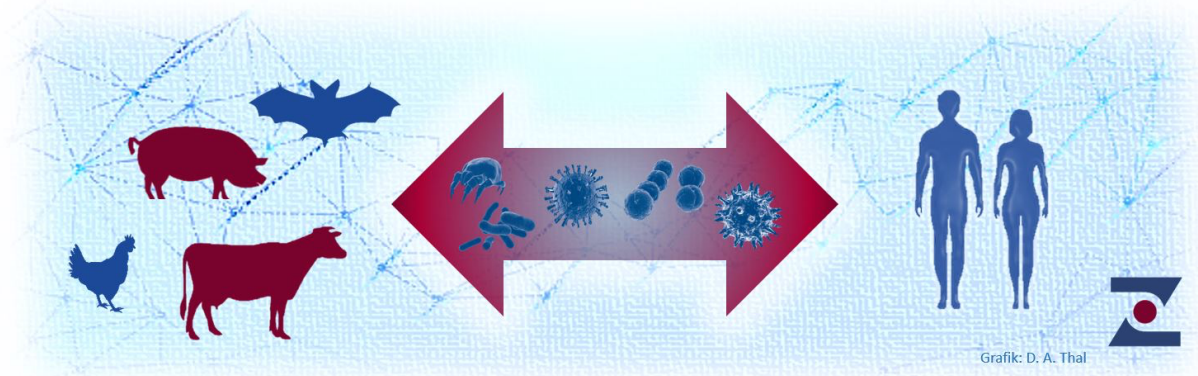




Zoonose des Monats – März 2021 Erregersteckbrief *Brucella* spp.

Autoren: Sascha Al Dahouk¹

¹ Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

Weitere Erregersteckbriefe verfügbar unter:

<https://www.zoonosen.net/zoonosenforschung/zoonose-des-monats>

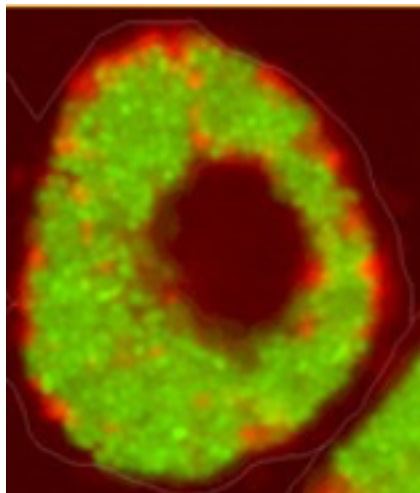


Abbildung: Fluoreszenzmikroskopisches Bild intramakrophagischer *Brucella suis* (GFP markiert). *Brucella*-enthaltende Vakuolen füllen das Zytosol der Wirtszelle nahezu vollständig aus. (freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Stephan Köhler, Institut de Recherche en Infectiologie à Montpellier (IRIM), CNRS, INSERM, Frankreich)

Beschreibung

Brucella spp. gehören zu den Alphaproteobacteria und sind damit nah verwandt mit Tier- und Pflanzenpathogenen, wie *Bartonella* spp. und *Agrobacterium tumefaciens*, sowie Umweltkeimen, wie beispielsweise *Ochrobactrum* spp. Innerhalb des Genus werden aktuell zwölf Spezies beschrieben, welche sich in ihrer Pathogenität und ihrem tierischen Hauptwirt unterscheiden (siehe betroffene Tierspezies). Es handelt sich um fakultativ intrazelluläre, gramnegative, kokkoide Stäbchenbakterien. Die Unterscheidung der einzelnen Spezies und einiger Biovare beruht auf einer Reihe klassischer mikrobiologischer Tests (CO₂-Bedarf, H₂S-Bildung, Ureaseaktivität, Wachstumshemmung durch die Farbstoffe Thionin und Fuchsin, Agglutinationstests mit monospezifischen Antikörpern, Phagenlyse). Brucellen galten bislang als obligat aerob und unbeweglich. Sie sind aber in der Lage, ihren Stoffwechsel unter Sauerstoffmangel auf Nitratatmung umzustellen. Neuere atypische *Brucella*-Spezies, welche aus wechselwarmen Tieren isoliert wurden, besitzen außerdem ein Flagellum, welches ihnen die Fortbewegung ermöglicht. Sie gelten als Vorgänger der klassischen humanpathogenen Spezies.

