



Chlamydia trachomatis: Genitalinfektionen in Deutschland



Die genitale Chlamydiose gehört in den westlichen Industriestaaten zu den häufigsten sexuell übertragenen Erkrankungen (STD = sexually transmitted diseases). Bis Mitte der neunziger Jahre war noch ein Rückgang bei den STD zu vermerken. Dies wurde hauptsächlich auf die Verwendung von Kondomen aus Furcht vor einer HIV-Infektion zurückgeführt. In letzter Zeit war aber immer häufiger in der Presse zu lesen, dass die Verwendung von Kondomen drastisch zurückgegangen sei. Gleichzeitig wurden aus anderen westeuropäischen und nordamerikanischen Ländern Zahlen bekannt, die einen deutlichen Anstieg bei den sexuell übertragbaren Erkrankungen seit Mitte der neunziger Jahre zeigen.

Wegen der fehlenden Meldepflicht liegen in Deutschland für die meisten STD-Erreger keine epidemiologischen Daten vor. Somit kann auch keine Aussage über die Entwicklung und die Häufigkeit einzelner Erreger in Deutschland getroffen werden. Chlamydia trachomatis ist aber wahrscheinlich der am häufigsten sexuell übertragene Erreger (siehe auch Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch Instituts, Nr. 39 vom 24. September 2004).

Eine genitale Chlamydien-Infektion verläuft häufig ohne oder nur mit milden klinischen Symptomen und wird deshalb oft nicht erkannt oder falsch therapiert. Nicht oder falsch behandelt führt eine primäre Chlamydiose zu einer chronischen Infektion mit zum Teil gravierenden Spätfolgen (Eileiter-

schwangerschaft, Infertilität, chronische Bauchbeschwerden) und hohen Kosten für das Gesundheitssystem. Zudem kann der Erreger während der Geburt auf das Neugeborene übertragen werden und bei diesem eine Einschlusskonjunktivitis oder auch eine Pneumonie auslösen.

Im Frühstadium der Infektion kann für die Diagnose der Erreger mittels Amplifizierungsmethoden (PCR) in Abstrichmaterial nachgewiesen werden. In diesem Stadium der Infektion ist der direkte Erregernachweis dem indirekten Nachweis mittels Antikörpern wegen der höheren Sensitivität vorzuziehen. Ist eine Infektion aber bereits aufgestiegen, ist der Erreger im Abstrichmaterial oft nicht mehr nachweisbar.

In diesen Fällen kann der Antikörpernachweis weiter helfen. Wichtig ist hierfür der Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen *Chlamydia trachomatis*. *C. trachomatis* weist morphologisch, kulturell und antigenetisch viele Gemeinsamkeiten mit *Chlamydophila pneumoniae* auf, was die Labordiagnose erschwert. Wichtig für den Antikörpernachweis ist deshalb die Verwendung der Spezies-spezifischen Anteile des Outer-Membrane-Protein-Komplexes von *C. trachomatis*.

Nur hierdurch ist ein spezifischer Nachweis gewährleistet. Kreuzreaktionen mit häufig im Serum vorhandenen Antikörpern gegen *Chlamydophila pneumoniae* können weitestgehend ausgeschlossen werden.

Als einer der ersten Diagnostikahersteller in Deutschland hatte R-Biopharm einen spezifischen Test zum Nachweis von Antikörpern gegen *C. pneumoniae* im Angebot. Seit September dieses Jahres können wir unseren

Kunden nun auch einen spezifischen Antikörper EIA für *C. trachomatis* anbieten. Die Testdurchführung ist identisch mit der des *C. pneumoniae* EIA. Da bei beiden Tests die Patientenproben direkt in der Mikrotiterplatte verdünnt werden, sind sie für die Automation bestens geeignet. Ein Verdünnen der Probe vor der Testdurchführung entfällt.

Der *C. trachomatis* EIA ist als Kombi-Kit konzipiert. Er enthält anti-IgG-Konjugat für den bei chronischen Infektionen wichtigen Nachweis von IgG-Antikörpern. Zusätzlich ist aber auch ein anti-IgM-Konjugat enthalten, so dass mit dem gleichen Testkit auch IgM-Bestimmungen durchgeführt werden können.

