

# Poststreptokokken- Glomerulonephritis in Kindern ohne ersichtliche Streptokokkenkrankung – Ein Fallbericht und Diskussion adäquater Gegenmaßnahmen

R. Sauer mann<sup>1, 2</sup>, R. Gattringer<sup>1</sup>, H. Ibel<sup>3</sup>, H. Lagler<sup>1</sup>, W. Emminger<sup>4</sup>, W. Graninger<sup>1</sup>, A. Georgopoulos<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Medizinische Universität Wien

<sup>2</sup> Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie, Abt. für Pharmakokinetik, Medizinische Universität Wien

<sup>3</sup> Pädiatrische Ambulanz, 97440 Werneck, Deutschland

<sup>4</sup> Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien

\*(Korrespondierender Autor: Univ.-Prof. DDr. Apostolos Georgopoulos)

## Schlüsselwörter:

*S. pyogenes*, Ausbruch, Kindergarten, Glomerulonephritis, Intervention

## Zusammenfassung

Nach einem Scharlachausbruch in einem bayrischen Kindergarten erkrankten zwei Kinder, die keine Infektionszeichen aufwiesen, an einer Poststreptokokken- Glomerulonephritis. Derartige Fälle sind möglich, weil die Maßnahmen, die bei einem Ausbruch von *Streptococcus pyogenes*-Erkrankungen in der Regel ergriffen werden, die Risiken für akut infizierte, aber asymptomatische Kinder nicht berücksichtigen. Nach der Präsentation dieses Falles werden verschiedene Interventionsstrategien für Kinderbetreuungseinrichtungen diskutiert, die von einem Krankheitsausbruch mit *S. pyogenes* betroffen sind.

Im vorliegenden Bericht war der auslösende *S. pyogenes*-Stamm vom *emm12*-Typ. Pulsfeld-Gelelektrophoreseunter-

suchungen von 78 Isolaten deuten auf ein endemisches Auftreten (14%) dieses Stammes (Pulsotyp 1) in Bayern.

Schlussfolgerung: Aufgrund des Risikos von nicht-infektiösen Folgeerkrankungen in akut infizierten, aber asymptomatischen Kindern sollte bei dem Auftreten einer Streptokokkenepidemie in einem Kindergarten rasch eine Screeninguntersuchung oder eine antibiotische Behandlung für alle Personen aus der betroffenen Klasse oder Institution eingeleitet werden. Dabei muss auf die Compliance besonderes Augenmerk gelenkt werden.

## Key-words:

*S. pyogenes*, outbreak, kindergarten, glomerulonephritis, intervention

## Summary

Two children without clinical symptoms of infection fell ill from poststreptococcal glomerulonephritis after an outbreak of scarlet fever in a

Bavarian kindergarten. Such cases occur because the measures routinely applied during outbreaks of *Streptococcus pyogenes* disregard the risks for acutely infected but asymptomatic children. After presentation of the case, different intervention strategies for child care institutions affected by streptococcal outbreaks are compared and discussed.

In the present case, the causative strain of *S. pyogenes* was of the *emm12*-type. Pulsed-field gel electrophoresis of 78 isolates indicated endemic occurrence (14%) of this strain (pulsotype 1) in Bavaria. Conclusion: Due to the risk of poststreptococcal sequelae in acutely infected but asymptomatic children during outbreaks of streptococcal disease in a kindergarten, either screening tests or effective antimicrobial treatment should be instituted rapidly in the entire class or institution. Hereby, the compliance especially of very young individuals should be considered.

## Einleitung

Trotz ihrer geringen Mortalität sind durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufene Infektionen wegen des Risikos von postinfektiösen Folgeerkrankungen immer noch von beson-

derer klinischer Bedeutung [1]. Die Gefahr von rheumatischem Fieber und Glomerulonephritis (GN), sowie Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für chronische GN bei Erwachsenen, die in ihrer Kindheit eine Poststreptokok-

ken-GN durchgemacht haben [2], unterstreichen die Wichtigkeit adäquater Diagnose und Behandlung von Streptokokkeninfektionen.

