

Erkrankungen durch gramnegative Enterobakterien

Für die deutsche Ausgabe Ulrike Möbius und Norbert Suttrop

ALLGEMEINE EIGENSCHAFTEN UND GRUNDLAGEN

Die gramnegativen enterischen Bakterien sind bei gesunden und geschwächten Wirten für zahlreiche Infektionen der unterschiedlichsten anatomischen Bereiche verantwortlich. Einige Mitglieder dieser Bakteriengruppe haben erhebliche Resistenzen gegen Antibiotika entwickelt und es sind neue infektiöse Syndrome hinzugekommen. Für ein optimales Behandlungsergebnis ist eine umfassende Kenntnis der klinischen Manifestationen und der angemessenen therapeutischen Entscheidungen unerlässlich.

■ EPIDEMIOLOGIE

Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Morganella, Providencia, Edwardsiella und Acinetobacter sind Komponenten der normalen menschlichen und tierischen Flora, treten aber auch in einer Vielzahl anderer Umgebungen, wie Langzeitpflegeeinrichtungen und Krankenhäusern, auf. Bei gesunden Menschen ist E. coli das vorherrschende gramnegative Bakterium der Dickdarmflora. Gramnegative Bakterien (v. a. E. coli, Klebsiella und Proteus) kolonisieren nur vorübergehend Oropharynx und Haut gesunder Individuen. Im Gegensatz dazu entwickelt sich in Langzeitpflegeeinrichtungen und Krankenhäusern, besonders nach antibiotischer Behandlung, schwerer Erkrankung oder langem Aufenthalt eine Vielzahl von gramnegativen Bakterien als dominierende kolonisierende Flora auf mukosalen oder Hautoberflächen. Die Kolonisation mit gramnegativen Bakterien kann eine Infektion begünstigen. So kann eine oropharyngeale Besiedlung zur Pneumonie führen. Allgemein nimmt die Inzidenz der Infektionen durch diese Erreger bei Erwachsenen mit dem Alter zu. Daher wird die Anzahl der Infektionen mit zunehmender Alterung der Bevölkerung ansteigen.

■ AUFBAU UND FUNKTION

Eine Gemeinsamkeit aller gramnegativen Bakterien ist das Vorhandensein einer extrazytoplasmatischen äußeren Membran: Diese besteht aus einer zweischichtigen Lipidstruktur in Verbindung mit Proteinen, Lipoproteinen und Polysacchariden (Kapsel, Lipopolysaccharid, LPS). Die äußere Membran steht in Kontakt zur bakteriellen Umgebung, einschließlich des menschlichen Wirtes. Eine Vielzahl der Strukturen der äußeren Membran fungiert als kritische Determinante in Pathogenese und antimikrobieller Resistenz.

■ PATHOGENESE

Viele bakterielle Merkmale sind für die verschiedenen Aspekte der Pathogenese von gramnegativen Bakterien erforderlich. Das Vor-

handensein spezieller Virulenzgene definiert das Pathogen und ermöglicht eine effektive Infektion des Wirtes. Es wird in letzter Zeit zunehmend deutlicher, dass der Wirt und das ihn erkennende Pathogen sich über die Evolution aneinander adaptierten. Es wurde spekuliert, ob die Infektion nur ein Punkt des Spektrums der Evolutionsentwicklung zwischen Mikrobe und Wirt ist. Auf der einen Seite dieses Spektrums besteht eine kommensal-symbiotische Interaktion (z. B. Mitochondrien, bei denen es sich früher um Bakterien in Eukaryonten handelte), auf der anderen Seite besteht ein letaler Ausgang mit einer „Sackgassen-Beziehung“ (z. B. Ebolavirus). Während dieser Wirt-Pathogen-Beziehung sind verschiedene redundante Lösungen entstanden, die beiden – Pathogen und Wirt – eine Koexistenz ermöglichen (Tab. 149-1).

Extraintestinale pathogene Stämme von E. coli (ExPEC) und andere Gattungen, die in diesem Kapitel besprochen werden, verursachen Erkrankungen außerhalb des Darmes. Bei allen handelt es sich um primär extrazelluläre Pathogene und daher teilen sie auch bestimmte pathogenetische Eigenschaften. Das angeborene Immunsystem (Komplement, antimikrobielle Peptide und Phagozyten) und die humorale Immunität sind die wichtigsten Komponenten der Wirtsabwehr. Bei einem Mangel oder einer Dysfunktion dieser Komponenten sind sowohl die Empfänglichkeit für als auch die Schwere einer Infektion erhöht (Kap. 119). Im Gegensatz dazu sind die Virulenzfaktoren der intestinalen pathogenen E. coli – z. B. die verschiedenen Stämme, die Diarrhöen verursachen – verschieden von den extraintestinalen E. coli sowie den anderen gramnegativen Erregern. Dieser Unterschied spiegelt die spezifischen Verschiedenheiten in den Abwehrmechanismen und den Wirtsumgebungen wider.

Die Virulenzfaktoren der extraintestinalen pathogenen gramnegativen Bakterien haben zahlreiche Funktionen. Ein Pathogen besitzt normalerweise mehrere für die Bindung an viele Wirtszellen geeignete Adhäsine (z. B. in E. coli type 1 fimbriae, Sfa/Foc, P pili). Die nutritive Versorgung (z. B. mit Eisen durch Siderophoren) erfordert Gene, die zwar notwendig, nicht aber hinreichend für die Pathogenese sind. Die Fähigkeit, der bakteriziden Aktivität von Komplement und Phagozyten in Abwesenheit von Antikörpern (z. B. vermittelt durch Bekapselung oder O-Antigen von Lipopolysaccharid, LPS) zu widerstehen, ist eines der bestimmenden Merkmale eines extrazellulären Pathogenes. Ein Gewebeschaden (z. B. Hämolyse bei E. coli) kann die Ausbreitung im Wirt begünstigen. Viele wichtige Virulenzgene sind noch nicht entdeckt und in vielerlei Hinsicht ist die Pathogenese von gramnegativen Bakterien nur lückenhaft verstanden (Kap. 120).

TABELLE 149-1 Interaktionen zwischen extraintestinalen pathogenen E. coli und Mensch: ein Beispiel für extrazelluläre, extraintestinale gramnegative bakterielle Pathogene

Bakterielles Ziel	Widerstand des Wirts	Lösung durch Bakterium
Extraintestinale Bindung	Urinfluss, mukoziliäre Auskleidung	Multiple Adhäsine (z. B. Typ-I-Fimbrien, Sfa/Foc, P pili)
Nährstoffaufnahme zum Wachstum	Absonderung von Nährstoffen (z. B. Eisen durch intrazelluläre Speicherung und extrazelluläres Abfangen durch Laktoferrin und Transferrin)	Zelluläre Lyse (z. B. Hämolyse); multiple Mechanismen zur Aufnahme von extrazellulärem Eisen (z. B. Siderophoren) und anderer Nährstoffe
Initiale Vermeidung von bakterizider Abwehr durch den Wirt	Komplement, Phagozyten, Defensine	Kapsuläre Polysaccharide, Lipopolysaccharide
Übertragung	?	Durch Reizstoffe verursachte Gewebeschäden steigern Sekretion (z. B. Toxine wie Hämolyse)
Späteres Vermeiden der bakteriziden Wirtsabwehr	Erworbene Immunität (z. B. spezifische Antikörper), Antibiotikatherapie	Zellinvasion (?), Erwerben einer Antibiotikaresistenz

EHEC-Epidemie in Deutschland 2011 Anfang Mai 2011 kam es in Deutschland – und dort vor allem in Norddeutschland – zu einem gehäuften Auftreten des so genannten hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) und blutigen Diarrhöen im Zusammenhang mit Infektionen durch enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC). Der Ausbruch begann wurde vom Robert-Koch-Institut in Berlin (RKI) auf den 8.5.2011 datiert, der Gipfel der Epidemie auf den 22.5.2011, der letzte Erkrankungsbeginn wurde am 4.7.2011 übermittelt. Das RKI hatte Ende Juli 2011 die Epidemie offiziell für beendet erklärt. Bei dem gegenwärtigen Geschehen handelte es sich um den größten HUS/EHEC-Ausbruch, der in Deutschland je beschrieben wurde, und in Bezug auf die Anzahl der übermittelten Fälle von HUS ist er zudem weltweit der größte beschriebene derartige Ausbruch. Im Verlauf des Ausbruchsgeschehens wurden dem RKI insgesamt 4321 Fälle gemeldet, davon 3469 EHEC-Fälle und 852 HUS-Fälle. Insgesamt 50 Patienten sind gestorben, darunter 18 EHEC-Erkrankte und 32 HUS-Patienten (Stand 25.7.2011).

Der Schwerpunkt der Epidemie lag mit etwa 75 % der Fälle in Norddeutschland (Hamburg, Schleswig-Holstein, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen), jedoch traten auch in allen anderen Bundesländern Fälle in unterschiedlicher Häufigkeit auf. Frühe Fälle außerhalb Norddeutschlands ließen sich auf kurz zurückliegende Aufenthalte dort zurückführen oder waren mit Lieferungen von Gemüse aus Norddeutschland epidemiologisch verknüpft. Hinweise für Sprossen als verantwortliches Vehikel in diesem Ausbruch in Deutschland kommen aus epidemiologischen Studien des RKI und von den Ermittlungen der Lebensmittelüberwachungsbehörden. Ermittlungen der Task Force am Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) ergaben, dass 41 von 41 gut dokumentierten und untersuchten Häufungen in sechs Bundesländern durch den Verzehr von Sprossen (Bockshornkleesamen, die aus Ägypten importiert wurden) eines Betriebs in Niedersachsen erklärt werden können. In der Zusammenschau der bisher vorliegenden Ergebnisse kommt das RKI in Übereinstimmung mit dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und dem BVL zu der Bewertung, dass der Krankheitsausbruch in Deutschland auf den Verzehr von kontaminierten Sprossen aus diesem Betrieb zurückzuführen ist. Es liegen bislang keine Erkenntnisse vor, dass in Deutschland eine Kreuzkontamination anderer Samenarten durch Bockshornkleesamen stattgefunden hat.

