

Salmonellose bei Säuglingen

Salmonellosis in Young Infants

Autor

H. Köhler

Institut

Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen

Schlüsselwörter

- ◉ Salmonellose
- ◉ Säuglinge
- ◉ extraintestinale Komplikationen
- ◉ Milchpulver
- ◉ Reptilien

Key words

- ◉ salmonellosis
- ◉ infants
- ◉ extraintestinal complications
- ◉ powdered milk formula
- ◉ reptiles

Zusammenfassung

Salmonellen sind einer der häufigsten Erreger einer bakteriellen Enteritis in Deutschland. Vor allem bei jungen Kindern ist die Inzidenz deutlich höher als im Erwachsenenalter. Für die Schwere des Krankheitsbildes sind bei Säuglingen, neben der intestinalen Symptomatik, oft extraintestinale Komplikationen verantwortlich. Es werden gehäuft Bakteriämien, ZNS-Infektionen und Osteomyelitiden beobachtet. Einen besonderen Übertragungsweg der Salmonelleninfektion in diesem Alter stellt die Kontamination von Milchpulver dar. Zudem scheinen Säuglinge und Kleinkinder auch für Infektionen über im Haus gehaltene Reptilien besonders empfänglich. Es existieren Hinweise auf, zum Teil altersabhängige, immunologische Prädispositionen, die verantwortlich für eine erhöhte Suszeptibilität und schwere Salmonelleninfektion zu sein scheinen. Aufgrund des schweren Krankheitsbildes sollten erkrankte Säuglinge unter 6 Monaten in der Regel systemisch mit Antibiotika behandelt werden. Probiotika sind für diese Indikation noch nicht hinreichend untersucht.

Abstract

In Germany Salmonella belong to the most frequently detected pathogens in bacterial enteritis. Remarkably infants show a higher incidence than adults. In addition to the intestinal symptoms extraintestinal complications, such as bacteremia, infections of the central nervous system and osteomyelitis, are responsible for the disease severity. An age specific source of infection is the often hardly detectable contamination of powdered infant formula. Also infants seem very susceptible to disease transmission through reptiles held in the family's home. Immunologic functions, which are partly age dependent, might be responsible for a high susceptibility and severe salmonella infection in individuals. Due to the reported problems infected infants under 6 months should receive antibiotic therapy. The use of probiotics is not (yet) established in this setting.

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0029-1192009
 Klin Padiatr 2009; 221: 54–56
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0300-8630

Korrespondenzadresse

PD Dr. Henrik Köhler
 Loschgestr. 15
 91054 Erlangen
 Tel.: +49/9131/853 31 18
 Fax: +49/9131/853 33 75
 henrik.koehler@uk-erlangen.de

Salmonellen sind nach *Campylobacter* die häufigsten Erreger einer bakteriellen Enteritis in Deutschland. Im Jahre 2008 wurden über 40 000 Erkrankungen beim Robert-Koch-Institut gemeldet. Obwohl die Gesamtzahl dieser meldepflichtigen Erkrankung bei Erwachsenen höher ist als bei Kindern, imponiert bei Kindern im ersten Lebensjahr eine jährliche Inzidenz von 132/100 000 gegenüber 50/100 000 in der Gesamtbevölkerung [18]. Neben der Tatsache, dass eine Durchfallerkrankung bei jungen Kinder aufgrund der Exsikkosegefährdung eher zum Arztbesuch als bei Erwachsenen und damit auch zur Diagnostik führt, kann die Salmonellose im Säuglingsalter aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes und der

möglicherweise höheren Empfänglichkeit der Säuglinge ein ernstes Problem darstellen [7,16]. Für die Schwere der Erkrankungen sind oft extraintestinale Infektionen hauptverantwortlich, diese werden in der Summe aller Altersgruppen in etwa 1,8% der Salmonellosen beobachtet [19]. Die extraintestinalen Komplikationen treten insbesondere auch bei nicht-typhoidalen Salmonellosen bei älteren oder immun-kompromittierten Patienten und jungen Kindern gehäuft auf. Neben Bakteriämien ohne identifizierbaren extraintestinalen Fokus werden bei Kindern vor allem ZNS-Infektionen und Osteomyelitiden beobachtet, bei Erwachsenen sind oft Gefäßkomplikationen zu verzeichnen [12,22].

