

Listeriose

Was Ärzte über Infektionsrisiken und Erkrankung wissen sollten

Der Kontakt mit Listerien, auch mit pathogenen Vertretern dieser Spezies, ist häufig. Die Listeriose ist selten. Meist erkranken abwehrgeschwächte Personen, aber auch Schwangere haben ein zwölf-fach höheres Risiko zu erkranken als die Durchschnittsbevölkerung. Erworben wird die Listerien-Infektion meist durch kontaminierte Lebensmittel oder selten auch bereits kongenital.

Erreger

Listerien sind grampositive Stäbchenbakterien aus der Umwelt, die bei den üblichen Außentemperaturen Geißeln produzieren, nicht aber bei 37°C im Körper. Mittels biochemischer und molekularbiologischer Methoden lassen sich mehrere Arten unterscheiden, wovon eigentlich – bis auf ganz wenige Ausnahmen – nur *Listeria monocytogenes* für den Menschen gefährlich werden kann. Innerhalb der Art *L. monocytogenes* können Variationen der Zuckermoleküle in den Teichonsäuren der Oberfläche vom Immunsystem als Antigene erkannt werden, so daß mehrere Serovarietäten unterschieden werden. Obwohl in Einzelfällen verschiedene Serovarietäten beim Menschen Krankheit erzeugen können, sind vorwiegend Bakterien der Serovare 1, 2 und 4 zu finden. Die einzelnen Stämme können sich aber erheblich in ihrem Besitz von Virulenzfaktoren unterscheiden. Als Hauptvirulenzfaktor

wird das Listeriolysin, ein Hämolysin, angesehen. Diese genetisch kodierte Eigenschaft sitzt mit anderen Virulenzfaktoren gekoppelt auf einem kompakten Virulenzkluster, einer sogenannten Pathogenitätsinsel.

Neben *L. monocytogenes* gibt es eine ganze Reihe von apathogenen Listerienarten, denen diese Virulenzfaktoren fehlen.

Natürliches Habitat

Listerien sind in der Erde heimisch und können dort auch unter unwirtlichen osmotischen Bedingungen überleben; wie andere grampositive Bakterien sind sie anfällig gegen UV-Licht. Auf feuchten, abgestorbenen Pflanzen halten und vermehren sie sich gut, ebenso in verdorbenem Silofutter. Sie sind auch auf vielen lebenden Pflanzen, die mit Erde kontaminiert sind, zu finden. Folglich sind Salate, Kohl und viele andere Gemüsearten sowie Pilze in hohem Maße behaftet. Allerdings gehört die weit überwiegende Anzahl der vorhandenen Listerien zu den apathogenen Arten.

Auch Tiere nehmen die Listerien auf und beherbergen sie in ihrem Darm, von wo sie wieder in die Umgebung weitergegeben werden. Tierische Produkte wie Milch und Fleisch können daher sowohl fäkal, z.B. aufgrund mangelhafter Stallhygiene, als auch über die Umwelt kontaminiert werden.

Kontamination von Lebensmitteln

Eine Kontamination von Lebensmitteln mit Listerien kann während verschiedenen Stufen der Gewinnung und Bearbeitung erfolgen. Insbesondere Lebensmittel tierischer Herkunft wie Rohmilch und rohes Fleisch können während der Gewinnung, z.B. beim Melken oder beim Schlachten, kontaminiert werden. Daher ist nicht auszuschließen, daß bei Käse, der aus Rohmilch hergestellt wird, eine Kontamination der Ausgangsmilch die Ursache für das Vorkommen von Listerien im Endprodukt ist.

