



Epidemiologisches Bulletin

16. Februar 2001 / Nr. 7

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Überregionaler Ausbruch durch EHEC des EC-Serovars O26

Nachträgliche Untersuchung bereichert Erfahrungen und verdeutlicht Probleme

Als enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) im engeren Sinn werden nur Shigatoxin-produzierende *Escherichia coli* (STEC) bezeichnet, die beim Menschen ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) oder eine hämorrhagische Colitis und somit blutige Durchfälle verursachen können. Viele Erkrankungen durch diese Erreger weisen lediglich wässrige Diarrhoen, Bauchkrämpfe und Erbrechen auf. – EHEC der Serogruppe O26 gehören zu den mit dem HUS assoziierten Colibakterien in Deutschland. 1999 gehörten 77 der 391 typisierten und gemeldeten EHEC-Stämme (rund 20%) zu dieser Serogruppe, nur Infektionen der Serogruppe O157 wurden häufiger ans RKI gemeldet (34%). Nachfolgend wird zum ersten Mal über einen EHEC-Ausbruch in Deutschland berichtet, dessen Infektionen zeitnah über drei Bundesländer verstreut auftraten (Mecklenburg-Vorpommern, Hessen und Niedersachsen). Die erheblichen Schwierigkeiten der nachträglichen Untersuchung werden sichtbar.

Im Zeitraum von Mitte März bis Anfang April 2000 kam es in einer Mutter-Kind-Kurklinik, einem Krankenhaus und drei Kindertagesstätten zu Infektionen mit einem *E.-coli*-Stamm der Serogruppe O26. Der infektionsepidemiologische Zusammenhang konnte durch die EHEC-Sentinel-Surveillance¹ innerhalb des Forschungsnetzwerks ›Lebensmittelinfektionen in Deutschland‹ entdeckt werden. Die erfassten Shigatoxin-(Stx)-ELISA-positiven Stuhlproben wurden im NRZ für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger (Standort Wernigerode) gemäß dem für die EHEC-Diagnostik vorgeschlagenen Stufenplan² untersucht.

Zur Feintypisierung von *E.-coli*-Stämmen wurde u. a. die Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) herangezogen. Bei dieser Untersuchungsmethode wird die Bakterien-DNA mit Hilfe von Enzymen gespalten, und die entstehenden Bruchstücke werden anschließend in einem Agarose-Gel elektrophoretisch getrennt. Das sich durch die PFGE ergebende DNA-Bandenmuster (›genetischer Fingerabdruck‹) ist geeignet, *E. coli* eines Serovars weiter zu differenzieren. Die Untersuchung der O26-Stämme in der PFGE ergab ein einheitliches Muster. Auch in weiteren feintypischen Charakteristika (P-Gen-Profil und Ribotyping) unterschieden sich die *E.-coli*-Isolate nicht. Somit konnten diese Stämme einem gemeinsamen epidemiologischen Klon zugeordnet werden, so dass eine gemeinsame Infektionsquelle zu vermuten war.

Vom Fachgebiet Infektionsepidemiologie des RKI wurden daraufhin in Zusammenarbeit mit den beteiligten Gesundheitsämtern und dem Landeshygieneinstitut Rostock Untersuchungen zur Ermittlung der Infektionsursache durchgeführt. Der Schwerpunkt lag zunächst auf der Ermittlung weiterer zugehöriger Fälle sowie dem Zusammentragen von Informationen, die das Aufstellen einer Hypothese zur gemeinsamen Infektionsursache ermöglichten. Als zu diesem Ausbruch gehörige ›Fälle‹ wurden Personen definiert, bei denen ab März 2000 eine PCR-bestätigte EHEC-Infektion der Serogruppe O26 nachgewiesen wurde und deren Isolate sich im PFGE-Muster nicht von dem des Indexfalles (›Ausbruchsmuster‹) unterschieden. Als ›wahrscheinliche Fälle‹ galten Personen mit einer *E.-coli*-O26-Infektion, die sich im fraglichen Zeitraum in einer der betroffenen Institutionen aufgehalten hatten, deren Isolate jedoch nicht mit der PFGE untersucht wurden. Alle Erkrankten (bzw. deren Erziehungsbeauftragte), die als bestätigte und wahrscheinliche Fälle einbezogen waren, wurden mittels eines standardisierten Fragebogens telefonisch befragt. Hierbei wurden Angaben zu persönlichen Kontakten (aber auch zu anderen betroffenen Institutionen), Tierkontakten und zur Lebensmittelanamnese erfragt. (Aufgrund der großen räumlichen Verteilung der Fälle wurde eine Übertragung durch Wasser als