Besonders gefährdet sind Kinder unter 3 Monaten, die 44% der berichteten Fälle von extraintestinalen Komplikationen bei Salmonellenerkrankungen in einer nordamerikanischen Kinderklinik [20] ausmachten, aber auch Kinder mit Sichelzellanämie (13%) oder vorausgegangener Bauchchirurgie (10%). Interessant ist weiter die Assoziation mit anderen gastrointestinalen Infektionen [8]. So scheint eine Ko- oder „Vor“-Infektion mit Rotaviren das Risiko einer Salmonellen-Bakteriämie im Rahmen der gastrointestinalen Infektion zu erhöhen [11]. Die virale Infektion macht die epitheliale Barriere möglicherweise durchlässiger für Salmonellen [21].

Bei extraintestinalen Infektionen wurden zumeist gängige Serotypen isoliert [19], gelegentlich wird von einer Häufung der Gruppen C und D berichtet. Es ist im Moment unklar, ob gewisse Serotypen oder Gruppen für Kleinkinder besonders gefährlich sind oder ob, was derzeit wahrscheinlicher erscheint, extraintestinale Komplikationen ein generelles Problem der invasiven Salmonellen darstellt, welches durch Wirts- oder Umweltfaktoren begünstigt wird. Trotz der bestehenden Meldepflicht werden schwere Verläufe der Salmonellose leider nicht separat in Registern erfasst.

Der Infektionsweg bei älteren Kindern ist meist klassisch im Sinne einer Übertragung durch den Verzehr kontaminierter Eier, oder Geflügel- und Fleischprodukte. Bei Säuglingen spielt wohl die Übertragung der Erreger durch mangelnde Hygiene der Eltern oder der Pflegeperson im Haushalt, z. B. nach dem Verarbeiten kontaminierter Nahrungsmittel (rohes Geflügel!) eine wichtige Rolle. Zudem ist die Übertragung von Salmonellen (und auch Enterobacter) über Milchnahrung bzw. Bakterien im Milchpulver gut bekannt, aber ein möglicherweise immer noch zu wenig dokumentiertes Problem [5]. Milchpulver ist kein steriles Produkt und kann leicht zuhause oder schon während der Herstellung kontaminiert werden. Die Zubereitung sollte daher mit ausreichend erhitztem Wasser erfolgen und eine Lagerung, vor allem ohne Kühlung, strikt vermieden werden. In einigen Fällen konnte man Maschinen im Bereich des Trocknungsprozesses als Infektionsquelle identifizieren. Trotz enormer Fortschritte wurden in den letzten 20 Jahren mindestens 6 Salmonelloseausbrüche durch Milchpulver berichtet. Typischerweise wurden laktosefermentierende Salmonellen gefunden, häufig wurden seltene Salmonellen Stämme, wie *Salmonella* Tennessee, Anatum oder Virchow, identifiziert. Zum Teil waren die Erreger in den gesicherten Milchpulverproben in nur sehr niedriger Konzentration vorhanden (1,6 Organismen pro 450g), sodass sie einer Routinetestung entgangen sein könnten [5]. Erst im September 2008 hat ein französischer Säuglingsnahrungshersteller wegen Verdacht auf Kontamination mit Salmonellen ca. 4500 Packungen eines seiner Milchprodukte zurückgerufen. Zuvor waren Spuren von Salmonellen im Stuhl von 8 Säuglingen gefunden worden.

Böhme und Kollegen [2, 3] haben sich in dieser Ausgabe anhand eines Fallberichtes und einer Übersichtsarbeit eines anderen Übertragungsweges angenommen. Die Autoren berichten exemplarisch über den interessanten Fall eines 8 Wochen alten, vollgestillten Säuglings, der an einer durch ein Reptil übertragenen Salmonellose schwer erkrankte und stellen in einer Arbeit detailliert die Thematik dar.

In der deutschsprachigen Literatur ist dieser Übertragungsweg bislang relativ vernachlässigt worden. Aus den USA und Kanada wird eine Inzidenz der Reptilien-assoziierten Salmonellenenteritis bei Kindern von ca. 3–11,8% aller erfassten Salmonellenerkrankungen berichtet ermittelt [6, 23, 24]. Noch eindrucksvoller

wird die Zahl, wenn man Schätzungen des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) berücksichtigt, dass bis zu 6% der jährlich ca. 1,2 Millionen sporadischen Salmonellenerkrankungen in den USA durch Reptilien übertragen werden und sich somit eine absolute Summe von 72000 Fällen ergibt. Es scheint sehr wahrscheinlich, dass die 26 von den Autoren aus den Jahren 2006–2008 in Deutschland gesammelten Fälle eine deutliche Unterrepräsentation darstellen. Dieses Phänomen bedarf unserer verstärkten Aufmerksamkeit und die Führung eines zentralen Registers stellt einen wichtigen Schritt dar. Hervorzuheben sind nochmals die Vorsichtsmaßnahmen, die die Autoren angelehnt an die Empfehlungen des CDC dargelegt haben. Bei der Häufigkeit von im Haushalt gehaltenen Reptilien sollten sie auch in Deutschland dem Kinderarzt geläufig sein.