Bei Käse, der aus wärmebehandelter Milch hergestellt wird, werden die Listerien bei einer ordnungsgemäß durchgeführten Pasteurisierung abgetötet. Bei mangelnder Hygiene im Bearbeitungsprozess ergeben sich jedoch nach der Wärmebehandlung erneute Kontaminationsmöglichkeiten für das Produkt. Meist erfolgt die für eine Infektionsübertragung relevante Kontamination von Käse erst bei der Reifung über eine Besiedlung der Rinde; in Käsesorten mit einer weichen, schmierigen Rinde wie Romadur, Brie, Roquefort u.a.m. können sich Listerien im Laufe der Reifung mas-

Prof. Dr.med. H.Hof

Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Fakultät für Klin. Medizin Mannheim der
Universität Heidelberg, Klinikum Mannheim,
D-68167 Mannheim

Übersicht 1

Welche Nahrungsmittel sind ziemlich sicher (sofern keine nachträgliche Kontamination erfolgt)?

- ▶ Konserven
- ▶ Abgekochte und erhitzte Speisen
- ▶ Pasteurisierte Milch
- ▶ Hartkäse
- ▶ Joghurt (aus Industrieproduktion)
- ▶ Schokolade
- ▶ Kekse
- ▶ Marmelade
- ▶ Rohe Karotten
- ▶ Rohe Äpfel
- ▶ Rohe Tomaten

siv vermehren. Sie sind somit nicht gleichmäßig über die gesamte Fläche, sondern vielmehr in Mikrokolonien punktuell verteilt. Diese nachträgliche Kontamination kann nicht nur bei Käse, sondern auch bei anderen tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln erfolgen. Beispiele für mangelnde Hygiene sind unsaubere Maschinenteile im Lebensmittelherstellungsbetrieb, schlecht oder zu selten gereinigte Aufschnittmaschinen im Lebensmittelhandel und Mängel in der persönlichen Hygiene von Mitarbeitern.

Die Überlebens- und Vermehrungsfähigkeit von Listerien in Lebensmitteln ist von der technologischen Behandlung bzw. dem Herstellungsverfahren abhängig. Kochen, Braten, Sterilisieren und Pasteurisieren tötet die Bakterien ab. In Lebensmitteln, die wenig Wasser, viel Salz oder Konservierungsstoffe enthalten oder sehr sauer sind (z.B. Sauerkraut, Mixed Pickles und Joghurt), ist eine Vermehrung nur noch verzögert oder überhaupt nicht mehr möglich. Gute Wachstumsmöglichkeiten im Vergleich zu konkurrierenden Keimen haben Listerien bei reduziertem Sauerstoffangebot (z.B. in vakuumverpackten Brühwürsten, Lachs und Räucherfisch) und langen Lagerzeiten der Lebensmittel unter Kühlung.

Sofern keine Oberflächenkontamination oder nachträgliche Kontaminati-

Übersicht 2

Welche Nahrungsmittel sind besonders risikobehaftet?

- ▶ An- oder aufgeschnittene (Brüh-)Wurst, Salami, Wurst- und Fleischpasteten
- ▶ Rohes Fleisch (Tartar), speziell Hühnerfleisch
- ▶ Rohe (unpasteurisierte) Milch und deren Produkte
- ▶ Weichkäse wie Romadur, Roquefort, Camembert, Brie, etc. (vor allem die Rinde davon)
- ▶ Sauermilch-, Schafs- und Ziegenfrischkäse (Ricotta, Feta)
- ▶ Räucherfisch
- ▶ Muscheln und andere Meeresfrüchte
- ▶ Grüner, schlecht gewaschener Salat

on nach Öffnung der Verpackung erfolgt, sind einige Lebensmittel weitgehend frei von Listerien (Übersicht 1). Bei unbehandelten Lebensmitteln ist das Risiko z.B. bei Karotten, Tomaten und saurem Obst wie Äpfel und Birnen äußerst gering, zumal wenn durch Waschen oder Schälen eine eventuelle Oberflächenkontamination entfernt wird. Andererseits sind viele Speisen tierischen und pflanzlichen Ursprungs mit diesen Bakterien behaftet (Übersicht 2). Die Häufigkeit, mit der der Nachweis von Listerien in einem Lebensmittel gelingt, ist dabei recht unterschiedlich. (Tabelle 1).