Die Pathogenese der Poststreptokokken-GN ist ein vielseitiger Prozess,

der von zahlreichen Faktoren sowohl des auslösenden Streptokokkenstammes als auch des menschlichen Wirts abhängt [3, 4]. Insbesondere *S. pyogenes*-Stämme der Serotypen M1, 4, 12 und 25 sind mit GN nach Racheninfektionen assoziiert [3, 5]. Verschiedene Analysen zeigten, dass innerhalb eines Serotyps von *S. pyogenes* genetisch voneinander abweichende Stämme bestehen können [6, 7, 8, 9]. Dies erklärt, warum nicht alle Stämme eines als „nephritogen“ eingestuften Serotyps die Fähigkeit besitzen, eine Poststreptokokken-GN zu induzieren [10].

Als im Rahmen einer Studie die antimikrobielle Resistenz von *S. pyogenes* in Bayern systematisch untersucht wurde [11], wurde ein Scharlachaussbruch in einem Kindergarten beobachtet. Hierbei trat nahezu zeitgleich eine GN in zwei Kindern auf, die zuvor keine symptomatische Streptokokkeninfektion durchgemacht hatten. Dies war Anlass, die derzeitige Handhabung solcher Ausbrüche zu hinterfragen, um die Entstehung von Poststreptokokken-Erkrankungen bei Kindern in Zukunft besser zu verhindern. Denn trotz umfangreichen Wissens um das Wesen von *S. pyogenes*-assoziierten Erkrankungen sind adäquate Interventionen und Screeningtests während solcher Ausbrüche an Kinderbetreuungseinrichtungen in Mitteleuropa derzeit nicht etabliert [12, 13]. Die Gelegenheit wurde zudem genutzt, um den Genotyp des auslösenden Stammes und seine Häufigkeit in Bayern zu untersuchen.

## Material und Methoden

### Bakterienstämme

In einem unterfränkischen Kindergarten (Bayern, Deutschland) wurden

aus Rachenabstrichen vier *S. pyogenes*-Isolate während eines Scharlachaussbruchs und ein Isolat von einem Kind zu Beginn einer GN im November und Dezember 2000 gesammelt.

Darüber hinaus wurden zwischen Dezember 1999 und Dezember 2000 78 *S. pyogenes*-Isolate in 17 Gemeinden in verschiedenen Teilen Bayerns aus Rachenabstrichen von Patienten mit den Symptomen einer persistierenden Tonsillopharyngitis und positivem Antigen-Schnelltest (Plus Strep A, Abbott, IL, USA) gewonnen, bevor sie eine antimikrobielle Chemotherapie erhielten.

*S. pyogenes* wurde mit einem Partikelagglutinationstest (Phadebact, Boule Diagnostics AB, Hudinge, Schweden) identifiziert. Isolate, die während des Scharlachaussbruchs in dem Kindergarten gesammelt worden waren, wurden zusätzlich mit dem API Strep 20 kit (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich) analysiert. Die Stämme wurden bis zur weiteren Analyse auf  $-180^{\circ}\text{C}$  gelagert.

### Klinische Daten

Informationen über den Scharlachaussbruch und die klinischen Befunde während der Episoden von GN wurden von einem örtlichen Kinderarzt gesammelt.

### Resistenzbestimmung

Die Isolate wurden mit der Mikrodilutionsmethode auf ihre Empfindlichkeit gegen 16 Standardantibiotika getestet wie zuvor beschrieben [11].

### emm-Typisierung

Um den *emm*-Genotyp von *S. pyogenes*-Stämmen gemäß der Lancefield-Klassifikation zu bestimmen, wurden *emm*-spezifische PCR-Produkte präpariert, und die 5' Enden der *emm*-

Gene wurden sequenziert wie zuvor beschrieben [14]. Die Sequenzierung wurde von VBC-Genomics am Wiener Biocenter durchgeführt. Zur Sequenzanalyse wurde die NCBI-BLAST-Datenbank ([www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/)) herangezogen.

### Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE)

Über Nacht gezüchtete Bakterien wurden in Blöcke aus 1%igem „Low-melting-point“ Agarosegel (Boehringer-Mannheim, Mannheim, Deutschland) eingebettet. Die Zellwände der eingebetteten Organismen wurden in EC-Lysis-Puffer mit Lysozym (1 mg/ml), (Boehringer-Mannheim) und Mutanolysin (5 Einheiten/ml), (Sigma, St. Louis, IL, USA) bei  $37^{\circ}\text{C}$  aufgelöst. Zelluläres Protein wurde über Nacht durch Inkubation in Proteinase K-haltigem ESP-Puffer (200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) (Boehringer-Mannheim) bei  $50^{\circ}\text{C}$  verdaut. Zur Spaltung der bakteriellen DNS wurde Restriktionsendonuklease *Sma*I (Boehringer-Mannheim) eingesetzt (10 Einheiten/ml). DNS-Fragmente wurden auf einem 1%igen Amresco III-Agaroselaufgel (Sigma) getrennt. Die Elektrophorese wurde in einem Pulsfeld mit konstanter Spannung von 6 V/cm (Pulsdauer linear ansteigend von 5 bis 20 s und/oder 30 s) bei  $8^{\circ}\text{C}$  in einer Elektrophoresekammer (Gene Navigator multidrive XL, Pharmacia LKB, Crawley, England) über 20 Stunden durchgeführt. Die DNS-Bandenprofile wurden mit Ethidiumbromid gefärbt, fotografiert und mit dem Gel Doc 1000 Dokumentationssystem (Bio-Rad, Segrate-Milan, Italien) digitalisiert. Die Analyse der DNS-Fragmentationsprofile erfolgte durch visuelle Inspektion der fotografischen Register auf Basis der von Tenover et al. vorgeschlagenen Kriterien [15]. Mittels PFGE klassifizierte Stämme

wurden in der Literatur bisher entweder als „Genotyp“, „PFGE-Typ“ oder „Pulsotyp“ bezeichnet [6, 16].

## Ergebnisse

### Ausbruch

Neun von 45 Kindern in dem unterfränkischen Kindergarten erkrankten Ende Oktober und November 2000 an Scharlach. Anfang Dezember 2000 entwickelten zwei Knaben (Patient 1 und 2), die in engem Kontakt zu ihren Klassenkameraden gestanden waren, aber keine klinischen Symptome von Scharlach oder Pharyngitis entwickelt hatten, eine akute GN.

Patient 1 (4 Jahre und 6 Monate alt) hatte während der Scharlachepidemie lediglich diskrete Erkältungszeichen ohne weitere Symptome. Nach einer Woche entwickelte sich eine GN, die sich in Form von Hämaturie, Proteinurie und Lidödemen manifestierte. Der ASO-Serumtitel war mit 486 Einheiten/ml erhöht, Serumkreatinin und C4 blieben innerhalb der Normbereiche. Serum C3 war mit 50,4 mg/dl (Referenzbereich 80 - 160 mg/dl), bereits initial erniedrigt und fiel in den folgenden Tagen unter das Detektionslimit. Ein Rachenabstrich zu Beginn der GN war negativ auf *S. pyogenes*. Hämaturie und Proteinurie bildeten sich in den folgenden 18 Tagen zurück.

Patient 2 (3 Jahre und 7 Monate alt) hatte während einiger Tage subfebrile Temperaturen ohne Symptome einer oberen Atemwegsinfektion. Dann trat plötzlich Fieber von 40°C auf, und eine GN mit Hämaturie und Proteinurie wurde diagnostiziert. Die Ultraschalluntersuchung zeigte eine Vergrößerung beider Nieren. Serum C3 war mit 40 mg/dl erniedrigt, die Kreatinin-Clearance blieb im

**Tabelle 1:** Auftreten von *Streptococcus pyogenes*, Pulsotyp 1 in Bayern

Quelle (Rachenabstrich)	Anzahl an Isolaten	Von diesen Pulsotyp 1	Von diesen <i>emm12</i>
Scharlachpatienten im Kindergarten	4	4	4
GN-Patient 2 (Kindergarten)	1	1	1
Tonsillopharyngitis-Patienten in 17 bayrischen Gemeinden	78	11	nd*
*nicht durchgeführt			

Normbereich. Der ASO-Serumtitel war mit einem Wert von 136 Einheiten/ml nicht erhöht. Ein Rachenabstrich zu Beginn der GN war positiv auf *S. pyogenes*, und es erfolgte eine Eradikation mit Penicillin G. Im Laufe der nächsten acht Tage waren die Hämaturie und Proteinurie regredient.

