



Salmonellosen: ein Überblick

Ineke Oehri^a, Reno Frei^b, Lucas Sponagel^c, Ursula Flückiger^a

^a Klinik für Infektiologie, Universitätsspital Basel

^b Mikrobiologielabor, Universitätsspital Basel

^c FMH Innere Medizin, Praxisgemeinschaft Warteckhof, Basel, und Personalarzt, Universitätsspital Basel

Salmonellosen: ein Überblick

Quintessenz

● Salmonellen sind gramnegative, bewegliche Stäbchenbakterien.

● Die Einteilung erfolgt unter biochemischen sowie hauptsächlich unter serologischen Gesichtspunkten nach dem Antigenmuster der Körper- und Geisselantigene, wobei für die Klassifizierung das Kauffmann-White-Schema massgeblich ist.

● Aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsbilder ist es sinnvoll, zwischen typhösen und enteritischen Salmonellenerkrankungen zu unterscheiden.

● Die Infektion mit Salmonellen erfolgt über kontaminiertes Essen und Trinkwasser.

● Der Typhus abdominalis ist eine generalisierte Infektionskrankheit, bei der Darmblutungen und -perforationen von besonderer Bedeutung sind. Die Krankheit verläuft in Stadien. Die Letalität beträgt bei unbehandelten Patienten 15%.

● Die enteritischen Salmonellosen sind in der Regel im Darmbereich lokalisiert, bei immunsupprimierten Individuen kann es jedoch zu einer Generalisation kommen. Die Letalität ist auch bei unbehandelten Patienten gering. Die Behandlung verläuft üblicherweise symptomatisch. Eine kurzfristige Therapieindikation besteht bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine invasive Infektion. Bei invasiver Salmonelleninfektion ist immer eine Therapie indiziert.

● Die adäquate Methode, um Salmonellen im Gastrointestinaltrakt nachzuweisen, ist die Stuhlprobe (weniger effizient ist der Rektalabstrich).

● Die mittlere Dauer der Salmonellenausscheidung beträgt bei allen Altersgruppen etwa fünf Wochen, wobei die *Salmonella* Serovar Typhimurium am schnellsten eliminiert wird. Bei Kindern unter fünf Jahren dauert die Ausscheidung durchschnittlich sieben Wochen; bei 2,6% lassen sich hingegen sogar noch während mehr als einem Jahr Salmonellen im Stuhl oder Urin nachweisen.

● Häufig kommt es zu einer intermittierenden Ausscheidung.

● Von Dauerausscheidertum wird dann gesprochen, wenn sich die Salmonellen auch noch nach über einem Jahr im Stuhl oder Urin finden. Routinekontrollen in Form von Stuhlkulturen werden für immunkompetente Patienten nach unkomplizierter Salmonellengastroenteritis nicht empfohlen.

● Generell gilt, dass Angestellte in lebensmittelverarbeitenden Betrieben solange sie symptomatisch sind, von der Arbeit suspendiert bleiben sollten. Asymptomatische Träger dürfen unter Einhaltung adäquater Hygienemassnahmen der Hände an ihren Arbeitsplatz zurückkehren.

● Der Nachweis von Salmonellen wird vom Labor gemeldet. Bei einer Häufung der Erkrankungen (≥ 2 Fälle) hat der behandelnde Arzt den Kantonsarzt zu informieren.

● Salmonellen können lokalisierte («metastatische») Infektionen wie Weichteilinfekte, Osteomyelitis und ZNS-Infektionen verursachen.

● Es sind Impfstoffe gegen die *Salmonella typhi*, nicht aber gegen die *Salmonella paratyphi* und die enteritischen Salmonellen erhältlich. Der Impfschutz liegt bei 50–80%. Die wichtigste Prophylaxe stellen hygienische Massnahmen dar.

Salmonellosen: eine vue d'ensemble

Quintessence

● *Les salmonelles sont des bâtonnets Gram négatifs mobiles.*

● *Leur classification se fait biologiquement mais surtout sérologiquement en fonction de leurs antigènes de leur corps et de leurs flagelles, en suivant pour cela le schéma de Kauffmann-White.*

● *En fonction des différents tableaux cliniques, il est indiqué de faire la distinction entre salmonelloses typhiques et entéritiques.*

● *L'infection à salmonelles se fait par des aliments et par l'eau potable contaminés.*

● *La fièvre typhoïde est une maladie infectieuse généralisée dans laquelle les perforations et hémorragies intestinales sont particulièrement importantes.*

● *Les salmonelloses entéritiques restent généralement localisées au niveau intestinal, mais peuvent se généraliser chez des individus immunodéprimés. Leur mortalité est faible même en l'absence de traitement. Le traitement est la plupart du temps symptomatique. L'indication à un traitement à court terme est donnée chez des patients à haut risque d'infection invasive. Un traitement est toujours indiqué en cas d'infection invasive à salmonelles.*

● *La bonne méthode de démonstration de salmonelles dans le tube digestif est l'examen de selles (le frottis rectal est moins efficace).*

● *La durée moyenne de l'excrétion de salmonelles est d'environ cinq semaines, quelle que soit la classe d'âge, et Salmonella serovar Typhimurium est éliminée le plus rapidement. Chez l'enfant de moins de cinq ans, l'excrétion dure en moyenne sept semaines; chez 2,6% par contre les salmonelles peuvent même encore être présentes dans les selles ou les urines pendant plus d'une année.*

● *L'excrétion est souvent intermittente.*

● *Il est question d'excrétion chronique si les salmonelles se retrouvent dans les selles ou les urines après plus d'une année. Chez des patients immunocompétents, les contrôles de routine sous forme de cultures de selles ne sont pas recommandés après gastro-entérite à salmonelles sans complications.*

● *En général, les personnes travaillant dans le secteur de la préparation des aliments ne doivent pas reprendre leur travail tant qu'elles sont symptomatiques. Les porteurs asymptomatiques peuvent par contre reprendre leur travail tout en respectant les mesures adéquates d'hygiène des mains.*

● *La découverte de salmonelles est annoncée par le laboratoire. Si les cas se multiplient (≥ 2 cas) le médecin traitant doit en informer le Médecin cantonal.*

* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 1013 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 1014 ou sur internet sous www.smf-cme.ch.