Nach Angaben des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) waren durch den Ausbruch in der Europäischen Union außerhalb Deutschlands 76 EHEC-Fälle mit einem Todesfall (in Schweden) und 49 HUS-Fälle aufgetreten (Stand 22.7.2011); die meisten Fälle wurden in Schweden (vor allem Südschweden), Dänemark und Frankreich dokumentiert. Bei den Fällen in Schweden und Dänemark konnte dahingehend ein Zusammenhang mit der deutschen Epidemie hergestellt werden, als dass diese Personen in dem o. g. Zeitraum zu Besuch in Norddeutschland waren und Sprossen verzehrt hatten. Bei den Fällen in Frankreich sowie einem Fall in Südschweden konnte zwar der identische E.-coli-Serotyp wie in Deutschland identifiziert werden, jedoch waren diese Personen nicht in Deutschland gewesen.

Das Nationale Konsiliarlabor für HUS an der Universität Münster konnte am 26. Mai 2011 aufgrund der serologischen Eigenschaften der Isolate den Erregerstamm HUSEC041 des Sequenztyps ST678 (Serotyp O104) identifizieren. Die H-Antigene der Fimbrien wurden dem Typ H04 zugeordnet. Erreger des Serotyps O104:H4 sind seit etwa 10 Jahren bekannt, wurden aber bislang sehr selten nachgewiesen und waren bisher nicht Auslöser großer Epidemien. Phänotypisch handelt es sich bei Kultur auf Sorbitol-MacConkey Agar (SMAC) um ein Sorbitol-fermentierendes Isolat. Als resistenzphänotypische Besonderheit bildet der Ausbruchstamm eine Extended-Spectrum-Betalaktamase (ESBL). Über molekulare Nachweismethoden (PCR) wurde eine Extended-Spektrum-Betalaktamase (ESBL) vom Typ CTX-M-15 mit der vorgelagerten Insertionssequenz ISEcp1 und eine Betalaktamase des Typs TEM-1 in allen Isolaten nachgewiesen. Ciprofloxacin, Carbapeneme und Aminoglykosid sind sensibel. Folgende Konstellation von Genmarkern ist typisch: Shigatoxin 1 (Stx1): negativ; Shigatoxin 2 (Stx2): positiv; Intimin (eae): negativ; Eisenaufnahmesystem (iha): positiv. Der Serotyp vereinigt sowohl Virulenzmerkmale Shigatoxin-bildender E. coli als auch enteroaggregativer E. coli (das typi-

sche EAEC-Virulenzplasmid mit dem hier zum ersten Mal bei EHEC beschriebenen Adhäsionsfimbrientyp AAF/I, alle anderen bisher bekannten EAEC bzw. STEC/EAEC O104:H4 wiesen AAF/III-Fimbrien auf).

Die Erkrankungen traten in Deutschland zunächst lokal und zeitlich gehäuft als schwere und untypisch verlaufende Fälle eines hämolytisch-urämischen Syndroms mit blutiger Diarrhoe auf. Anders als bei bisher bekannten Verläufen von HUS durch EHEC waren dieses Mal von Beginn an die Häufung von Fällen nicht bei Säuglingen und Kindern, sondern bei Erwachsenen, meist Frauen, und der besonders schwere Verlauf charakteristisch. Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist eine – vor allem im Kindesalter bekannte – Komplikation nach Infektion mit Verotoxin-(Shigatoxin)-produzierenden EHEC. Dabei kommt es zu einer mikroangiopathischen Hämolyse mit Fragmentozyten, Gerinnungsaktivierung, Thrombozytopenie und möglichen Organschäden, in erster Linie an der Niere im Sinne eines akuten Nierenversagens. Das für die Pathogenese verantwortliche Toxin wirkt über Endothelzellläsionen, scheint nach neueren Informationen aber auch Komplement direkt aktivieren zu können und interferiert mit dem alternativen Komplementpfad. Neben der Schädigung der Blutgefäße, der Nieren und der Blutzellen besitzt Shigatoxin-2 (Stx2) des EHEC O104:H4 auch neurotoxische Wirkung, das heißt, das Zentralnervensystem wird beeinträchtigt, und es können neurologische Störungen auftreten. HUS-Patienten mit neurologischer Symptomatik zeigen schwere Verläufe. Oft beginnt diese mit leichten, transienten Symptomen wie Verwirrtheit, erhöhter Erregbarkeit, einem deliranten Bild oder auch einer Vigilanzminderung. Andere neurologische Anfangssymptome sind Herzzeichen, häufig häufig einhergehend mit Aphasie und Apraxie, aber auch mit Funktionsstörungen des Hirnstamms wie dem Wegfall des Schluckreflexes oder Hirnnervenausfällen (z. B. des Nervus abducens). Auch pyramidale Symptome mit positivem Babinski-Zeichen kommen vor. Myoklonien, z. T. stimulussensitiv, werden häufig beobachtet und scheinen auf eine Senkung der Krampfschwelle hinzuweisen. In vielen Fällen verschlechtert sich der Zustand der Patienten weiter. Zum einen treten schwere und nur durch Analgesie dämmende durchbrechende epileptische Anfälle auf, zum anderen verschlechtert sich auch spontan die Vigilanz bis hin zu Sopor und Koma mit Beatmungspflicht. Die schweren Verlaufsformen können durch ein Multiorganversagen zum Tod führen (www.dgn.org/pressemitteilungen/heec-epidemie).

Ziel der Labordiagnostik ist die Erregerisolierung mit Toxingen- bzw. Toxinnachweis. Das wichtigste diagnostische Merkmal ist die Fähigkeit zur Toxinbildung. Aufgrund der besonderen Resistenzeigenschaften können Selektivmedien zum Nachweis von Enterobacteriaceae mit der Fähigkeit zur Bildung von ESBL ergänzend hilfreich sein. Der Toxingennachweis soll mittels PCR aus Kolonieabschwemmung oder Stuhlanreicherung erfolgen; der Toxinnachweis soll mittels ELISA (EIA, nach Herstellervorschrift) aus der E.-coli-Kultur erfolgen (der Nachweis von Stx mittels ELISA direkt aus dem Stuhl ist zu unspezifisch).

Hämodialysebehandlung und supportive Therapie sind in der Pädiatrie die Therapie der Wahl bei EHEC-assoziiertem HUS. Bei Erwachsenen wird unter der Vorstellung einer Toxinreduktion auch eine unselektive Plasmapherese als Therapieoption diskutiert. Eine weitere Therapieoption bei atypischem HUS – und auch bei EHEC-assoziiertem HUS, insbesondere mit schwerem neurologischem Verlauf – stellt der Antikörper Eculizumab dar. Dabei handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, der an das Komplementprotein C5 bindet, dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b blockiert und so die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 verhindert. Die Substanz ist in Deutschland bislang nur zugelassen für die Behandlung der PNH (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie). Während des Ausbruchs in Deutschland empfahl die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie in ausgesuchten Fällen von EHEC-assoziiertem HUS mit Progression trotz intensiver konventioneller Therapie einen individuellen Heilversuch mit Eculizumab unter Abwägung von möglichem Nutzen und Risiken.

Eculizumab als terminaler Komplementinhibitor generiert temporär einen funktionellen terminalen Komplementdefekt, mit dem in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer mit dem Antikörper und individueller Faktoren das Risiko für invasive

Meningokokkeninfektionen ansteigt. Patienten mit EHEC/HUS und geplanter Eculizumab-Behandlung als individuellem Heilver such sollten daher (1) grundsätzlich im Sinne einer Meningokokken-Eradikation aus dem Nasopharynx antibiotisch behandelt werden (eine Behandlung mit Azithromycin in einer Dosierung von 1×1000 mg [Einmalgabe wird empfohlen; eine Alternative bei bekannter Azithromycin-Unverträglichkeit stellt die Gabe von Rifampicin (2×600 mg für jeweils 2 Tage) dar.

(2) In der akuten Krankheitsphase sollte die Impfung mit einem tetravalenten Meningokokken-Impfstoff erfolgen, sofern die Patienten nicht unter Plasmapherese stehen und/oder mit Steroiden behandelt werden; die Impfung sollte sobald wie möglich nach Beendigung der Plasmapherese und Steroidbehandlungsstopp nachgeholt werden, sofern zu diesem Zeitpunkt die Eculizumab-Behandlung noch nicht mindestens zwei Wochen zurückliegt.

(3) 14 Tage nach Beendigung der Therapie mit Azithromycin (bzw. Rifampicin) oder Carbapenem bezüglich Kolonisierung mit Meningokokken im Nasopharynx sollten die Patienten mikrobiologisch untersucht werden, wenn zu diesem Zeitpunkt die Eculizumab-Behandlung noch nicht mindestens zwei Wochen zurückliegt. Bei Nachweis von Meningokokken im Nasopharynx in dieser Situation sollte dann eine erneute Eradikationstherapie (bevorzugt mit Azithromycin) durchgeführt werden. Die Meningokokkenisolate sollten zur Resistenztestung an das NRZ Meningokokken weitergeleitet werden. Während des gesamten klinischen Verlaufes sind die Patienten engmaschig auf Zeichen einer beginnenden Meningokokkensepsis oder -meningitis zu überprüfen. Die Auswertung der Behandlungen mit Eculizumab und die Zahlen zum Outcome liegen aktuell noch nicht vor.