Diese Woche

7/2001

EHEC-Infektionen:

Untersuchung eines überregionalen Ausbruchs durch einen Stamm des Serovars O26

Herpesvirus-Infektionen:

Bericht über eine schwere Erkrankung mit Verdacht auf VHF

Influenza / ARE:

Aktuelle Situation

Meningokokken-Meningitis:

Impfschutz bei Reisen nach Saudi-Arabien beachten



unwahrscheinlich eingestuft und nicht mit in die weiteren Überlegungen einbezogen.) Darüber hinaus wurden die Lieferscheine, die den Lebensmittelzugang in die versorgenden Küchen im Zeitraum Februar und März dokumentieren, auf mögliche Übereinstimmungen geprüft.

Ergebnisse der Untersuchung des Ausbruches

Deskriptiv: Insgesamt erfüllten 11 Personen (7 männliche, 4 weibliche) die Definition für bestätigte Fälle, 4 weitere wurden als ›wahrscheinlich‹ kategorisiert. Das Alter der bestätigten Erkrankungsfälle reichte von 2 bis 31 Jahren (Median: 3 Jahre). Sechs der 11 Fälle zeigten klinische Symptome. Als Symptombeginn wurde für den ersten Fall der 11.03.2000 und für den sechsten Erkrankungsfall der 25.03.2000 angegeben. Das Spektrum der angegebenen Symptome reichte von ›unpässlich‹ über ›leichte‹ bis ›schwere‹ Durchfälle, ohne dass diese Kategorien näher definiert wurden. Ein Patient musste wegen Dehydrierung stationär aufgenommen werden. In keinem Fall wurde über blutigen Durchfall berichtet. Keines der Kinder entwickelte Komplikationen, und alle Patienten erholten sich vollständig. Jedoch schieden einige Kinder den Erreger über mehrere Wochen aus, ohne eine klinische Symptomatik aufzuweisen. Die Infektionen ereigneten sich in fünf unterschiedlichen Institutionen (eine Mutter-Kind-Kurklinik, ein Krankenhaus und drei Kindertagesstätten), wobei zwei betroffene Kindertagesstätten aufgrund der gleichen Küchenversorgung zusammengefasst wurden. Die betroffenen Institutionen verteilten sich auf drei Bundesländer (Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Hessen).

Ermittlungsergebnisse: Die vom RKI nach Absprache mit den zuständigen Gesundheitsämtern angestellten Ermittlungen erbrachten keine Hinweise für eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung bzw. direkten Tierkontakt als gemeinsame Infektionsquelle. Jedoch machte das zeitnahe Auftreten der Infektionen an geografisch weit voneinander entfernt liegenden Orten eine Übertragung durch ein überregional vertriebenes Lebensmittel wahrscheinlich. Ein Vergleich der Lieferscheine der entsprechenden Küchen ergab, dass sowohl die gemeinsame Küche für die Kindertagesstätten in Rostock, die Küche der Mutter-Kind-Kurklinik als auch die Küche des Hannoveraner Kindergartens ›Rinder-Seemerrolle‹ von dem gleichen bundesdeutschen Großhändler bezogen hatten (Anmerkung: Es handelt sich hierbei um ein Teilstück des Rindes, welches aus den Hintergliedmaßen abgetrennt wird).

Folgende Gegebenheiten sprechen für ein Lebensmittel als Infektionsursache:

- ▶ zeitnahe Auftreten aller festgestellten symptomatischen Infektionen;
- ▶ große räumliche Entfernung zwischen den Institutionen, in denen die Infektionen aufgetreten waren;
- ▶ keine Hinweise auf eine Übertragung durch direkten Tierkontakt bzw. von Mensch zu Mensch zwischen den Institutionen nach Befragung der Fälle;
- ▶ Essensbelieferung beider betroffener Kindertagesstätten in Rostock aus der gleichen Küche;
- ▶ Übereinstimmung in den Lieferscheinen (›Rinder-Seemerrolle‹ vom gleichen Großhändler) in drei von vier der beteiligten Küchen.