Intrazelluläre Vermehrung

Pathogene Listerien können nicht nur extrazellulär auf organischem Material, sondern sogar innerhalb von lebenden Wirtszellen überleben und sich vermehren. Sie können direkt von einer Wirtszelle in die Nachbarzelle vordringen, ohne daß die Bakterien dabei im extrazellulären Milieu erscheinen müssen. Virtuell ist jede Wirtszelle permissiv; praktisch wichtig ist aber das Eindringen und das Vermehren in Epithelzellen, womit Listerien anatomische Barrieren überwinden und in Makrophagen in entfernte Körperregionen verschleppt werden.

Übertragung und Epidemiologie

Der Mensch erwirbt die Erreger hauptsächlich durch kontaminierte Nahrung, nur in wenigen Situationen können jedoch größere Ausbrüche ausgelöst werden. Rohe Lebensmittel stellen die hauptsächlichen Quellen dar, dabei kann es durchaus vorkommen, daß nur eine Person nach Verzehr erkrankt. Weil die Keime nicht gleichmäßig verteilt sind, kann es sein, daß z.B. eine Tranche vom Käse kontaminiert ist, die andere aber nicht. Außerdem spielt die unterschiedliche Suszeptibilität der betroffenen Personen eine wichtige Rolle für die Ausprägung von Krankheitserscheinungen. Somit ist erklärlich, daß oft nur sporadische Listeriosefälle auftreten.

Ausreichend erhitzte Speisen sind normalerweise frei von Listerien; ein Risiko kann entstehen, wenn Speisen z.B. in der Mikrowelle erhitzt werden und die Erwärmungszeit zu kurz gewählt wurde, so daß in einigen Kälteinseln die Listerien überleben konnten. Andererseits kann es auch von Fall zu Fall nach dem Erhitzen nachträglich zu einer Keimbesiedelung kommen, wenn z.B. im Kühlschrank rohe, potentiell kontaminierte Lebensmittel nicht sorgfältig von den erhitzten Proben getrennt werden. In der Tat sind Ausbrüche von rohen so-

Tabelle 1

Häufigkeit des Nachweises von Listerien in Lebensmitteln (nicht alle Isolate gehören jedoch zur pathogenen Art *L. monocytogenes*) [1]

Nahrungsmittel	Häufigkeit [%]
Rohmilch	1–5
Weichkäse	10–20
Fleisch	<5
Wurst (Salami, geräuchert)	≤80
Streichwurst	≤50
Geflügel	≤60
Fisch und Krustaceen	≤20
Kopfsalat	10–20
Pilze	10
Karotten	0
Tomaten	0
Äpfel	0

wie von nach Erhitzung neu kontaminierten Lebensmitteln ausgegangen, z.B. von Weichkäse aus Rohmilch oder pasteurisierter Milch, von abgepacktem Kakaotrunk, von Schokolade, von Frankfurter Würstchen, von Krautsalat, von Muscheln, u.v.a.m.

Die Häufigkeit dieser Infektionen ist in Deutschland nicht genau zu beziffern, weil keine generelle Meldepflicht für Listeriosefälle besteht. Allenfalls unter der Rubrik „Bakterielle Meningitis“ verstecken sich vielleicht auch noch einige Fälle von Listeriose. In den Nachbarländern mit obligatorischer Meldepflicht beträgt die Inzidenz in der Normalbevölkerung 0,7/100 000/Jahr. Alte Menschen haben ein deutlich höheres Risiko, denn bei >70jährigen steigt die Inzidenz auf 2,1/100 000/Jahr. Bei Immunsupprimierten (Nierentransplantierten, Krebskranken) steigt die Inzidenz auf 700/100 000/Jahr. In Deutschland ist insgesamt mit ca. 100 bis 200 Fällen/Jahr zu rechnen.