In ihrem Positionspapier zur aktuellen Epidemie wies die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) noch einmal daraufhin, dass wie bisher der Einsatz von Fluorchinolonen, Cotrimoxazol, Aminoglykosiden und Fosfomycin bei Patienten mit EHEC nicht empfohlen wird. Bei einer gegebenen Indikation für eine systemische Antibiotikatherapie bei EHEC-Patienten ist eine Behandlung mit einem Carbapenem vertretbar. Die Indikation kann durch eine behandlungsbedürftige invasive Infektion durch EHEC selbst (selten, z. B. Harnwegsinfektion) oder durch sekundäre Komplikationen/Superinfektion im Rahmen der Behandlung einer EHEC-Infektion entstehen. Eine systemische Carbapenem-Therapie führt während der Behandlung zu einer deutlichen Reduktion der intestinalen Enterobacteriaceae (soweit empfindlich auf Carbapeneme) und mit Wahrscheinlichkeit so auch von EHEC. Eine Behandlung mit neueren Makroliden und Rifampicin bei gegebener Indikation (z. B. Meningokokken-Eradikation bei Trägerstatus und Eculizumab-Behandlung) ist bei EHEC-Infektion ebenfalls vertretbar. Bei EHEC-Persistenz, klinischer Progression und fehlender Indikation für eine systemische Antibiotikatherapie kann eine intestinale EHEC-Keimzahlreduktion mit Rifaximin im Einzelfall eine Behandlungsoption darstellen; die Behandlung mit dieser nicht resorbierbaren Substanz wirkt über eine intestinale Keimzahlreduktion.

Die Warnungen vor ägyptischen Bockshornklee Samen und daraus gezogenen Sprossen und Keimlingen bleibt bestehen. Für die EU galt ein Importverbot für Bockshornklee- und weitere Samen aus Ägypten bis 31. Oktober 2011. Die intensivier te Überwachung (Surveillance) von EHEC O104:H4 wird noch fortgesetzt. Es kann weiterhin zu Infektionsübertragungen durch Ausscheider kommen, auch wenn diese keine Symptome (mehr) haben. Die Übertragung kann direkt von Mensch zu Mensch (Schmierinfektion) oder durch Lebensmittel erfolgen, die von Ausscheidern kontaminiert wurden. Es gilt deshalb weiterhin der nachdrückliche Hinweis des RKI auf die Bedeutung einer konsequenten Einhaltung persönlicher hygienischer und lebensmittelhygienischer Maßnahmen. Weitere Informationen unter: www.rki.de.

■ ENTEROTOXISCHE ESCHERICHIA COLI



In tropischen oder Entwicklungsländern sind ETEC eine Hauptursache von endemischen Diarrhöen. Nach Ende der Stillperiode treten bei Kindern in diesen Ländern während der ersten 3 Lebensjahre mehrere Episoden einer ETEC-Infektion auf. Die Inzidenz einer Erkrankung reduziert sich im zunehmenden Alter, was mit der Entwicklung einer mukosalen Immunität gegenüber Kolonisierungsfaktoren zusammenhängt. In

den industrialisierten Ländern tritt die Infektion normalerweise nach einer Reise in Endemiegebiete auf, wobei auch durch Nahrungsmittel ausgelöste Ausbrüche möglich sind. ETEC sind die häufigste Ursache einer Reisediarrhö mit einer Häufigkeit von 25–75 %. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion wird durch die konsequente Meidung potenziell kontaminierter Lebensmittel vermindert (**Kap. 123**). In den USA sind ETEC-Infektionen ungewöhnlich, es hat jedoch Ausbrüche infolge einer Kontamination von Nahrungsmittelprodukten aus Endemiegebieten gegeben. Zur Auslösung einer Erkrankung ist eine hohe Inokulationsdosis (10^6 – 10^{10} CFU) erforderlich. Nach Aufnahme kontaminierten Wassers oder Nahrungsmittel (v. a. von Lebensmitteln, die wenig gekocht werden, ungeschält sind oder ungekühlt aufbewahrt werden) wird der Dünndarm nach einer Inkubationszeit von 12–72 Stunden kolonisiert.

Die Erkrankung wird vorwiegend durch hitzelabile (LT-1) oder hitzestabile (STa) Toxine vermittelt, die die Sekretion von Flüssigkeit durch eine Aktivierung der Adenylatzyklase (LT-1) und/oder Guanylatzyklase (STa) von Jejunum und Ileum stimulieren. Die Folge ist eine wässrige Diarrhö mit Krämpfen. LT-1 besteht aus einer A- und B-Untereinheit und zeigt funktionell eine Ähnlichkeit zum Cholera toxin. Eine starke Bindung der B-Untereinheit an das GM1-Gangliosid verursacht eine intrazelluläre Translokation der A-Untereinheit, die ihrerseits als ADP-Ribosyltransferase wirkt. Bei dem vollständigen STa handelt es sich um ein sezerniertes, aus 18–19 Aminosäuren bestehendes Peptid, dessen biologische Wirkung durch eine Bindung an die Guanylatzyklase C vermittelt wird, welche in den Bürstensaummembranen intestinaler Epithelzellen vorgefunden wird. Diese Bindung resultiert in einer gesteigerten intrazellulären Konzentration von cGMP. Histopathologische Veränderungen des Dünndarmes – wie Schleim, Blut und Leukozyten im Stuhl – sowie Fieber sind bei der ETEC-vermittelten Erkrankung für gewöhnlich nicht vorhanden. Das Erkrankungsspektrum reicht von geringfügigen Symptomen bis zu choleraähnlichen Verläufen. Obwohl die typischerweise nur 3 Tage anhaltenden Symptome selbstlimitierend sind, kann eine Infektion in eine signifikante Morbidität und Letalität münden (vor allem durch den profusen Flüssigkeitsverlust), wenn eine schlechte Gesundheitsversorgung vorliegt, kaum Rehydrationslösungen zur Verfügung stehen oder unterernährte Kinder betroffen werden.

■ ENTEROPATHOGENE ESCHERICHIA COLI



EPEC verursachen vorwiegend bei jüngeren Kindern und Neugeborenen eine Erkrankung. Der erste Pathotyp, der als auslösende Ursache einer Durchfallerkrankung erkannt wurde, war während der 1940er- und 1950er-Jahre für Ausbrüche einer kindlichen Diarrhö (einschließlich in Pflegeeinrichtungen) in industrialisierten Ländern verantwortlich. Heutzutage ist eine EPEC-Infektion in entwickelten Ländern selten geworden. Im Gegensatz dazu spielt EPEC als Ursache einer sporadisch oder epidemisch auftretenden kindlichen Diarrhö in Entwicklungsländern eine wichtige Rolle. Stillen vermindert das Risiko einer EPEC-Infektion. Eine rasche Mensch-zu-Mensch-Übertragung kann auftreten. Nach Kolonisierung des Dünndarms entwickeln sich Symptome nach einer kurzen Inkubationszeit von 1–2 Tagen. Eine initiale lokale Adhärenz führt zu einem charakteristischen Verschwinden der Mikrovilli und der Bildung von tassenähnlichen aktinreichen Sockeln. Die tatsächlichen Mechanismen der Diarrhö-Entstehung sind derzeit Gegenstand intensiver Untersuchungen. Der dünnflüssige Stuhl enthält oft Schleim, aber kein Blut. Obwohl normalerweise nach 5–10 Tagen selbstlimitierend, kann eine durch EPEC verursachte Diarrhö für Wochen persistieren. Im Jahr 2010 wurden dem RKI insgesamt 5844 Erkrankungen (bundesweite Inzidenz 7,1 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner) in der Melde kategorie „darm pathogene E. coli“ übermittelt, davon entfallen > 2/3 aller Fälle auf EPEC-Infektionen (RKI: Infektions-epidemiologisches Jahrbuch 2010).

■ ENTEROINVASIVE ESCHERICHIA COLI



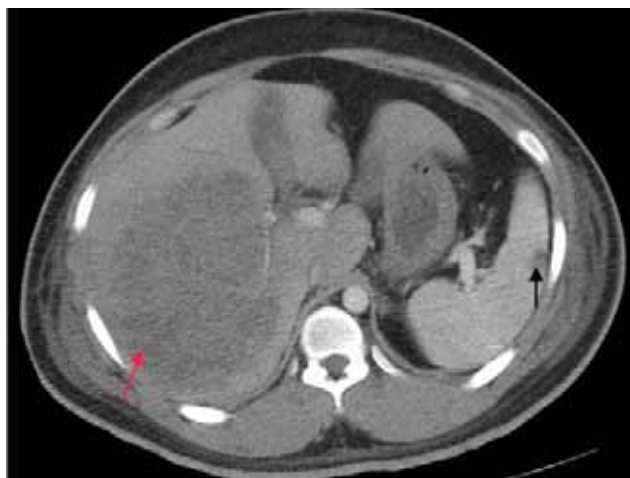
EIEC sind eine relative seltene Ursache einer Diarrhö und werden selten in den USA identifiziert, obwohl einige Ausbrüche durch Nahrungsmittel beschrieben wurden. In den entwickelten Ländern treten selten sporadische Erkrankungen bei Kindern und Reisenden auf. In Deutschland entfielen < 1 %

der E.-coli-Enteritiden auf EIEC, am häufigsten waren Kleinkinder betroffen (Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Erkrankungen des RKI, 2009; siehe unter <http://edoc.rki.de>). EIEC teilen viele genetische und klinische Eigenschaften von Shigellen. Allerdings verursachen EIEC im Gegensatz zu Shigellen erst bei höheren Inokulationsdosen (10^8 – 10^{10} CFU) nach einer Inkubationszeit von 1–3 Tagen eine Infektion. Es wird vermutet, dass initial Enterotoxine für die sekretorischen Dünndarmdiarrhöen verantwortlich sind. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Kolonisierung und einer Invasion der Kolonmukosa mit Replikation, weiterer zellulärer Ausbreitung und einer Kolitis, die durch Fieber, abdominale Schmerzen, Tenesmen und spärlichen Stuhl mit Schleim, Blut und Entzündungszellen gekennzeichnet ist. Die Symptome sind in der Regel nach 7–10 Tagen selbstlimitierend.