● *Les salmonelles peuvent être à l'origine d'infections localisées («métastatiques») telles qu'infections des tissus mous, ostéomyélite et infections SNC.*

● *Il existe des vaccins contre Salmonella typhi, mais pas contre Salmonella paratyphi ni contre les salmonelles entériques. La protection par ce vaccin est de 50–80%. La prophylaxie la plus importante est celle apportée par les mesures d'hygiène.*

Traduction Dr G.-A. Berger

Salmonella infection: an overview

Summary

● *Salmonella* are gram-negative, motile, rod-shaped bacteria.

● They are classified biochemically and mainly serologically according to the somatic and flagellar antigen model, the Kauffmann-White scheme being decisive for classification.

● In the light of the varied disease entities it is helpful to distinguish between typhoidal and enteric *Salmonella* infections.

● Infection with *Salmonella* occurs via contaminated foodstuffs and drinking water.

● Typhoid fever is a generalised infection in which intestinal bleeding and perforation are of particular importance. The disease runs a stepwise course. Mortality in untreated patients is 15%.

● As a rule enteric *Salmonella* remain localised in the intestine, though they may become generalised in immunosuppressed individuals. Mortality is low even in untreated patients. Therapy is usually symptomatic. A short-term therapeutic indication exists in patients at increased risk of invasive infection. A therapeutic indication always exists in invasive *Salmonella* infection.

● The method of choice in detecting *Salmonella* in the gastrointestinal tract is stool sample (less so rectal smear).

● The mean duration of *Salmonella* excretion is approximately five weeks for all age groups, *Salmonella* serovar typhimurium being the most rapidly eliminated. Mean excretion in children under five is approximately seven weeks, 2.6% even excreting *Salmonella* for over a year.

● There are frequent instances of intermittent excretion.

● The term “chronic carriers” refers to individuals in whom *Salmonella* can still be demonstrated in stool or urine more than a year later. Routine checks in the form of stool cultures are not recommended for immunocompetent patients after uncomplicated *Salmonella* gastroenteritis.

● It is a general rule that workers in food processing plants are suspended while they remain symptomatic. Asymptomatic carriers can return to work provided adequate hand hygiene is ensured.

● Detection of *Salmonella* is reported by the laboratory. A higher incidence of infections (≥ 2 cases) is reported by the attending physician to the Cantonal Medical Officer.

● *Salmonella* may cause localised (“metastatic”) infections such as soft tissue infections, osteomyelitis and CNS infections.


● Vaccines are available against *Salmonella typhi* but not against *Salmonella paratyphi* and the enteric *Salmonella*. Vaccination affords 50–80% protection. The most important preventive measure is hygiene.

Translation R. Turnill, MA

Bakteriologie

Salmonellen gehören zur Familie der *Enterobacteriaceae* und sind bewegliche, peritrich begeißelte, gramnegative Stäbchenbakterien, welche eng verwandt sind mit dem *Escherichia coli* und den Shigellen.

Die Taxonomie der Salmonellen hat im Lauf der Zeit mehrmals geändert und ist auch heute noch nicht einheitlich geregelt. Es hat sich jedoch die Ansicht durchgesetzt, dass die humanmedizinisch wichtigen Salmonellen zu einer einzigen Spezies, der *Salmonella enterica*, gehören. Die weitere Einteilung der klinischen Isolate erfolgt hauptsächlich in serologischer Hinsicht nach dem Antigenmuster in Serogruppen und Serovaren (Serotypen). Deshalb sind frühere Bezeichnungen wie «*Salmonella enteritidis*», welche Speziesnamen suggerieren, heute obsolet. Da die taxonomisch korrekten Benennungen (z.B. «*Salmonella enterica subspezies enterica* Serovar Enteritis») aber für den klinischen Alltag zu lang sind, hat sich die Verwendung von Kurzformen eingebürgert (z.B. «*Salmonella* Serovar Enteritidis» oder «*Salmonella* Enteritidis»). Um Missverständnisse zu vermeiden, wurde vorgeschlagen, den bisherigen Begriff «*Salmonella typhi*» weiterzugebrauchen.

Die Einteilung in Serogruppen und Serovaren erfolgt nach dem sogenannten «Kauffmann-White-Schema» (Tab. 1 ). Aufgrund eines einzelnen bestimmten Antigens wird die Serogruppe festgelegt. Die Gliederung in Serogruppen allein ist vom klinischen Standpunkt her nicht immer ausreichend, da das Serovar Enteritidis und das Serovar Typhi beide zur Serogruppe D gehören, jedoch unterschiedliche Krankheitsbilder verursachen. Um die Serovaren zu identifizieren, müssen zusätzliche Antiseren gegen spezifische Lipopolysaccharide (sogenannte «O-Antigene») und gegen Flagellen (sogenannte «H-Antigene») verwendet werden. Heute kennt man mehr als 2500 verschiedene Serovaren. Klinisch sinnvoll ist die Unterscheidung zwischen typhösen Salmonellen (Serovaren Typhi und Paratyphi A, B und C) und nichttyphösen (enteritischen) Salmonellen (z.B. Serovaren Enteritidis und Typhimurium).

Diagnostik

Die bakteriologische Untersuchung von Stuhlproben, Blutkulturen und/oder intraoperativen Materialien ist die adäquate Methode zum Nachweis von Salmonellen. Salmonellen wachsen

Tabelle 1. Beispielhafte Darstellung einiger wichtiger Salmonellenserovare (Serotypen) nach dem Kauffmann-White-Schema.