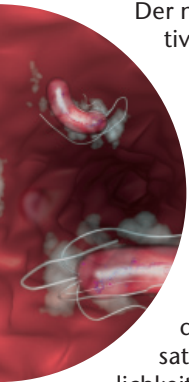
Der Nachweis von IgM-Antikörpern kann für die Diagnostik einer Pneumonie bei Neugeborenen von Bedeutung sein. Sollte der Verdacht auf eine durch *C. trachomatis* hervorgerufene Pneumonie bestehen, würde ein positiver IgM-Befund diesen Verdacht erhärten. IgG ist hierfür nicht geeignet, da es sich um maternale Antikörper handeln kann. Zudem kann bei genitalen Infektionen der Nachweis von IgM-Antikörpern die Lücke zwischen Infektion und positiver Immunantwort verkleinern. Ein Test zum Nachweis von IgA-Antikörpern wurde nicht entwickelt. In vielen Studien der letzten Jahre wurde gezeigt, dass isolierte IgA-Befunde (ohne IgG) im Falle einer *C. trachomatis*-Infektion kaum zu erwarten sind.

Dies ist sicher dadurch zu begründen, dass es sich um eine chronische Infektion handelt. Umgekehrt sind bei der Hälfte der Infizierten, die einen positiven IgG-Befund haben, keine IgA-Antikörper nachweisbar. Ein positiver IgA-Befund bietet somit für die Fragestellung einer Infektion keine zusätzliche Information.



Schematischer Entwicklungszyklus *Chlamydia trachomatis*

RIDASCREEN® FemtoLab H. pylori Stuhlantigen-ELISA



Der nicht invasive und hocheffektive Nachweis von Helicobacter pylori spezifischem Antigen mittels monoklonaler Antikörper gewinnt weiterhin an Bedeutung und wird zunehmend als zuverlässiges Diagnostikum hoch geschätzt.

Dies hat unter anderem dazu geführt, dass die Einsatz- und Abrechnungsmöglichkeiten dieses Stuhltests gemäß EBM-Ziffer 4676 erweitert wurden, wie der nachfolgende Auszug aus dem DEUTSCHEN ÄRZTEBLATT vom 16. Januar 2004 belegt. Dort heisst es:

...Mit Beschluß Nr. B 878 hat die Arbeitsgemeinschaft Ärzte / Ersatzkassen in der 209. Sitzung (schriftliche Beschlussfassung) mit Wirkung zum 1. Januar 2004 eine Ergänzung der vertraglichen Bestimmungen zur Abrechnung der Nr. 4676 der E-GO beschlossen. Mit dieser Ergänzung wird klargestellt, dass die Leistung nach Nr. 4676 bei Kindern mit begründetem Verdacht auf eine Ulkus-Erkrankung auch dann durchgeführt und abgerechnet werden kann, wenn zuvor keine Eradikationstherapie einer Helicobacter-pylori-Infektion durchgeführt wurde. Die vertragliche Ergänzung zu Nr. 4676 wurde durch die Vertragspartner des BMÄ gleichlautend und ebenfalls mit Wirkung ab 1. Januar 2004 beschlossen und wird nachfolgend unter den Bekanntmachungen separat für den BMÄ veröffentlicht....

Gemäß der im Maastricht 2 Report 2000 festgelegten Europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der H. pylori-Infektion bedeutet dies:

- Bei dyspeptischen Patienten, die **jünger als 45 Jahre** sind und weder Alarmsymptome noch eine vorherrschende gastroösophageale Reflux-Symptomatik aufweisen und keine NSAR einnehmen, sollte das Prinzip der H. pylori-Testung und -Behandlung („test and treat“) Anwendung finden.
- bei diesen Patienten kann die H. pylori-Infektion durch **nicht invasive Methoden** diagnostiziert werden. Hierfür empfiehlt sich insbesondere der Stuhl-Antigentest auf Basis mo-

noklonaler Antikörper. Dieser ist genauso zuverlässig wie der Atemtest, jedoch wesentlich einfacher durchzuführen und obendrein deutlich kostengünstiger.

