

Die Listeriose – gestern, heute und morgen

Daniel Genné

Service de médecine interne, Hôpital Neuchâtelois – La Chaux-de-Fonds, La Chaux-de-Fonds, Schweiz

Quintessenz

- *Listerium monocytogenes* ist ein Verursacher von Epidemien einer fieberhaften Gastroenteritis, schweren Formen von Meningitis, Meningoenzephalitis und Bakteriämien.
- Die Listeriose trifft vor allem immungeschwächte Patienten, schwangere Frauen und sehr junge oder sehr alte Menschen.
- Die Anzahl der Listeriose-Fälle ist in der Schweiz seit Anfang des Jahres im Vergleich zu den letzten beiden Jahren deutlich angestiegen.
- Da Listerien natürlicherweise resistent gegenüber Ceftriaxon sind (empirische erste Wahl zur Behandlung der Meningitis), muss die Listeriose mit Amoxicillin behandelt werden, welches Teil einer empirischen Therapie der Meningitis bei einem Risikopatienten sein sollte.

Einführung

Als Ursache von Epidemien fieberhafter Gastroenteritiden führt die Listeriose bei immungeschwächten Patienten auch zu schweren Formen von Meningitis, Meningoenzephalitis und Bakteriämien, vornehmlich bei schwangeren Frauen, Neugeborenen, Hochbetagten und bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden. Die Prävention dieser tödlichen Infektion durch eine effiziente sanitäre Kontrolle und die unverzügliche Einleitung einer gezielten Behandlung kann die Sterblichkeit reduzieren.

Mikrobiologie und Diagnostik

Listerium monocytogenes ist ein kleines, Gram-positives, bewegliches, vorwiegend aerobes Bakterium, das keine Sporen bildet. In Kultur auf einer Blutagarplatte ruft es eine charakteristische β -hämolytische Reaktion hervor. Bei der Gramfärbung (Abb. 1 ) kann das Listerium einzeln oder in kurzen Ketten vorkommen und dadurch vom unerfahrenen Auge mit einem Pneumokokkus oder einem Corynebakterium verwechselt werden [1].

Die Diagnose kann nur anhand einer Kultur des Liquor cerebrospinalis (LCS) oder einer Blutkultur gestellt werden. Man findet üblicherweise eine Prädominanz der Lymphozyten wie bei der tuberkulösen oder der viralen Meningitis, obgleich auch polynukleäre Leukozyten vorhanden sein können. Das Eiweiss im Liquor ist nicht sonderlich erhöht und die Glukose im Liquor sinkt nur in etwa 40% aller Fälle [2]. In zwei Drittel aller Fälle

sind die Bakterien bei einer Gramfärbung des Liquor cerebrospinalis nicht sichtbar [2]. Bei dieser Meningitis muss man besonders wachsam sein, da sie leicht mit einer viralen verwechselt werden kann.

Die Suche nach Listerien im Stuhl ist nur selten sinnvoll und erfordert spezielle selektive Medien.

Epidemiologie

Listerien leben im Boden und können sich auf vielen Gemüsesorten leicht vermehren. Ein bis fünf Prozent der Menschen können Träger dieser Bakterien sein und sie im Stuhl ausscheiden [3]. Andere Säugetiere können ebenfalls infiziert sein, aber es ist ziemlich selten, dass sich der Mensch durch Kontakt mit einem Listerien-tragenden Tier ansteckt. Obwohl sich der Mensch hauptsächlich über den Verzehr kontaminierter Lebensmittel infiziert, beträgt die Listeriose nicht einmal 1% aller Lebensmittelinfektionen (Tab. 1 ) [4].

Hauptsächlich kommt diese Infektion in Einzelfällen vor (95% der gemeldeten Fälle), kann aber auch in Epidemien auftreten (5%). Die Inzidenz der Listeriose-Fälle betrug im Jahr 2009 in den Vereinigten Staaten 0,34 pro 100 000 Einwohner [5]. In der Schweiz haben wir alle die Vacherins-Mont-d'Or-Epidemie von 1987 im Gedächtnis behalten, welche zu etwa dreissig Todesfällen führte. Die letzte Schweizer Epidemie trat 2005 im Kanton Neuchâtel mit 10 infizierten Personen auf [6]. Von acht älteren immunsupprimierten Patienten sind drei verstorben, und zwei schwangere Frauen verloren aufgrund eines septischen Aborts ihre Föten. In allen Fällen erfolgte die Infektion über ein Listerium des Serotyps 1/2a. Durch die Lebensmittelanamnese konnte herausgefunden werden, dass alle Patienten einen Manufaktur-hergestellten «Tomme», welcher von einem Grosshändler verkauft wurde, konsumiert hatten. Der gleiche Serotyp der Listerien wurde beim Käsehersteller gefunden. Ein Herstellungsstopp und die Rücknahme dieser «Tommes» aus den Regalen der Läden konnte diese Epidemie beenden.

