrige Tagesdosis verordnet worden, die über 4 bzw. 7 Wochen beibehalten wurde. Dies führte bei einem Patienten zu einer vorübergehenden Progredienz der Lungentuberkulose. Weitere 2 Patienten hatten die Dosierung ihrer Medikamente wegen Unverträglichkeit eigenmächtig herabgesetzt.

Beim Vorliegen eindeutiger Dosierungsfehler (4 Fälle) waren nach Rücksprache mit den behandelnden Ärzten und Aufklärung der Patienten Korrekturen möglich. Auf das Kombinationsschema der Wirkstoffe und die Dauer der Behandlung konnte hingegen nur wenig Einfluss genommen werden. Die wenigsten Fehler traten bei der Verordnung von fixen Medikamentenkombinationen auf. Diese wurden in der ambulanten Therapie häufig verordnet.

Nicht selten wurden von Kliniken Einzelsubstanzen kombiniert verabreicht und in dieser Form gewichtsbezogen für die ambulante Weiterbehandlung empfohlen. Dies führte bei noch notwendiger Vierfachkombination zu Fehlern in der weiteren Verordnung. Zur Verunsicherung vor allem der älteren Patienten trug der Wechsel auf ein anderes, ihnen nicht bekanntes Präparat mit gleicher Wirksubstanz bei. Hier besteht die Gefahr, dass bei ungenügender Aufklärung durch den Arzt und vorhandenen Medikamentenvorräten zu viele Tabletten eingenommen, oder aus Unsicherheit ganz weggelassen werden. (Eine 83-jährige Patientin „hortete“ beispielsweise einen Vorrat unterschiedlicher Medikamente im Küchenschrank, die teilweise noch aus der 2 Jahre zurückliegenden Erstbehandlung ihrer Tuberkulose stammten.)

Zusammenfassung

Vom Sachgebiet Tuberkulosefürsorge des RGU München wurden nach einer 18-monatigen „Probephase“ die Therapieverläufe von 109 (von 124 ursprünglich behandelten) Patienten im Zeitraum vom 1.7.2001 bis zum 31.12.2002 hinsichtlich Compliance, wirksamer Therapieregimes und Dauer der Behandlung ausgewertet. Bei insgesamt 31 Patienten (28 %) ergaben sich Beanstandungen im Therapieverlauf, wobei 28 (26 %) durch Compliance-Defizite, häufig kombiniert mit Behandlungsfehlern, auffielen. Unzulängliche Therapieregimes fanden sich bei 19 Patienten (17 %), darunter in 17 Fällen auf Grund ärztlicher Verordnung (16 %). Bei der Hälfte der Patienten mit Compliance-Problemen führte die Intervention des SG Tuberkulosefürsorge zu einer Verbesserung der Therapiebereitschaft, so

	Compliance	Non-Compliance				Summe
	Planmäßiger Behandlungsabschluss, ohne Intervention des GA	Planmäßiger Behandlungsabschluss, nach Intervention des GA	Kein Behandlungsabschluss trotz Intervention des GA; keine Krankheitseinsicht (s. Text)	Kein Behandlungsabschluss, keine Intervention des GA möglich; keine Krankheitseinsicht wegen Wegzug/Verlegung bzw. „untergetaucht“ oder verstorben	Kein Behandlungsabschluss, keine Intervention des GA möglich; keine Krankheitseinsicht wegen Alkoholkrankheit oder psychischer Erkrankung	
Behandlung mehr als 6 Monate	78 (71,6 %)	14 (12,8 %)	14 (12,8 %), davon 8-mal Abbruch, 6-mal zweifelhaft	3 (2,7 %), davon 1 Verstorbener	keine detaillierten Angaben	109 (100 %)
Behandlung weniger als 6 Monate	0	0	0	10 (66,6 %), davon 1-mal „untergetaucht“	5 (33,4 %) davon 2-mal psychische Erkrankung	15 (100 %)
Behandelte insgesamt	78 (62,9 %)	14 (11,3 %)	14 (11,3 %)	13 (10,54 %)	5 (4,0 %)	124 (100 %)