Serovar	Gruppe	O-Antigen*	H-Antigen Phase I**	H-Antigen Phase II
Choleraesuis	C1	6, 7	(c)***	1, 5
Enteritidis	D1	1, 9, 12	g, m	(1, 7)
Gallinarum	D1	1, 9, 12	–	–
Paratyphi C	C1	6, 7 (Vi)	c	1, 5
Infantis	C1	6, 7	r	1, 5
Newport	C2	6, 8	e, h	1, 2
Panama	D1	1, 9, 12	l, v	1, 5
Paratyphi A	A	1, 2, 12	a	(1, 5)
Paratyphi B	B	1, 4, (5), 12	b	1, 2
Senftenberg	E4	1, 3, 19	g, (s), t	–
Typhi	D1	9, 12, (Vi)	d	–
Typhimurium	B	1, 4, (5), 12	l	1, 2
Oxford	E1	3, 10	a	1, 7

* Die fettgedruckten O-Antigene kennzeichnen das die Serogruppe bestimmende Antigen.

** H-Antigene können in zwei antigenetisch unterschiedlichen Strukturen (Phasen) vorkommen, da sie durch zwei Gene determiniert werden.

*** In Klammern sind Antigene dargestellt, welche sich nicht immer nachweisen lassen.

unter aeroben wie auch unter anaeroben Bedingungen. Für die Isolierung aus Stuhlproben werden spezielle Selektiv-Indikator-Medien verwendet.

Serologische Nachweise von O- und H-Antigenen (Widal-Agglutinationsreaktion) sind nur bei Erkrankungen vom typhösen Typus sinnvoll, wobei ein negatives Resultat eine Erkrankung nicht ausschliesst.

Der Nachweis von Salmonellen ist meldepflichtig. Das Labor muss innerhalb einer Woche den kantonsärztlichen Dienst im Wohnkanton des Patienten und zusätzlich das Bundesamt für Gesundheit (BAG) benachrichtigen. Ärztinnen und Ärzte informieren den Kantonsarzt innerhalb eines Tages über ein gehäuftes (≥ 2) Auftreten von Salmonellen (Meldeformulare können im Internet unter www.bag.admin.ch heruntergeladen werden).

Epidemiologie

Typhöse und nichttyphöse Salmonelleninfektionen sind sehr unterschiedlich in ihrer Epidemiologie. So werden typhöse Infektionen bei uns vor allem von Fernreisen importiert, während Ansteckungen mit nichttyphösen Salmonellen sowohl zu Hause als auch auf Reisen erworben werden können.

Bei der *Salmonella typhi* und der *Salmonella paratyphi* fungiert der Mensch als Wirt. Eine Infektion erfolgt durch Kontakt mit einem erkrankten Individuum, einem chronischen Träger oder mit kontaminierten Lebensmitteln. Typhus abdominalis (typhoides Fieber, Typhus, «typhoid fever», enterisches Fieber) ist ein globales Gesundheitsproblem, besonders in Südostasien,

Indien, Afrika und Südamerika. Mittel zur Bekämpfung dieser Infektion sind die Verbesserung der Lebensmittelverarbeitung, der Trinkwasserversorgung und der Abwasserentsorgung.

Nichttyphöse Salmonellen haben ihr Reservoir im Körper von Tieren und in landwirtschaftlichen Produkten, vor allem in Eiern und Hühnerfleisch [1], aber auch andere Frischprodukte wie Fleisch, Milch oder Fruchtsäfte können an unterschiedlichen Stellen des Verarbeitungsprozesses kontaminiert werden [2]. Salmonellen können transovariell von Hühnern auf ihre Eier übertragen werden [3]. Aufgrund des Nachweises der Übertragung von Salmonellen durch eierhaltige Speisen wurden in der Schweiz gesetzliche Massnahmen getroffen, welche den Transport und die Lagerung von Eiern, serologische und bakteriologische Kontrollen von Legehennenbeständen sowie den Import von Küken regeln. Gemäss Angaben des BAG ist die Zahl gemeldeter Fälle bei uns seit 1999 rückläufig [4]. Der in der Schweiz nach wie vor am häufigsten auftretende Serotyp ist Enteritidis (53,4% 2003). An zweiter Stelle folgt Typhimurium (22% 2003), während viele andere Serotypen anteilmässig weit weniger vertreten sind, aber zeitweise gehäuft vorkommen können.

Bakterielle Pathogenese

Die bakterielle Pathogenese wird durch eine Vielzahl von Faktoren, die sowohl das Pathogen als auch den Wirt betreffen, beeinflusst. Die aufgenommenen Bakterien müssen als erstes die Säurebarriere des Magens passieren. Dabei hilft den Salmonellen ihre besondere Fähigkeit, eine Toleranz gegenüber dem sauren Milieu des

Magens zu bilden. Nach der Überwindung des Magens gelangen die Salmonellen in den Bereich der intestinalen mikrobiellen Flora. Eine prophylaktische Antibiotikagabe zur Verhinderung der Reisediarrhoe kann durch die Reduktion der normalen Darmflora zu einem vermehrten Auftreten der Salmonellengastroenteritis führen [5]. Daten über die sogenannte infektiöse Dosis, die fähig ist, Krankheitssymptome hervorzurufen, konnten aus epidemiologischen Analysen und aus Untersuchungen an Freiwilligen gewonnen werden. Generell gilt die Regel: je höher die Dosis, desto höher die Rate der Infizierten und desto kürzer die Inkubationszeit. Letztere hängt dabei nicht allein vom Inokulum, sondern auch von wirtsspezifischen Faktoren wie dem Alter, dem immunologischen Status und dem Säuregehalt des Magens ab.