Trotz ubiquitären Vorkommens infiziert das Bakterium den Menschen ausschliesslich über den Konsum kontaminierter Lebensmittel, hauptsächlich über Weichkäsesorten, die aus Rohmilch hergestellt werden [7]. Die Pasteurisierung senkt das Risiko. In diesen Käsen entwickeln sich zahlreiche Bakterien und Hefen. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass es bestimmten Bakterien marinen Ursprungs gelingt, das Wachstum der Listerien zu hemmen, vermutlich über den Wettstreit um die zur Verfügung stehenden Nährstoffe [8]. Diese Bakte-



Daniel Genné

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag hat.

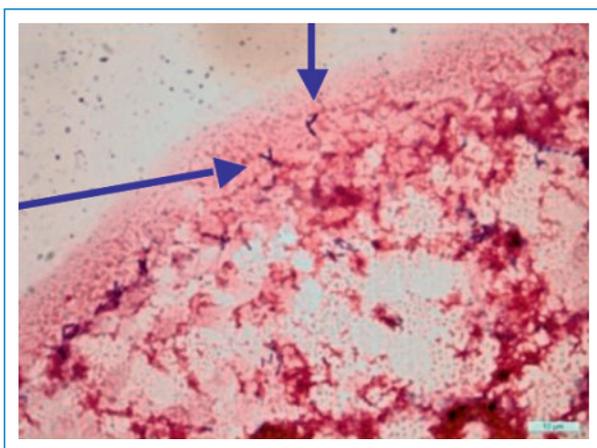


Abbildung 1
Bakteriämie mit *Listerium monocytogenes*. Aerobe Gramfärbung, Vergrößerung 1000 × (mit freundlicher Genehmigung von Reto Lienhard, ADMED, La Chaux-de-Fonds, CH).

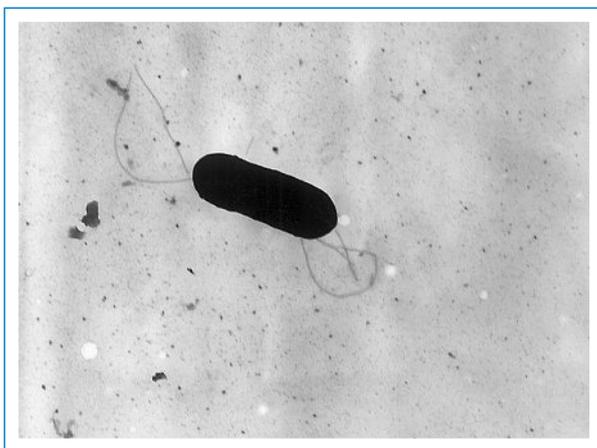


Abbildung 2
Elektronenmikroskopisches Bild von *Listeria monocytogenes*, 41250 ×. Quelle: CDC Public Health Image Library (PHIL), #2287, <http://phil.cdc.gov/phil>.

nahme der Listeriose-Fälle in der Schweiz. Ende August 2010 hatte sich die Anzahl der Infektionen auf 45 erhöht, während im gleichen Zeitraum des Jahres 2009 die Zahl der gemeldeten Fälle 28 betrug und im Jahr 2008 bei 24 lag (Bulletin de l'Office fédéral de la santé publique 45/2010).

Das *Listerium* kann sich bei niedrigen Temperaturen vermehren (beispielsweise im Kühlschrank) und wenige Bakterien reichen bereits aus, um immungeschwächte Patienten zu infizieren. Da die Anzahl der Kolonien in Lebensmitteln normalerweise hoch ist, können auch immunkompetente Personen innerhalb von 24 Stunden nach deren Verzehr eine Gastroenteritis entwickeln [10].

Prädisponierende Erkrankungen

Obwohl bei jedem eine Gastroenteritis auftreten kann, muss eine gewisse Immunschwäche vorliegen, damit sich eine invasive Form der Listeriose entwickelt [11]. Die hauptsächlich prädisponierenden Ursachen sind die Schwangerschaft (vor allem im dritten Trimester), eine Behandlung mit Glukokortikoiden und ein sehr niedriges oder hohes Lebensalter (<2 Jahren und >60 Jahre). Die Listeriose wird als Hauptursache der Meningitis bei Transplantationspatienten, die mit Kortikoiden behandelt werden, oder bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung erachtet [12]. Seltener erkranken Patienten mit AIDS, Diabetes, Hämochromatose und Niereninsuffizienz an dieser Infektion.

Klinische Manifestationen

Listerium monocytogenes ist ein Bakterium, das sich wie ein intrazellulärer Parasit verhält. Es hat die Fähigkeit, im Schutz des Immunsystems von einer Zelle zur anderen zu gelangen [13], v.a. in der Plazenta und im zentralen Nervensystem.