In wenigen Fällen können pathogene Listerien auch bei Kontakt mit infizierten Menschen oder Tieren übertragen werden; so traten z.B. bei Veterinären und Landwirten Infektionen auf, nachdem sie infiziertes Material berührt hatten. In ähnlicher Weise können Listerien auch als nosokomiale Infektion auftreten; im Kreißsaal oder auf Neugeborenenstationen sind schon mehrfach solche Episoden berichtet worden, wobei die Hände bzw. die Kleidung des Personals, die Waage, das Stethoskop, das Fieberthermometer, das Babyöl u.a. Gegenstände als Quelle identifiziert wurden.

„Schwangere haben ein ca. zwölffach höheres Risiko, an einer Listeriose zu erkranken, als die Durchschnittsbevölkerung.“

Speziell während einer Schwangerschaft besteht die Möglichkeit einer Übertragung von der Mutter auf das Kind. Schwangere haben ein ca. zwölffach höheres Risiko, an einer Listeriose zu erkranken, als die Durchschnittsbevölkerung. Dabei können Listerien bereits in utero auf das Kind übergehen und dort

Aborte oder Frühgeburtslichkeit bedingen. Bereits bei Geburt sind diese Kinder auffällig und zeigen somit ein „early onset“-Syndrom. Manchmal werden die Kinder auch erst unter der Geburt mit pathogenen Listerien konfrontiert und entwickeln die „late onset“-Krankheit. Diese kongenitalen Listeriosefälle sind meldepflichtig! Pro Jahr werden 20 bis 40 Fälle davon erfaßt.

Krankheitserscheinungen

Die Exposition ist häufig; in den meisten Fällen verläuft bei einem abwehrtüchtigen Menschen eine Infektion mit Listerien aber blande. Bei 1 bis 30% aller Menschen findet man im Stuhl eine transiente Präsenz von Listerien. Die uncharakteristischen, fieberhaften Reaktionen, die dies begleiten können, werden kaum beachtet bzw. nicht als Listeria-bedingt erkannt. Die Schwangeren, die ein Listeria-infiziertes Kind gebären, erinnern sich oftmals hinterher an eine grippeähnliche Episode. Bei massiver Exposition kann eine vorübergehende Enteritis beobachtet werden. Offensichtlich kann in der Regel durch das Immunsystem die Infektion frühzeitig beendet werden. Hinterher bleibt eine Immunität zurück, die einen partiellen Schutz vermittelt; diese Immunität ist ausschließlich zellvermittelt und ist bei mehr als 90% der Erwachsenen nachweisbar. Nur in wenigen Fällen können sich die Bakterien systemisch ausbreiten und eine Sepsis hervorrufen. Eine manifeste Listeriose bei einem sonst gesunden, jungen Menschen ist die Ausnahme. Bei alten Menschen und bei immungeschwächten Personen funktionieren diese erworbenen Infektabwehrmechanismen nicht mehr. Iatrogene Immunsuppression mittels Cyclosporin A, Kortison oder Zytostatika führt ebenfalls zu einer solchen Anfälligkeit. Leukämiepatienten, AIDS-Patienten oder Personen mit anderen konsumierenden Krankheiten, wie Leberzirrhose, sind ebenfalls gefährdet. Auch Hypersiderinämie nach Bluttransfusionen ist ein Risikofaktor. Neugeborene sind ebenfalls noch nicht im Besitz einer belastbaren zellvermittelten Immunität. Eine manifeste Listeriose sollte stets Anlaß sein, nach prädis-

ponierenden Faktoren zu suchen, sofern solche noch nicht bekannt sind.

Neben der Sepsis ist die eitrige Meningitis die häufigste Manifestation. Ganz außergewöhnlich für eine bakterielle Infektion ist jedoch die Entwicklung einer Enzephalitis, was sonst nur bei Virusinfektionen beobachtet wird. In manchen Fällen ist diese Enzephalitis, speziell die Rhombenzephalitis, alleinige klinische Erscheinung und dann wegen der uncharakteristischen Symptome nur schwer richtig zu interpretieren bzw. zu erkennen. In einzelnen Organen können Listerien jeweils eitrige Entzündungen hervorrufen, so wurde gelegentlich eine Endokarditis, Pneumonie, Konjunktivitis, Arthritis, Osteomyelitis, Cholezystitis, Hautabszesse, u.a.m berichtet.