■ ENTEROAGGREGATIVE UND DIFFUS-ADHÄRENTE ESCHERICHIA COLI



EAEC wurden vor allem in Entwicklungsländern beschrieben und betreffen überwiegend kleine Kinder. Jedoch konnte in einer kürzlich durchgeführten Studie gezeigt werden, dass es auch in Industriestaaten in allen Altersgruppen ein häufiger Grund für eine Durchfallserkrankung sein kann. Zusätzlich wurde EAEC als häufige Ursache einer Reisediarrhö beschrieben. In Deutschland machten im Jahre 2009 EAEC 2 % der E.-coli-Enteritiden aus, DAEC spielen mit < 1 % nur eine untergeordnete Rolle. Für eine Infektion ist eine hohe Inokulationsdosis erforderlich. Eine Erkrankung ist bei gesunden und HIV-infizierten Patienten mit einer länger dauernden wässrigen Diarrhö assoziiert. In vitro zeigen diese Organismen ein diffuses oder „Mauerstein“-Adhärenzmuster. Die Virulenzfaktoren, die zu dieser Erkrankung beitragen, werden z. T. durch den Transkriptionsaktivator AggR reguliert und beinhalten die aggregativen Adhärenzfimbrien (AAF/I-III), das Hda-Adhäsion, die Dispersion von Oberflächenprotein und die Enterotoxine Pet, EAST-1, Shet-1



A



B

Abbildung 149-1 Neue hypervirulente Variante von *K. pneumoniae* (hvKP). **Links:** abdominale Computertomografie eines zuvor gesunden 24-jährigen Vietnamesen mit primärem Leberabszess (roter Pfeil) und metastatischer Absiedlung in der Milz (schwarzer Pfeil). (Mit freundlicher Genehmigung der Drs. Chiu-Bin Hsaio und Diana Pomakova.) **Rechts:** Kultur des verantwortlichen Klebsiella-Stammes aus dem Blut und dem Abszess des Patienten. Mit den hypervirulenten Stämmen wurde ein hypermukovisköser Phänotyp assoziiert, der zu community-acquired primären Leberabszessen führt. Dieser Phänotyp wurde semiquantitativ durch einen positiven „String-test“ definiert (Bildung eines viskösen Fadens > 5 mm Länge bei Dehnung der Bakterienkolonien auf einer Agarplatte mit einer Inokulationsschlinge).

und Shet-2. Einige Stämme von DAEC können vornehmlich bei Kindern zwischen 2 und 6 Jahren in einigen Entwicklungsländern Durchfallerkrankungen und Reisediarrhöen auslösen. Die Afa/Dr-Adhäsine tragen möglicherweise zur Pathogenität der Erreger bei.

Diagnostik

Ein praktischer Ansatz zur Einstufung einer Diarrhö ist die Unterscheidung zwischen nicht inflammatorischen und inflammatorischen Fällen (Kap. 128). ETEC, EPEC und DAEC sind ungewöhnliche Ursachen einer nicht inflammatorischen Diarrhö, allerdings wird die Inzidenz der EAEC-Infektionen hier wohl unterschätzt. Zur Diagnose sind spezielle Assays erforderlich (z. B. PCR-basierte

Testungen auf pathotypspezifische Gene), die nicht routinemäßig erhältlich und selten indiziert sind, da diese Erkrankungen selbstlimitierend sind. ETEC verursacht den Hauptanteil der nicht inflammatorischen Reisediarrhöen. EAEC sind nur an wenigen dieser Fälle beteiligt. Eine definitive Diagnose ist generell nicht notwendig, und eine empirische antimikrobielle Therapie (bzw. symptomorientierte Therapie) sowie Rehydrationsmaßnahmen sind ein vernünftiger Ansatz. Wenn die Diarrhö trotz Therapie persistiert, sollte nach Giardien oder Kryptosporidien (bzw. auch nach anderen Erregern bei immunsupprimierten Patienten) gefahndet werden. Die Diagnose einer EIEC-Infektion, einer seltenen Ursache inflammatorischer Diarrhöen, erfordert ebenfalls spezielle Assays. Eine Untersuchung auf STEC/EHEC ist insbesondere dann angemessen, wenn über blutige Diarrhöen berichtet oder diese beobachtet werden. Die Suche nach E.-coli-Stämmen, die kein Sorbitol fermentieren, und die daraus abgeleitete Serotypisierung auf O157 sind derzeit die häufigsten Nachweismethoden von STEC/EHEC. Das derzeit jedoch wichtigste diagnostische Merkmal ist der Toxingen- bzw. Toxinnachweis. Daher ist das Ziel der Labordiagnostik die Erregerisolierung mit Toxingen- bzw. Toxinnachweis. Der Toxingennachweis soll mittels PCR aus Kolonieabschwemmung oder Stuhlanreicherung erfolgen; der Toxinnachweis soll mittels ELISA (EIA) aus der E.-coli-Kultur erfolgen (der Nachweis von Stx mittels ELISA direkt aus dem Stuhl ist unspezifisch). Die weitergehende Charakterisierung der Erreger, insbesondere für epidemiologische Fragestellungen, sollte in Abhängigkeit von der Herkunft der Isolate in einem Speziallabor erfolgen. Bei HUS sollte zusätzlich eine Untersuchung des Serums auf LPS-Antikörper gegen *E. coli* O157 u. a. erfolgen. Auf DNS basierende ELISA und Zytotoxizitätsassays befinden sich in unterschiedlichen Entwicklungsstadien und werden möglicherweise die diagnostischen Standards der Zukunft darstellen.

BEHANDLUNG

Behandlung intestinaler E.-coli-Infektionen

(Siehe auch Kap. 128) Der Hauptaspekt einer Behandlung von Durchfallerkrankungen ist die ausreichende Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten. Eine prophylaktische antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Reisediarrhö sollte, vor allem unter dem Aspekt einer Resistenzentwicklung, unterbleiben. In den USA wird bei Patienten, die sich eine kurzzeitige Erkrankung nicht erlauben können oder eine vermehrte Anfälligkeit

gegenüber einer Infektion zeigen, der Einsatz von Rifaximin, einem nicht resorbierbaren und gut verträglichen Rifamycinderivat, empfohlen. In Deutschland ist dieses Präparat für die Behandlung einer Reisediarrhoe durch nicht invasive enteropathogene Bakterien seit 2008 zugelassen. Wenn die Fäzes frei von Schleim und Blut sind, kann bei einer Reisediarrhö eine frühzeitige, durch den Patienten begonnene Therapie mit einem Fluorchinolon oder Azithromycin die Erkrankungsdauer verkürzen und die Einnahme von Loperamid innerhalb weniger Stunden die Symptome bessern. Obwohl die dysenterischen Beschwerden durch EIEC selbstlimitierend sind, kann eine Behandlung insbesondere in schweren Fällen zu einer beschleunigten Heilung führen. Die Behandlung einer STEC/EHEC-Infektion sollte vermieden werden, da Antibiotika möglicherweise durch eine verstärkte Freisetzung von Stx das Auftreten eines hämolytisch-urämischen Syndromes begünstigen können.

INFEKTIONEN DURCH KLEBSIELLA



Klebsiella pneumoniae ist aus medizinischer Sicht die wichtigste Klebsiella spp. und verursacht ambulant erworbene Infektionen sowie Infektionen in Langzeitpflegeeinrichtungen und Krankenhäusern. *K. oxytoca* ist vornehmlich ein Pathogen im Bereich der Langzeitpflege und des Krankenhauses. Klebsiellen sind in der Umwelt weit verbreitet und kolonisieren die Schleimhautoberflächen von Säugetieren. Bei gesunden Menschen beträgt die Prävalenz einer Kolonisierung mit *K. pneumoniae* im Kolon bei 5–35 % und im Oropharynx bei 1–5 %, wobei die Haut im Oropharynx meistens nur vorübergehend besiedelt wird. In Langzeitpflegeeinrichtungen und Krankenhäusern tritt daneben eine Kolonisierung mit *K. oxytoca* auf, mit hoher Trägerate bei Patienten und Angestellten. Wichtigster Übertragungsweg ist die Ausbreitung von Person zu Person. Die meisten Infektionen mit klassischer *K. pneumoniae* treten heutzutage in Langzeitpflegeeinrichtungen und Krankenhäusern auf. Die häufigsten klinischen Erscheinungsbilder von Infektionen mit klassischen *K. pneumoniae* sind Pneumonien, Harnwegsinfektionen, abdominelle Infektionen, chirurgische Wundinfektionen, Weichteilinfektionen und nachfolgend auftretende Bakteriämien. Ein wichtiges Merkmal von klassischen *K. pneumoniae* als einem mit der Gesundheitsversorgung assoziierten Pathogen ist die Entwicklung in eine multiresistente gramnegative Bakterie. Auf Intensiv- und Neugeborenenstationen haben multiresistente Stämme bereits zu zahlreichen Ausbrüchen von nosokomialen Infektionen geführt. Historisch gesehen verursachen klassische *K. pneumoniae* vor allem bei Alkoholikern eine schwere community-acquired Pneumonie. Dieses Syndrom tritt weiterhin mit einer gewissen Häufigkeit in Afrika und Asien auf, ist in den USA und Europa inzwischen aber selten geworden. Das Genom der Stämme der klassischen *K. pneumoniae* unterscheidet sich von dem der hypervirulenten Stämme, einem in den letzten 20 Jahren immer häufiger anzutreffenden Pathogen (siehe „Bauchinfektionen“). Möglicherweise haben die klassischen und hypervirulenten Stämme von *K. pneumoniae* jedoch gemeinsame Virulenzfaktoren. *K. rhinoscleromatis* ist das auslösende Agens des Rhinoskleroms, einer granulomatösen, langsam progredienten (Monate bis Jahre) Infektion der Schleimhaut des oberen Respirationstraktes, die Nekrosen und gelegentliche Obstruktionen der Nasengänge verursacht. *K. ozaenae* wird mit einer chronisch-atrophischen Rhinitis in Verbindung gebracht und verursacht in seltenen Fällen eine invasive Erkrankung bei immunsupprimierten Patienten. Diese beiden Subspezies von *K. pneumoniae* werden meistens bei Patienten aus tropischen Gebieten isoliert und unterscheiden sich genetisch von den klassischen und hypervirulenten Stämmen von *K. pneumoniae*.