Im Juni 2000 initiierte das Fachgebiet Infektionsepidemiologie des RKI in Absprache mit dem Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedi-

zin (BgVV) und in Zusammenarbeit mit den zuständigen Veterinär- und Lebensmittelüberwachungsämtern eine Rückverfolgung des verdächtigten Lebensmittels zur Ermittlung des Kontaminationsursprungs. Um diesen zu finden, mussten sich die verdächtigten ›Rinder-Seemerrollen‹ aus den drei Küchen auf einer Marktstufe (z. B. Schlachtbetrieb) zu einem Marktbeteiligten, dem mutmaßlichen Kontaminationsursprung, zurückführen lassen. Dazu wurde versucht, anhand der Dokumente (Lieferscheine) den Ursprung des Rindfleischs schrittweise auf jeder Marktstufe (Küche ▶ Großhandel ▶ Zwischenhandel ▶ Zerlegebetrieb ▶ Schlachtbetrieb ▶ Mastbetrieb) zurückzuverfolgen. Diese Rückverfolgung des Lebensmittels bis zum Erzeugerbetrieb, unseres Wissens die erste in Deutschland bei einem weit verteilten Ausbruch, dauerte insgesamt 4 Monate und war mit erheblichen **Schwierigkeiten** verbunden:

- ▶ Bei der Rückverfolgung eines Lebensmittels zu einer Tageslieferung eines Großhandels können mehrere Zerlegebetriebe als Zulieferer in Frage kommen (gleiches gilt auch für andere Marktstufen). Dadurch kommt es zu einer Aufzweigung des ›Rückverfolgungspfad‹. Im Falle der in der Mutter-Kind-Kurklinik zubereiteten ›Rinder-Seemerrollen‹ kamen so letztlich 235 Mastbetriebe als Erzeuger in Frage. Angemerkt sei hier, dass durch die im September 2000 in Kraft getretene Verordnung (EU 1825/2000) mit Durchführungsvorschriften zur Etikettierung von Rindfleisch und Rindfleischerzeugnissen die rechtlichen Grundlagen geschaffen wurden, um die Herkunft von Rindfleisch genauer zurückzuverfolgen.
- ▶ Die Zugehörigkeit der von den zur Auskunft aufgeforderten Betrieben vorgelegten Dokumente (Lieferscheine) war schwer zu überprüfen. Dies ist ein zentrales Problem bei der Rückverfolgung. Ein einzelner fehlerhafter Lieferschein kann genügen, um die gesamten Rückverfolgungsbemühungen auf die falsche ›Fährte‹ zu führen.
- ▶ Die Rückverfolgung dauerte insgesamt über 4 Monate. Dies ist ein deutlich zu langer Zeitraum für eine mögliche zeitnahe Intervention zum Abstellen der Kontaminationsquelle. Nicht selten erschwerte die personelle Unterbesetzung der an der Rückverfolgung beteiligten Ämter eine zeitnahe und exakte Überprüfung der Dokumentationen (Lieferscheine) auf allen Marktstufen.

Es ist nicht gelungen, einen Marktbeteiligten auf einer Marktstufe in allen drei ›Zweigen‹ der Rückverfolgung zu identifizieren. Jedoch konnte nur einer der drei ›Zweige‹ bis auf die Stufe der Mastbetriebe zurückverfolgt werden. Die Ermittlung einer potenziellen Kontaminationsquelle war somit nicht möglich.

Diskussion der Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Die Infektionsquelle konnte nicht ermittelt werden. Die geringe Anzahl der im Rahmen der Sentinel-Surveillance erfassten Infektionen sowie der milde klinische Verlauf lassen die Bedeutung dieses Ausbruchs für das öffentliche Gesundheitswesen zunächst als eher gering erscheinen. Beachtet werden sollte aber der hohe Anteil von klinisch unauffälligen Kindern, die den Erreger über mehrere

Wochen ausschieden und die als potenzielle Infektionsquellen für andere nur durch Umgebungsuntersuchungen erkannt wurden. Gemäß den geltenden »Empfehlungen für die Wiederzulassung in Schulen und sonstigen Gemeinschaftseinrichtungen« sollte ein EHEC-infiziertes Kind erst nach klinischer Genesung und dem Vorliegen von 3 aufeinanderfolgenden negativen Stuhlbefunden im Abstand von 1–2 Tagen wieder die Schule oder eine Gemeinschaftseinrichtung besuchen. Dies hatte im vorliegenden Fall zur Folge, dass einige Kinder, obwohl gesund, für mehrere Wochen keine Zulassung zum Besuch ihrer Kindertagesstätte erhielten, wodurch erhebliche Kosten entstanden (Arbeitsausfall der Erziehungsberechtigten). Vier weitere Aspekte des beschriebenen Infektionsgeschehens sollen besondere Erwähnung finden:

► Es handelt sich hierbei um den ersten beschriebenen EHEC-Ausbruch in Deutschland, dessen Infektionen über mehrere Bundesländer verstreut aufgetreten sind. Die Entdeckung solcher diffuser Ausbrüche führte in den letzten Jahren im Bereich der Lebensmittel-assoziierten Infektketten zu einem neuen Verständnis des »Ausbruchsbegriffs«³. Die Häufigkeit diffuser Ausbrüche scheint zuzunehmen, hervorgerufen besonders durch Veränderungen im Bereich der lebensmittelerzeugenden Industrie, in den Handelsstrukturen und durch die überregionale Verteilung von Lebensmitteln. So kommt es heutzutage vor, dass geringgradig kontaminierte Lebensmittel über weite Entfernungen (nicht selten multinational) zum Verbraucher transportiert werden.⁴ Voraussetzung des Erkennens eines Infektionszusammenhangs zwischen scheinbar sporadischen Erkrankungen ist zum einen die Anwendung moderner Surveillance-Techniken, die auf molekularer Feintypisierung beruhen, zum anderen müssen die so gewonnenen Informationen anschließend zeitnah auf Landes- bzw. Bundesebene zusammengeführt werden.⁵ Darüber hinaus ist aber auch das koordinierte Zusammenwirken aller an der Surveillance beteiligten Institutionen gefordert. Der Ausbruch unterstreicht außerdem die Bedeutung scheinbar vereinzelter Infektionen auf Kreisebene für das öffentliche Gesundheitswesen.

► Die gemäß der Falldefinition (s. a. *Epid. Bull.* 34/2000) als EHEC bezeichneten *E.-coli*-Stämme führen nicht immer zu schweren klinischen Krankheitsverläufen. Dies gilt selbst für HUS-assoziierte EHEC-Serogruppen wie O26. Der milde Verlauf der hier im Rahmen eines überörtlichen Ausbruchs beschriebenen Infektionen ist auch deswegen erwähnenswert, weil der epidemiologische Klon alle EHEC-relevanten Pathogenitätsmarker mit Ausnahme des Shiga-toxins 2 aufwies. Daraus folgt, dass die potenziell gefährlichen EHEC-Bakterien selbst bei kleinen Kindern (bis zu 6 Jahren) milde Durchfallerkrankungen bzw. symptomlose Infektionen verursachen können.

► Deshalb sollte jeder Gastroenteritis-Ausbruch in einer Gemeinschaftseinrichtung auf EHEC untersucht werden (s. a. Indikationsliste im *Deutschen Ärzteblatt*⁶).

► Über die Gefahren des Erwerbs einer EHEC-Infektion durch den Verzehr von roher Milch, direkten Tierkontakt

bzw. Mensch-zu-Mensch-Übertragung wurde schon häufiger berichtet, Ermittlungen zur Ursache einer EHEC-Infektion sollten sich aber nicht auf diese Übertragungswege beschränken, da es bislang keine gesicherte epidemiologische Studie über die in Deutschland häufigsten Übertragungswege dieser Bakterien gibt. Ermittlungen zur Infektionsursache von EHEC-Infektionen sollten stets auch andere Lebensmittel (inkl. Wasser) als Rohmilch einbeziehen. Dafür sprechen die zahlreichen EHEC-Ausbrüche weltweit, in denen beispielsweise Rinderhackfleisch^{7,8}, aber auch Salami^{9,10} oder Mettwurst¹¹ als Ursache nachgewiesen wurden. Weniger weit verbreitet scheint die Tatsache, dass auch pflanzliche Lebensmittel, wie z. B. Sprossen¹² als Übertragungsfaktor für EHEC bestätigt wurden (bislang jedoch nicht in Deutschland).

Bericht aus dem Fachgebiet Infektionsepidemiologie des RKI. Die bakteriologischen Untersuchungen wurden im Nationalen Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger (RKI, Bereich Wernigerode) durchgeführt.

Wir danken dem Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) für konstruktive Beratung bei der Rückverfolgung. Weiterhin gilt unser Dank dem Landeshygieneinstitut in Rostock, dem Niedersächsischen Landesgesundheitsamt sowie den nachfolgend aufgeführten Gesundheits- und Veterinärämtern für ihre Zusammenarbeit: Gesundheitsämter: Rostock, Landkreis Uckermark, Landkreis Nordvorpommern, Hannover-Stadt; Veterinärämter: Rostock, Landkreis Nordvorpommern, Landkreis Hannover, Berlin-Lichtenhagen, Berlin-Zehlendorf/Steglitz, Landkreis Rendsburg-Eckernförde, Landkreis Mettmann (Außenstelle Hilden), Landkreis Gütersloh.