Ein Lipopolysaccharid an der Zelloberfläche ermöglicht Brucellen das Eindringen in Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems des Wirts und verhindert die Verschmelzung des Phagosoms mit dem Lysosom. Das saure Milieu innerhalb des Phagosoms aktiviert einen VirB Typ IV-Sekretionsapparat des Bakteriums, über den Effektorproteine in die Zielzelle ausgeschleust werden, welche die Assoziation der *Brucella*-enthaltenden Vakuole mit dem endoplasmatischen Retikulum vermitteln und den Umbau zu einer erregerspezifischen replikativen Nische fördern. Die Infektion des Makrophagen verhindert dessen Apoptose, so dass das Pathogen sein eigenes intrazelluläres Überleben sichert und sich ungestört in der Zielzelle vermehren kann.

Einige *Brucella* Spezies werden der Risikogruppe 3 zugeordnet. *Brucella suis* wurde in den 1950er Jahren erstmals als biologischer Kampfstoff in den Vereinigten Staaten aufmunitioniert. *Brucella* zählt zur Kategorie B der bioterroristisch relevanten Agenzien mit mittlerer Letalitätsrate, ist sehr umweltstabil, hoch infektiös und lässt sich leicht als Aerosol ausbringen. Andererseits kann die Verbreitung des Erregers aber auch gut eingedämmt werden und die humane Brucellose ist behandelbar.

Erstmals entdeckt

Der Erreger wurde erstmals im Jahr 1887 von Dr. David Bruce, einem Militärarzt, aus der Milz eines verstorbenen Soldaten des britischen Empire isoliert und als *Micrococcus melitensis* beschrieben. Bruce war im Dienst der britischen Krone auf Malta und diagnostizierte bei zahlreichen, der dort stationierten Soldaten, ein unklares Fieber. Die Krankheit, welche damals auch als Mittelmeer- oder Maltafieber bekannt war, führte bei den erkrankten Soldaten zu langanhaltender Dienstunfähigkeit und ca. 10 % der Infizierten verstarben.

Knapp ein Jahrzehnt nach der Erstbeschreibung des Bakteriums gelang es dem Malteser Arzt Dr. Themistocles (*alias* Temi) Zammit im Jahr 1905, den Übertragungsweg der Brucellose aufzuklären. Er isolierte den Erreger aus Ziegenmilch, welche üblicherweise direkt nach dem Melken als noch euterwarme Rohmilch verzehrt wurde. Ein angeordnetes Konsumverbot führte letztlich zu einem Rückgang der Krankheitszahlen bei den auf Malta stationierten britische Soldaten.

Wo kommt der Erreger vor?

Brucella spp. sind weltweit verbreitet. Etwa 500.000 Humaninfektionen werden jährlich gemeldet; die Dunkelziffer wird zwanzigmal höher angenommen. Infektionen mit *Brucella melitensis* und *abortus* werden gehäuft aus dem Mittelmeerraum, der Balkanregion, dem Mittleren Osten, Asien, Afrika, Mittel- und Südamerika berichtet. In Deutschland, Nordeuropa und Nordamerika wurde die Schaf-/Ziegen- und Rinderbrucellose erfolgreich aus den Nutztierbeständen eradiziert. Es gibt zahlreiche Länder und Regionen, in denen scheinbar nur eine geringe Prävalenz der Brucellose in den Nutztierbeständen vorliegt. Allerdings sind nicht überall hinreichend gute Überwachungs- und Kontrollsysteme für Zoonosen etabliert. Auch in eigentlich brucellosefreien Gebieten kann es sporadisch zu Ausbrüchen infolge eines Überspringens des Erregers aus der Wildtierpopulation kommen. In Deutschland beispielsweise sind immer wieder Schweinezucht- und Mastbetriebe mit Freilandtierhaltung betroffen. Die Hausschweine infizieren sich bei Wildschweinen mit *B. suis* bv 2, ein Biovar von geringer Humanpathogenität.