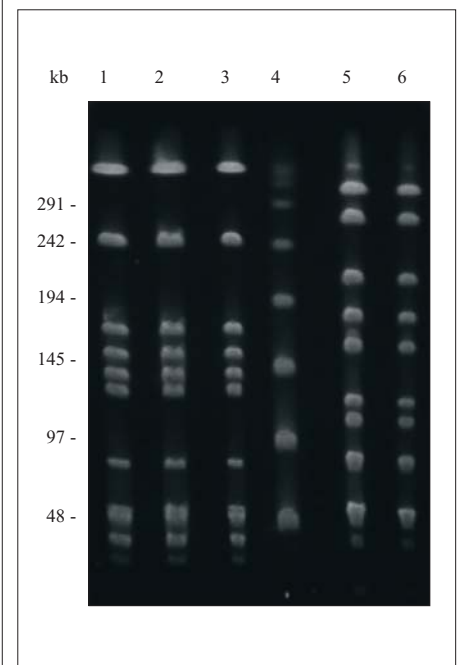
Im Jänner 2001 und in den folgenden Monaten traten in diesem Kindergarten keine weiteren Fälle von Scharlach oder GN auf.

### Untersuchung der Isolate

Spezifische PCR-Produkte der die M-Proteine kodierenden *emm*-Gene wurden gewonnen, um den Genotyp der vier Isolate zu bestimmen, die während des Ausbruchs von Scharlach und von dem GN-Patienten isoliert worden waren. Die Analyse der terminalen Sequenz (5' Ende) zeigte, dass alle untersuchten Isolate den *emm12*-Genotyp (Tabelle 1) gemäß der Lancefield-Klassifikation aufwiesen.

Zur Ermittlung der genetischen Verwandtschaft zwischen den verschiedenen *emm12*-Typ-Isolaten wurde eine PFGE durchgeführt. Die gefärbten DNS-Muster aller im Kindergarten gewonnenen Isolate

**Abbildung 1:** PFGE-Muster von *SmaI*-behandelter chromosomaler DNS von *Streptococcus pyogenes*-Isolaten, die in einem Pulsfeld über 20 Stunden aufgetrennt wurden. Reihen 1-3: Pulsotyp 1; Reihe 4: Lambda Ladder Marker; Reihen 5, 6: andere Pulsotypen. Die Größen der Marker sind an der linken Seite der Abbildung in Kilobasenpaaren (kb) angezeigt.



(Scharlach- und GN-Patienten) waren identisch. Das vorliegende PFGE-Muster wurde als Pulsotyp 1 bezeichnet. Reihen 1-3 in Abbildung 1 zeigen das charakteristische Muster von Pulsotyp 1.

### Prävalenz von Pulsotyp-1-Stämmen in Bayern

Um die Häufigkeit von Pulsotyp-1-Stämmen in der regionalen *S. pyogenes*-Population zu eruieren, wurde das PFGE-Muster der Ausbruchsisolate mit jenen von 78 Isolaten aus 17 bayrischen Gemeinden verglichen. Von diesen Isolaten waren 68 typisierbar. Zehn Isolate waren nicht typisierbar, weil sie sich mehrfach als nicht empfindlich gegenüber dem Restriktionsenzym *Sma*I erwiesen und daher andere Stämme repräsentierten. Der Pulsotyp 1 (n = 11) repräsentierte somit 14% aller analysierten Isolate aus Bayern (Tabelle 1). Der *emm*-Typ dieser Isolate wurde nicht zusätzlich bestimmt, weil bestimmte PFGE-Pulsotypen von *S. pyogenes* bekannterweise nicht durch *emm*-Typisierung unterteilt werden können [17].

### Antimikrobielle Empfindlichkeit der Pulsotyp-1-Stämme

Die Pulsotyp-1-Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegen Antibiotika getestet. Alle Isolate waren empfindlich gegen Penicillin (MHK  $\leq$  0,12 mg/l); Erythromycin, Clarithromycin, Clindamycin, Amoxicillin (MHK  $\leq$  0,25 mg/l); Ceftriaxon, Azithromycin (MHK  $\leq$  0,5 mg/l); Josamycin (MHK  $\leq$  1 mg/l); Levofloxacin, Ciprofloxacin, Tetracyclin, Vancomycin and Linezolid (MHK  $\leq$  2 mg/l).