- Ist H. pylori im Stuhl einmal nachgewiesen, kann seine erfolgreiche Eradikation nach der empfohlenen Erstlinien Tripeltherapie (PPI, Amoxicillin und Clarithromycin) bereits in einem Zeitraum von 1 - 4 Wochen nach Beendigung der Therapie **erneut mit dem Stuhltest** nachgewiesen werden.
- Alle anderen Patienten, die **älter als 45 Jahre** sind und über länger anhaltende (> drei Wochen) oder immer wiederkehrende Oberbauchbeschwerden klagen oder Alarmsymptome (Gewichtsverlust, Anämie, gastrointestinale Blutungen, Dysphagie, Malabsorption und sonstige pathologische Befunde bei der körperlichen Untersuchung) aufweisen, sollten primär endoskopisch untersucht werden, um ein Karzinom auszuschließen.

Unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten zeigt der monoklonale Stuhl-Antigentest ohnehin die höchste Effizienz, wie in den GESUNDHEITSFAKTEN 3/2002 vom Verband der Diagnostik-Industrie (VDGH) nachzulesen ist (www.vdgh.de unter Informationen + Publikationen).

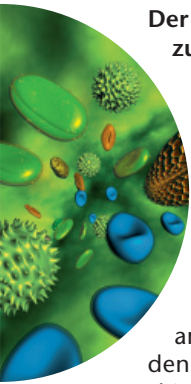
Die hohe Zuverlässigkeit des RIDASCREEN® FemtoLab H.pylori favorisiert diesen Test auch zum bevorzugten Einsatz in wichtigen Studien, wie beispielsweise der ULMER SÄUGLINGSSTUDIE, einer weltweit wohl einmaligen Studie mit über 1000 Teilnehmern. In dieser Studie geht es insbesondere um die frühkindliche Besiedlung mit dem Magenkeim H. pylori und dessen Einfluss auf die Entwicklung des Immunsystems und daraus ableitend die spätere Disposition dieser Kinder zur Entstehung möglicher Allergien als auch Durchfallerkrankungen. Die Säuglinge und Kinder werden dabei regelmäßig über einen Zeitraum von vier Jahren kontrolliert. Über diese Studie wurde von Herrn PD Dr. Rothenbacher vom DEUTSCHEN ZENTRUM FÜR ALTERNFORSCHUNG in Heidelberg beim diesjährigen Gastrosymposium der R-Biopharm in Köln berichtet. ••

•• Aber auch in der *H. pylori* Grundlagenforschung mit Tiermodellen wie der mongolischen Wüstenspringmaus wird der FemtoLab *H. pylori* ELISA eingesetzt, wenn es darum geht das Bakterium nach künstlicher Infektion der Magenschleimhaut im Kot der Tiere nachzuweisen. Hierbei kommt

es genauso wie bei der Stuhl diagnostik erkrankter Personen vor und nach Behandlung auf die hoch sensitive und spezifische Erfassung von *H. pylori*-spezifischem Marker-Antigen an. Der RIDASCREEN® FemtoLab *H. pylori* ELISA trägt diesen Anforderungen in hohem Maße Rechnung.

Allergie-Diagnostik am laufenden Band

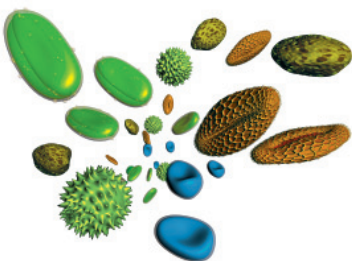
Der neue RIDA® maXi-Screen zur automatischen Auswertung des RIDA® Allergy-Screen



R-Biopharm bietet neben seinem klassischen Einzelallergen-Testsystem RIDASCREEN® Spezifisches IgE auch das Panel-system RIDA® AllergyScreen an. Mit diesem System werden mit nur 250 µl Serum 20 verschiedene Allergene bestimmt und mit Hilfe des RIDA® X-Screens ausgewertet. Mit dem aktuellen Reader muss jedes Panel einzeln in den Reader eingesetzt, gemessen und die Ergebnisse ausgedruckt werden.

Labore mit größerem Durchsatz und mit elektronischer Datenübermittlung können nun mit der Einführung des neuen Random Access Readers RIDA® maXi-Screen ihre Paneltestung optimal in ihre Laborroutine einfügen.

Die Anforderungen aus der Labor-EDV können online in die Auswertesoftware übernommen und zu einer Arbeitsliste zusammengefasst werden. Nach der Abarbeitung der Tests werden die Streifen entsprechend der Arbeitsliste in den Reader eingeführt.



Die Zuführung der Streifen erfolgt dabei über ein kleines Förderband mit einem theoretischen Durchsatz von ca. 600 Streifen pro Stunde.