Betroffene Tierspezies, Reservoir

Mehr als ein Jahrhundert lang galten lediglich Säugetiere als mögliche Wirte der *Brucella* spp. Die verschiedenen Spezies zeigen eine ausgesprochene Wirtspräferenz. *Brucella melitensis* (bv 1-3) infiziert überwiegend Schafe, Ziegen und Kamele, *B. abortus* (bv 1-7, 9) Rinder und Büffel, *B. suis* in Abhängigkeit vom Biovar Schweine (bv 1-3), Rentiere (bv 4) und Nagetiere (bv 5), *B. canis* Hunde, *B. ovis* Schafe und *B. neotomae* die Wüstenbuschratte. Von diesen sechs klassischen Spezies gelten die drei Erstgenannten als besonders humanpathogen, während *B. canis* seltener zur Infektion des Menschen führt und *B. neotomae* nur in Einzelfällen. Aus Meeressäugetieren wurden *B. ceti* (Wale, Tümmler und Delfine) und *B. pinnipedialis* (Seehunde, Seelöwen, Walrösser) isoliert. Ausschließlich der Sequenztyp ST27 bei *B. ceti* gilt unter den marinen Brucellae als humanpathogen. Die neuen und

teilweise atypischen *Brucella* spp. umfassen *B. microti* (in Feldmäusen vorkommend), *B. vulpis* (in Füchsen) und *B. papionis* (in Pavianen). *Brucella inopinata* und ähnliche Stämme wurden anfangs im Zusammenhang mit opportunistischen Infektionen beim Menschen beschrieben. Zunehmend kommt es zum Nachweis dieses Erregers und *B. microti*-ähnlicher Stämme bei Amphibien, z.B. bei Afrikanischen Ochsenfröschen, Laub- und Seefröschen.

Wie kann sich der Mensch infizieren? Gibt es Risikogruppen?

Menschen infizieren sich meist infolge des Verzehrs kontaminierter tierischer Lebensmittel. Rohmilch und nicht-pasteurisierte Milchprodukte, wie Rohmilchkäse, aber auch rohes Fleisch können zur Infektion führen. In endemischen Gebieten mit hoher Prävalenz der Brucellose in den Nutztierbeständen treten auch zahlreiche Fälle durch direkten Kontakt mit infizierten Tieren bzw. mit hochkontagiösem Abortmaterial auf. Dieser Übertragungsweg findet sich in der Regel bei Berufsgruppen, welche vermehrt Tierkontakte haben oder tierische Produkte verarbeiten, z.B. bei Veterinären*Innen oder Schlachthofpersonal. In brucellosefreien Ländern sind die meisten Fälle auf Reisen in Endemiegebiete oder Migration aus denselben zurückzuführen. In Deutschland sind überwiegend Menschen mit türkischem Migrationshintergrund betroffen. Außerdem ist die Brucellose die häufigste bakterielle Laborinfektion weltweit, da einzelne Bakterien ausreichen, um nach einer Inhalation zum vollen Krankheitsbild zu führen.

Was für Krankheitssymptome zeigen infizierte Menschen und Tiere?

Die Brucellose vermindert bei Haus- und Nutztieren die Reproduktionsrate infolge eingeschränkter Fertilität (ursächlich sind Orchitis und Epididymitis bzw. Endometritis) und durch Spätaborte, Frühgeburten oder die Geburt lebensschwacher Tiere. Häufig verläuft die Infektion aber auch latent, vor allem bei Wildtieren.

Beim Menschen präsentiert sich die akute Brucellose als fieberhafter, grippeähnlicher Infekt mit Kopf- und Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit und Müdigkeit. Leber, Milz und Lymphknoten sind teilweise vergrößert. Die Fieberkurve kann charakteristischerweise wellenförmig verlaufen mit ansteigender Körpertemperatur über den Tag und einer starken Entfieberung mit ausgeprägter Schweißneigung und Schüttelfrost im Verlauf der Nacht (daher rührt auch die frühere Bezeichnung *undulierendes Fieber*). Etwa 10-15 % der Patienten entwickeln trotz adäquater antibiotischer Therapie nach sechs Wochen eine chronische Verlaufsform mit sehr unterschiedlichen klinischen Manifestationen. Am häufigsten treten Entzündungen im Bereich des Achsenskeletts (Spondylitis, Sakroiliitis) auf, aber auch periphere Gelenke können betroffen sein. Verantwortlich für tödliche Verläufe (ca. 2 % aller Fälle) sind Meningoenzephalitis und Endokarditis. Die Klinik der chronischen Brucellose ist sehr variabel und die Infektion kann nahezu jedes Organsystem befallen. In betroffenen Geweben kommt es zu einer granulomatösen, nicht-verkäsenden Entzündungsreaktion, selten mit Abszessbildung.