Tab. 4: Compliance bei ambulant behandelten Tb-Kranken, München, Juli 2001 bis Dezember 2002 nach Dauer der Behandlung (n=124)

dass die Behandlung erfolgreich abgeschlossen werden konnte. Hinsichtlich der festgestellten Therapiemängel waren Korrekturversuche in allen Fällen von Dosierungsfehlern erfolgreich. Auf unzulängliche Medikamentenkombinationen und die Behandlungsdauer konnte hingegen nur in wenigen Fällen Einfluss genommen werden. Es hat sich gezeigt, dass die Anwendung bestimmter Therapiestandards, wie zum Beispiel der Therapierichtlinien des DZK, dazu beiträgt, Defizite in der Tuberkulosebehandlung, wie sie im Verlauf der 3-jährigen Therapieüberwachung beobachtet wurden, zu verringern bzw. zu vermeiden.

Die Durchsetzung der Therapierichtlinien ist daher aus Sicht des ÖGD wünschenswert. Auch in Zeiten knapper Ressourcen sind relativ personalaufwändige Betreuungs- und Überwachungsangebote insbesondere für Risikogruppen weiterhin wichtig, um die Ausbreitung der Tuberkulose zu verhindern.

Für diesen Bericht danken wir Frau Dr. Buckmann und ihren Mitarbeiterinnen im SG Tuberkulosefürsorge, sowie Frau Dr. Graf, Abt. Gesundheitsschutz, RGU München. Ansprechpartnerin für Rückfragen ist Frau Dr. Buckmann (ursula.buckmann@muenchen.de).

Kommentar: Mit dem Infektionsschutzgesetz wurde für die Tuberkulose die Dokumentation des Behandlungsergebnisses als neuer Standard festgelegt. Im Gesundheitsamt München ging man einen Schritt weiter und untersuchte die Qualität der Behandlung. Der vorgelegte Bericht zeigt, wie ein Handlungsziel im Rahmen der täglichen Arbeit eines Gesundheitsamtes engagiert verfolgt wurde; den dargelegten Ergebnissen liegt keine geplante Studie zugrunde, so dass nicht alle interessierenden Fragen erschöpfend beantwortet werden konnten, doch sind die hier übermittelten Erfahrungen von höchster Wichtigkeit. Wenn auch das hier beschriebene aufwändige Verfahren nicht verallgemeinert werden kann, soll aber doch zum Nachdenken darüber

angeregt werden, welche Möglichkeiten einer Therapiebegleitung oder Qualitätskontrolle künftig genutzt werden könnten, ehe dann das Ergebnis, der Behandlungserfolg, abgerechnet wird.

Es ist als eine dringende Aufgabe des Gesundheitsamtes anzusehen, bei der Tuberkulosebehandlung dort einzugreifen, wo Risiken und Probleme erkennbar sind. Für behandelnde Ärzte besteht nach § 6 (2) eine Meldepflicht, wenn behandlungspflichtige Tuberkulosekranke eine Behandlung verweigern oder abbrechen. Diese Meldepflicht wird zwar noch nicht in allen Fällen beachtet, ist aber eine wichtige Neuerung, die dem Gesundheitsamt die Möglichkeit gibt, tätig zu werden. Bei erkennbarer Unzuverlässigkeit o. ä. ist eine Überwachung der Behandlung (bis hin zur Tabletteneinnahme unter Aufsicht) erforderlich, sei es durch das Gesundheitsamt selbst oder in Absprache mit dem Amt z. B. durch ausgewählte niedergelassene Ärzte, soziale Dienste bzw. Vertrauenspersonen bestimmter Gemeinschaften. Der vorliegende Bericht verdeutlicht Erfolge einer Intervention des Gesundheitsamtes, zeigt aber zugleich Grenzen des Erreichbaren auf. Durch das Ausschöpfen der gegebenen Möglichkeiten kann der letzten verfügbaren Maßnahme, der Anordnung einer Zwangsabsonderung durch das Gesundheitsamt (nach § 28 IfSG) in aller Regel vorgebeugt werden.

