

Zoonose des Monats – Juli 2021 Erregersteckbrief *Streptococcus suis*

Autoren: Désirée Vötsch¹, Muriel Dresen¹

¹ Institut für Mikrobiologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover

Weitere Erregersteckbriefe verfügbar unter:

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



Abb. 1:
Kolorierte elektronen-
mikroskopische Aufnahme von
HEp-2-Zellen, die mit
Streptococcus suis infiziert
wurden (Manfred Rohde,
Zentrale Einheit für Mikroskopie,
Helmholtz-Zentrum für
Infektionsforschung,
Braunschweig)

Beschreibung

Streptococcus suis ist ein grampositives, kugelförmiges, bekapseltes Bakterium, das typischerweise in Ketten angeordnet ist. Dieser fakultativ pathogene Erreger ist ein häufiger Kommensale im oberen Respirationstrakt von Schweinen, der aber auch schwere systemische Erkrankungen hervorrufen kann und so weltweit zu enormen wirtschaftlichen Verlusten in der Schweineindustrie führt. Zudem spielt er eine immer bedeutendere Rolle als Zoonoseerreger.

S. suis kann bei 37°C sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Bedingungen angezüchtet werden und zeigt auf Blutagar eine „vergrünende“ Hämolyse (α -Hämolyse); manche Stämme können auch eine vollständige Hämolyse verursachen.

Sowohl genetisch als auch phänotypisch ist *S. suis* eine sehr heterogene Spezies. Anhand der antigenen Eigenschaften der Polysaccharidkapsel kann man über 30 verschiedene Serotypen

unterscheiden, wobei Serotyp 2 weltweit am häufigsten mit Erkrankungen beim Schwein und beim Menschen assoziiert werden kann. *S. suis* ist mit einer Vielzahl Virulenz(-assoziiertes)-faktoren ausgestattet. Die Polysaccharidkapsel, die das Bakterium vor phagozytierenden Zellen schützt, und das sezernierte Toxin Suilysin, welches verschiedene Zelltypen durch Porenbildung schädigen kann, sind nur zwei Beispiele.

Da es sich bei *S. suis* um einen fakultativ pathogenen Erreger handelt, braucht er zur Etablierung einer Infektion einen Wegbereiter (z.B. vorangegangene Infektion mit einem anderen Erreger, Immunsuppression), der es ihm ermöglicht, die Barriere des Atemwegepithels zu überwinden, um sich dann hämatogen/lymphogen im gesamten Organismus ausbreiten zu können.

Erstmals entdeckt

Berichten zufolge wurde *S. suis* erstmals in den frühen 1950er Jahren in Europa (England, Niederlande) aus Schweinen isoliert, die an Meningitis, Septikämie oder eitriger Arthritis erkrankt waren. Einige Zeit später, im Jahr 1968, diagnostizierte man den ersten Fall beim Menschen in Dänemark und kurz darauf wurden weitere Fälle in Nordeuropa und Hong Kong bekannt. Allerdings wurde *S. suis* erst 1987 offiziell als neue Spezies anerkannt.

Wo kommt der Erreger vor?

S. suis besiedelt hauptsächlich den oberen Respirationstrakt (v.a. Tonsillen und Nasenhöhle) von Schweinen, ohne dabei zwingend eine Erkrankung auszulösen (subklinische *Carrier*). Außerdem kann *S. suis* die Schleimhaut im Genitaltrakt von Sauen besiedeln, und auch eine Kolonisation des Intestinaltraktes von Schweinen kann nicht ausgeschlossen werden. Durch den Transport von subklinisch infizierten Tieren wird der Erreger in andere (naive) Herden eingeschleppt. Innerhalb einer Herde spielt die horizontale Übertragung durch direkten Kontakt der Tiere oder über Aerosole, sowie die vertikale Übertragung von Sauen auf Ferkel während der Geburt eine Rolle.

In der Umwelt (Wasser, Fäkalien, Staub, Tierkadavern) ist *S. suis* eine gewisse Zeit lang überlebensfähig, sodass er auch in der Umgebung (z.B. auf Futtertrögen) der Tiere nachgewiesen werden konnte. Außerdem kann eine Übertragung über Vektoren (z.B. Fliegen) bislang nicht ausgeschlossen werden.