### Diskussion

Subklinische oder oligosymptomatische *S. pyogenes*-Infektionen sind typisch für Kinder vor dem Schulalter [13, 18]. Der Ausbruch von Scharlach in der Kindergartenklasse, das erniedrigte C3, der erhöhte ASO-Titer (Patient 1) und die vergrößerten Nieren (Patient 2) deuteten klar auf eine

Poststreptokokken-GN [5]. Der kurze Zeitraum zwischen dem Auftreten der subfebrilen Temperatur und der GN in Patient 2 können für den normalen ASO-Wert in Patient 2 verantwortlich sein. Aufgrund der raschen klinischen Besserung war ein zweiter ASO-Wert nicht verfügbar. Wir sind der Ansicht, dass die klinische Verbesserung in Patient 2 unabhängig von der antibiotischen Therapie war. Somit scheint die GN in Patient 1 mit großer Sicherheit Streptokokken-assoziiert zu sein, was höchstwahrscheinlich auch auf Patient 2 zutrifft. Eine Streptokokkenbedingte Genese der GN wird auch von früheren Berichten über das nephritogene Potenzial von *emm*12 (M12)-Stämmen [3, 5] und von dem chronologischen Ablauf der Krankheitsereignisse im Kindergarten gestützt.

Das anhaltende Auftreten von Poststreptokokkenerkrankungen wirft die Frage auf, ob Ausbrüche von Streptokokkenerkrankungen in europäischen Kinderbetreuungseinrichtungen angemessen gemanagt werden, um postinfektiöse Folgeerkrankungen zu verhindern, oder ob dieses Vorgehen optimiert werden kann. Es ist allgemein anerkannt, dass Personen, die akute symptomatische Streptokokkenerkrankungen durchmachen, eine antimikrobielle Therapie bekommen sollen [19, 20]. Im Gegensatz dazu soll eine chronische asymptomatische Rachenkolonisation mit *S. pyogenes* nicht behandelt werden, da kein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen besteht [3]. Es ist jedoch wichtig festzuhalten, dass akute Racheninfektionen mit *S. pyogenes* in bis zu 50% der Fälle in einer subklinischen Form auftreten, insbesondere bei Kindern vor dem Schulalter. Asymptomatische Racheninfektionen sind während

derartiger Ausbrüche von großer Bedeutung, weil sie leicht übersehen werden. Während Ausbrüchen in einem Kindergarten sind daher insbesondere die Kinder mit einer akuten subklinischen Infektion dem erhöhten Risiko ausgesetzt, eine Folgeerkrankung wie rheumatisches Fieber oder GN zu entwickeln [18]. Wie im vorliegenden Fall werden asymptomatische Kinder in der Regel nicht auf *S. pyogenes* getestet und daher während des Ausbruchs in ihrer engen Umgebung nicht mit Antibiotika behandelt.

Es besteht daher eine Diskrepanz zwischen dem allgemeinen Konsens, alle akut mit *S. pyogenes* infizierten Kinder ungeachtet des Vorliegens von Symptomen zu behandeln, und der verabsäumten Durchführung von Screeningtests bei allen Kindern an von Ausbrüchen betroffenen Einrichtungen. Als Konsequenz daraus sollten Streptokokken-Ausbrüche in Kindergärten mehr Aufmerksamkeit durch die verantwortlichen Behörden finden.

Tabelle 2 stellt drei Möglichkeiten für den Umgang mit einer Epidemie in einer Kinderbetreuungseinrichtung einschließlich der jeweiligen Vor- und Nachteile zur Diskussion. Der erste Ansatz mit diagnostischen Maßnahmen nur in symptomatischen Personen ist heutzutage der in Mitteleuropa gebräuchlichste. Er ignoriert jedoch die hohe Rate an akut infizierten, aber asymptomatischen Kindern, was das Risiko von Streptokokken-Folgeerkrankungen für diese unbehandelten Kinder in sich birgt. Diese Maßnahmen erscheinen daher inadäquat. Strategien 2 und 3 werden derzeit in Mitteleuropa, von Einzelfällen abgesehen, nicht durchgeführt. Sie erfordern organisatorische Voraussetzungen und Akzeptanz seitens der

**Tabelle 2:** Möglichkeiten für die Handhabung eines akuten Ausbruchs von Streptokokkenpharyngitis oder Scharlach an einer Kinderbetreuungseinrichtung