In Anbetracht der Bedeutung der Tuberkulose und ihrer adäquaten Behandlung sollte eine Intervention bei „Risikopersonen“ als Mindestanforderung an eine Überwachung der ambulanten Behandlung durch das Gesundheitsamt von der Ausstattung des Amtes her abgesichert sein. Weitere Erfahrungen auf diesem Gebiet aus der Praxis wären von Interesse.

Für Gedanken und Anregungen zu diesem Kommentar danken wir Herrn Dr. Michael Forßbohm, Gesundheitsamt Wiesbaden.

Toxoplasmose: Wichtige Ergänzung der Labordiagnostik durch eine quantitative real-time PCR

Bisherige Erfahrungen und Empfehlungen zu den Indikationen

Das Protozoon *Toxoplasma gondii* ist ein ubiquitärer, obligat intrazellulärer Parasit aller Warmblüter. Infektionen beim Menschen verlaufen in der Regel asymptomatisch. Nach Primärinfektion und Ausbildung einer Wirtsimmunität erfolgt ein Übergang des Parasiten von schnell replizierenden Tachyzoiten in eine Zystenform mit nur noch langsam stoffwechselnden Bradyzoiten, die lebenslang im Gewebe von Infizierten persistieren können. Etwa 50% der deutschen Bevölkerung sind latent infiziert. Eine Primärinfektion in der Schwangerschaft kann zu schweren Missbildungen des Feten führen. Eine reaktivierte *T. gondii*-Infektion bei Immunsupprimierten ist meist lebensbedrohlich, nicht zuletzt wegen der oft mangelnden diagnostischen Aussagekraft einer unspezifischen Symptomatik und dem häufigen Versagen konventioneller serodiagnostischer Verfahren bei diesen Patienten.¹

Durch die Entwicklung moderner *real-time* PCR-Verfahren, mit denen das Ergebnis einer DNS-Amplifikation schon während ihres Zustandekommens detektierbar ist (TaqMan PCR, LightCycler PCR), konnte die Schnelligkeit, Genauigkeit und die Empfindlichkeit der molekularbiologischen Toxoplasma-Diagnostik deutlich gesteigert werden. Mit geeigneten Primern und Sonden und mit einer spezifischen, repetitiven DNS-Zielsequenz gelingt der Nachweis von weniger als einem Genomäquivalent des Parasiten pro PCR-Reaktion.²

Auf Grund der hohen Spezifität und Sensitivität der modernen *real-time* PCR ist dieses Verfahren zum Nachweis von *T. gondii*-DNS in Körperflüssigkeiten, z. B. im Fruchtwasser bei Verdacht auf **konatale Toxoplasmose** oder im Blut zur **Detektion einer Toxoplasma-Parasitämie bei immundefizienten Patienten** als Hinweis auf eine reaktivierte Infektion gut geeignet. So kann ggf. eine spezifische Therapie sehr frühzeitig eingeleitet werden. Außerdem kann die quantitative Bestimmung von *T. gondii*-DNS eine hilfreiche **Zusatzinformation bei der Beurteilung von serologischen oder histologischen Befunden** liefern. Die quantitative Erfassung des Erregers kann auch für ein **Therapiemonitoring** genutzt werden. Schließlich könnte die *real-time* PCR bei der **Testung von neuen antiparasitären Wirkstoffen** sehr nützlich sein.