Gibt es Medikamente oder einen Impfstoff?

Für Nutztiere stehen Impfstoffe zur Verfügung. Zum einen der *B. melitensis*-Stamm Rev 1 für Schafe und Ziegen und zum anderen die beiden *B. abortus*-Stämme S19 und RB51 für Rinder. Es handelt sich um attenuierte Lebendimpfstoffe, welche allerdings nach der Impfung ebenfalls zu Aborten führen können und beim Menschen das Vollbild der Erkrankung auslösen. Insbesondere der Einsatz von RB51 wird in diesem Zusammenhang kritisch diskutiert. Ein geimpftes Tier lässt sich aufgrund einer anderen LPS-Struktur (rough LPS) beim RB51-Impfstamm leicht serologisch von einem mit einem Wildstamm (smooth LPS) infizierten Tier unterscheiden, was ein Vorteil in der Überwachung darstellt. Andererseits besitzt der Impfstamm eine Antibiotikaresistenz gegenüber Rifampicin, welches als Mittel der ersten Wahl in der antibiotischen Therapie der humanen Brucellose eingesetzt wird. Nur in Regionen mit einer sehr hohen Prävalenz der Brucellose in Nutztierbeständen macht die Impfung der Tiere letztlich Sinn, um die Verbreitung des Erregers einzudämmen. Impfstoffe für die Anwendung beim Menschen (beispielsweise für stark exponierte Berufsgruppen) gibt es nicht, da Totimpfstoffe oder Bakterienbestandteile keine ausreichend hohe

Immunität hervorrufen. Die Postexpositionsprophylaxe entspricht quasi der antibiotischen Therapie einer akuten Brucellose.

Für die Behandlung der Brucellose kommen verschiedene Antibiotika zum Einsatz, welche in unterschiedlicher Kombination verabreicht werden. Als First-Line-Therapie wird Rifampicin kombiniert mit Doxycyclin empfohlen. Alternativ kann auch ein Aminoglykosid (Streptomycin, Gentamicin) zusammen mit Doxycyclin verabreicht werden. Das letztgenannte Schema kommt häufiger in Endemiegebieten zum Einsatz, da die Zahl der primären Therapieversager und Rezidive geringer ausfällt als bei der Anwendung von Rifampicin. Im Gegenzug werden potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen der Aminoglykoside (Ototoxizität, Nephrotoxizität) in Kauf genommen. Cotrimoxazol (Trimethoprim und Sulfamethoxazol) wird bei Schwangeren als Monotherapie verabreicht und ersetzt bei Kindern bis zum achten Lebensjahr das Doxycyclin (CAVE: Zahnschmelzdefekte und verzögertes Knochenwachstum). Antibiogramme sind für die Therapie der humanen Brucellose nicht wegweisend. Beispielsweise sind *Brucella* spp. in der *in vitro*-Testung meist empfindlich gegenüber Ciprofloxacin; das Fluorochinolon wirkt aber nicht im sauren Milieu der intramakrophagischen *Brucella*-enthaltenden Vakuolen.

Die Dauer der Antibiotikatherapie sollte sechs Wochen nicht unterschreiten und muss bei der chronischen Brucellose mit Organmanifestationen in Abhängigkeit vom Behandlungserfolg meist deutlich verlängert werden.

Wie gut ist das Überwachungssystem für diesen Erreger?

Nach Infektionsschutzgesetz (gemäß § 7 Abs. 1 IfSG) ist der direkte oder indirekte Nachweis von *Brucella* spp. in Deutschland namentlich meldepflichtig, sofern dieser auf eine akute Infektion beim Menschen hinweist. Die Brucellose der Rinder, Hausschweine, Schafe und Ziegen ist eine anzeigepflichtige Tierseuche (gemäß § 1 der Verordnung über anzeigepflichtige Tierseuchen). Die Überwachung in den Tierbeständen ist in der Verordnung zum Schutz gegen die Brucellose der Rinder, Schweine, Schafe und Ziegen (Brucellose-Verordnung) geregelt. Sowohl vor dem Import von Nutztieren aus Drittstaaten als auch bei der innergemeinschaftlichen Verbringung innerhalb der Europäischen Union muss zuvor die Brucellosefreiheit des Bestandes garantiert werden. Ein Überwachungssystem für die Brucellose bei Wildtieren existiert nicht.