Maßnahmen	Vorteile	Nachteile/Risiken
<p><b>1.</b> Testen auf <i>S. pyogenes</i> und antimikrobielle Chemotherapie nur in symptomatischen Individuen und Fernbleiben von der Einrichtung während der ersten zwei Behandlungstage</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenig Arbeit und geringe Kosten</li> <li>• Restriktiver Antibiotika-Einsatz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolongation des Ausbruchs</li> <li>• <b>Risiko von postinfektiösen Folgeerkrankungen in akut infizierten, aber asymptomatischen Kindern</b></li> </ul>
<p><b>2.</b> Testen auf <i>S. pyogenes</i> in allen Individuen, die die betroffene Einrichtung/Gruppe besuchen; antimikrobielle Chemotherapie in allen positiv getesteten Individuen und Fernbleiben von der Einrichtung während der ersten zwei Behandlungstage</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effektive Vorbeugung von postinfektiösen Folgeerkrankungen</li> <li>• Restriktiver Antibiotika-Einsatz</li> <li>• Möglichkeit, die Genese des Ausbruchs zu untersuchen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arbeit und Kosten für diagnostische Tests</li> <li>• Möglichkeit von „Ping-Pong-Infektionen“ – Wiederholung von Maßnahmen könnte nötig werden</li> </ul>
<p><b>3.</b> Sofortige antimikrobielle Chemotherapie/Prophylaxe für alle Individuen, die die betroffene Einrichtung/Gruppe besuchen, ohne vorheriges Testen auf <i>S. pyogenes</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine diagnostischen Tests</li> <li>• Schnelle Beendigung des Ausbruchs</li> <li>• Effektive Prävention von postinfektiösen Folgeerkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Breiter, ungezielter Einsatz von Antibiotika (Kosten, Compliance, unerwünschte Nebenwirkungen in Gesunden, kritische öffentliche Meinung, Förderung von Antibiotika-Resistenzen)</li> </ul>

Eltern. Unserer Ansicht nach ist Strategie 2 unter den gegebenen Umständen am geeignetsten. Wenn mehr als zwei bis drei Fälle akuter Streptokokken-Infektionen in einer Kindergruppe auftreten, sollte ein Schnelltest auf *S. pyogenes* bei allen Kindern und Betreuern in dem Kindergarten durchgeführt werden [19]. Positiv getestete Individuen könnten sofort eine antimikrobielle Therapie bekommen und dazu angehalten werden, zwei Tage zu

Hause zu bleiben. In diese Maßnahmen sollten auch die Familienmitglieder der Betroffenen einbezogen werden.

Eine derartige Vorgangsweise wurde schon erprobt und hat sich als effektiv bei *S. pyogenes*-Epidemien in Kinderbetreuungseinrichtungen bewährt [12, 13, 21]. Das dritte Schema (Tabelle 2, letzte Reihe) mit einer sofortigen Behandlung aller Kinder

und des Personals an der betroffenen Einrichtung könnte die einfachste und effizienteste Intervention zur Verhinderung von Folgeerkrankungen darstellen. Dennoch kann die unnötige Verabreichung von Antibiotika an überwiegend gesunde Personen auch Bedenken auslösen. Unseres Wissens wurde diese Strategie bisher nicht in einem Kindergarten getestet. Wir regen daher an, dass erst eine klinische Studie zur Testung von Strategie

3 vorliegen sollte, bevor sie allgemein empfohlen werden kann.

In diesem Kontext erscheint es erwähnenswert, dass vor allem bei kleineren Kindern die Compliance gegenüber einem 7- bis 10-tägigen oralen Behandlungsschema als kritisch einzustufen ist. Die Compliance gegenüber jedem Therapieschema kann gesteigert werden, wenn kürzere, aber effektivere Antibiotika-Schemata verschrieben werden. Orales und injizierbares Penicillin ist effektiv und relativ billig und Therapie der Wahl. Es können natürlich auch andere Substanzen in Betracht gezogen werden, obwohl deren Fähigkeit, rheumatisches Fieber oder GN zu verhindern, im Gegensatz zu Penicillin nie definitiv bewiesen wurde. Bakteriologische Eradikationsraten, die mit jenen von einer Penicillin-V-Behandlung über 10 Tage (84,1% [22] bzw. 70,9% [23]) vergleichbar sind, wurden auch für kürzere Behandlungen mit alternativen Medikamenten berichtet. Nach fünftägiger Behandlung mit Loracarbef und Cefdinir wurden Eradikationsraten von 81,6% bzw. 89,7% berichtet [22, 23]. Auch Azithromycin bewirkte eine beachtliche Eradikationsrate von 94,2%, als es in der Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht einmal täglich für drei Tage eingenommen wurde [24]. Es gibt also eine Reihe von Antibiotika, die zur Intervention bei einer *S. pyogenes*-bedingten Epidemie verwendet werden können.