Die Überwindung der Darmmucosa ist auf zwei Arten möglich: über die sogenannten M-Zellen und durch direkte Penetration in die bzw. zwischen den Enterozyten selber. Bei der *Salmonella typhi* kommt auch noch ein spezieller Weg über den sogenannten «cystic fibrosis transmembrane conductance regulator» (CFTR) vor. Dieses Protein ist bei der zystischen Fibrose verändert und verschafft heterozygoten Individuen wahrscheinlich einen Schutz gegen das enterische Fieber, ähnlich dem Schutz gegen Malaria bei Patienten mit Sichelzellanämie [6]. Einmal in der Submucosa angelangt, proliferieren die Salmonellen und bewirken durch das Anlocken mononukleärer Zellen und Lymphozyten eine Hypertrophie der Peyer-Plaques. Trotz starkem DNA-Verwandtschaftsgrad mit anderen Salmonellen ist die *Salmonella typhi* invasiver als die nichttyphösen Salmonellen, wobei die Ursache hierfür noch nicht geklärt ist. In späteren Stadien des Typhus abdominalis führt die Hypertrophie der Peyer-Plaques zu einer Nekrose der Submucosa, die für die abdominalen Schmerzen, die peritonitische Reizung und schliesslich für eine der gefürchtetsten Komplikationen, die iliakale Perforation verantwortlich ist. Nicht ungewöhnlich ist bei Patienten mit typhoidem Fieber eine parallel auftretende Bakteriämie mit anderen Erregern, die vermutlich aus mikro- oder makroskopischen Durchbrüchen der Mucosaschranke resultiert.

Die Dissemination der Erreger erfolgt schliesslich ausgehend von den Peyer-Plaques über die Lymphbahnen und die Blutgefässe bis ins retikuloendotheliale System. Die Vermehrung der *Salmonella typhi* im retikuloendothelialen System ist eines der Kennzeichen dieser Erreger und verursacht die klinischen Symptome wie Erschöpfungszustände, die Hepatosplenomegalie und das septische Zustandsbild.

Möglicherweise können Salmonellen in Gewebemakrophagen in der Leber, der Milz oder im Knochenmark überleben. Der kulturelle Nachweis im Knochenmark gelingt auch noch, wenn bereits eine antibiotische Therapie eingeleitet worden ist. Von Bedeutung sind die intrazellulär überlebenden Organismen auch in bezug auf die Wiederkehr der Infektion sowie auf spät auftretende pyogene Komplikationen wie Perikarditis, viszerale Abszesse oder Osteomyelitis.

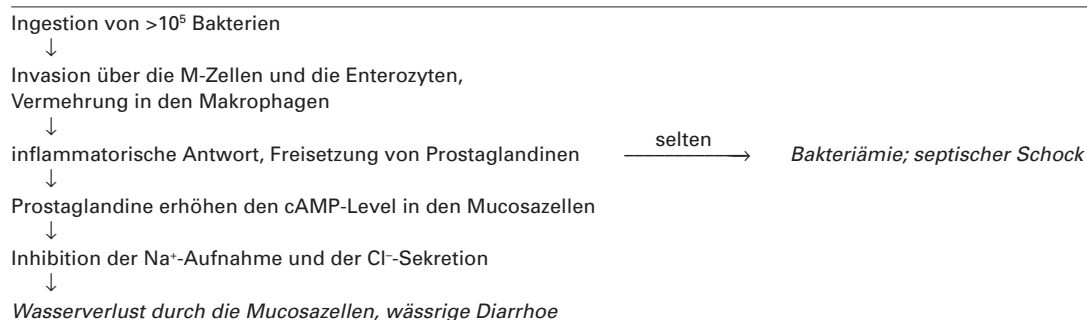
Ein schematischer Überblick über die bakterielle Pathogenese ist in Tabelle 2 dargestellt.

Salmonellengastroenteritis

Die klinischen Symptome der Salmonellengastroenteritis unterscheiden sich nicht von anderen Gastroenteritiden. Innerhalb von 48 Stunden nach der Aufnahme von kontaminiertem Wasser oder Essen kommt es zu Übelkeit, Erbrechen, Fieber, wässriger Diarrhoe und abdominalen Krämpfen. Der Durchfall kann bezüglich Intensität und Volumen stark variieren. Selten wird die Diarrhoe von Blutbeimengungen begleitet. Charakteristisch bei Patienten mit salmonellenassoziiierter Diarrhoe sind polymorphkernige Leukozyten im Stuhl. Weniger häufig treten Kopfschmerzen, Myalgien und andere systemische Symptome auf. Die Diarrhoe ist gewöhnlich selbstlimitierend; falls sie jedoch länger als 10 Tage anhalten sollte, müssen andere Ursachen in Betracht gezogen werden. Die Zahl der durch enteritische Salmonellen verursachten Todesfälle wird in der Literatur mit 0,5% angegeben.

Ebenfalls beschrieben ist eine durch Salmonellen verursachte Pseudoappendizitis, ähnlich dem durch *Yersinia enterocolitica* verursachten Syndrom. Die betreffenden Patienten zeigen mitunter das Erscheinungsbild eines akuten Abdomens.

Tabelle 2. Schematische Darstellung der Pathogenese der Infektion mit enteritischen Salmonellen.



Weniger als 5% der immunkompetenten Patienten haben positive Blutkulturen für Salmonellen [7]. Diese Zahl steigt bei Personen mit eingeschränkter Immunabwehr, insbesondere bei solchen mit entzündlichen Darmerkrankungen, einer HIV-Infektion sowie bei Patienten nach einer Organtransplantation oder solchen, die an bösartigen Erkrankungen oder an Malnutrition leiden.

Nach dem Sistieren der Diarrhoe kommt es im Durchschnitt noch während 4 bis 5 Wochen zur Ausscheidung der Salmonellen; dies ist abhängig vom Typ der gefundenen enteritischen Salmonellen (der Serotyp Typhimurium ist zum Teil bis zu 20 Wochen nachweisbar) und vom Alter des Patienten (bei Neugeborenen scheint es zu einer verzögerten Eliminierung, hingegen nicht zum Dauerausscheidertum zu kommen).

