

Listeriose-Ausbruch mit *Listeria monocytogenes* Sequenz-Cluster-Typ 2521 (Sigma1) in Deutschland

Ausbruchsbeschreibung

Mittels Genomsequenzierung wurde im Jahr 2018 ein Listeriose-Cluster mit dem Listerien-Sequenz-Cluster-Typ (CT) 2521 (Serogruppe IIa) im Konsiliarlabor (KL) für Listerien im Robert Koch-Institut (RKI) identifiziert. Das RKI hat zur Identifizierung und Abgrenzung zu anderen Ausbrüchen und Clustern innerhalb des Dienstgebrauchs für diesen Ausbruch den Namen Sigma1 vergeben.

Es besteht eine Labormeldepflicht für *L. monocytogenes* bei invasiven Listeriose-Erkrankungen nach Infektionsschutzgesetz (IfSG). Zu diesem Ausbruch werden bisher 38 Isolate gezählt, von denen 37 Listeriose-Meldefällen zugeordnet werden konnten (siehe Abb. 1). Die Genomsequenzen (mikrobieller genetischer Fingerabdruck) dieser Listerien-Isolate sind sehr nah verwandt, so dass davon auszugehen ist, dass die Patienten sich an einer gemeinsamen Quelle infiziert haben.

In den Jahren 2014, 2016 und 2017 wurden wenige sporadische Fälle übermittelt, die retrospektiv dem Ausbruch zugeordnet werden konnten. Mitte 2018 gab es einen leichten Anstieg an Fällen, die durch die Genomsequenzierung am RKI detektiert wurden. Die bisher gemeldeten Fälle verteilen sich auf 12 Bundesländer: Nordrhein-Westfalen (11 Fälle), Hessen (5 Fälle), Baden-Württemberg (4 Fälle), Bayern (3 Fälle), Niedersachsen (3 Fälle), Brandenburg (3 Fälle), Sachsen-Anhalt (2 Fälle), das Saarland (2 Fälle) und jeweils 1 Fall in Mecklenburg-Vorpommern, Rheinland-Pfalz, Sachsen und Thüringen (siehe Abb. 1). Es wurden bisher keine Erkrankungsfälle in Zusammenhang mit diesem Ausbruch im europäischen Ausland bekannt. Die Fälle wurden in den Jahren 2014 (1 Fall), 2016 (3 Fälle), 2017 (4 Fälle), 2018 (21 Fälle) und 2019 (8 Fälle) gemeldet. Das letzte bekannte Erkrankungsdatum eines gemeldeten Falles ist der 13.07.2019.

Die Altersspanne der betroffenen Personen liegt zwischen 31 und 91 Jahren (Median 74 Jahre), dies liegt im Erwar-

tungsbereich für Listeriose-Patienten. Es sind 18 Frauen und 19 Männer betroffen. Es gibt keine schwangerschafts-assoziierten Fälle. Vierzehn Sigma1-Listeriose-Patienten sind als verstorben übermittelt bzw. wurden bei ihnen Informationen zum Tod übermittelt (4 in Nordrhein-Westfalen (2017: 2, 2018: 2), 3 in Baden-Württemberg (2018), 2 in Niedersachsen (2018 und 2019), 2 in Sachsen-Anhalt (2018) und jeweils einer in Brandenburg (2018), Bayern (2017) und Sachsen (2019)). Davon sind 3 Patienten (in Baden-Württemberg, Nordrhein-Westfalen, Sachsen-Anhalt) als direkt oder indirekt an der Listeriose verstorben übermittelt. Zehn Listeriose-Meldefälle sind als nicht an den direkten oder indirekten Folgen der Listeriose verstorben übermittelt. Bei einem Patienten war die Todesursache nicht ermittelbar.

In der Listeriose-Krankheitssurveillance und damit auch bei diesem Listeriose-Ausbruch ist von einer Untererfassung auszugehen. Für eine Untererfassung spricht z. B., dass nicht immer eine erregerspezifische Diagnostik (Blutkultur) vom Arzt eingeleitet wird und diese nicht in allen Fällen erfolgreich ist. Nachweise von Listerien in Stuhlproben sind nicht meldepflichtig und daher wird die Listeriose-Gastroenteritis durch die Meldepflicht nicht erfasst. Bezüglich einer Zuordnung zu einem bestimmten Listeriose-Ausbruchsgeschehen muss eine Typisierung (mikrobieller genetischer Fingerabdruck) erfolgen. Für Erkrankungsfälle ohne diese Ganzgenomanalyse des Erregers ist diese Zuordnung zu einem Ausbruch nicht möglich.