Es wurde in der Literatur berichtet, dass die meisten *emm12*-Stämme nicht nephritogen sind und dass unter den *emm12*-Isolaten zwei bis sechs verschiedene PFGE-Typen vorliegen [6, 8, 9, 16]. Der Vergleich unserer Ergebnisse mit publizierten Daten zeigt, dass PFGE-Restriktions-Mus-

ter, die mit jenen von Pulsotyp 1 identisch sind, schon zuvor unter verschiedenen *emm12*-Stämmen von *S. pyogenes* gefunden wurden. Dies trifft auf Stämme zu, die in Belgien [7], Frankreich [16], Brasilien [25], Japan [17] und den Vereinigten Staaten von Amerika [26] isoliert wurden. Hierbei entsteht der Eindruck, dass der *S. pyogenes-emm12*/Pulsotyp-1-Stamm, ob schon global weit verbreitet, in Europa häufiger anzutreffen ist. Dies ist auch mit der beobachteten Prävalenz von 14% in Bayern im Einklang. Erwähnenswert ist auch, dass dieser Stamm bei Streptokokken-Erkrankungen von unterschiedlichem Erscheinungsbild, wie Rachen- [16], Haut- [25] und invasiven [17] Infektionen, sowie bei STSS [26] involviert ist. Unseres Wissens war die Assoziation zwischen diesem charakteristischen PFGE-Subtyp von *emm12*-Stämmen und Poststreptokokken-GN aber bislang noch nicht dokumentiert. Interessanterweise waren in zwei von drei publizierten Berichten über *S. pyogenes*-Epidemien an Kinderbetreuungseinrichtungen *emm12*-Stämme als Auslöser beschrieben [12, 27], es scheint sich somit beim *emm12*/Pulsotyp-1-Stamm von *S. pyogenes* um ein äußerst vielseitiges Pathogen zu handeln.

Schlussfolgerung: Während Ausbrüchen von Streptokokken-Pharyngitis oder Scharlach in einem Kindergarten sollten diagnostische Tests auf *S. pyogenes* in allen Kindern und Personal durchgeführt werden, um akut infizierte, aber asymptomatische Kinder zu identifizieren und vor postinfektiösen Folgeerkrankungen zu schützen.

#### Literatur:

1. Efstratiou A (2000) Group A streptococci in the 1990s. *J Antimicrob Chemother* 45: 3-12.
2. Schacht RG, Gluck MC, Gallo GR, Baldwin DS (1976) Progression to uremia after remission of acute poststreptococcal glomerulonephritis. *N Eng J Med* 295: 977-981.
3. Cunningham MW (2000) Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 13: 470-511.
4. Nordstrand A, Norgren M, Ferretti JJ, Holm SE (1998) Streptokinase as a Mediator of Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in an Experimental Mouse Model. *Infect Immun* 66: 315-321.
5. Nordstrand A, Norgren M, Holm SE (1999) Pathogenic mechanism of acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Scand J Infect Dis* 31: 523-537.
6. Jasir A, Tanna A, Noorani A, Mirsalehian A, Efstratiou A, Schalen C (2000) High rate of tetracycline resistance in *Streptococcus pyogenes* in Iran: An epidemiological study. *J Clin Microbiol* 38: 2103-2107.
7. Descheemaeker P, Van Loock F, Hauchecorne M, Vandamme P, Goossens H (2000) Molecular characterisation of group A streptococci from invasive and non-invasive disease episodes in Belgium during 1993-1994. *J Med Microbiol* 49: 467-471.
8. Haukness HA, Tanz RR, Thomson RB, Jr., Pierry DK, Kaplan EL, Beall B, et al. (2002) The heterogeneity of endemic community pediatric group a streptococcal pharyngeal isolates and their relationship to invasive isolates. *J Infect Dis* 185: 915-920.
9. Dicuonzo G, Gherardi G, Lorino G, Angeletti S, De Cesaris M, Fiscarelli E, et al. (2001) Group A streptococcal genotypes from pediatric throat isolates in Rome, Italy. *J Clin Microbiol* 39: 1687-1690.
10. Noble RC, Vosti KL (1973) Biologic and immunologic comparison of nephritogenic and nonnephritogenic strains of group A, M-type 12 Streptococcus. *J Infect Dis* 128: 761-768.
11. Sauer mann R, Gattringer R, Graninger W, Buxbaum A, Georgopoulos A (2003) Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolated from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 51: 53-57.
12. Falck G, Kjellander J (1992) Outbreak of group A streptococcal infection in a day-care center. *Pediatr Infect Dis J* 11: 914-919.
13. Tindberg Y, Wikman M, Sylvan S (1998) Specimen culture from all children in a day care center because of an outbreak of streptococcal infection. *Lakartidningen* 95: 2580-2584.