Enterisches Fieber oder Typhus abdominalis

Patienten mit Typhus abdominalis leiden klassischerweise 5–21 Tage nach der Aufnahme des Pathogens an anhaltendem Fieber, schmerzhafter Bauchdeckenabwehrspannung und an Hepatosplenomegalie. Zusätzlich kann es zu Diarrhoe oder Obstipation, zum charakteristischen Ausschlag, sogenannten Roseolae (stammbetonte, lachsfarbene Makulae) und neuropsychiatrischen Symptomen kommen. Die häufig im Zusammenhang mit typhoidem Fieber zitierte relative Bradykardie sollte an ein enterisches Fieber denken lassen, kann aber auch bei einer Sepsis mit anderen, gramnegativen Bakterien auftreten. Typisch ist der Krankheitsverlauf mit ansteigendem Fieber in der ersten Woche, abdominellen Schmerzen und Ausschlag in der zweiten und einer Hepatosplenomegalie in der dritten Krankheitswoche. Späte Komplikationen betreffen vor allem unbehandelte Patienten und beinhalten intestinale Haemorrhagien, Darmperforationen und fokale Infektionen wie etwa viszerale Abszesse. Behandelt verläuft das Typhus abdominalis in 1,5%, unbehandelt in etwa 15% der Fälle tödlich. Unbehandelte Patienten schildern ein prolongiertes Krankheitsgefühl über Wochen und einen oft monatelang anhaltenden generalisierten Schwächezustand. Bei etwa 10% der unbehandelten Fälle folgt ein Rezidiv, und 1–4% werden zu chronischen Trägern: ein Beweis für die Hartnäckigkeit der zum Teil intrazellulär persistierenden Erreger.

Die Serovare Paratyphi A, B oder C sind weniger verbreitet, wobei es starke regionale Unterschiede gibt. Auch wenn vermutet wird, dass eine Infektion mit *Salmonella paratyphi* im allgemeinen durch einen mildereren Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist als eine mit *Salmonella paratyphi*, ist es klinisch nicht möglich, zwischen diesen beiden Erregern zu unterscheiden. *Salmonella paratyphi* B wird am häufigsten kultiviert und konnte mit durch Milch- oder

Käsekonsument verursachten Gastroenteritiden in Verbindung gebracht werden.

In letzter Zeit haben Studien gezeigt, dass das Genom der *Salmonella typhi* in hohem Mass veränderbar ist und signifikante evolutionäre Neuarrangements seiner DNA durchgemacht hat [8, 9]. Änderungen des DNA-Bandenmusters in der Puls-Feld-Gel-Elektrophorese (PFGE) manifestierten sich sogar in unterschiedlichen Isolaten (Blutkulturen und Stuhl) von ein und demselben Patienten [10], was verdeutlicht, dass die *Salmonella typhi* sich unter dem Druck von Umweltfaktoren rasch anpassen und verändern kann.

Die Dissemination der Erreger über die Blutbahn erfolgt früh im Krankheitsverlauf, Bakteriämien mit Salmonellen werden am häufigsten in der ersten Woche diagnostiziert [11].

Differentialdiagnostisch muss, da sich der Typhus abdominalis mit unspezifischen Symptomen präsentieren kann, insbesondere in unseren Breitengraden an andere Ursachen eines febrilen Infektes oder einer bakteriellen Gastroenteritis gedacht werden. Bei Tropenrückkehrern kommen differentialdiagnostisch Malaria, Amöbiasis oder Leishmaniose in Betracht.

Chronisches Salmonellenträgertum

Von chronischem Trägertum durch typhöse oder nichttyphöse Salmonellen spricht man, wenn die Erreger nach einem Jahr noch in der Stuhlkultur oder im Urin nachweisbar sind. Das vielleicht bekannteste Beispiel eines chronischen Trägertums ist die – etwa in der gleichnamigen Erzählung von Jürg Federspiel kolportierte – Geschichte der «Typhoid Mary», einer Köchin, die im frühen 20. Jahrhundert in New York lebte und annähernd 50 Personen ansteckte, von denen drei gar starben.

Nach einer Infektion mit der *Salmonella typhi* werden 1–4% der Betroffenen zu Dauerausscheidern; diese Zahlen sind für Patienten mit einer nichttyphösen Salmonelleninfektion geringer (0,2–0,6%).

Chronische Träger scheinen ein immunologisches Gleichgewicht erreicht zu haben, bei dem die pathogenen Erreger persistieren, ohne Krankheitssymptome hervorzurufen, aber auch nicht eliminiert werden können. Die Menge der ausgeschiedenen Salmonellen variiert dabei, teilweise treten auch nur intermittierend positive Stuhlkulturen auf. Ältere Menschen, Frauen und Personen mit Gallenwegserkrankungen sind häufiger betroffen, insbesondere scheinen Gallensteine als ein Reservoir für Salmonellen zu dienen. Möglicherweise stellen Infektionen mit *Salmonella typhi* einen unabhängigen Risikofaktor für Gallenblasenkarzinome [12] dar. Die Zahl des persistierenden chronischen Trägertums kann mittels Cholezystektomie und längerfristiger Antibiotikatherapie gesenkt werden.

In der Literatur werden noch weitere Risikogruppen erwähnt, die für eine mangelnde Eliminierung von Salmonellen prädisponiert sind. Hierzu gehören unter anderem Blutgruppen-sekretoren und Personen mit spezifischen Defekten der zellulären Immunabwehr gegen die *Salmonella typhi*. Ebenfalls scheint die antibiotische Behandlung einer Salmonellengastroenteritis die Dauerausscheidung zu begünstigen, und zwar weniger aufgrund einer Resistenzentwicklung als durch die Reduktion der konkurrierenden Darmflora, die einen natürlichen Schutzmechanismus gegen die Kolonisation von enteropathogenen Keimen darstellt. Wird ein chronisches Trägertum diagnostiziert, gelten besondere Bedingungen für Personen, welche zum Beispiel aus beruflichen Gründen engen Kontakt zu anderen Personen, Nahrungsmitteln oder zu immunsupprimierten Familienmitgliedern haben.