Böhme et al. [2] berichten, dass schon sehr kleine Bakterienzahlen (<100) auszureichen scheinen, um bei Säuglingen eine Erkrankung hervorzurufen. In der Regel wird bei nicht-typhoidalen Salmonellen eine benötigte Keimzahl von 10000 bis 100000 zur Infektion erwartet. Ähnliche Beobachtungen können möglicherweise aus den Infektionen mit niedriger Keimzahl durch kontaminiertes Milchpulver abgeleitet werden. Hier ist aber unklar, wie viele Keime nach Zubereitung tatsächlich ingestiert wurden. In Zusammenschau mit der hohen Inzidenz der Salmonellose und den oft schweren Verläufen ergibt sich wieder die Frage nach der besonderen Suszeptibilität im jungen Lebensalter. Die Immunantwort im Rahmen einer akuten Salmonelleninfektion ist komplex und beinhaltet die Interaktion von Epithelzelle, Leukozyten und dendritischen Zellen [4, 13]. In Tierexperimenten mit Mäusen zeigt sich eine altersabhängige Empfänglichkeit für eine Infektion mit Salmonellen. Rhee und Kollegen [17] legen durch ihre Experimente nahe, dass in diesem Tiermodell die verminderte intestinale Interferon gamma (IFN- γ) Produktion bei jungen Tieren zu einer höheren systemischen Infektionsrate im Vergleich zu erwachsenen Tieren führt. Bei Menschen ist bekannt, dass Individuen mit defizitärer Produktion der Interleukine (IL)-12 und -23 gehäuft an schweren invasiven Salmonelleninfektionen durch nicht-typhoidale Serovare erkranken. Diese Zytokine scheinen somit eine zentrale Bedeutung in der Immunantwort gegen Salmonellen zu haben, wogegen IFN- γ beim Menschen wahrscheinlich weniger relevant ist [15]. Es gibt also neben den prädisponierenden Faktoren, wie z. B. Begleitenteritiden durch Rotaviren, auch Hinweise auf immunologische Regulationsstörungen bzw. Reifeprozesse systemischer und mukosaler Natur, die eine schwere Salmonelleninfektion zu begünstigen scheinen. Die genauere Aufklärung dieser Mechanismen bei Säuglingen steht im Augenblick im Fokus mehrerer Arbeitsgruppen.

Bei immungesunden Kindern oder Erwachsenen wird die Enteritis durch Salmonellen nur symptomatisch (Rehydratation) therapiert. Eine antibiotische Behandlung ist nur bei septischen Verläufen oder extraintestinalen Infektionen geboten. Erkrankte Säuglinge unter 6 Monaten sollten in der Regel aufgrund der hohen Rate an Komplikationen systemisch mit Antibiotika behandelt werden [16]. Erfreulicherweise kam es in dem berichteten Fall durch Böhme et al. [3] zu einer vollständigen Erholung und auch Folgekomplikationen waren nicht zu beobachten.

Die Therapie mit Probiotika bei infektiöser Gastroenteritis ist am etabliertesten bei viralen Infektionen, vor allen durch Rotaviren, wobei jedes der zahlreichen Probiotika seine indikations-spezifische Wirksamkeit nachweisen muss [14]. Für den Einsatz von *Escherichia coli* Nissle 1917 bei Salmonellosen sprechen im Moment primär positive tierexperimentelle Daten und Zellkul-

turversuche [1]. In den Studien durch Henker und Kollegen [9,10] mit diesem probiotischen Stamm sind zwar auch einige bakterielle Enteritiden beschrieben, ein spezifischer Effekt auf Salmonellosen lässt sich aus den präsentierten Daten aber nicht ableiten. In dem in diesem Heft beschriebenen Fall [3] wurde zumindest keine rasche Elimination der Salmonellen durch die Probiotikatherapie erreicht. Es bleibt abzuwarten wie *Escherichia coli* Nissle 1917 oder andere Probiotika in größeren humanen Studien Salmonellosen beeinflussen kann.