Betroffene Tierspezies, Reservoir

In erster Linie ist *S. suis* ein Erreger, der sich an das Schwein als Wirt angepasst hat. Obwohl die Prävalenz in der Schweinepopulation enorm hoch ist (diese liegt weltweit bei fast 100%!), kommt es doch vergleichsweise selten zu schweren klinischen Erkrankungen (Inzidenz < 5%). Eine Erkrankung tritt vor allem bei Absatzferkeln (5-10 Wochen alt) auf, wenn der Schutz durch maternale Antikörper nachlässt. Aber auch bei erwachsenen Tieren spielt *S. suis* eine Rolle als sekundärer Erreger einer Bronchopneumonie im Zusammenspiel mit anderen viralen/bakteriellen Erregern (z.B. Schweineinfluenza-Virus, Porzines Reproduktives und Respiratorisches Syndrom Virus, *Bordetella bronchiseptica*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*).

Klinisch inapparente Tiere (*Carrier*) fungieren als Erregerreservoir und stellen eine wichtige Infektionsquelle für andere Schweine und den Menschen dar.

Berichten zufolge wurde *S. suis* auch in Wildschweinen und anderen Spezies (z.B. Kaninchen, Lämmer, Hunde) diagnostiziert. Deshalb sollte man auch andere Tierarten als potentielle Ansteckungsquelle in Betracht ziehen.

Wie kann sich der Mensch infizieren? Gibt es Risikogruppen?

Der Mensch kann sich entweder über den Verzehr von kontaminierten und nicht durcherhitzten Schweineprodukten oder über Verletzungen der Haut bei direktem Kontakt zu infizierten Schweinen oder kontaminierten Schweineprodukten mit *S. suis* infizieren.

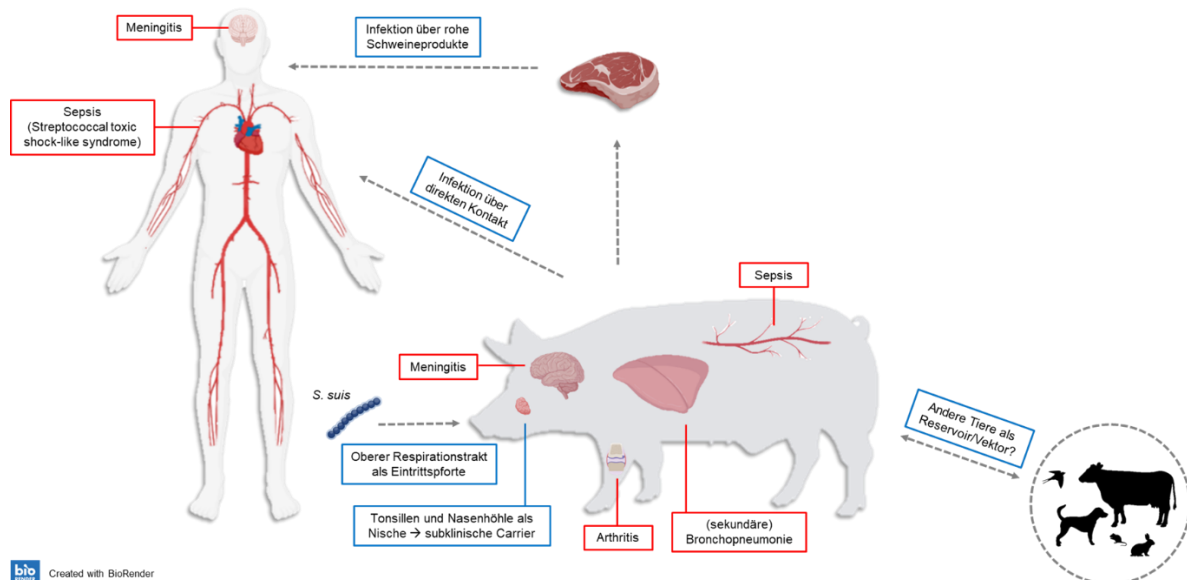
Zur Risikogruppe zählen demzufolge Personen, die einen engen Kontakt zu Schweinen oder Schweineprodukten haben (z.B. Landwirte, Tierärzte, Viehtransporteure, Schlachthofpersonal, Metzger). Allerdings treten im westlichen Raum nur sporadisch Fälle humaner Infektionen mit *S. suis*