■ INFEKTIONSSYNDROME

Pneumonie

Klebsiella pneumoniae verursacht nur einen geringen Anteil ambulant erworbener Pneumonien (Kap. 257). Diese Infektion ist in Asien und Afrika häufiger als in den USA und Europa und tritt vor allem bei Wirten mit anderen Grunderkrankungen auf, wie Alkoholikern, Diabetikern und Personen mit chronischen Lungen-

erkrankungen. Wie bei allen Pneumonien durch enterale gramnegative Bakterien sind purulentes Sputum und Infiltrate im Röntgenbild typisch. Eine Vorstellung mit einer frühen, weniger ausgeprägten Infektion ist häufiger als das klassische lobäre Infiltrat mit einer vorwölbenden Fissur. Nekrosen, Pleuraergüsse und Empyeme treten bei weiterem Progress auf.

Harnwegsinfektion

Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen durch *K. pneumoniae* bei gesunden Erwachsenen beträgt nur 1–2 %. Bei komplizierter Harnwegsinfektion, einschließlich derer, die mit einem Harnblasendauerkatheter assoziiert sind, steigt die Inzidenz einer Klebsiellainfektion auf 5–17 %.

Abdominelle Infektionen



Klebsiella verursacht ein Spektrum von abdominellen Infektionen, das dem durch *Escherichia coli* hervorgerufenen entspricht. Allerdings lässt sich Klebsiella seltener bei diesen Infektionen isolieren. Die neue hypervirulente Variante von *K. pneumoniae*, die in den letzten 20 Jahren zunehmend aufgetreten ist, wurde erstmals aus dem pazifischen Raum beschrieben, später dann auch in den USA, Kanada, Europa und anderenorts. Zunächst wurde die Infektion mit hypervirulenten *K. pneumoniae* gegenüber traditionellen Infektionen mit Klebsiellen durch folgende Faktoren abgegrenzt: (1) Auftreten als community-acquired Leberabszess, (2) bei Patienten ohne bekannte hepatobiliäre Erkrankung und (3) in 11–80 % der Fälle Fernabsiedlungen (z. B. in die Augen, das zentrale Nervensystem und die Lunge) (Abb. 149-1, links). Vor kurzem wurde festgestellt, dass diese Variante auch zahlreiche schwere extrahepatische Abszesse/Infektionen verursacht. Die Betroffenen leiden oft unter einem Diabetes mellitus und sind asiatischer Abstammung; allerdings können grundsätzlich auch Nichtdiabetiker und Menschen aller ethnischen Gruppen befallen werden. Oft sind die Wirte jung und gesund. Überlebende mit metastatischen Absiedlungen weisen oft eine verheerende Morbidität auf, wie den Verlust des Sehvermögens und neurologische Spätfolgen.

Andere Infektionen

Eine Klebsiellaphlegmone oder eine Infektion von Weichteilgewebe kommt meistens in avitalen Geweben (z. B. Dekubitalgeschwüren, diabetische Ulzera, Verbrennungen) oder bei immungeschwächten Wirten vor. Klebsiella ruft in wenigen, aber bedeutsamen Fällen chirurgische Wundinfektionen, hämatogen ausgelöste Endophthalmitiden (insbesondere mit Leberabszessen assoziiert) und nosokomiale Sinusitiden sowie gelegentliche von Weichteilinfektionen ausgehende Osteomyelitiden, nicht tropische Myositiden und Meningitiden hervor (beide neonatal oder nach neurochirurgischen Eingriffen). Zytotoxin produzierende Stämme von *K. oxytoca* werden für die hämorrhagische (nicht aber für die nicht hämorrhagische) antibiotikaassoziierte Clostridium-difficile-Kolitis verantwortlich gemacht.

Bakteriämie

Eine Klebsiellainfektion an beliebiger Stelle kann zu einer Bakteriämie führen. Infektionen des Harn- und Respirationstraktes sowie im Abdomen (insbesondere Leberabszesse) sind für 15–30 % der Klebsiellabakteriämien verantwortlich. Intravaskuläre, mit Fremdmaterialien einhergehende Infektionen sind ebenfalls eine wichtige Quelle (5–15 %). Chirurgische Wundinfektionen und andere verschiedene Infektionen machen den Rest aus. Klebsiella ist einer der Auslöser einer neonatalen Sepsis und einer Bakteriämie bei neutropenischem Fieber. Ähnlich wie alle anderen enteralen gramnegativen Bakterien ist Klebsiella nur selten Ursache einer Endokarditis oder endovaskulären Infektion.

Diagnostik

Klebsiellen werden leicht isoliert und durch das Labor identifiziert. Klebsiellen fermentieren normalerweise Laktose, obwohl die Subspezies *rhinoscleromatis* und *ozaenae* Nichtfermenter und Indolnegativ sind. Die neue hypervirulente klinische Variante gehört meistens zum kapsulären Serotyp K1 oder K2 und besitzt einen hypermukoviskösen Phänotyp (Abb. 149-1, rechts).

BEHANDLUNG**Infektionen durch Klebsiellen**

Klebsiella pneumoniae und K. oxytoca besitzen ähnliche Resistenzprofile gegen Antibiotika. Sie sind natürlicherweise resistent gegenüber Ampicillin und Ticarcillin (in Deutschland nicht mehr erhältlich) und auch Nitrofurantoin ist gegen sie nur schwach wirksam. Daten des National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) belegen, dass in den Jahren 2006–2007 24 % der mit katheterassoziierten Infektionen durch Stämme erfolgten, die gegen Cephalosporine III resistent waren. Noch höhere Raten wurden aus Ländern außerhalb der USA beschrieben, so waren 68 % der Isolate von INICC in den Jahren 2002–2007 resistent. Die Ergebnisse einer Studie der PEG in Deutschland aus dem Jahre 2007 zeigen, dass bei den Isolaten aus Patienten, die mit Stämmen von K. pneumoniae infiziert waren, die Häufigkeit von Stämmen mit Extended-spectrum-Betalaktamasen (ESBL) von 7,3 % auf 10,3% ansteigend war, während bei den K.-oxytoca-Stämmen der Anteil der ESBL-Stämme von unverändert bis tendenziell rückläufig war. Diese zunehmende Resistenz ist überwiegend durch übertragbare Gene vermittelt, die für ESBL kodieren. Daneben besitzen diese Plasmide damit verbundene Resistenzmerkmale gegen Aminoglykoside, Tetracycline und TMP-SMZ. Außerdem wurden bei ambulanten Patienten ohne vorherige Kontakte zu Gesundheitseinrichtungen K. pneumoniae mit CTX-M ESBLs isoliert (Behandlungsoptionen siehe E. coli). Mit zunehmender Häufigkeit werden vor allem in Lateinamerika auch Resistenzen gegen Kombinationen aus Betalaktam und Betalaktamaseinhibitor sowie gegen Cephamycine beschrieben, die unabhängig von ESBL-enthaltenden Plasmiden sind. Die Prävalenz der Fluorochinolonresistenz liegt allgemein bei 15–20 % sowie bei 50 % der ESBL-produzierenden Stämme. In Deutschland konnte – nach Angaben der PEG – im Jahre 2007 bei 12,5 % der K.-pneumoniae-Stämme eine Fluorchinolonresistenz nachgewiesen werden. Aufgrund einer nur unzureichenden Therapie mit Penicillinen oder Cephalosporinen und der zusätzlichen Fluorchinolonresistenz, die häufig mit ESBL-Stämmen assoziiert ist, ist eine empirische Therapie einer schweren oder health-care-assoziierten Klebsiella-Infektion mit Amikacin oder Carbapenemen empfehlenswert. Wie nicht anders zu erwarten, hat der ESBL-bedingte Einsatz von Carbapenemen zur Selektion von Klebsiellastämmen mit Carbapenemasen geführt, die eine Resistenz gegen die Substrate der ESBLs, gegen Cephamycine und Carbapeneme vermitteln. In den USA sowie in Deutschland und anderen Ländern Europas besitzen manche Klebsiellen Carbapenemasen der KPC-Familie auf übertragbaren Plasmiden und sind außerdem gegen Fluorchinolone und Aminoglykoside resistent. Die Behandlung von Infektionen mit Carbapenemase-Stämmen ist sehr schwierig, zumal sie immer häufiger panresistent sind. Die optimale Therapie ist unklar. Überwiegend kommen Tigecyclin, Polymyxin B und Polymyxin E (Colistin) zum Einsatz, da sie in vitro am stärksten wirksam sind. Allerdings gibt es schon erste Resistenzen gegen diese Substanzen: sowohl in den USA als auch weltweit wurden Klebsiellen beschrieben, die gegen alle bekannten Antibiotika resistent sind. Derzeit gibt es für diese Stämme keine Behandlungsoptionen. Daher muss bei der Behandlung „antibiotikafeundlicher“ Stämme versucht werden, möglichst immer das am besten geeignete Antibiotikum mit engerem Spektrum zu wählen.