Falldefinition innerhalb des Listeriose-Ausbruchs assoziiert mit dem Sequenz-Cluster-Typen Sigma1

Eine an das RKI übermittelte erkrankte Person mit klinischem Bild einer akuten, invasiven Listeriose mit Erkrankungsbeginn seit 2014 und Wohnort in Deutschland mit Erregerisolierung aus normalerweise sterilen klinischen Materialien, wobei das Isolat in der core genome MLST (cgMLST) dem Sequenz-Cluster-Typen CT2521¹ zugeordnet werden kann.

¹ Nomenklatur cgMLST, Ridom SeqSphere (Ruppitsch et. al.: 2015)

Anzahl Fälle

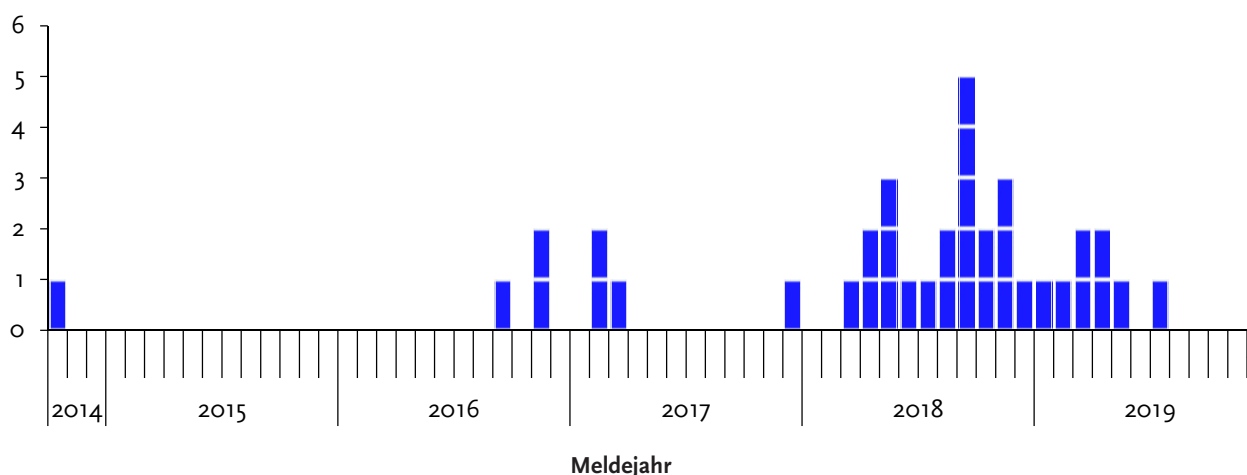


Abb. 1: Epidemiekurve der übermittelten Listeriose-Ausbruchsfälle in Deutschland nach Monat und Jahr des Meldedatums (Stand 07.10.2019, n = 37).

Ausbruchsuntersuchungen

Aufgrund des bundeslandübergreifenden Geschehens führt das RKI nach Absprache mit den zuständigen Landesgesundheitsbehörden in den Bundesländern eine Ausbruchsuntersuchung auf Bundesebene durch. Dafür hat das RKI unter anderem Befragungen bei 6 Patienten durchführen können. Die Teilnahme an der Befragung der Patienten zu verzehrten Lebensmitteln wurde häufig aus Alters- oder Krankheitsgründen von den Patienten bzw. von den Angehörigen verstorbener Patienten abgelehnt.

Bei den Patientenbefragungen des RKI fiel auf, dass mehrere Betroffene angegeben haben, dass sie sich bereits vor der Listeriose-Erkrankung aufgrund eines anderen medizinischen Grundes längere Zeit in stationärer Behandlung oder Rehabilitation befunden hatten. Auch die zusätzlichen Informationen im Meldesystem deuteten darauf hin, dass sich einige Patienten vor der Listeriose-Erkrankung bereits in Krankenhäusern, Reha-Einrichtungen, Altersheimen oder Ähnlichem („Gesundheitseinrichtungen“, GE) befanden. Aufgrund des Verdachts, dass zumindest ein Teil der Infektionen in GE erworben worden waren, wurden die zuständigen Gesundheitsämter gebeten, Informationen zu Aufenthalt der Patienten in GE in den 2 Wochen (maximale Inkubationszeit für Listeriose-Sepsis und -Meningitis) vor Erkrankungsbeginn der Listeriose zu überprüfen und, soweit möglich, zu ergänzen.