Eine der wirkungsvollsten Methoden, um die fäkal-orale Übertragung zu verhindern, stellt sicherlich die adäquate Hygiene der Hände dar. Gewöhnlich wird empfohlen, Individuen mit Diarrhoe so lange von der Arbeit zu befreien, wie Symptome bestehen. Gemäss den Empfehlungen des BAG ist bei konsequenter Hygiene der Hände grundsätzlich eine Fortsetzung der Arbeitstätigkeit eines asymptomatischen Salmonellenträgers an jeder Stelle der Lebensmittelproduktion und -verarbeitung möglich [13]. Gemäss Artikel 18 Absatz 2 der «Lebensmittelverordnung» (LMV) ist der Arbeitnehmer eines Lebensmittelbetriebes dazu verpflichtet, seinen Arbeitgeber über allfällige ärztlich festgestellte Krankheitsbefunde zu informieren. Spezielle Vorgehensweisen gelten für Spitäler, welche in der Regel ihre eigenen Richtlinien herausgeben.

Bakteriämie und endovaskuläre Infektionen

Salmonellen, vor allem die *Salmonella* Sero-var Choleraesuis und die *Salmonella* Sero-var Dublin, können ein Syndrom mit anhaltender Bakteriämie und Fieber verursachen. Bei anhaltender Bakteriämie mit mehr als 50% positiven Blutkulturen ist an eine endovaskuläre Infektion zu denken. Salmonellen scheinen eine besondere Affinität zu Endothelien und insbesondere zu atherosklerotisch veränderten Gefässen oder Aneurysmata zu haben. Eine bekannte Komplikation ist die aortoduodenale Fistel. Die Mortalität der aortalen Salmonelleninfektion kann mit der kombinierten antibiotischen und chirurgischen Therapie signifikant gesenkt werden. Die besten Resultate lassen sich hierbei offenbar nach einer Revision des infizierten Gebietes und der Anlage eines extraanatomischen Bypasses erzielen.

Hingegen ist die mit einer hohen Mortalität verbundene Salmonellenendokarditis sehr selten und findet sich nur bei etwa 5% der Bakteriämien.

Lokalisierte, metastatische Infektionen

Leber- und Milzabszesse sind mögliche Erscheinungsformen von abdominalen, lokalisierten Salmonelleninfektionen. Meistens entwickeln sich diese im Zusammenhang mit vorbestehenden Pathologien wie einer chronischen Cholangitis, einer Leberzirrhose, fokalen Leberläsionen und Milzzysten. Milzabszesse sollten an eine Salmonellenendokarditis denken lassen. Neben diesen Hauptmanifestationen kommen selten auch andere intraabdominale Organe als Ort für Abszesse in Betracht.

Salmonelleninfektionen der Weichteile treten selten auf und entstehen dann ebenfalls auf dem Boden bereits vorliegender Pathologien. Bei Säuglingen sind Fälle dokumentiert, in denen eine Salmonellose über eine Salmonellenmastitis der Mutter akquiriert wurde. Kutane Infektionen mit Serovar Dublin sind bei Veterinären und Bauern beschrieben worden [14].

Ebenfalls selten kommt es zu einer Infektion der ableitenden Harnwege und einer Dauerausscheidung von Salmonellen im Urin, was wiederum meist mit einer zugrundeliegenden Pathologie oder Immunsuppression zusammenhängt. Eine medikamentöse Therapie des chronischen Trägertums kann langwierig sein und ist möglicherweise erst durch die chirurgische Sanierung des prädisponierenden Faktors zu heilen. Ferner ist eine chronische Salmonelleninfektion in Verbindung mit einer gleichzeitigen Schistosomiasis bekannt [15].

Weiter sind in der Literatur Abszesse der Ovarien, Salpingitiden oder Epididymitiden aufgeführt.

Typhöse und nichttyphöse Salmonellen können – allerdings nur sehr selten – Pneumonien auslösen. Dies ereignet sich am ehesten durch eine hämatogene Streuung der Erreger. Als Komplikationen einer Salmonellenpneumonie sind Lungenabszesse, Empyeme und bronchopleurale Fisteln möglich [14, 16].

Die meisten Fälle von Salmonellenmeningitis treten bei Neugeborenen infolge kleiner Epidemien in Spitälern oder peripartum über eine Salmonellengastroenteritis der Mutter auf. Der Verlauf der Salmonellenmeningitis geht mit einer hohen Mortalität und der gesteigerten Inzidenz von wiederholten zerebralen Anfällen, eines Hydrozephalus, einer Ventrikulitis, von Abszessen und subduralen Empyemen einher. Die Frequenz bleibender zerebraler Schäden ist hoch [14, 17].

Fokale Infektionen des ZNS wie Hirnabszesse sind vor allem bei HIV-positiven Patienten beschrieben [18].

Die meisten Fälle von Salmonellenosteomyelitis betreffen Kinder und sind hämatogen [14]. Eine Sichelzellanämie oder andere Hämoglobinopathien, Traumata und Immunsuppressionen stellen ebenfalls Risikofaktoren für einen Knocheninfekt mit Salmonellen dar. Bei einer Salmonellenosteomyelitis der Lumbalwirbelsäule bei älteren Menschen sollte differentialdiagnostisch ein infiziertes Aortenaneurysma in Betracht gezogen werden.

Die Risikofaktoren für eine septische Arthritis sind die gleichen wie für eine Salmonellenosteomyelitis, weswegen auch hier das Vorliegen einer Osteomyelitis abgeklärt werden sollte. In diesem Kontext erwähnen nur etwa die Hälfte der Patienten in der Anamnese das Bestehen einer Diarrhoe. Am häufigsten werden Schmerzen im Knie, in der Hüfte und in der Schulter genannt. Rund 2% der Patienten mit gastrointestinaler Salmonelleninfektion entwickeln eine reaktive Arthritis in einem oder mehreren Gelenken. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang mit dem Antigen HLA-B27. In seltenen Fällen kommt es zu einem Reitersyndrom mit der Trias Arthritis, Uveitis und Urethritis [14].