Hinweise zur Methodik und zur Befundinterpretation: Im Gegensatz zu den rein qualitativen PCR-Testsystemen liefert die *real-time* PCR Ergebnisse, die auch Aufschluss über die im Untersuchungsmaterial vorhandene Parasitenlast

geben. Um derartige Untersuchungsergebnisse interpretieren und vergleichen zu können, müssen im Vorfeld einige Regeln berücksichtigt werden:

- ▶ Untersucht werden sollte ein quantitativ zu gewinnendes Probenmaterial, in dem eine gleichmäßige Verteilung des Erregers zu erwarten ist (Blut, Liquor, Augenkammerwasser oder Fruchtwasser).
- ▶ Es sollte ein standardisiertes DNS-Extraktionsverfahren angewendet werden.
- ▶ Ein interner Standard sollte als Inhibitionskontrolle und externe Standards von *T.gondii*-DNS (Verdünnungsreihe) sollten zur Erstellung einer Eichkurve oder zumindest zur Ermittlung von Richtwerten mitgeführt werden.
- ▶ Das Target (Zielgen), sollte in seiner Nukleinsäuresequenz hochkonservativ für die verschiedenen Stämme und Isolate der Gattung *Toxoplasma* sein.

Derzeit ist noch nicht hinreichend geklärt, inwieweit bei *T.gondii* eine Bestimmung der Erregermenge z.B. aus Fruchtwasser, auch eine aus klinischer Sicht hilfreiche Information darstellen kann. Auch können PCR-Befunde generell nicht diskriminieren zwischen lebenden und toten Erregern, bzw. zwischen einem intakten Parasiten und dessen im Untersuchungsmaterial frei vorkommender DNS.

Anmerkungen zum Einsatz bei immunsupprimierten Patienten: Eine Überwachung und ein Therapiemonitoring mittels *Toxoplasma*-spezifischer *real-time* PCR bei immunsupprimierten Patienten mit reaktiver und/oder disseminierter Toxoplasmose durch wöchentliche Blutkontrollen hat sich bei Knochenmarktransplantierten bereits be-

währt.^{3,4} Eine sensitive Kontrolle gerade dieses Personenkreises ist deshalb so wichtig, weil man im Gegensatz zur bei HIV-Patienten üblichen Toxoplasmose-Prophylaxe mit Inhibitoren der mikrobiellen Folsäuresynthese (Sulfonamide/Trimethoprim/Pyrimethamin), diese wegen der potenziellen negativen Auswirkungen auf das hämatopoetische System nicht ungezielt über einen längeren Zeitraum anwenden sollte. Da zu erwarten ist, dass Fälle von Organtransplantationen in Kombination mit einer dann meist notwendigen Immunsuppression mit dem Fortschreiten der medizinischen Möglichkeiten zunehmen werden, ist auch mit einer Zunahme der Zahl von Komplikationen durch reaktivierte *Toxoplasma*-Infektionen zu rechnen.

Dieser Bericht beruht auf Untersuchungen und Recherchen im Robert Koch-Institut und im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg. Ansprechpartner sind Herr Dr. D. Krüger, RKI (E-Mail: KruegerD@rki.de), und Herr Dr. U. Reischl, IMMH der Universität Regensburg (E-Mail: udo.reischl@klinik.uni-regensburg.de).

Beratung und Spezialdiagnostik: Konsiliarlaboratorium für *Toxoplasma*, Universität Göttingen, Abt. für Bakteriologie (Ltg.: Herr Prof. Dr. Uwe Groß; Kreuzberggring 57, 37075 Göttingen, Tel: 05 51 . 39 58 01, - 58 06).