Das diesem Beitrag zugrunde liegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung im Rahmen der infektionsepidemiologischen Forschungsnetzwerke unter dem Förderkennzeichen 01K19901 unterstützt.

1. RKI: Forschungsnetzwerk »Lebensmittelinfektionen in Deutschland«. *Epid Bull* 1/2000: 3ff
2. Fruth A, Richter H, Timm M, et al.: Zur Verbesserung der gegenwärtigen bakteriologischen Diagnostik von enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC). *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2000; 43: 310–317
3. Majkowski J: Strategies for rapid response to emerging foodborne microbial hazards. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 551–554
4. Tauxe RV: Emerging foodborne diseases: an evolving public health challenge. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 425–434
5. Karch H: Control of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* infection: the need for a network involving microbiological laboratories and clinical and public health institutions [editorial]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 276–280
6. Karch H, Bockemühl J, Huppertz H-I: Erkrankungen durch enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC). *Dt Ärztebl* 2000; 97: 2314–2318
7. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, et al.: Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 1983; 308: 681–685
8. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, et al.: A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. *JAMA* 1994; 272: 1349–1353
9. Tilden J Jr, Young W, McNamara AM, et al.: A new route of transmission for *Escherichia coli*: infection from dry fermented salami. *Am J Public Health* 1996; 86: 1142–1145
10. Williams RC, Isaacs S, Decou ML, et al.: Illness outbreak associated with *Escherichia coli* O157:H7 in Genoa salami. *E. coli* O157:H7 Working Group. *CMAJ* 2000; 162: 1409–1413
11. Paton AW, Ratcliff RM, Doyle RM, et al.: Molecular microbiological investigation of an outbreak of hemolytic-uremic syndrome caused by dry fermented sausage contaminated with Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1622–1627
12. CDC: Outbreaks of *Escherichia coli* O157:H7 infection associated with eating alfalfa sprouts – Michigan and Virginia. *MMWR* 1997; 46: 741–744

Fallbericht: Unklares Fieber, Leberversagen und Blutungen nach Rückkehr aus Kenia

An der Medizinischen Klinik der Universität Giessen ist zum Jahreswechsel ein 47-jähriger Mann behandelt worden, dessen Krankheitssymptome in Verbindung mit der Anamnese (Rückkehr aus Kenia) im Lauf der Krankenhausbehandlung auch den Verdacht auf ein virales hämorrhagisches Fieber (VHF) nahe legten. Der Erkrankungsfall brachte für behandelnde Ärzte, Gesundheitsbehörden und Speziallaboratorien einen erheblichen Arbeitsaufwand mit sich und führte erneut zu praktischen Erfahrungen im Umgang mit VHF-Verdachtsfällen, mit denen jedes Krankenhaus und jedes Gesundheitsamt jederzeit, wie in dem hier beschriebenen Fall auch in der Nacht und an Feiertagen, konfrontiert sein kann.

In der Vorgeschichte des Erkrankten gibt es keine Besonderheiten. Er hatte sich vom 28.11. bis zum 20.12.2000 an der Südküste in Kenia aufgehalten, von dort aus mehrere Ausflüge in die nähere Umgebung (Mombasa, Dörfer im Inland) unternommen und dabei auch engeren Kontakt zu Einheimischen gehabt. (Bezüglich eines möglichen Verdachtes auf Ebola-Fieber ist die Feststellung wichtig, dass er Uganda nicht besucht hatte.) – Er war im Mai 1998 in der Gelbfieberimpfstelle der Justus-Liebig-Universität gegen Gelbfieber geimpft worden, stand noch unter einer Malariaphylaxe, die er mit 100 mg Proguanil täglich und 500 mg Chloroquin wöchentlich regelhaft durchgeführt hatte. Tierkontakte wurden negiert.

Verlauf der Erkrankung: Am 23.12.2000, drei Tage nachdem er Kenia verlassen hatte, stellte sich der Heimgekehrte in der internistischen Ambulanz des Kreiskrankenhauses an seinem Wohnort vor. Er klagte über an diesem Tag plötzlich aufgetretene grippeähnliche Beschwerden mit Fieber (38,7°C). Labordiagnostisch zeigte sich lediglich ein leicht erhöhtes C-reaktives Protein (CRP). Dem Patienten konnte empfohlen werden, zu Hause eine symptomatische Therapie durchzuführen.