Salmonelleninfektion und Immunsuppression/HIV

Nichttyphöse Salmonelleninfektionen treten häufig bei AIDS-Patienten auf; rezidivierende Salmonellenbakteriämien stellen eine AIDS-definierende Erkrankung dar. Die Symptome können schwerwiegend und therapierefraktär sein und mit ausgeprägter, rezidivierender Diarrhoe, Bakteriämie und einem tödlichen Verlauf verbunden sein.

Infektionen mit *Salmonella typhi* können bei AIDS-Patienten von akuter Enterokolitis, fulminanter Diarrhoe und rektalen Ulzerationen begleitet sein. Für die typhösen Salmonellen ist noch nicht vollständig geklärt, ob die Inzidenz bei HIV-positiven Individuen höher ist.

Therapie

Seit den späten achtziger Jahren wurde die Resistenz der *Salmonella typhi* gegen Chloramphenicol, Ampicillin, Trimethoprim und Sulphonamiden zu einem weltweiten Problem. Dies machte den Gebrauch neuerer antimikrobieller Substanzen wie Fluorchinolone und Cephalosporine der dritten Generation für die Therapie des Typhus abdominalis notwendig. Mitte der neunziger Jahre konnten in Indien und Thailand fluorchinolonresistente Salmonellen nachgewiesen werden, welche seither eine neue Herausforderung darstellen [19, 20]. In diesem Fall lässt sich ein Zusammenhang mit dem Gebrauch von Antibiotika, insbesondere von Chinolonen in der


Tierhaltung, vermuten. Ebenfalls berichten diese Länder von einer Zunahme der ceftriaxonresistenten Keime [21].

Bezüglich der nichttyphösen Salmonellen sind Daten aus den USA publiziert, welche zeigen, dass die Prävalenz von Isolaten der *Salmonella* Serovar Typhimurium mit Resistenzen gegen Ampicillin, Chloramphenicol, Streptomycin, Sulfonamide und Tetracycline in den Jahren 1979 bis 1996 von 0,6% auf 34% gestiegen ist [22]. In Grossbritannien und Frankreich konnte *Salmonella* Serovar Typhimurium DT104, ein virulenter epidemischer Keim, mit diesem Resistenzmuster isoliert werden [23]. Auch bei den nichttyphösen Salmonellen scheint die Resistenz gegen Ceftriaxon zuzunehmen, in den USA ist dies vor allem bei Salmonellen, die bei Kindern isoliert wurden, der Fall.

Zwischen 1996 und 2000 wurde in den USA der Ausbruch einer fluorchinolonresistenten *Salmonella* Serovar Enteritidis bekannt; dies betraf Patienten, welche entweder in den vorangegangenen sechs Monaten Chinolone erhalten hatten bzw. zuvor auf den Philippinen hospitalisiert gewesen waren [24].

Typhus abdominalis wird am adäquatesten mit einem Chinolon (z.B. Ciprofloxacin® 2mal 500 mg während 5–7 Tagen) therapiert. Da die *Salmonella typhi* vor allem in Indien und Südostasien vorkommt, ist aufgrund der zunehmenden Resistenz gegen Chinolone in diesen Ländern eine Kultur mit einem Antibiogramm zu verlangen und bei einer vorhandenen Resistenz die antibiotische Therapie zu ändern. Als Alternative kommt Ceftriaxon (Rocephin® 1mal 2 g i.v.) in Frage. Der Nachteil von Ceftriaxon besteht in der intravenösen Verabreichung. Als valable orale Option wäre Azithromycin (Zithromax® 500 mg während 7 Tagen) zu nennen.

Die nichttyphöse Salmonellengastroenteritis ist selbstlimitierend und sollte nicht antibiotisch behandelt werden. Eine kurze antibiotische Therapie mit Chinolonen oder Ceftriaxon während 48–72 Stunden kann bei Patientengruppen, bei denen ein erhöhtes Risiko für eine invasive Erkrankung und eine Sekundärkomplikation besteht, empfohlen werden. Dies gilt vor allem für ältere Menschen über 50 Jahre, für Personen mit einer Immunsuppression oder einer kardiovaskulären Erkrankung, insbesondere mit künstlichen Herzklappen. Falls Blutkulturen positiv ausfallen, ist eine antibiotische Therapie über 7–14 Tage ratsam.

Eine Übersicht über mögliche Behandlungsmethoden von Salmonellosen zeigt Tabelle 3 .

Impfungen

Vivotif® Berna ist ein attenuierter Lebendimpfstoff des Stammes *Salmonella typhi* Ty21a. Diese Vakzine eignet sich für Kinder ab sechs Jahren

Tabelle 3. Vorgehen bei Nachweis von Salmonellen in der Stuhlkultur.

Nichttyphöse Salmonellen		<i>Salmonella typhi</i> und <i>Salmonella paratyphi</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Alter >50 Jahre - Hinweise auf systemische Infektion - Immunsuppression - künstliche Herzklappe 		<ul style="list-style-type: none"> - Status nach Aufenthalt in Südostasien/Indien 	
↓	↓	↓	↓
ja	nein	ja	nein
↓	↓	↓	↓
Therapie mit Chinolonen oder Ceftriaxon während 2-3 Tagen	keine Therapie	Resistenzprüfung und ggf. Therapie mit Ceftriaxon während 5-7 Tagen	Therapie mit Chinolonen während 5-7 Tagen
↓			
positive Blutkultur: Therapie während 7-14 Tagen			

und Erwachsene. Zwei Wochen vor einer Reise in ein Endemiegebiet (insbesondere nach Indien) muss eine Kapsel jeden zweiten Tag eingenommen werden.