1. Janitschke K et al.: Diagnostic Value of tests for *Toxoplasma gondii*-specific antibodies in patients undergoing bone marrow transplantation. Clin Lab 2003; 49: 239–242
2. Reischl U et al.: Comparison of two DNA targets for the diagnosis of toxoplasmosis by real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. (2003) <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/3/7>
3. Costa JM et al.: Real-time PCR for diagnosis and follow-up of *Toxoplasma* reactivation after allogeneic stem cell transplantation using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. J Clin Microbiol 2000; 38: 2929–2932
4. Kupferschmidt O et al.: Quantitative detection of *Toxoplasma gondii* DNA in human body fluids by TaqMan polymerase chain reaction. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 120–124

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten													Berichtsmonat: April 2002 (Stand v. 1.7.2003)			
Anonyme Meldungen des Nachweises ausgewählter akuter Infektionen gemäß § 7 (3) IfSG nach Bundesländern																
(Hinweise zu dieser Statistik s. Epid. Bull. 41/01: 311–314)																
Land	Syphilis			HIV-Infektionen			Malaria			Echinokokkose			Toxoplasm., konn.			
	Apr.	kum.	kum.	Apr.	kum.	kum.	Apr.	kum.	kum.	Apr.	kum.	kum.	Apr.	kum.	kum.	
	2003		2002	2003		2002	2003		2002	2003		2002	2003		2002	
Baden-Württemberg	19	73	73	17	85	82	17	58	56	1	4	4	0	2	2	
Bayern	13	78	88	32	119	105	5	40	59	2	4	1	0	1	1	
Berlin	34	164	139	15	85	78	4	27	25	0	0	1	0	0	0	
Brandenburg	2	13	11	1	7	14	1	4	2	0	0	0	0	0	1	
Bremen	1	10	3	0	3	2	1	3	3	0	0	0	0	0	0	
Hamburg	18	69	45	10	59	26	2	19	23	0	1	0	0	0	0	
Hessen	13	72	78	8	40	41	5	14	20	0	1	0	0	0	0	
Mecklenburg-Vorpommern	1	5	6	0	6	8	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
Niedersachsen	10	51	31	10	34	22	1	6	17	0	1	1	0	0	0	
Nordrhein-Westfalen	49	207	126	32	126	116	10	45	66	2	6	1	0	2	0	
Rheinland-Pfalz	4	17	23	0	14	17	1	10	4	0	2	0	0	0	0	
Saarland	1	6	2	1	3	6	0	1	0	0	0	1	0	0	1	
Sachsen	5	30	35	2	16	8	2	6	10	0	1	0	0	1	0	
Sachsen-Anhalt	3	7	11	6	13	10	0	4	0	0	0	0	0	0	1	
Schleswig-Holstein	4	13	11	0	1	8	0	4	3	0	0	0	1	1	1	
Thüringen	4	11	14	0	3	8	0	2	5	0	0	0	0	0	0	
Deutschland	181	826	696	134	614	551	49	243	294	5	20	9	1	7	7	

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Stand v. 2.7.2003 (24. Woche)

Land	Darmkrankheiten																
	Salmonellose			EHEC-Erkrankung			Erkr. durch sonstige darmpathogene E. coli			Campylobacter-Ent.			Shigellose				
	24.	1.-24.	1.-24.	24.	1.-24.	1.-24.	24.	1.-24.	1.-24.	24.	1.-24.	1.-24.	24.	1.-24.	1.-24.		
	2003			2002			2003			2002			2003			2002	
Baden-Württemberg	66	1.707	2.111	3	42	28	10	117	135	80	1.509	1.904	0	34	61		
Bayern	96	2.109	2.180	2	102	87	11	219	210	63	1.655	2.034	1	38	73		
Berlin	24	708	898	0	5	5	4	95	105	27	862	1.383	1	28	77		
Brandenburg	62	786	1.052	1	15	10	2	103	98	21	496	700	1	18	5		
Bremen	5	96	121	1	9	0	1	22	40	2	143	176	0	5	2		
Hamburg	24	339	551	0	18	12	1	11	13	24	512	737	3	21	27		
Hessen	91	1.311	1.527	0	15	5	3	58	72	64	1.015	1.028	0	20	28		
Mecklenburg-Vorpommern	32	557	963	0	7	12	2	141	147	37	473	653	0	3	1		
Niedersachsen	96	1.767	2.215	2	53	60	4	91	100	68	1.184	1.516	0	13	16		
Nordrhein-Westfalen	192	3.469	3.480	1	126	120	16	366	325	184	3.616	4.459	0	34	26		
Rheinland-Pfalz	60	1.075	1.158	5	31	20	1	64	60	30	714	900	0	7	11		
Saarland	0	153	239	0	0	3	0	11	5	18	255	317	0	0	1		
Sachsen	83	1.450	1.751	3	32	33	9	353	417	44	1.362	1.742	1	32	36		
Sachsen-Anhalt	56	1.057	1.120	0	5	7	3	169	214	36	455	572	0	9	5		
Schleswig-Holstein	43	589	709	3	16	10	4	40	38	39	543	732	1	4	13		
Thüringen	40	914	1.090	0	10	19	8	205	182	29	572	739	0	19	12		
Deutschland	970	18.087	21.165	21	486	431	79	2.065	2.161	766	15.366	19.592	8	285	394		