Von den 29 Erkrankungsfällen aus dem Zeitraum 2018–2019 konnten von 28 Fällen Angaben zum Aufenthalt in GE erfasst werden. Davon hatten 20 von 28 Fällen im Zeitraum von 2 Wochen vor Erkrankung einen stationären Aufenthalt in einer GE. Dieser Anteil liegt deutlich höher als aufgrund der Erfahrung mit anderen Listeriose-Ausbrüchen zu erwarten wäre. Da es sich um verschiedene Arten von GE und Aufenthalte wegen unterschiedlicher Erkrankungen handelte, erschienen Arzneimittel und Medizinprodukte als Infektionsquelle unwahrscheinlich. Vielmehr vermutete das RKI, dass die Infektionsquelle eher im Bereich der Lebensmittelversorgung der GE liegen könnte. Deshalb hat das RKI die zuständigen Gesundheitsämter gebeten, Informationen zur Lebensmittelversorgung in den betroffenen GE zu ermitteln.

Eine Liste mit 9 GE aus mehreren Bundesländern, in denen sich die Patienten während der Inkubationszeit aufgehalten haben, wurde an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) weitergeleitet, um als Startpunkt für die Ermittlungen zu Gemeinsamkeiten der Lieferbeziehungen zu dienen.

Daraufhin haben das Nationale Referenzlabor für *Listeria monocytogenes* (NRL) am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und das KL für Listerien am RKI ein Listerien-Isolat aus Lebensmitteln eines nicht näher benannten Betriebs aus Hessen mit Patienten-Isolaten des Ausbruchs Sigma1 verglichen und dabei eine sehr nahe Verwandtschaft der Listerien-Isolate der Patienten und aus dem Lebensmittel festgestellt.

Hintergrund Listeriose, Listeriose-Ausbrüche und integrierte molekulare Surveillance (IMS)

Listeriose-Erkrankungen, verursacht durch das Bakterium *L. monocytogenes*, treten in verschiedenen Formen auf. Infektionen während der Schwangerschaft können zu Fehl-, Früh-, Totgeburt oder zur Geburt eines erkrankten Kindes führen. Ansonsten treten invasive Listeriosen vor allem bei älteren oder abwehrgeschwächten Personen auf; dabei kann es zu Sepsis, Meningitis oder Enzephalitis kommen. Die Krankheit ist mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert. Im Jahr 2018 wurden Meldungen von 701 invasiven Listeriosen in Deutschland an das RKI übermittelt. Die Übertragung von *L. monocytogenes* erfolgt fast ausschließlich durch den Konsum kontaminierter Lebensmittel.

Die Integrierte Molekulare Surveillance (IMS) basiert auf der Nutzung von Informationen aus der Genomanalyse von mikrobiellen Erregern (mikrobieller genetischer Fingerabdruck) in Verbindung mit epidemiologischen Daten für den Gesundheitsschutz in Deutschland. Listerien können lokale, aber auch bundeslandübergreifende Ausbrüche verursachen, die durch den öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) oder das RKI untersucht werden. In Deutschland werden seit 2018 alle an das KL eingesendeten Isolate von Patienten mit Listeriose mittels Ganzgenomsequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS) auf genetische Verwandtschaft untersucht. Die Informationen aus der Genomanalyse ermöglichen die Untersuchungen von möglichen gemeinsamen Infektionsquellen, oder anders gesagt, die Identifikation von Infektionsausbrüchen. Die konkreten Infektionsquellen können dann ermittelt und abgestellt werden. Eine große Herausforderung ist die Sicherstellung des Informationsflusses zwischen allen Beteiligten: vom Patienten bis zur Bundesebene und auch wieder zurück zum Gesundheitsamt und dem Patienten, um Zusammenhänge zwischen den Erkrankungsfällen und einem kontaminierten Lebensmittel aufzeigen oder bestätigen zu können.

■ Dr. Hendrik Wilking¹ | Dr. Raskit Lachmann¹ | Alexandra Holzer¹ | Dr. Idesbald Boone¹ | PD Dr. Sven Halbedel² | Prof. Dr. Antje Flieger² | Prof. Dr. Klaus Stark¹

¹ Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie
² Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionskrankheiten

■ Vorgeschlagene Zitierweise:
Wilking H, Lachmann R, Holzer A, Boone I, Halbedel S, Flieger A, Stark K: Listeriose-Ausbruch mit *Listeria monocytogenes* Sequenz-Cluster-Typ 2521 (Sigma1) in Deutschland.

Epid Bull 2019;41:431–432 | DOI 10.25646/6308