INFEKTIONEN DURCH PROTEUS

Proteus mirabilis ruft 90 % aller Proteusinfektionen hervor. Diese Infektionen treten im privaten Bereich, in Langzeitpflegeeinrichtungen und Krankenhäusern auf. P. vulgaris und P. penneri werden überwiegend bei Infektionen im Bereich von Krankenhäusern und Langzeitpflegeeinrichtungen isoliert. Die Proteus spp. sind Bestandteil der Kolonflora einer großen Anzahl von Säugetieren, Fischen und Reptilien. Durch ihre Fähigkeit zur Histaminproduktion wurde diesen gramnegativen Bakterien eine Bedeutung bei der Pathogenese von (Fisch-)Vergiftungen zugewiesen (Kap. 396). P.

mirabilis besiedelt gesunde Menschen (Prävalenz 50 %), wobei P. vulgaris und P. penneri überwiegend bei Personen mit Grunderkrankungen isoliert werden. Der Harntrakt ist der häufigste Ort einer Proteusinfektion, unter anderem wegen der besonderen Virulenzeigenschaften, wie Adhäsinen, IgA-Proteasen, Ureasen und Geißeln dieses Organismus. Proteus verursacht seltener extraintestinale Infektionen.

■ INFEKTIONSSYNDROME**Harnwegsinfektion**

Die meisten Proteus-Infektionen entstehen in den ableitenden Harnwegen. Proteus mirabilis verursacht nur 1–2 % der Harnwegsinfektionen bei gesunden Frauen, allgemein sind Proteus spp. für 5 % der nosokomialen Harnwegsinfektionen verantwortlich. Jedoch ist Proteus für 10–15 % der komplizierten Harnwegsinfektionen verantwortlich, vorwiegend bei einer Katheterisierung der Harnblase. Bei einer Langzeitkatheterisierung liegt die Prävalenzrate bei 20–45 %. Diese hohe Prävalenz beruht auf der Fähigkeit von Proteus, hohe Konzentration von Urease zu bilden, die Harnstoff zu Ammonium hydrolysiert und den Harn alkalisiert. Dadurch kommt es zur Präzipitation organischer und nicht organischer Bestandteile, die in Form von Struvit- und Carbonat-Apatit-Kristallen ausfallen können oder die Bildung eines Biofilmes an Kathetern und/oder die Entwicklung von Steinen begünstigen. Proteus geht eine Verbindung mit diesen Steinen und Biofilmen ein und kann daher normalerweise nur durch eine komplette Steinentfernung oder Katheterentfernung beseitigt werden. Nach einer gewissen Zeit können sich Nierenbeckenausgusssteine bilden und zur Obstruktion und Nierenversagen führen. Daher sollte ein sonst unerklärter alkalischer Urin sofort auf Proteus untersucht werden. Ein positiver Befund sollte eine Untersuchung auf ein Steinleiden nach sich ziehen.

Andere Infektionen

Obwohl der größte Teil der Proteusinfektionen den Harntrakt betrifft, sind sie gelegentlich Auslöser von Pneumonien (vor allem bei Langzeitpflege- oder hospitalisierten Patienten), nosokomialen Sinusitiden, intraabdominellen Abszessen, Gallenwegsinfektionen, Infektionen von Operationsgebieten und Weichteilen (besonders Dekubital- und diabetische Ulzera) sowie von Osteomyelitiden (meist fortgeleitet). Selten verursachen sie eine nicht tropische Myositis. Daneben rufen sie gelegentlich eine Neugeborenenmeningitis hervor (der Nabel ist dabei oft die Ursache), die oft von einem intrazerebralen Abszess kompliziert wird. Ein otogen bedingter Hirnabszess kommt ebenfalls vor.

Bakteriämie

Die meisten Proteusbakteriämien gehen vom Harntrakt aus, wobei auch jede seltenere Infektionsstelle potenzieller Ursprungsort sein kann. Infektionen von intravaskulär gelegenen Fremdmaterialien sollten ebenfalls in Betracht gezogen werden. Eine endovaskuläre Infektion ist selten. Proteus spp. verursachen gelegentlich eine neonatale Sepsis und eine Bakteriämie bei neutropenischem Fieber.

Diagnostik

Proteus wird leicht isoliert und im Labor identifiziert. Die meisten Stämme sind laktosenegativ, produzieren Schwefelwasserstoff (H₂S) und zeigen auf Agarplatten eine charakteristische „schwärmende“ Motilität. Proteus mirabilis ist Indol-negativ, wohingegen P. vulgaris und P. penneri Indol-positiv sind.

BEHANDLUNG**Proteusinfektionen**

Proteus mirabilis bleibt gegenüber den meisten Antibiotika, mit Ausnahme der Tetracycline, Nitrofurantoin, Polymyxin B und Tigecyclin, sensibel. Bei 10–50 % der Stämme haben sich Resistenzen gegen Ampicillin und Cephalosporine I entwickelt. Insgesamt besitzen etwa 10–15 % aller isolierten Isolate von P. mirabilis mittlerweile eine Chinolonresistenz, 5 % der Isolate in den USA produzieren ESBL. Außerdem wurden bei ambulanten Patienten ohne vorherige Kontakte mit Gesundheitsein-

richtungen *P. mirabilis* mit CTX-M ESBLs nachgewiesen (Behandlungsoptionen siehe *E. coli*). *P. vulgaris* und *P. penneri* sind resistenter, Resistenzen gegen Ampicillin und Cephalosporine I sind die Regel und 30–40 % der Isolate sind Fluorchinolon-resistent. Die Derepression induzierbarer chromosomaler AmpC-Betalaktamasen (nicht vorhanden bei *P. mirabilis*) tritt bei bis zu 30 % der Stämme von *P. vulgaris* auf. Imipenem, Cephalosporine IV (z. B. Cefepim), Amikacin und TMP-SMZ besitzen eine exzellente Wirksamkeit (90–100 % der Isolate sind sensibel). Die Resistenzraten bei *P. mirabilis* liegen in Deutschland für Cephalosporine III und IV bei 0,8 %, für Ciprofloxacin bei 9,5 %. Bei *P. vulgaris* wurden Resistenzen gegen Cephalosporine III von fast 30 % beobachtet. Diese Substanzklasse kann daher zur kalkulierten Therapie bei vermuteten Infektionen durch *P. vulgaris* nicht generell empfohlen werden. Cephalosporine IV (Cefepim), Ciprofloxacin und Imipenem besitzen nach Untersuchungen der PEG auch in Deutschland eine gute bis sehr gute Wirksamkeit.

INFEKTIONEN DURCH ENTEROBACTER

Enterobacter cloacae und *Enterobacter aerogenes* sind für die meisten Enterobacter-Infektionen verantwortlich (65–75 % bzw. 15–25 %). *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter sakazakii* (vor kurzem umbenannt in *Cronobacter sakazakii*) und *Enterobacter gergoviae* werden seltener isoliert (5 %, 1 % und < 1 %). Diese Organismen verursachen bevorzugt Infektionen im Bereich der Pflege oder Krankenhäuser. Sie kommen in Lebensmitteln, der Umgebung (einschließlich Geräte in Pflegeeinrichtungen) und bei zahlreichen Tieren vor. Nur wenige gesunde Menschen sind kolonisiert, wobei sich der Prozentsatz im Bereich der Langzeitpflege und Krankenhäuser erheblich erhöht. Obwohl die Kolonisierung wichtige Grundvoraussetzung einer Infektion ist, gibt es auch eine direkte Infektion durch intravasale Katheter (z. B. kontaminierte intravenöse Flüssigkeiten, Druckmonitore). Bei *Enterobacter* spp. hat sich eine signifikante Antibiotikaresistenz entwickelt, wodurch sie zu bedeutenden nosokomialen Pathogenen geworden sind. Personen, die eine Antibiotikatherapie erhalten haben, an einer Begleiterkrankung leiden sowie Intensivpatienten besitzen das größte Risiko für eine Infektion. *Enterobacter* verursachen zahlreiche extraintestinale Infektionen, die denen der anderen in diesem Kapitel beschriebenen gramnegativen Bakterien ähneln.

INFEKTIONSSYNDROME

Pneumonien, Harnwegsinfektionen (besonders katheterassoziierte), mit intravaskulären medizinischen Geräten assoziierte Infektionen, chirurgische Wundinfektionen und abdominale Infektionen (besonders postoperativ oder durch Fremdmaterialien verursacht, z. B. biliäre Stents) werden als häufigste Syndrome beschrieben. Eine nosokomiale Sinusitis, eine Meningitis nach einem neurochirurgischen Eingriff (z. B. intrakranielle Drucksonden), Osteomyelitiden und Endophthalmitiden nach ophthalmologischen Eingriffen sind seltener. *E. (C.) sakazakii* ist allgemein für eine neonatale Meningitis oder Sepsis verantwortlich (v. a. bei Frühgeborenen) und kontaminierte Zubereitungen sind als Ursache dieser Infektion mitbeteiligt, die häufig mit einer neonatalen Meningitis oder einem Hirnabszess einen komplizierten Verlauf nimmt. Eine Bakteriämie kann von all diesen Infektionsarten ausgehen. Im Zusammenhang mit *Enterobacter*-Bakteriämien unklarer Genese sollten immer Kontaminationen von intravenösen Lösungen, Blutprodukten, Katheterspüllösungen, Druckmonitoren und Dialysegeräten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Epidemien. *Enterobacter* kann auch Ursache einer Bakteriämie bei Patienten mit neutropenischem Fieber sein. Eine Endokarditis durch *Enterobacter* ist selten und betrifft vor allem vorgeschädigte Herzklappen oder Klappenprothesen.