Land	Virushepatitis										
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺			Hepatitis C ⁺				
	24.	1.-24.	1.-24.	24.	1.-24.	1.-24.	24.	1.-24.	1.-24.		
	2003			2002			2003			2002	
Baden-Württemberg	5	77	64	1	57	114	9	420	500		
Bayern	3	139	47	1	79	99	14	615	772		
Berlin	1	39	46	1	34	34	5	183	71		
Brandenburg	0	6	6	1	6	12	0	36	18		
Bremen	0	3	8	0	7	6	1	22	24		
Hamburg	0	11	26	0	10	13	0	16	20		
Hessen	4	55	66	3	41	63	12	254	321		
Mecklenburg-Vorpommern	2	10	2	0	6	9	2	43	35		
Niedersachsen	0	33	71	3	67	75	4	309	349		
Nordrhein-Westfalen	4	134	147	9	151	144	16	384	631		
Rheinland-Pfalz	0	28	27	1	38	57	3	146	165		
Saarland	0	3	5	0	4	7	2	18	13		
Sachsen	0	10	9	2	24	21	4	89	108		
Sachsen-Anhalt	0	30	13	0	14	17	4	54	53		
Schleswig-Holstein	2	23	29	0	11	20	0	59	60		
Thüringen	1	24	9	0	2	15	4	44	37		
Deutschland	22	625	575	22	551	706	80	2.692	3.177		

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 in der ausgewiesenen Woche im Gesundheitsamt eingegangen sind und bis zum 3. Tag vor Erscheinen dieser Ausgabe als klinisch-labordiagnostisch bestätigt (für Masern, CJK, HUS, Tuberkulose und Polio zusätzlich auch klinisch bestätigt) und als klinisch-epidemiologisch bestätigt dem RKI übermittelt wurden, **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen,

Stand v. 2.7.2003 (24. Woche)

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Darmkrankheiten														Land	
Yersiniose			Norovirus-Erkrankung			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose			
24.	1.–24.	1.–24.	24.	1.–24.	1.–24.	24.	1.–24.	1.–24.	24.	1.–24.	1.–24.	24.	1.–24.		1.–24.
2003		2002	2003		2002	2003		2002	2003		2002	2003			2002
4	184	232	4	3.079	1.028	24	2.714	4.098	6	198	212	2	15	27	Baden-Württemberg
12	232	260	3	1.810	692	26	3.938	4.125	5	176	186	1	16	10	Bayern
2	100	108	2	1.102	660	4	1.411	1.712	1	77	110	1	13	11	Berlin
3	120	139	16	2.489	415	8	2.625	2.615	0	28	33	0	4	5	Brandenburg
0	13	35	0	372	56	0	293	167	1	7	7	0	3	5	Bremen
1	60	75	0	942	333	9	623	640	4	52	30	0	1	1	Hamburg
6	122	169	8	1.068	509	12	1.614	1.790	1	73	80	0	10	12	Hessen
2	80	187	34	1.579	117	18	2.580	3.018	3	50	69	1	11	15	Mecklenburg-Vorpommern
10	274	300	25	4.041	697	43	2.955	2.602	4	66	75	0	18	48	Niedersachsen
19	434	570	38	3.923	567	47	4.894	5.203	3	209	216	0	33	39	Nordrhein-Westfalen
4	145	138	12	2.851	790	15	2.330	2.231	3	49	58	1	7	5	Rheinland-Pfalz
0	38	38	0	359	348	5	449	453	0	8	13	0	0	0	Saarland
11	315	303	25	3.792	3.103	32	6.680	7.359	1	100	96	0	21	28	Sachsen
13	209	213	60	1.673	1.263	23	2.992	3.109	0	35	63	0	9	22	Sachsen-Anhalt
4	90	115	25	1.257	235	3	716	616	0	18	21	0	0	1	Schleswig-Holstein
6	237	252	20	1.407	350	14	2.840	3.460	2	14	21	1	7	7	Thüringen
97	2.653	3.134	272	31.744	11.163	283	39.654	43.198	34	1.160	1.290	7	168	236	Deutschland