Die Salmonellose, speziell bei Säuglingen, bleibt eine herausfordernde Erkrankung, die trotz ihrer Häufigkeit noch immer viele offene Fragen vor allem hinsichtlich der Pathogenese und vielleicht auch der optimalen Therapie hinterlässt.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären hiermit, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Altenhoefer A, Oswald S, Sonneborn U et al. The probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 interferes with invasion of human intestinal epithelial cells by different enteroinvasive bacterial pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004; 40: 223–229
- 2 Böhme H, Fruth A, Rabsch W. Reptilien-assoziierte Salmonellainfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern in Deutschland. *Klin Padiatr* 2009; 221: 60–64
- 3 Böhme H, Fruth A, Rebmann F et al. Reptilien-assoziierte Salmonellenenteritis bei einem vollgestillten Säugling. *Klin Padiatr* 2009; 221: 74–75
- 4 Bueno SM, González PA, Carreño LJ et al. The capacity of *Salmonella* to survive inside dendritic cells and prevent antigen presentation to T cells is host specific. *Immunology* 2008; 124: 522–533
- 5 Cahill SM, Wachsmuth IK, Costarrica Mde L et al. Powdered infant formula as a source of *Salmonella* infection in infants. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 268–273
- 6 Centers for Disease Control Prevention. Reptile-associated salmonellosis—selected states, 1998–2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 1206–1209
- 7 Galanakis E, Bitsori M, Maraki S et al. Invasive non-typhoidal salmonellosis in immunocompetent infants and children. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 36–39
- 8 Grisaru-Soen G, Wysoki MG, Keller N. Risk factors for development of nontyphoid *Salmonella* bacteremia. *Clin Padiatr (Phila)* 2004; 43: 825–829
- 9 Henker J, Laass M, Blokhin BM et al. The probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN) stops acute diarrhoea in infants and toddlers. *Eur J Padiatr* 2007; 166: 311–318
- 10 Henker J, Laass M, Blokhin BM et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 versus placebo for treating diarrhea of greater than 4 days duration in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 494–499
- 11 Hung TY, Liu MC, Hsu CF et al. Rotavirus infection increases the risk of bacteremia in children with nontyphoid *Salmonella* gastroenteritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008 [Epub ahead of print].
- 12 Ispahani P, Slack RC. Enteric fever and other extraintestinal salmonellosis in University Hospital, Nottingham, UK, between 1980 and 1997. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 679–687
- 13 Köhler H, MacCormick BA, Walker WA. Invited Review: Bacterial Epithelial Crosstalk. Cellular Mechanisms in Health and disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 175–185
- 14 Liptay S, Burdach S. Probiotika bei Kindern und Jugendlichen mit Darmerkrankungen. *Monatsschr Kinderheilk* 2008; 156: 1076–1083
- 15 MacLennan C, Fieschi C, Lammas DA et al. Interleukin (IL)-12 and IL-23 are key cytokines for immunity against *Salmonella* in humans. *J Infect Dis* 2004; 190: 1755–1757
- 16 Melichar V, Köhler H. Darminfektionen durch Bakterien und Protozoen bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilk* 2008; 156: 911–922
- 17 Rhee SJ, Walker WA, Cherayil BJ. Developmentally regulated intestinal expression of IFN-gamma and its target genes and the age-specific response to enteric *Salmonella* infection. *J Immunol* 2005; 175: 1127–1136
- 18 Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI, <http://www#3.rki.de/SurvStat> Datenstand: Dezember 2008
- 19 Ruiz M, Rodríguez JC, Elía M et al. Extra-intestinal infections caused by non-typhi *Salmonella* serotypes. 9 yrs' experience. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 219–222
- 20 Schutze GE, Schutze SE, Kirby RS. Extraintestinal salmonellosis in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 482–485
- 21 Stinzing G, Johansen K, Magnusson KE et al. Intestinal permeability in small children during and after rotavirus diarrhoea assessed with different-size polyethyleneglycols (PEG 400 and PEG 1000). *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 1005–1009
- 22 Warncke K, Steinborn M, Burdach S et al. Akute Enzephalopathie bei Salmonellenenteritis. *Klin Padiatr* 2008; 220: 88–90
- 23 Wells EV, Boulton M, Hall W et al. Reptile-associated salmonellosis in preschool-aged children in Michigan, January 2001–June 2003. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 687–691
- 24 Woodward DL, Khakira R, Johnson WM et al. Human Salmonellosis Associated with Exotic Pets. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2786–2790