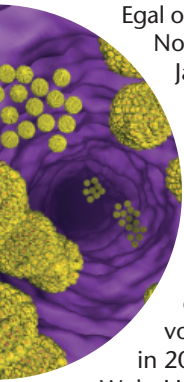


Die gemessenen Ergebnisse werden dann wieder in die Labor-EDV zurück übertragen und können dort entsprechend in die Befunde für den Arzt eingefügt werden.

Damit eröffnet sich auch für das Groß-Labor die Möglichkeit, die Vorteile des AllergyScreen Paneltests zu nutzen:

- nur 250 µl Serum
- Gesamtdauer des Tests nur ca 2,5 h
- kostengünstig
- gute Übereinstimmung mit Einzelallergentests
- bidirektionale Anbindung an Labor-EDV
- hoher Durchsatz
- 4 verschiedene Panels:
 - gemischtes Panel (Nahrungsmittel und inhalative Allergene)
 - Nahrungsmittel-Panel
 - inhalatives Panel
 - pädiatrisches Panel

Norovirus induzierte Gastroenteritis Ausbrüche nehmen weiterhin zu – weltweit!



Egal ob in Deutschland, England, Nordamerika oder auch in Japan, die Anzahl der meldepflichtigen Norovirus-Infektionen steigen von Jahr zu Jahr.

So nahm zum Beispiel die Gesamtzahl der Infektionen um mehr als das Doppelte allein in Deutschland von 7794 gemeldeten Fällen in 2001 auf 17936 in 2002 zu.

Wobei in Bremen der geringste Zuwachs beobachtet wurde und Schleswig-Holstein die stärkste Zunahme verzeichnete.

Besonders auffällig dabei ist, dass vor allem die nosokomiale Gastroenteritis Geschehnisse (Ausbrüche) zunehmen. Sicher ist diese Beobachtung auch darauf zurück zu führen, dass die Mehrheit einzelner Gastroenteritis Geschehnisse nicht erkannt werden können – rennt doch nicht jeder Betroffene sofort zum Arzt!

Bis heute gibt es jedoch keine alleinige und eindeutige Methode, diese virale Infektion verlässlich zu detektieren.

Dies liegt vor allem daran, dass der Vergleich von Ergebnissen beider heute miteinander konkurrierenden Methoden zur Norovirus-Diagnostik, die Polymerasenkettenreaktion (PCR) und der ELISA, als ungeeignet angesehen werden muss, richten sich doch beide Nachweismethoden gegen unterschiedliche Zielstrukturen im Virus.

Während die PCR auf Transkriptionsebene durch die Wahl geeigneter Primer versucht eine Nukleinsäuresequenz wiederzuerkennen um diese dann vielfach zu amplifizieren, richten sich die eingesetzten Antikörper in einem ELISA gegen die zu erfassenden Zielantigenen (Kapsid-Protein) auf Translationsebene.

Unsere fast zweijährige Erfahrung seit Neueinführung des RIDASCREEN® Norwalk-like Virus ELISA im Februar 2003 hat uns gelehrt, dass der Versuch eine 100%ige Übereinstimmung zwischen diesen beiden Methoden zu erlangen, nicht als realistisch eingestuft werden kann. Vielmehr geht es darum, einen höchst sensitiven ELISA zu produzieren mit dem – für die Diagnostik sehr wichtigen – Potential gleichzeitig falsch positive Ergebnisse ausschließen zu können.

Eine weitere erworbene und sehr hilfreiche Erkenntnis um eine Vergleichbarkeit der beiden Methoden zu gewährleisten ist, dass die zu untersuchenden Proben in der PCR und im ELISA aus einer vorher angelegten Probensuspension stammt.

Diese sehr einfache Vorverdünnung hat sich als eine unabdingbare Voraussetzung bewährt, wobei dann die Ergebnisse zwischen den beiden Methoden am besten korrelieren.

In Zusammenarbeit mit dem „Central Public Health Laboratory“ in London, Großbritannien konnten wir vor kurzem die Verwendbarkeit des RIDASCREEN® Norwalk-like Virus ELISA der zweiten Generation als verlässliche Methode zur Detektion eines Ausbruches zeigen.

Dabei wurden 206 Proben aus 40 Ausbrüche untersucht.