Weitere Krankheiten										Land
Meningokokken-Erkr., invasiv			Masern			Tuberkulose				
24.	1.–24.	1.–24.	24.	1.–24.	1.–24.	24.	1.–24.	1.–24.		
2003		2002	2003		2002	2003		2002		
1	44	56	1	20	29	9	417	431	Baden-Württemberg	
0	57	49	0	28	1.541	9	460	478	Bayern	
0	21	21	0	2	18	3	168	179	Berlin	
0	17	11	0	4	3	4	94	89	Brandenburg	
0	7	3	6	19	1	1	30	37	Bremen	
0	11	11	0	4	9	5	112	110	Hamburg	
1	24	23	0	11	64	11	316	393	Hessen	
1	19	10	0	1	4	2	55	61	Mecklenburg-Vorpommern	
0	38	34	1	223	787	11	275	287	Niedersachsen	
3	123	115	17	229	1.246	31	826	945	Nordrhein-Westfalen	
1	21	12	0	30	189	5	140	143	Rheinland-Pfalz	
0	10	2	0	1	6	2	56	52	Saarland	
0	18	19	0	1	11	4	106	118	Sachsen	
0	34	11	0	6	5	1	104	129	Sachsen-Anhalt	
1	11	16	0	16	32	1	85	105	Schleswig-Holstein	
2	20	18	0	2	20	7	68	70	Thüringen	
10	475	411	25	597	3.965	106	3.312	3.627	Deutschland	

jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen. – Für das **Jahr** werden detailliertere statistische Angaben herausgegeben. Ausführliche Erläuterungen zur Entstehung und Interpretation der Daten finden sich im *Epidemiologischen Bulletin* 18/01 vom 4.5.2001.

+ Dargestellt werden Fälle, die vom Gesundheitsamt nicht als chronisch eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 8/02, S. 65, v. 22.2.2002). Zusätzlich gilt für Hepatitis C, dass auch nur labordiagnostisch nachgewiesene Fälle ausgewertet werden (s. *Epid. Bull.* 11/03).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Stand v. 2.7.2003 (24. Woche)

Krankheit	24. Woche 2003	1.–24. Woche 2003	1.–24. Woche 2002	1.–52. Woche 2002
Adenovirus-Erkr. am Auge	7	69	37	81
Influenza	1	8.107	2.529	2.578
Legionellose	1	118	143	413
FSME	9	32	38	238
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	0	38	28	55
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	21	29	55
Listeriose	5	92	91	237
Brucellose	0	8	14	35
Dengue-Fieber #	1	44	117	218
Hantavirus-Erkrankung	3	56	101	228
Leptospirose	0	15	16	58
Ornithose	1	16	17	40
Q-Fieber	75	199	95	191
Tularämie	0	0	2	5
Paratyphus	0	27	33	67
Typhus abdominalis	1	33	26	58
Trichinellose	0	3	0	10

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Meldetechnisch erfasst unter „Virusbedingte hämorrhagische Fieber (VHF)“.