Zwei Tage später (25.12.2000) stellte er sich erneut in dem Krankenhaus vor, dieses Mal mit Temperaturen bis 40,6°C, Gliederschmerzen und Inappetenz und wurde jetzt zur stationären Behandlung aufgenommen. Das Fieber hielt an. Die durchgeführten Laboruntersuchungen zeigten erstmals eine Leukopenie, eine Thrombopenie (108 T/ μ l) sowie einen leichten Anstieg der Transaminasen und der LDH; das CRP war auf 200 mg/l gestiegen. Am 26.12. wurde bei mehrfach negativer Malariadiagnostik und negativen Blutkulturen unter Beibehaltung der Malariaphylaxe eine antibiotische Therapie mit breitem Wirkungsspektrum begonnen. Am 27. Dezember, nach Entwicklung wässriger, nicht hämorrhagischer Stühle, sich weiter verschlechternder Laborwerte (Leukopenie von 1,5 T/ μ l) und einer Progredienz der klinischen Symptomatik wurde der Patient in die Universitätsklinik in Giessen verlegt.

Dort wurde am 28.12. eine probatorische Malariatherapie mit Lariam® begonnen. In dem am selben Tag entnommenen Knochenmarksaspirat fand sich insgesamt eine allgemeine Umsatzsteigerung mit einer Linksverschiebung der Erythro- und Granulopoese ohne Hinweis auf maligne Veränderungen. Mehrfache Untersuchungen von Blut und Knochenmark auf das Vorhandensein von Plasmodien blieben negativ. Klinisch war der Patient zu diesem Zeitpunkt noch wach, ansprechbar und spontan atmend.

In der Folgezeit verdichtete sich der Verdacht auf ein beginnendes Leberversagen (erhöhte Transaminasen: GOT

1.081 U/l; GPT 1.170 U/l; deutlich herabgesetzte Lebersyntheseparameter: Spontanquick 57%) bei weiterem Anstieg der Entzündungswerte und zunehmender Leukopenie (0,9 G/l). Der klinische Zustand des Patienten verschlechterte sich zusehends. Es waren jedoch bis dahin keine klinischen Zeichen für eine Gerinnungsstörung oder eine Hämolyse zu beobachten.

Am Abend des 29.12. wurde der Patient auf die Intensivstation der Medizinischen Klinik verlegt. Bei nunmehr nachweisbaren Blutungen im Gastrointestinaltrakt mit einem entsprechenden Abfall des Hb-Wertes, einem zunehmenden Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und einer massiven metabolischen Azidose wurde die Intubation und maschinelle Beatmung unter Gabe von Blutkonserven, Frischplasmen und Natriumbikarbonat notwendig. – In der Folgezeit entwickelte der Patient neben dem Vollbild eines akuten Leberversagens (GOT 2.670 U/l; GPT 2.364 U/l, LDH 15.043 U/l) und einer fulminant ablaufenden Verbrauchskoagulopathie ein akutes Nierenversagen sowie ein *Acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Trotz aller intensivtherapeutischen Maßnahmen starb er am Morgen des 31.12. – acht Tage nach Auftreten der ersten Symptome – unter dem Bild eines Multiorganversagens.

Maßnahmen im Zusammenhang mit dem Verdacht auf VHF: Angesichts der Schwere des Krankheitsverlaufs und des unmittelbar vorangegangenen Aufenthaltes in Kenia, des fehlenden Nachweises von Plasmodien, der negativen Blutkulturen und der Nichtreaktion auf die Lariam®- bzw. Antibiotikatherapie war eine Virusinfektion wahrscheinlich. Virushepatitis wurde ausgeschlossen. Vor dem Hintergrund beginnender Blutungen wurde daher am Abend des 29.12. differentialdiagnostisch auch ein hämorrhagisches Fieber für möglich gehalten. In der Nacht vom 29. zum 30.12. und am Morgen des 30.12. wurden nach Rücksprache mit den zuständigen Behörden (Gesundheitsamt, Landesgesundheitsbehörde) und Experten (RKI) Isolierungsmaßnahmen in der Klinik eingeleitet. Der Patient wurde in einem Einzelzimmer auf der Intensivstation mit improvisierter Schleusenfunktion versorgt. Das Personal erhielt Schutzkleidung, einschließlich Mund-Nasen- und Augenschutz. Der Zugang zur Station war beschränkt. Das Labor wurde benachrichtigt und alle Proben besonders gekennzeichnet.