auf. Im Gegensatz dazu sind Menschen im asiatischen Raum besonders gefährdet, sich mit diesem Erreger zu infizieren. Dies ist zum einen mit der dortigen Essenskultur zu erklären, da in einigen Ländern rohes Schweinefleisch und auch Schweineblut verzehrt wird. Des Weiteren spielen der Verkauf von rohem Schweinefleisch auf Straßenmärkten und die traditionelle Haltung und Schlachtung von Schweinen „im Hinterhof“ eine wichtige Rolle, die einen sehr engen Kontakt zu den Tieren und rohem Schweinefleisch mit sich bringt. So hat ebendiese Form der Schweineproduktion 1998 und 2005 zu einem Ausbruch von humanen *S. suis*-Infektionen in der Sichuan-Provinz in China geführt, der parallel zu einem Ausbruch in der Schweinepopulation verlief und bei dem zahlreichen Menschen starben.

Was für Krankheitssymptome zeigen infizierte Tiere und Menschen?

Wenn *S. suis* die Epithelbarriere im Respirationstrakt überwindet und sich systemisch ausbreitet, dann zeigt sich dies bei den Ferkeln zunächst durch Fieber, begleitet von einer Bakteriämie oder Septikämie, die unbehandelt bis zu drei Wochen andauern kann. In dieser Phase kommt es zu wechselndem Fieber, Anorexie, Depression und Lahmheit; in perakuten Fällen können die Tiere auch plötzlich versterben. Einige Tiere zeigen zentralnervöse Symptome (fehlende Koordination, fehlendes Stehvermögen, Paddeln, Opisthotonus, Krampfen, Nystagmus) aufgrund einer Meningitis. Weitere klinische Manifestationen umfassen Arthritis, Endokarditis, Rhinitis, Pneumonie oder Polyserositis.

Beim Menschen ist die häufigste klinische Manifestation einer *S. suis*-Infektion die Meningitis, welche durch Kopfschmerzen, Fieber, zentralnervöse Symptome und später auch durch Verlust des Hörvermögens gekennzeichnet ist. Außerdem zeigen einige Patienten Symptome einer Sepsis, wie z.B. Petechien, Ekchymosen oder Purpura. Selten kommen auch Endokarditis, Arthritis und Endophthalmitis vor. Bei den Ausbrüchen in China, die mit einer ungewöhnlich hohen Morbidität und Mortalität einhergingen, handelte es sich in vielen Fällen um eine Sepsis und das daraus resultierende *Toxic shock-like syndrome*, welches zu einem Multiorganversagen führt.




 Created with BioRender

Abb. 2: *S. suis* Infektion bei Mensch und Schwein, angepasst aus Segura et al., 2017, Trends in Microbiology

Gibt es Medikamente oder einen Impfstoff?

Humane *S. suis* Infektionen werden mit Antibiotika wie Penicillin oder Ceftriaxon behandelt. Auch eine Kombination mehrerer Präparate ist möglich. Zusätzlich kann eine Therapie mit Dexamethason das Risiko eines Hörverlustes durch die Infektion senken. Bei Patienten mit septischem Schocksyndrom sind weitere intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich.

Die Behandlung beim Schwein erfolgt ebenso durch Antibiotika. Zu den am häufigsten verwendeten Mitteln zählen die β -Lactame wie Penicillin, Ceftiofur oder Amoxicillin, aber auch andere Antibiotika wie Aminoglykoside oder Amphenicole werden eingesetzt. Trotz der weltweiten Nutzung von β -Laktam-Antibiotika sind viele der klinisch relevanten Stämme weiterhin sensibel gegenüber dieser Antibiotika-Gruppe; resistente Stämme in dieser Kategorie finden sich vor allem unter den Kommensalen. Insgesamt wurden diverse Resistenzen von *S. suis* Isolaten in den letzten Jahren beschrieben. Diese umfassen Resistenzen gegen Penicillin, Tetracycline, Erythromycin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Florfenicol.