- Die fieberhafte Gastroenteritis tritt innerhalb von 24 Stunden (6 Stunden bis 240 Stunden) nach der Aufnahme einer bedeutenden Menge an *Listerien* über eine kontaminierte Mahlzeit ein [10]. Sie macht sich durch Fieber, Übelkeit, wiederholtes Erbrechen, wässrige Durchfälle bemerkbar und kann von Muskel- und Gelenkschmerzen begleitet sein. Die Heilung erfolgt bei immunkompetenten Personen spontan.
- Infektion bei der schwangeren Frau: Frauen, die ein Kind erwarten, sind meist während des letzten Trimesters der Schwangerschaft betroffen. Die Infektion manifestiert sich durch Fieber, Frösteln und Lumbalgien und kann übersehen werden, wenn keine Blutkulturen entnommen werden. Sie kann spontan abheilen, zum intrauterinen Tod des Fötus oder zur vorzeitigen Niederkunft führen [14]. Im Falle einer Epidemie sollte nur symptomatischen Gebärenden Blutkulturen abgenommen und dann behandelt werden.
- Befall des zentralen Nervensystems: Das klinische Spektrum kann von einer harmlosen fieberigen Symptomatik bis zum Koma alle Vigilanzstadien durch-

Tabelle 1. Wichtigste Erreger akuter Gastroenteritiden [4].

Erreger	Abschätzung der Anzahl Fälle	% der über Lebensmittel infizierten Fälle	% der Todesfälle
Norovirus	23 000 000	40	7
Campylobacter spp.	2 500 000	80	5
Salmonella	1 400 000	95	31
Shigella	450 000	20	0,8
Clostridium spp.	250 000	100	0,4
Nahrungsmittel-Toxine*	212 000	100	0,1
<i>Listerium monocytogenes</i>	25 000	99	28

* *Staphylococcus*-Toxin, *Bacillus-cereus*-Toxin.

rien finden sich in Meeressedimenten und haben die Käse wahrscheinlich beim Einsalzen «kolonisiert». Da heutzutage das Salz zum grossen Teil nicht mehr aus dem Meer gewonnen wird, treffen die *Listerien* auf weniger ihr Wachstum hemmende Bakterien, was den Wiederanstieg der Infektionsfälle erklären könnte [9]. Seit Anfang des Jahres 2010 beobachtet man eine Zu-

laufen. In einer Übersichtsarbeit über 776 Listerienmeningitis-Verläufe blieb die meningeale Reizung bei 42% der Patienten aus [2], was die Diagnose erschweren kann. Unbehandelt kann die Infektion in eine Enzephalitis übergehen. In diesem Fall können fokale neurologische Symptome oder sogar eine epileptische Krise auftreten. Viel seltener greift das Listerium direkt das Gehirn an und führt zu einer Gehirnentzündung, die sich als fiebriges vaskuläres zerebrales Ereignis präsentieren kann, oder zu einer Rhombenzephalitis, die sich in einer Schädigung der Hirnnerven, einer Ataxie und Kleinhirnzeichen manifestiert. Bei zu später Behandlung der Rhombenzephalitis beträgt die Mortalität über 50% [15].

Behandlung

Antibiotika der Wahl sind Penicillin G und Amoxicillin [3]. Gegen Ceftriaxon, welches gewöhnlich empirisch zur Behandlung einer Meningitis eingesetzt wird, sind Listerien natürlicherweise resistent; deshalb ist eine Kombination mit Amoxicillin bei Risikopatienten (siehe oben) bis zum Resultat der Liquor-cerebrospinalis-Kulturen unverzichtbar. Wenn sich die Diagnose bestätigt, kann Ceftriaxon abgesetzt werden und Gentamicin wird dann mit Amoxicillin kombiniert [16]. Für einen

Bei zwei Drittel der Fälle sind die Bakterien bei der Gramfärbung des Liquor cerebrospinalis nicht sichtbar

Erwachsenen beträgt die tägliche Dosis von Gentamicin 3 mg/kg/Tag (verabreicht in drei Dosen) und Amoxicillin 6 × 2 g i.v. Für ein Kind, das älter als ein Monat ist, beträgt die Dosis von Gentamicin 7,5 mg/kg/Tag (verabreicht in drei Dosen) und Amoxicillin 4–6 × 300 mg/kg/Tag i.v. (max. 12 g/Tag). Die kombinierte Gabe von Trimethoprim-Sulfamethoxazol in einer Dosierung von 20 mg/kg (an Trimethoprim) 2 bis 4 Mal pro Tag entsprechend dem Schweregrad ist das Antibiotikum der Wahl bei einer erwiesenen Allergie gegenüber Penicillin [17]. Es ist jedoch im ersten Trimester und im letzten Monat der Schwangerschaft kontraindiziert. Imipenem, Meropenem, Vancomycin und Linezolid konnten ebenfalls eine gewisse Wirksamkeit gegenüber

Listerien vorweisen, gehören aber nicht zur ersten Wahl. Die Dauer der Listerienmeningitis-Behandlung ist nicht definiert, aber ein Minimum von 2 Wochen scheint für immunkompetente Patienten und 4 bis 6 Wochen (dabei ein Maximum von 3 für Gentamicin) für Immunkomprimierte erforderlich zu sein.