Was sind aktuelle Forschungsfragen/ -schwerpunkte?

Schwerpunkte in der aktuellen Forschung zur Brucellose sind:

1. Bewertung des zoonotischen Potenzials der neuen atypischen *Brucella* spp.
2. Entwicklung neuer, wirksamer Impfstoffe für Nutztiere (gleichermaßen sicher für Tier und Mensch)
3. Identifikation der spezifischen Virulenzfaktoren humanpathogener *Brucella* spp.

Welche Bekämpfungsstrategien gibt es?

In Endemiegebieten kann mit Hilfe von Impfprogrammen bei Rindern, Schafen und Ziegen die Ausscheidung des Erregers und damit die Durchseuchung der Nutztierbestände vermindert werden. Da die Impfung keinen absoluten Schutz darstellt und die Impfstämme selbst infektiös für Tier und Mensch sind, müssen sich effektive Überwachungs- und Kontrollmaßnahmen anschließen. Durch regelmäßige serologische Testungen (Blut oder Tankmilch) oder Verdachtsuntersuchungen bei entsprechenden klinischen Befunden (gehäufte Aborte) werden von der Brucellose betroffene Bestände identifiziert. Positiv getestete Tiere werden vom Bestand abgesondert und infizierte Tiere gekeult. Innerhalb der Europäischen Union erhält der betroffene Tierhalter eine finanzielle Entschädigung. Da diese Strategie in ärmeren Ländern nicht durchzusetzen ist, müssen dort die Verbraucher durch adäquate Maßnahmen der Lebensmittelhygiene geschützt werden. *Brucella* lässt sich zuverlässig mittels Erhitzens kontaminierter Lebensmittel abtöten und allein das Pasteurisieren von Milch verhindert schon die meisten Infektionen.

In Endemiegebieten sind außerdem Arbeitsschutz- und Hygienemaßnahmen im Umgang mit potenziell infizierten Tieren einzuhalten. Dies gilt insbesondere für Berufsgruppen, die in direktem

Kontakt mit infizierten Tieren stehen (z.B. im Rahmen der Geburtshilfe) oder tierische Produkte zu Lebensmitteln prozessieren (z.B. in Schlachtbetrieben).

Wo liegen zukünftige Herausforderungen?

Infolge der globalen Warenketten im Tier- und Lebensmittelhandel ist der Wiedereintrag von *Brucella* spp. in brucellosefreie Nutztierbestände eine der größten Herausforderungen in der weltweiten Kontrolle dieser Zoonose. Auch der Übertrag aus der Wildtierpopulation spielt aufgrund der von Verbrauchern*Innen zunehmend gewünschten artgerechteren Freilandtierhaltung in Industrienationen eine immer größere Rolle. In Endemiegebieten hingegen müssen verbesserte tierärztliche Überwachungs- und Kontrollmaßnahmen etabliert werden. Diese versagen vor allem in Konfliktregionen oder aus Ressourcenmangel. Die Verbraucheraufklärung in ärmeren und ländlichen Regionen müsste deutlich optimiert werden und sollte vor allem das gesundheitliche Risiko beim Verzehr traditioneller Rohprodukte im Fokus haben. Durch vermehrte Migrationsbewegungen und den weltweiten Tourismus werden zukünftig auch viele Brucellose-Patienten in Nicht-Endemiegebieten auftreten. In einer epidemiologischen Studie aus Deutschland konnte belegt werden, dass gerade diese Fälle nur sehr verzögert diagnostiziert und therapiert werden, was chronische und letale Verläufe wahrscheinlicher macht. Deshalb sollte der Brucellose, wie auch anderen derzeit nur wenig beachteten Zoonosen, im Ausbildungscurriculum klinisch tätiger Ärzte mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Sonstiges

World Health Organisation (WHO): <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/brucellosis>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): <https://www.cdc.gov/brucellosis/>

Robert Koch-Institut (RKI): <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/B/Brucellose/Brucellose>

Friedrich-Loeffler-Institut (FLI): <https://www.fli.de/de/institute/institut-fuer-bakterielle-infektionen-und-zoonosen-ibiz/referenzlabore/oie-und-nrl-fuer-brucellose/>

One Health European Joint Programme - Identification of emerging *Brucella* species (IDEMBRU): new threats for humans and animals: <https://onehealthjp.eu/jrp-idembru/>