Nach dem Ableben wurde die Leiche des Patienten wegen des noch ungeklärten Krankheitsbildes und des noch nicht entkräfteten VHF-Verdachtes unter Einhaltung von Sicherheitsmaßnahmen in das Pathologische Institut verbracht, wo am Folgetag ebenfalls unter besonderen Sicherheitsvorkehrungen eine Obduktion durchgeführt wurde.

Klärung der Diagnose mittels virologischer Spezialdiagnostik: Unmittelbar nachdem im Zusammenhang mit der hämorrhagischen Diathese der VHF-Verdacht ausgesprochen worden war, wurde noch in der Nacht vom 29. zum 30.12. eine Blutprobe des Patienten in das Hochsicherheitslabor des Instituts für Virologie der Universität Marburg gebracht

und dort eine Untersuchung auf Erreger virusbedingter hämorrhagischer Fieber eingeleitet. Weitere Proben wurden unter besonderen Sicherheitsvorkehrungen in das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (Hamburg) gesandt. In beiden Instituten konnten eine Infektion durch Ebola-, Krim-Kongo-, Rift-Valley-, Lassa- und Marburg-Virus im Laufe des folgenden Tages (30.12.) ausgeschlossen werden.

Damit blieb die Diagnose zunächst noch unklar. Es wurde erwogen, ob nicht doch eine Infektion mit Malaria-Erregern vorgelegen haben könnte oder ein anderes bis dahin nicht weiter klassifiziertes Virus aus der Gelbfiebergruppe (Flaviviren) für die Infektion verantwortlich sein könnte. Aus diesem Grund wurde die Obduktion durchgeführt. Makroskopisch zeigte sich das Bild einer massiven hämorrhagischen Nekrose der Leber (Veränderungen nach Art einer Virusinfektion, nicht einer Intoxikation), einer hämorrhagischen Gastritis, eines Lungenödems sowie beginnender Schocknieren; jedoch waren nur wenige Haut- und Schleimhautblutungen feststellbar. – Im Institut für Virologie in Marburg konnte am 02.01.2001 aus Blutproben und Obduktionsmaterial ein Virus in Zellkulturen angezüchtet und vermehrt werden, das schließlich nach elektronenmikroskopischer sowie molekularbiologischer Charakterisierung als ein Herpes-Virus identifiziert wurde. Es handelt sich um ein **Herpes-simplex-Virus Typ 1**. Weitere möglicherweise in Frage kommende Erreger, wie Varizella-Zoster-Virus, Herpes-simplex-Virus Typ 2 konnten ausgeschlossen werden, auch Herpes-B-Virus wurde durch Sequenzanalyse ausgeschlossen. Die Befunde des Marburger Labors wurden im Bernhard-Nocht-Institut bestätigt.

Das isolierte Virus wird nach vorläufiger Einschätzung als Erreger der Erkrankung angesehen; fraglich ist, ob es für den Verlauf allein verantwortlich war. Auffällig ist, dass der Patient über keinerlei Antikörper gegen das Herpes-Virus verfügte. Eine Schwächung des Immunsystems, die einen derartigen foudroyanten Verlauf am ehesten erklären würde, war weder aus den anamnestischen Angaben des Patienten noch aus den klinischen und laborchemischen Parametern zu belegen. Allerdings sind ähnlich schwere Verläufe mit Leberausfall und hämorrhagischen Diathesen bei Herpes-simplex-Infektionen in sehr seltenen Fällen auch bei immunkompetenten Patienten beschrieben worden.¹⁻³

Wir danken Frau Dr. A. Wirtz, Hessisches Sozialministerium, Wiesbaden, für diesen Fallbericht. Den beteiligten Ärzten aus der Medizinischen Klinik und dem Pathologischen Institut der Justus-Liebig-Universität in Giessen und dem Kreiskrankenhaus in Lich sowie Herrn Prof. Dr. H.-D. Klenk, Institut für Virologie der Philipps-Universität Marburg und Herrn Prof. Dr. H. Schmitz, Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg, danken wir für das Überlassen der Daten.

1. Goodman: Am J Clin Path 1986; 85: 694
2. Manoux: Gastr Clin Biol 1983; 7: 340
3. Rubin MH, et al.: Fulminant Hepatic Failure Caused by Genital Herpes in a Healthy Person. JAMA 1985; 253: 1299

Kommentar: Es handelt sich nach heutigem Erkenntnisstand um eine ungewöhnliche, in dieser Art extrem seltene Primärinfektion durch HSV 1. Der im Verlauf entstandene Verdacht auf ein VHF konnte nach dem klinischen Bild nicht früher geäußert werden und wurde nach Einsenden des Materials in kurzer Zeit ausgeschlossen. Besondere Probleme entstanden dadurch, dass die endgültige Klärung der Diagnose nicht einfach war, einige Tage dauerte und es in der Zwischenzeit sich widersprechende Befunde und Aussagen gab. Dadurch entstand unter den Mitarbeitern der Klinik, in der im übrigen sehr korrekt gehandelt wurde, vorübergehend eine verständliche Unruhe.