DIAGNOSTIK

Enterobacter wird leicht isoliert und durch das Labor identifiziert. Die meisten Stämme sind laktosepositiv und Indol-negativ.

BEHANDLUNG

Infektionen durch Enterobacter

Es gibt eine signifikante Resistenz gegen Antibiotika bei *Enterobacter*-Stämmen. Ampicillin sowie Cephalosporine I und II sind gering oder gar nicht wirksam. Der extensive Einsatz von Cephalosporinen III hat zur Selektion von Stämmen geführt, die hohe Spiegel von AmpC-Betalaktamasen bilden. Dadurch ist es zu einer Resistenzübertragung gegen Cephalosporine II und III, Monobactame (z. B. Aztreonam) und häufig gegen Kombinationen aus Betalaktam und Betalaktamasehemmer gekommen. Unter der Therapie können resistente Isolate auftauchen. In einer Studie wurde bei 20 % der behandelten Patienten die Entstehung von Resistenzen dokumentiert. Eine De-novo-Resistenz sollte erwogen werden, wenn nach einigen Tagen mit klinischer Besserung eine Verschlechterung eintritt. Cephalosporine III sollten bei der Behandlung schwerer *Enterobacter*-Infektionen vermieden werden. Bei Isolaten von Intensivpatienten wurde eine Resistenzrate von 31 % (NNIS-Daten) bzw. 57 % (INICC-Daten) gegen Cephalosporine II beschrieben. In Deutschland wurde für *Enterobacter*-Isolate aus dem Jahre 2007 die Resistenzrate gegenüber Cephalosporinen III mit durchschnittlich 39,9 % angegeben (Ceftriaxon und Cefotaxim 43,5 % und Ceftazidim 32,8 %; Ergebnisse der Studie der PEG). Cefepim ist weiterhin gut einsetzbar, auch in der Anwesenheit der AmpC-Betalaktamasen, sodass es eine passende Therapieoption bei *Enterobacter*-Infektionen ohne Nachweis von ESBL darstellt. Die Prävalenz der ESBL-Produktion der *Enterobacter*-Stämme (vornehmlich *E. cloacae*) hat jedoch zugenommen und liegt derzeit bei 5–30 %. Diese oft auch gegen Cefepim resistenten Stämme sind schwer zu behandeln, glücklicherweise sind in den USA und auch Deutschland weiterhin Carbapeneme, Amikacin und Fluorchinolone ausgezeichnet wirksam (bei 90–99 % der Isolate). Gemäß den Daten der PEG-Resistenzstudie aus dem Jahre 2007 ist insgesamt bei *Enterobacter cloacae* im Vergleich zum Jahre 2004 eine deutliche Zunahme der Resistenz gegen zahlreiche Antibiotika einschließlich Cefotaxim (von 36,3 % auf 43,5 %), Ciprofloxacin (von 4,9 % auf 9,1 %), Cotrimoxazol (von 8,6 % auf 17 %) und Gentamicin (von 2,6 % auf 7,5 %) zu beobachten. Die Resistenzrate gegenüber Colistin liegt bei 10,3 %. Obwohl die klinische Erfahrung limitiert ist, zeigt Tigecyclin eine gute Wirksamkeit. Wichtigste Maßnahme zur Begrenzung einer weiteren Ausbreitung der Resistenz ist somit der umsichtige Einsatz von Antibiotika, sowohl im Umfeld der ambulanten Medizin als auch im Hospitalbereich.

INFEKTIONEN DURCH SERRATIA

Serratia marcescens verursacht die meisten (> 90 %) der *Serratia*-Infektionen. *Serratia liquefaciens*, *S. rubidaea*, *S. fonticola* und *S. odorifera* werden nur gelegentlich isoliert. *Serratia* spp. werden in der Umwelt vorgefunden, einschließlich Gesundheitseinrichtungen, und besonders an feuchten Orten. Obwohl einige Stämme bei vielen Tierarten isoliert wurden, werden Menschen nur selten kolonisiert. In Langzeitpflegeeinrichtungen oder Krankenhäusern existieren verschiedene Quellen, wie die Hände und Fingernägel des Personals, Nahrungsmittel, Milch (auf Neugeborenenstationen), Waschbecken, Gegenstände für die Atemtherapie und anderes Krankensequipment, Infusionslösungen und parenterale Medikamente (vor allem in der Apotheke hergestellte), Blutprodukte (z. B. Thrombozytenkonzentrate), Handwaschseifen und Waschlotionen, Abfuhrlösungen und sogar Desinfektionsmittel. Infektionen entstehen entweder durch direkte Inokulation (z. B. durch intravenöse Lösungen) oder durch Kolonisierung (v. a. des Respirationstraktes) und späterer Infektion. Sporadische Infektionen sind am häufigsten, wobei gelegentlich Epidemien (oft mit multiresistenten Stämmen auf Intensivstationen für Erwachsene und Neugeborene) sowie durch eine gemeinsame Quelle verursachte Ausbrüche vorkommen. Das Spektrum extraintestinalen Infektionen durch *Serratia* entspricht weitgehend dem für andere gramnegative Bakterien. *Serratia* spp. werden für gewöhnlich als Auslöser nosokomialer Infektionen betrachtet und sind für 1–3 %

der im Krankenhaus erworbenen Infektionen verantwortlich. Allerdings zeigen populationsbasierte Laborstudien aus Kanada und Australien, dass community-acquired Infektionen häufiger sind als bislang angenommen.

■ INFEKTIONSSYNDROME

Der Respirationstrakt, der Urogenitaltrakt, intravaskuläre medizinische Geräte und chirurgische Wunden und Operationsgebiete sind die häufigsten Stellen einer Infektion durch *Serratia* und Quelle von *Serratia*-Bakteriämien. Weichteilinfektionen, einschließlich einer Myositis, Osteomyelitiden, Infektionen von Abdomen und Gallengängen (nach Eingriffen), mit Kontaktlinsen assoziierte Infektionen, Endophthalmitiden, septische Arthritiden (v. a. nach intraartikulären Injektionen) und durch Infusionen bedingte Bakteriämien sind seltener. *Serratia* sind ungewöhnliche Ursachen neonataler oder postoperativer Meningitiden und Bakteriämien bei neutropenischem Fieber. Eine Endokarditis ist selten.

■ DIAGNOSTIK

Serratia werden durch das Labor leicht isoliert und identifiziert und sind gewöhnlich laktose- und Indol-negativ. Einige Stämme von *S. marcescens* sind rot pigmentiert.

BEHANDLUNG

Infektionen durch *Serratia*

Viele *Serratia*-Stämme (> 80 %) sind gegenüber Ampicillin, Cephalosporinen I, Nitrofurantoin und Polymyxin B resistent. Allgemein sind aber mehr als 90 % der Isolate auf andere gegen gramnegative Bakterien wirksame Antibiotika empfindlich. Eine stabile Derepression von induzierbaren AmpC-Betalaktamasen kann bereits vorliegen oder sich während der Therapie entwickeln. In den USA und anderen Ländern beträgt die Prävalenz der ESBL-produzierenden Isolate weniger als 5 %. Auch in Deutschland liegen die Resistenzen gegenüber Cephalosporinen III bei 5,4 %, Ciprofloxacin-resistente Stämme wurden mit 3,6 % berechnet (PEG-Resistenzstudie 2007).

INFEKTIONEN DURCH CITROBACTER

Citrobacter freundii und *Citrobacter koseri* verursachen die meisten menschlichen *Citrobacter*-Infektionen, welche epidemiologisch und klinisch den Enterobacter-Infektionen gleichen. *Citrobacter* wird im Allgemeinen in Wasser, Nahrung, Erdreich und Intestinaltrakt von Tieren angetroffen. *Citrobacter* ist nur bei wenigen gesunden Menschen Teil der Fäkalflora, wobei die Kolonisierungsraten in Langzeitpflegeeinrichtungen und Krankenhäusern ausgeprägt ansteigen, wo auch fast alle Infektionen auftreten. *Citrobacter* spp. sind für 1–2 % der nosokomialen Infektionen verantwortlich. Der betroffene Wirt ist in der Regel immungeschwächt oder weist Begleiterkrankungen auf. *Citrobacter* verursacht extraintestinale Infektionen, die vom Spektrum den anderen beschriebenen gramnegativen Bakterien ähneln.

■ INFEKTIONSSYNDROME

Am Harntrakt treten 40–50 % der *Citrobacter*-Infektionen auf. Seltene Infektionsorte sind die Gallengänge (v. a. bei Steinen oder Obstruktionen), der Respirationstrakt, chirurgische Wunden, Weichteile (z. B. Dekubitalgeschwüre), das Peritoneum und intravaskulär gelegene medizinische Geräte. Osteomyelitiden und Infektionen nach neurochirurgischen Eingriffen treten ebenso wie Myositiden selten auf. *Citrobacter* ist eine seltene Ursache der neonatalen Meningitis, wobei 90 % der *Citrobacter*-bedingten Fälle durch *C. koseri* ausgelöst werden. Eine häufige und verheerende Komplikation dieser Infektion (in etwa 50–80 % der Fälle) ist die Entwicklung von Hirnabszessen. Eine Bakteriämie ist in der Regel eine Folge von Harnwegsinfektionen, biliären oder abdominalen Infektionen oder intravaskulär eingebrachten Fremdmaterialien. *Citrobacter* ist eine ungewöhnliche Ursache von Bakteriämien bei neutropenischem Fieber. Eine Endokarditis oder intravaskuläre Infektion ist selten.