14. Beall B, Facklam R, Hoenes T, Schwartz B (1997) Survey of *emm* gene sequences and T-antigen types from systemic *Streptococcus pyogenes* infection isolates collected in San Francisco, California; Atlanta, Georgia; and Connecticut in 1994 and 1995. *J Clin Microbiol* 35: 1231-1235.
15. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. (1995) Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *Journal of Clinical Microbiology* 33: 2233-2239.
16. Nguyen L, Levy D, Ferroni A, Gehanno P, Berche P (1997) Molecular epidemiology of *Streptococcus pyogenes* in an area where acute pharyngotonsillitis is endemic. *J Clin Microbiol* 35: 2111-2114.
17. Nakashima K, Ichiyama S, Iinuma Y, Hasegawa Y, Ohta M, Ooe K, et al. (1997) A clinical and bacteriologic investigation of invasive streptococcal infections in Japan on the basis of serotypes, toxin production, and genomic DNA fingerprints. *Clin Infect Dis* 25: 260-266.
18. Hoepflich P, Jordan M, Ronald A (1994) *Infectious Diseases*. 5 ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia.
19. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE (2004) Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 291: 1587-1595.
20. Gonzales R, Cooper RJ, Hoffman JR (2004) Strategies to diagnose and treat group A streptococcal pharyngitis. *JAMA* 292: 167.
21. Espinosa de los Monteros LE, Bustos IM, Flores LV, Avila-Figueroa C (2001) Outbreak of scarlet fever caused by an erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes emm22* genotype strain in a day-care center. *Pediatr Infect Dis J* 20: 807-809.
22. Adam D, Scholz H, Helmerking M (2001) Short-course therapy of acute tonsillo-pharyngitis with loracarbef for 5 days compared to the standard treatment of 10 days penicillin V and incidence of post-streptococcal sequelae. *Monatsschr Kinderheilkd* 149: 1338-1347.
23. Pichichero ME, Gooch WM (2000) Comparison of cefdinir and penicillin V in the treatment of pediatric streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 19: 171-173.
24. Cohen R (2004) Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 23: 129-134.
25. de Melo MC, Sa Figueiredo AM, Ferreira-Carvalho BT (2003) Antimicrobial susceptibility patterns and genomic diversity in strains of *Streptococcus pyogenes* isolated in 1978-1997 in different Brazilian cities. *J Med Microbiol* 52: 251-258.
26. Cockerill FR, 3rd, Thompson RL, Musser JM, Schlievert PM, Talbot J, Holley KE, et al. (1998) Molecular, serological, and clinical features of 16 consecutive cases of invasive streptococcal disease. Southeastern Minnesota Streptococcal Working Group. *Clin Infect Dis* 26: 1448-1458.
27. Smith TD, Wilkinson V, Kaplan EL (1989) Group A streptococcus-associated upper respiratory tract infections in a day-care center. *Pediatrics* 83: 380-384.

**Korrespondierender Autor:**

Univ.-Prof. DDr. Apostolos Georgopoulos  
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt.  
für Infektionen und Chemotherapie  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20

E-Mail:

apostolos.georgopoulos@meduniwien.ac.at