Im Rahmen der gegenwärtig in Hessen laufenden sorgfältigen Auswertung dieses Erkrankungsfall werden insbesondere auch die in ähnlich gelagerten Fällen an das Gesundheitsamt zu stellenden Anforderungen eine Rolle spielen. Ohne den abschließenden Schlussfolgerungen vorgreifen zu wollen, wird es in einem solchen Fall für notwendig gehalten, dass der benachrichtigte diensthabende Arzt des Gesundheitsamtes in kurzer Zeit (max. 2 Stunden dürften realistisch sein) vor Ort erscheint, die anamnestischen und klinischen Daten sowie die bisher getroffenen vorläufigen Schutzmaßnahmen prüft und die Ärzte der Klinik über die weiteren Schritte berät. Die Vertreter des Gesundheitsamtes müssen Schutzmaßnahmen anordnen, wenn die Klinik die Verantwortung nicht selbst wahrnimmt, was in diesem Fall nicht zutraf. Da das fachliche Know-how zum Management dieser doch extrem seltenen Fälle nicht allen Ärzten bekannt sein kann, wurde in Hessen jetzt ein Kompetenzzentrum am Gesundheitsamt Frankfurt (mit einer 24-stündigen Bereitschaft) eingerichtet, das beratend hinzugezogen werden soll; sicher ein gutes Beispiel für andere Länder.

Influenza/ARE – aktuelle Situation

Die aktuelle Influenza-Erkrankungswelle hat ihren Höhepunkt eindeutig überschritten, dabei weist die Häufigkeit akuter respiratorischer Erkrankungen noch immer ein deutlich erhöhtes Niveau auf. Im Netz der Praxen der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) war in der 6. Woche (bis 09.02.) mit Ausnahme noch gleichbleibender Konsultationen in Hessen und dem Saarland in allen Ländern ein Rückgang erkennbar (Anteil der ARE-Konsultationen insgesamt 14,4 %, 27,6 % in pädiatrischen und 11,1 % in allgemeinmedizinischen Praxen). Die weiter überwiegend bei jüngeren auftretenden Influenza-typischen Erkrankungen verlaufen unkompliziert.

Es dominieren weiterhin deutlich Erreger des Subtyps A/H1N1. Die Viruslaboratorien beobachten einen Rückgang der Rate positiver Influenzavirusbefunde (bis 30 %). Bestätigt wurden eine größere Zahl Influenza-A(H1N1)-Infektionen (453 Isolate) sowie einige Infektionen durch Influenzavirus B (13 Isolate), deren Häufigkeit in den vergangenen Wochen nicht zugenommen hat.

Quellen: Mitteilungen des NRZ für Influenza am RKI, Berlin und am NLGA, Hannover sowie der AGI, Marburg.

Meningokokken-Impfung bei Reisen nach Saudi-Arabien beachten

Gehäufte Meningokokken-Erkrankungen unter Teilnehmern des Hadsch und ihren Angehörigen im vorigen Jahr geben Veranlassung, auf die Meningitis-Impfprophylaxe hinzuweisen. Der diesjährige Hadsch findet in der Zeit vom 25. Februar bis 25. März statt. Die Einreisebestimmungen der saudischen Behörden sehen u. a. eine Meningokokken-Impfung für alle einreisenden Pilger und Saisonarbeiter vor.

Impfschema: Erwachsene und Kinder über 2 Jahre 1 Dosis einer A/C-Vakzine (Kleinkinder: 2-mal A-Vakzine, 3 Mon. Abstand). In Anbetracht des gehäuftens Auftretens der sonst seltenen Erreger der Serogruppe W135 im Vorjahr sollte die Impfung aus epidemiologischen Gründen möglichst mit einer tetravalenten Vakzine erfolgen, die den Impfschutz gegen Erreger dieser Serogruppe mit abdeckt. Zur Einreise genügt aber wie bisher eine A/C-Vakzine. Die Impfung ist 10 Tage bis 3 Jahre nach der letzten Impfstoffgabe gültig.