Trotz einer gut durchgeführten Behandlung bleibt die Mortalität sehr hoch. Ohne Behandlung kann die Mortalität bei Meningitis 100% erreichen, sie verringert sich jedoch auf 13 bis 43%, wenn der Patient entsprechend behandelt wird [18]. Neurologische Folgeerscheinungen bei Überlebenden sind leider nicht selten.

Die Behandlung der fieberhaften Listerien-Gastroenteritis wird bei immunkompetenten Personen nicht empfohlen, da bei der Mehrheit der Fälle die Symptome abgeklungen sind, wenn die mikrobiologischen Ergebnisse vorliegen. Weist ein immungeschwächter Patient noch Symptome auf, wenn die mikrobiologische Diagnose gestellt wird, kann eine Behandlung mit Amoxicillin p.o. für einige Tage verschrieben werden [10].

Die Prävention besteht im Wesentlichen im Verzicht von Milchprodukten auf der Basis nicht pasteurisierter Milch, der Reinigung von Gemüse vor dem Verzehr und dem Garen von Fleisch. Da nicht jede Art der Listerienkontamination von Nahrungsmitteln vermieden werden kann, muss der Konsument das Haltbarkeitsdatum von Erzeugnissen und deren Lagerungstemperatur beachten.

Danksagungen

Ich bedanke mich bei Dr. François Kundig und Dr. André Jaquet für die kritische Lektüre und ihre konstruktiven Vorschläge.

Korrespondenz:

PD Dr Daniel Genné
 Médecin Chef de Département
 HNE-La Chaux-de-Fonds
 Service de Médecine Interne
 Rue du Chasseral 20
 CH-2300 La Chaux-de-Fonds
daniel.genne@ne.ch

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

La Listériose – hier, aujourd’hui et demain /

Die Listeriose – gestern, heute und morgen

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Swaminathan B, Roccourt J, Bille J. Listeria. In: Manual of Clinical Microbiology. 6th ed. Washington DC: ASM Press; 1995. p. 341.
- 2 Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine*. 1998;77:313.
- 3 Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1.
- 4 Mead PS, Slutsker L, Dietz V, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:607.
- 5 Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogen transmitted commonly through food – 10 states, 2009. *MMWR* 2010;59:418
- 5 Bille J, Blanc DS, Schmid H, et al. Outbreak of human listeriosis associated with tomme cheese in northwest Switzerland, 2005. *Eurosurveillance*. 2006;11:91.
- 6 Varma JK, Samuel MC, Marcus R, et al. *Listeria monocytogenes* infection from foods prepared in a commercial establishment: a case-control study of potential sources of sporadic illness in the United States. *Clin Infect Dis*. 2007;44:521.
- 8 Retureau E, Callon C, Didienne R, Montel MC. Is microbial diversity an asset for inhibiting *Listeria monocytogenes* in raw milk cheeses? *Dairy Science & Technol*. 2010;90:375.
- 9 Allerberger F, Wagner M. Listeriosis: a resurgent foodborne infection. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:16
- 10 Ooi ST, Lorber B. Gastroenteritis due to *Listeria monocytogenes*. *Clin Infect Dis* 2005;40:1327
- 11 Bula CJ, Bille J, Glauser MP. An epidemic of food-borne listeriosis in western Switzerland: description of 57 cases involving adults. *Clin Infect Dis*. 1995;20:66.
- 12 Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). 6th ed. Philadelphia PA: Churchill Livingstone; 2005. p. 2478.
- 13 Southwick FS, Purich DL. Intracellular pathogenesis of listeriosis. *N Engl J Med*. 1996;334:770.
- 14 Linnan MJ, Mascola L, Dong Lou X, et al. Epidemic listeriosis associated with Mexican-style cheese. *N Engl J Med*. 1988;319:823.
- 15 Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993;16:689.
- 16 Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M. Management of listeriosis. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:345.
- 17 Spitzer PG, Hammer SM, Karchmer AW. Treatment of *Listeria monocytogenes* infection with trimethoprim-sulfamethoxazole: case report and review of the literature. *Rev Infect Dis*. 1986;8:427.
- 18 Skogberg K, Syrjänen J, Jahkola M, et al. Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis*. 1992;14:815.