■ DIAGNOSTIK

Citrobacter wird häufig als Teil einer Mischkultur leicht isoliert und identifiziert. 35–50 % der Isolate sind laktosepositiv und 100 % Oxidase-negativ. *C. freundii* ist Indol-negativ, während *C. koseri* Indol-positiv ist.

BEHANDLUNG

Infektionen durch *Citrobacter*

Citrobacter freundii ist im Allgemeinen resistenter gegenüber Antibiotika als *C. koseri*. Ampicillin ist ebenso wie die Cephalosporine I und II schwach wirksam. *Citrobacter* spp. besitzen induzierbare AmpC-Betalaktamasen, die Derepression kann bestehen oder sich unter der Therapie entwickeln. Die Resistenz gegenüber pseudomonaswirksamen Penicillinen, Aztreonam, Fluorchinolonen, Gentamicin und Cephalosporinen III ist variabel, nimmt aber zu. Die Prävalenz von ESBL-produzierenden Isolaten beträgt weniger als 5 %. Carbapeneme, Amikacin, Cefepim, Tigecyclin (mit wenig klinischer Erfahrung), Ceftobiprol (FDA-Zulassung beantragt), Fosfomycin (in den USA nur zur oralen Applikation erhältlich) und Polymyxin B (Reserveantibiotikum wegen potenzieller Toxizität) sind mit einer Empfindlichkeit von mehr als 90 % am wirksamsten.

INFEKTIONEN DURCH MORGANELLA UND PROVIDENCIA

Zu dieser Gattung gehören *Morganella morganii* (früher *Proteus morganii*), *Providencia stuartii* und, in geringerem Umfang, *Providencia rettgeri* (früher *Proteus rettgeri*), die für Infektionen bei Menschen verantwortlich sind. Die epidemiologischen, pathogenetischen und klinischen Merkmale dieser Organismen ähneln denen der *Proteus* spp. *Morganella* und *Providencia* sind bei Personen in Langzeitpflegeeinrichtungen am häufigsten sowie in geringerem Umfang bei Krankenhauspatienten.

■ INFEKTIONSSYNDROME

Diese Spezies sind vor allem Pathogene des Harntraktes und sehr häufig mit einer Langzeitkatheterisierung (> 30 Tage) assoziiert. Harnwegsinfektionen bei unkatheterisierten oder nur kurzzeitig katheterisierten Personen sind selten. Meist bilden sich ein Biofilm oder Krusten im Katheter, was zur Obstruktion des Katheters führen kann. Daneben kann eine Infektion zur Entwicklung eines Struvitsteins in der Harnblase oder Niere führen, der eine renale Obstruktion verursachen kann und den Fokus eines Rezidivs darstellt. Andere Infektionssyndrome sind seltener und schließen Infektionen von Operationswunden, Weichteilinfektionen (v. a. Dekubiti und diabetogene Geschwüre), Infektionen von Verbrennungsverletzungen, Pneumonien (v. a. beatmungsassoziiert), Infektionen von intravaskulären Fremdmaterialien und intraabdominelle Infektionen ein. Selten kommt es zu den anderen extraintestinalen Infektionen, die für gramnegative Bakterien beschrieben wurden. Eine Bakteriämie ist ungewöhnlich. Obwohl jeder Infektionsort als Quelle infrage kommt, ist meistens der Harntrakt Ausgangspunkt, seltener Operationswunden, Weichteilgewebe und hepatobiliäre Bereiche.

■ DIAGNOSTIK

Morganella morganii und *Providencia* werden leicht isoliert und identifiziert. Fast alle Isolate sind Indol-positiv, aber nicht in der Lage, Laktose zu fermentieren.

BEHANDLUNG

Infektionen durch *Morganella* und *Providencia*

Morganella und *Providencia* können hochgradig resistent gegenüber Antibiotika sein. Die meisten Isolate sind gegen Ampicillin, Cephalosporine I, Nitrofurantoin, Fosfomycin, Tigecyclin und Polymyxin B resistent. 40 % der Isolate sind gegen Fluorchinolone resistent. *Morganella* und *Providencia* spp. besitzen induzierbare AmpC-Betalaktamasen, die Derepression kann bereits bestehen oder sich unter der Therapie entwickeln. Die

Resistenz gegenüber pseudomonaswirksamen Penicillinen, Aztreonam, Gentamicin, TMP-SMX und Cephalosporinen II und III nimmt zu, ist aber weiterhin variabel. Durch den Betalaktamasehemmer Tazobactam (nicht Sulbactam oder Clavulansäure) wird die Empfindlichkeit gegenüber Betalaktamantibiotika geringfügig verbessert. Carbapeneme, Amikacin und Cefepim (Cephalosporin IV) sind mit einer Empfindlichkeit von mehr als 90 % aller Stämme am wirksamsten. Die Entfernung eines infizierten Katheters oder von Steinen ist absolute Voraussetzung für eine Eradikation dieser Organismen im Harntrakt.

INFEKTIONEN DURCH EDWARDSIELLA



Edwardsiella tarda ist der einzige Vertreter dieser Gattung, der mit einer Erkrankung beim Menschen einhergeht. Der Organismus wird vorwiegend in Süßwasser und Meeresumgebungen und bei Tieren, die in dieser Umgebung leben, gefunden. Die Infektion des Menschen tritt meistens während eines näheren Kontaktes mit diesen Reservoirs auf. Infektionen durch *E. tarda* sind selten. Kürzlich berichtete Fälle stammen aus Südostasien. Dieses Pathogen teilt einige der klinischen Grundzüge von *Salmonella* spp. (als Durchfallerreger [Kap. 153]) und *Vibrio vulnificus* (als extraintestinales Pathogen [Kap. 156]).

INFEKTIONSSYNDROME

Eine Gastroenteritis ist das vorherrschend berichtete Symptom (50–80 % der Infektionen). Eine selbstlimitierende wässrige Diarrhö ist am häufigsten, allerdings sind auch schwere Kolitiden beschrieben. Die häufigsten extraintestinalen Infektionen sind Wundinfektionen nach einer direkten Inokulation durch Verletzungen in Süßwasser, Meeresumgebung oder durch Schlangen. Andere Infektionssymptome scheinen Folge einer Invasion des Gastrointestinaltrakts und späterer Bakteriämie zu sein. Die meisten betroffenen Wirte haben eine Lebererkrankung oder einen Zustand einer Eisenüberladung, Krebskrankung oder Diabetes mellitus. Eine primäre Bakteriämie, die manchmal durch eine Meningitis kompliziert wird, wurde in der Vergangenheit beschrieben und besitzt eine Letalität von 40 %. Auch viszerale (vornehmlich hepatische) und intraperitoneale Abszesse wurden beschrieben.

DIAGNOSTIK

Obwohl *Edwardsiella tarda* leicht isoliert und identifiziert werden kann, wird es in den meisten Labors nicht routinemäßig aus dem Stuhl identifiziert. Eine typische biochemische Eigenschaft ist die Produktion von Hydrogensulfid.

BEHANDLUNG

Infektionen mit *Edwardsiella*

Edwardsiella tarda ist auf die meisten, für gramnegative Bakterien angemessenen Antibiotika sensibel. Eine Gastroenteritis ist in der Regel selbstlimitierend, aber eine Behandlung mit einem Fluorchinolon kann die Heilung beschleunigen. Bei schwerer Sepsis sind Fluorchinolone, Cephalosporine III und IV, Carbapeneme und Amikacin – entweder als Mono- oder als Kombinationstherapie – die sichersten Alternativen, bis eine Resistenztestung vorliegt.

DURCH ANDERE STÄMME HERVORGERUFENE INFEKTIONEN

Verschiedene Arten von gramnegativen Bakterien, wie *Hafnia*, *Kluyvera*, *Cedecea*, *Pantoea*, *Ewingella* und *Leclercia* werden gelegentlich aus den verschiedensten klinischen Proben, wie Blut, Sputum, Liquor, Gelenkflüssigkeit, Galle und Wunden isoliert. Diese Stämme sind selten und meist nur bei Immunschwäche, invasiven Eingriffen oder Fremdkörpern pathogen.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

BIELASZEWSKA B et al: Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany 2011: a microbiological study. *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 11, Issue 9, Pages 671–676, September 2011

ENGEL HJ et al: *Serratia* sp. bacteremia in Canberra, Australia: A population-based study over 10 years. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28:821, 2009

FALAGAS ME et al: Fosfomycin: Use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 46:1069, 2008

FLORES J, OKHUYSEN PC: Enteroaggregative *Escherichia coli* infection. *Curr Opin Gastroenterol* 25:8, 2009

FRANK C et al: Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany – Preliminary Report. *N Engl J Med* June 2011, epub

FREEMAN JT et al: Emergence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community hospitals throughout North Carolina: A harbinger of a wider problem in the United States? *Clin Infect Dis* 49:e30, 2009

GREINACHER A et al: Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoabsorption in patients with *Escherichia coli* O104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. *Lancet*, early online publication, September 2011

HIDRON AI et al: NHSN annual update: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29:996, 2008

HOGENAUER C et al: *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *N Engl J Med* 355: 2418, 2006

JOHNSON JR et al: Molecular analysis of *Escherichia coli* from retail meats (2002–2004) from the United States National Antimicrobial Resistance Monitoring System. *Clin Infect Dis* 49:195, 2009

KRESKEN M et al: PEG-Resistenzstudie 2007. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. aus dem Jahre 2007. *Antiinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2009

RODRIGUEZ-BANO J et al: Community-onset bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: Risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 50:40, 2010

SAMONIS G et al: *Citrobacter* infections in a general hospital: Characteristics and outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28:61, 2009

SOULI M et al: An outbreak of infection due to β -lactamase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek university hospital: Molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis* 50:364, 2010