Diagnose

Ein charakteristischer aber nicht regelmäßiger Befund bei einer Listeriose ist die relativ hohe Anzahl von Monozyten im entzündlichen Exsudat. Der kulturelle Nachweis von *Listeria monocytogenes* aus Material vom entzündeten Gebiet, wie Mekonium, Liquor, Eiter, Blut, Amnionflüssigkeit, ist der einzige gängige Weg einer exakten Diagnose. Der molekularbiologische Nachweis spezifischer Genabschnitte ist nur ein Ersatz. Bei einigen klinischen Situationen, wie etwa einer Rhombenzephalitis, ist es schwierig und oft unmöglich, das richtige Untersuchungsmaterial zu gewinnen. Daher gelingt eine exakte Diagnose manchmal nicht. Die serologischen Nachweismethoden wie KBR, Widal, etc. sind unzuverlässig. Erstens entstehen Antikörper viel zu spät, um bei der akuten Fragestellung eine Entscheidungshilfe zu sein, zweitens ist bei den Listeriosepatienten die Reaktivität des Immunsystems oft gehemmt, was auch die Antikörperproduktion behindern kann. Ein Fehlen von Antikörpern gegen Listerien ist also kein Gegenbeweis. Andererseits überzeugt auch ein positiver Ausfall der serologischen Reaktionen nicht, da Listerien wegen ihres ubiquitären Auftretens oft schon vorher eine Antikörperproduktion induziert hatten und außerdem mehrere Antigene der Listerien eine Kreuzreaktion mit Streptokok-

Übersicht 3

Welche Maßnahmen der Küchenhygiene sind zu beachten, um die Übertragung von Listerien zu verhindern?

- ▶ Händewaschen mit warmem Wasser (ggf. auch mit Seife) bevor und nachdem man mit Fleisch, Gemüse, Salat u.a. möglicherweise besiedelten Materialien gearbeitet hat. Ganz besonders aber ist Händewaschen generell nach einem Toilettenbesuch, nach Kontakt mit Geld und mit Haaren sinnvoll.
- ▶ Saubere Handtücher, evtl. Einmalhandtücher, zum Trocken der Hände verwenden.
- ▶ Getrennte Arbeitsflächen, z.B. Küchenbretter, für Fleisch, rohes Gemüse und für verzehrfertige Speisen. Speziell auf eine glatte Oberfläche achten; in Kerben und Rissen halten sich Bakterien auch nach der Reinigung noch.
- ▶ Messer und Geräte sorgfältig reinigen, bevor damit andere Lebensmittel bearbeitet werden.
- ▶ Kopfsalat enthält ungewaschen 10 000 bis 1 Million Bakterien pro cm²; darunter können sich leicht auch einige Listerien verstecken. Durch kräftiges Waschen kann man die Anzahl der Bakterien auf 1000 bis 100 000 Keime pro cm² vermindern.
- ▶ Tiefkühlkost nicht langsam über Stunden auftauen lassen, sondern im Mikrowellenherd (bei Defrost).
- ▶ Speisen sorgfältig erhitzen. Bei Verwendung eines Mikrowellenherdes muß eine minimale Erhitzungszeit eingehalten werden, damit die erforderliche Temperatur auch die Kälteinseln, die sich im Schallschatten halten können, erreicht.
- ▶ Wenn die erhitzten Speisen nicht gleich verzehrt werden, sollten sie möglichst bald gut abgedeckt oder verpackt im Kühlschrank aufbewahrt werden.

ken und vielen anderen grampositiven Bakterien aufweisen. Leider wird also in manchen Fällen eine befriedigende Abklärung nicht gelingen.