Ein Norovirus-induzierter Gastroenteritis Ausbruch wurde anerkannt wenn mindestens zwei Proben eines Ausbruches ein positives Ergebnis zeigten – das galt für die PCR wie auch für den ELISA. Wenn nur eine Probe aus einem Ausbruch positiv war wurde sie als fragwürdig eingestuft.

In 18 von 40 Ausbrüchen wurden mindestens zwei Proben mittels der PCR als positiv deklariert. In vier weiteren Ausbrüchen zeigte nur eine Probe ein positives Signal in der PCR. Kein Virus war in den Proben der verbleibenden 18 Ausbrüche zu detektieren.

Die Korrelation mit den Ergebnissen, die mit dem RIDASCREEN® Norwalk-like Virus ELISA generiert wurden, sind in der folgenden Tabelle – bezogen auf die Ausbrüche – dargestellt.

		RIDASCREEN® ELISA		
		Positiv	Negativ	fragwürdig
RT-PCR	Positiv	13	1	4
	Negativ	1	13	4
	fragwürdig	0	2	2

Wenn man die fragwürdigen Ergebnisse, die nur auf eine einzelne Probe zurückzuführen sind ausschließt, beträgt die Sensitivität wie auch die Spezifität 92,8%. Unter Berücksichtigung der acht fragwürdigen Ergebnisse erhöht sich die Sensitivität sogar auf 95,6 % während die Spezifität gleichzeitig auf 78,3 % sinkt. Diese verringerte Spezifität beruht auf ●●●

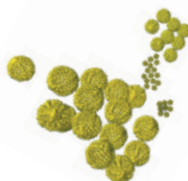
•••• einzelne Proben die positiv im RIDASCREEN® ELISA waren, jedoch nicht in der RT-PCR bestätigt werden konnten.

Darüber hinaus konnten wir sämtliche Genotypen der beiden Genogruppen, die vorab im Central Public Health Laboratory genotypisiert wurden, mit unserem RIDASCREEN® Norwalk-like Virus ELISA detektieren.

Dieses einfache Beispiel zeigt wie vorsichtig in der Praxis mit der Interpretation von Daten umzugehen ist. Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit solcher Studien erschwert, gibt es doch bis heute keine standardisierte und allgemein gültige Methoden zur Asservierung der Proben, Probenlagerung/ -aufbewahrung, RNA-Isolierung und Zeitpunkt der Untersuchungen/ Lagerungsdauer.

Dennoch, unser Anspruch an eine zuverlässige Diagnostik und das positive „feedback“ unserer zahlreichen Kunden bestärkt uns in unseren täglichen Bemühungen und Anstrengungen die Qualität weiterhin zu optimieren.

Für weitere Informationen und bei Fragen bezüglich der Norovirus-Diagnostik steht Ihnen unser Projektmanager Herr Dr. Georgios Kiourkenidis unter folgender Telefonnummer sehr gerne zur Verfügung **(06151) 8102-96** oder Sie nehmen per E-mail (g.kiourkenidis@r-biopharm.de) Kontakt auf.



Messen und Tagungen

30. Jan. – 02. Feb. 2005	ARAB-LAB, in Dubai, U.A.E.
12. – 15. Februar 2005	ARAB-HEALTH, in Dubai, U.A.E.
09. – 11. März 2005	3. Deutscher Chlamydien-Workshop, in Jena
16. – 18. März 2005	13. Deutscher MTA-Kongress, in Berlin
Ende März 2005	LABTECH Exhibition, in Istanbul, Turkey
07. – 09. April 2005	14. Frühjahrstagung des Berufsverbandes der Ärzte für Mikrobiologie & Infektionsepidemiologie, in Staffelstein (Kloster Banz)
19. – 22. April 2005	6. Ulmer Symposium „Krankenhausinfektionen“, in Neu Ulm
08. – 11. Mai 2005	21 st Annual Clinical Virology Symposium, in Clearwater, Florida, U.S.
26. – 28. Mai 2005	13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI), in Düsseldorf
08. – 12. Juni 2005	8. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, in Hamburg

R-Biopharm^{news} herausgegeben von

R-Biopharm AG
Landwehrstraße 54, 64293 Darmstadt
Telefon: (0 61 51) 81 02 - 0
Telefax: (0 61 51) 81 02 - 40

r-biopharm