Ein zweiter Impfstoff ist eine Polysaccharidvaccine, die intramuskulär appliziert wird. Da es sich nicht um einen Lebendimpfstoff handelt, eignet sich dieses Medikament ebenfalls für immunsupprimierte Patienten, vor allem auch für HIV-Infizierte.

Bei beiden Impfstoffen liegt die Protektion jedoch lediglich bei etwa 50-80%. Deshalb ist es unerlässlich, bei Reisen in Endemiegebiete auf hygienische Massnahmen zu achten. Zudem ist zu erwähnen, dass kein Impfstoff gegen *Salmonella paratyphi* oder gegen diejenigen Salmonellenstämme, die eine Enteritis verursachen, schützt.

Literatur

- 1 Mishu B, Koehler J, Lee LA, Rodrigue D, Brenner FH, Blake P, et al. Outbreaks of Salmonella enteritidis infections in the United States, 1985-1991. *J Infect Dis* 1994;169:547-52.
- 2 Wood RC, Hedberg C, White K, et al. A multi-state outbreak of Salmonella javiana infections associated with raw tomatoes [abstract]. In: CDC. Epidemic Intelligence Service 40th Annual Conference. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1991. p. 69.
- 3 Snoeyenbos GH, Smyser CF, Van Roekel H. Salmonella infections of the ovary and peritoneum of chickens. *Avian Dis* 1969;13:668-70.
- 4 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Campylobacter und Salmonella - Stand Ende 2003. *Bull BAG* 2004;40:737-40.
- 5 Mentzing IO, Ringertz O. Salmonella infection in tourists. 2. Prophylaxis against salmonellosis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1968;74:405-13.
- 6 Pier GB, Grout M, Zaidi T, Meluleni G, Mueschenbom SS, Banting G, et al. Salmonella typhi uses CFTR to enter intestinal epithelial cells. *Nature* 1998;393:79-82.
- 7 Black PH, Kunz LJ, Swartz MN. Salmonellosis. A review of some unusual aspects. *N Engl J Med* 1960;262:811-7.
- 8 Liu SL, Sanderson KE. Highly plastic chromosomal organization in Salmonella typhi. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:10303-8.
- 9 Franco A, Gonzalez C, Levine OS, Lagos R, Hall RH, Hoffman SL, et al. Further consideration of the clonal nature of Salmonella typhi. Evaluation of molecular and clinical characteristics of strains from Indonesia and Peru. *J Clin Microbiol* 1992;30:2187-90.
- 10 Thong KL, Passey M, Clegg A, Combs BG, Yassin RM, Pang T. Molecular analysis of isolates of Salmonella typhi obtained from patients with fatal and nonfatal typhoid fever. *J Clin Microbiol* 1996;34:1029-33.
- 11 Wain J, Diep TS, Ho VA, Walsh AM, Nguyen TT, Parry CM, et al. Quantitation of bacteria in blood of typhoid fever patients and relationship between counts and clinical features, transmissibility, and antibiotic resistance. *J Clin Microbiol* 1998;36:1683-7.
- 12 Dutta U, Garg PK, Kumar R, Tandon RK. Typhoid carriers among patients with gallstones are at increased risk for carcinoma of the gallbladder. *Am J Gastroenterol* 2000;95:784-7.
- 13 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Kranke und gesunde Ausscheider infektiöser oder toxischer Erreger im Umgang mit Lebensmitteln. Supplementum XV. Bern: BAG; 1999. Das Dokument ist online im Volltext zugänglich unter: www.bag.admin.ch/infekt/publ/supplementa/d/suppl15_lebensm.pdf.
- 14 Cohen JI, Bartlett JA, Corey GR. Extra-intestinal manifestations of salmonella infections. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:349-88.
- 15 Mathai E, John TJ, Rani M, Mathai D, Chacko N, Nath V, et al. Significance of Salmonella typhi bacteriuria. *J Clin Microbiol* 1995;33:1791-2.
- 16 Aguado JM, Obeso G, Cabanillas JJ, Fernandez-Guerrero M, Ales J. Pleuropulmonary infections due to nontyphoid strains of Salmonella. *Arch Intern Med* 1990;150:54-6.
- 17 Rabinowitz SG, MacLeod NR. Salmonella meningitis. A report of three cases and review of the literature. *Am J Dis Child* 1972;123:259-62.
- 18 Sperber SJ, Schlepupner CJ. Salmonellosis during infection with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1987;9:925-34.
- 19 Wain J, Hoa NT, Chinh NT, Vinh H, Everett MJ, Diep TS, et al. Quinolone-resistant Salmonella typhi in Viet Nam. Molecular basis of resistance and clinical response to treatment. *Clin Infect Dis* 1997;25:1404-10.
- 20 Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ. Ciprofloxacin-resistant Salmonella typhi in the UK. *Lancet* 1995;346:1302.
- 21 Chiu CH, Su LH, Chu C, Chia JH, Wu TL, Lin TY, et al. Isolation of Salmonella enterica serotype choleraesuis resistant to ceftriaxone and ciprofloxacin. *Lancet* 2004;363:1285-6.
- 22 Glynn MK, Bopp C, Dewitt W, Dabney P, Mokhtar M, Angulo FJ. Emergence of multidrug-resistant Salmonella enterica serotype typhimurium DT104 infections in the United States. *N Engl J Med* 1998;338:1333-8.
- 23 Casin I, Breuil J, Brisabois A, Moury F, Grimont F, Collatz E. Multidrug-resistant human and animal Salmonella typhimurium isolates in France belong predominantly to a DT104 clone with the chromosome- and integron-encoded beta-lactamase PSE-1. *J Infect Dis* 1999;179:1173-82.
- 24 Olsen SJ, DeBess EE, McGovern TE, Marano N, Eby T, Mauvais S, et al. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant salmonella infection. *N Engl J Med* 2001;344:1572-9.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Ursula Flückiger
Klinik für Infektiologie
Universitätsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
Tel. 061 265 56 61
uflueckiger@uhbs.ch