Behandlung

Die schweren Verlaufsformen einer manifesten Listeriose (Meningitis, Sepsis) haben eine schlechte Prognose: Trotz gezielter Antibiotikatherapie liegt die Letalität bei 30%. Dies liegt zum einen daran, daß vorwiegend abwehrgeschwächte Patienten betroffen sind, zum anderen sind selbst die besten Medikamente, z.B. Amoxicillin (Amoxicillin ist etwas wirksamer als Ampicillin), gegen die Listerien nur schwach wirksam sind, weil Listerien dagegen tolerant sind, d.h. sie werden zwar gehemmt, aber nicht abgetötet. Weiterhin ist dieses Penicillinderivat, wie alle Betalaktame, nur wenig wirksam gegen intrazelluläre Bakterien. Beim abwehrgeschwächten Patienten droht somit ein Rezidiv nach allzu frühzeitigem Therapieende.

Eine deutliche Verbesserung wird aufgrund synergistischer Effekte durch eine Kombination mit einem Aminoglykosid erreicht. Die Dosierung von Amoxicillin sollte hoch sein, z.B. 4×2 g/Tag beim Erwachsenen. Beim abwehrgeschwächten Patienten muß diese Therapie mindestens über 14 bis 20 Tage hinweg gegeben werden. Eventuell muß nach einer Pause von einer Woche noch

einmal ein ähnliches Regime verordnet werden. Das Aminoglykosid sollte einmal pro Tag appliziert werden, z.B. 80 bis 160 mg/Tag Gentamicin über 14 Tage. Diese Medikation ist im Prinzip auch bei Schwangeren sowie Neugeborenen (entsprechend dem Körpergewicht) möglich. Alternativen sind Cotrimoxazol und Makrolide. Rifampicin, ggf. in Kombination mit Amoxicillin und Aminoglykosid, sollte bei Rezidiven eingesetzt werden, weil es gut auf intrazelluläre Listerien wirkt.

Verhütung und Bekämpfung

Große Anstrengungen werden derzeit in der Lebensmittelindustrie unternommen, durch Kontrollen im Produktionsverfahren die Lebensmittel weitgehend frei von Listerien zu halten. Frisch geöffnete Konserven sind weitgehend unbedenklich, wie überhaupt frisch erhitze Speisen. Dagegen bleibt das Risiko bestehen, eine Listeriainfektion durch Rohkost, z.B. Blattsalat und Seefrüchte, zu erwerben.

Eine sichere Verhinderung von Infektionen des Menschen ist nach derzeitigem Wissensstand nicht möglich. Das Infektionsrisiko kann jedoch vermindert werden, wenn sich Verbraucher, insbesondere Menschen mit geschwächter Abwehrkraft, daran halten,

- ▶ Fleisch- und Fischgerichte vollständig durchzugaren,
- ▶ Rohmilch abzukochen und
- ▶ Hackfleisch nicht roh zu essen.

- ▶ Schwangere sollten zusätzlich auf den Genuß von Rohmilchweichkäse verzichten. Außerdem sollten sie generell bei Käse vor dem Verzehr die Rinde entfernen

Darüber hinaus empfiehlt es sich, bei leichtverderblichen Lebensmitteln auf das Mindesthaltbarkeitsdatum zu achten und besonders Produkte in Vakuumverpackungen möglichst lange vor diesem Datum zu verbrauchen. Da eine nachträgliche Kontamination der Lebensmittel in der Küche ebenfalls auf vielfältigen Wegen möglich ist, kommt der Einhaltung einer strengen Küchenhygiene eine wichtige Rolle bei der Prävention der Listeriose zu (Übersicht 3). Weil Listerien auch im Kühlschrank gut überleben können, muß insbesondere auch der Aufbewahrung von Lebensmitteln hohe Aufmerksamkeit geschenkt werden. Frisch gekochte Speisen sollten abgedeckt werden, damit keine nachträgliche Kontamination durch rohe Lebensmittel erfolgen kann.

Eine Impfung ist nicht möglich.

Eine präventive Antibiotikatherapie, vor allem mit der Absicht, bei habituellem Abort Rezidive zu verhindern, hat keine rationale Begründung.

Literatur

1. Ryser ET, Marth EH (1991) **Listeria, Listeriosis and food safety**. Marcel Dekker, New York