Infektionsgeschehen von besonderer Bedeutung:**Keratoconjunctivitis epidemica**

Unter den eingehenden Meldedaten ist eine Häufung aus **Sachsen** gemeldeter **Adenovirus-nachweise** erkennbar, die auf einen Ausbruch von **Keratoconjunctivitis epidemica** in einem Altenpflegeheim im Niederschlesischen Oberlausitzkreis (NOL) zurückgeht. Vom 5.5. bis zum 31.5.2003 wurden 30 Erkrankungen registriert, darunter 10 Angehörige des Personals und 21 Heimbewohner, 3 Erkrankungsfälle wurden mittels PCR laboridiagnostisch gesichert. – **Maßnahmen:** Sicherung einer sorgfältigen medizinischen Betreuung der Erkrankten, Ergänzung des Hygieneregimes durch verstärkte Desinfektionsmaßnahmen mit viruswirksamen Desinfektionsmitteln (z. B. Sterillium virugard), Belehrung des Personals über die erforderlichen Hygienemaßnahmen, Einbeziehen der Besucher in die Desinfektionsmaßnahmen. Nach den im RKI vorliegenden Informationen bestehen in der Erfassung derartiger KCE-Häufungen auf dem Meldewege noch Defizite.

SARS – Aktuelle Situation (Stand: 3. Juli 2003)

Situation weltweit: Seit dem 15. Juni wurden der WHO weltweit keine neuen SARS-Fälle mehr gemeldet. Die Situation ist somit derzeit unter Kontrolle. Auch Toronto, Kanada, konnte am 2. Juli erneut von der Liste der Länder mit lokaler Übertragung der Erkrankung gestrichen werden, Taiwan steht kurz davor. – **Quelle:** WHO (<http://www.who.int/>).

An dieser Stelle steht im Rahmen der aktuellen Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten Raum für kurze Angaben zu bestimmten neu erfassten Erkrankungsfällen oder Ausbrüchen von besonderer Bedeutung zur Verfügung („Seuchentelegramm“). Hier wird ggf. über das Auftreten folgender Krankheiten berichtet: Botulismus, vCJK, Cholera, Diphtherie, Fleckfieber, Gelbfieber, HUS, konnatale Röteln, Milzbrand, Pest, Poliomyelitis, Rückfallfieber, Tollwut, virusbedingte hämorrhagische Fieber. Hier aufgeführte Fälle von HUS mit EHEC-Nachweis oder vCJK sind im Tabellenteil als Teil der EHEC-Erkrankungen bzw. der meldepflichtigen Fälle der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit enthalten.

Impressum**Herausgeber**

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin

Tel.: 01888.754-0
Fax: 01888.754-2628
E-Mail: info@rki.de

Redaktion

Dr. sc. med. Wolfgang Kiehl (v. i. S. d. P.)
Tel.: 01888.754-2457
E-Mail: KiehlW@rki.de

Dr. med. Ines Steffens, MPH

Tel.: 01888.754-2324
E-Mail: SteffensI@rki.de

Sylvia Fehrmann

Tel.: 01888.754-2455
E-Mail: FehrmannS@rki.de

Fax.: 01888.754-2459

Vertrieb und Abonentenservice

Zeitungs- und Zeitschriften Vertrieb GmbH
Düsterhauptstr. 17, 13469 Berlin
Abo-Tel.: 030.403-3985

Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektions-epidemiologischen 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 dabei vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- per Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die **aktuelle** Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abbruffunktion** (Polling) unter 01888.754-2265 abgerufen werden. – Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung unter: <http://www.rki.de/INFTEK/EPIDULL/EPI.HTM>.

Druck

DIE PARTNER, KRONAUER & FRIENDS,
Berlin (vormals Primus Solvero GmbH)

Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A 14273