Trotz intensiver Forschung ist bislang kein kommerzieller Impfstoff gegen *S. suis* zugelassen. Die hohe genomische, phänotypische und geographische Diversität dieses Erregers machen die Entwicklung einer universalen kreuzprotektiven Vakzine zu einer besonderen Herausforderung. Nichtsdestotrotz ist die genomische Variabilität unter klinischen Isolaten geringer als bei nicht-klinischen Stämmen, so dass das Ziel eines universellen Impfstoffes erreichbar scheint. Im Feld werden heute vor allem autogene Vakzine eingesetzt. Für ihre Entwicklung wird *S. suis* aus dem betroffenen Betrieb isoliert, in einem lizenzierten Labor inaktiviert und zu einem Impfstoff verarbeitet. Autogene Vakzine sind somit betriebs- und stammspezifisch. Ihre Effektivität beruht auf der Menge genutzter Bakterien, der Inaktivierungsmethode sowie den verwendeten Adjuvantien. Die Protokolle variieren von Labor zu Labor. In der Literatur finden sich keine einheitlichen Angaben zur Wirksamkeit autogener Vakzine, weshalb weitere Studien in diesem Bereich dringend nötig sind.

Wie gut ist das Überwachungssystem für diesen Erreger?

Die Erkrankung mit *S. suis* ist nicht meldepflichtig. Somit gibt es kein staatliches Überwachungssystem für diese Erkrankung in Deutschland. Es existieren mehrere molekulare Überwachungswerkzeuge, die auf der Sequenzierung entsprechender Isolate beruhen. Als Goldstandard für die Ermittlung der Populationsstruktur von *S. suis* wird die Multi-Locus-Sequenztypisierung (MLST) angesehen. Diese Methode untersucht die genetische Variation innerhalb sogenannter Haushalts-Gene und trifft somit eine Aussage über die genomische Diversität des Erregers. Die Ganzgenomsequenzierung hingegen wird dafür genutzt, Isolate anhand ihrer Virulenz in verschiedene Gruppen einzuordnen.

In den letzten Jahren wurden viele Studien aus verschiedenen Ländern (u. a. Deutschland, Schweiz, Vereinigtes Königreich, China, Nordamerika) publiziert, welche Aufschluss über die weltweite Prävalenz und Populationsstruktur von *S. suis* in Schweinebeständen sowie teilweise auch im Wildschwein geben.

Was sind aktuelle Forschungsfragen/ -schwerpunkte?

Obwohl *S. suis* weltweit als einer der bedeutendsten Erreger in der Schweinehaltung gilt, ist das Wissen über die Epidemiologie und Pathogenität dieses Erregers noch immer limitiert. Aktuelle Forschungsfragen konzentrieren sich deshalb auf das Erlangen eines besseren Verständnisses über die Interaktionen zwischen Wirt, Pathogen und Umwelt. Genomweite Assoziationsstudien geben Aufschluss über die globale genomische Vielfalt sowie die Evolution pathogener Stämme. Außerdem werden Gene identifiziert, die an der Virulenz und Kolonisierung beteiligt sind oder eine hohe Konservierung innerhalb klinischer Isolate aufweisen. Diese dienen dann als Ausgangspunkt für die Entwicklung eines universellen Impfstoffs. Die Impfstoffentwicklung stellt somit einen weiteren Schwerpunkt in der *S. suis*-Forschung dar. Ein universeller Impfstoff muss ein Antigen enthalten, das auf Proteinebene hochkonserviert in allen Stämmen ist. Allerdings zeigt nur die Hälfte der Proteine in den gewöhnlich vorkommenden *S. suis*-Isolaten eine Proteinidentität von mindestens 80%. Die Übereinstimmung unter invasiven Stämmen liegt etwas höher.

Des Weiteren wird die Rolle der Mikrobiota bei der Entwicklung einer Infektion mit *S. suis* untersucht. Das Ziel ist es, geeignete Kommensalen zu finden, die für die Aufrechterhaltung einer gesunden Flora wichtig sind und Erreger vielleicht sogar verdrängen können (*competitive exclusion*).

Da *S. suis* oft als sekundärer Krankheitserreger in Erscheinung tritt, spielen Co-Infektionen eine bedeutende Rolle. Es werden sowohl Co-Infektionen mit Viren als auch mit anderen Bakterien in verschiedenen *in vivo*- und *in vitro*-Ansätzen analysiert.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die Entwicklung neuer diagnostischer Methoden zur Unterscheidung krankmachender (virulenter) von avirulenten Stämmen.

Welche Bekämpfungsstrategien gibt es?

S. suis ist ein früher Kolonisierer der nasalen Schleimhaut. Die Ferkel werden bereits während oder kurz nach der Geburt besiedelt. Da es sich bei diesem Erreger um einen Kommensalen im porzinen Atemtrakt handelt, sollte die optimale Bekämpfungsstrategie virulente Stämme eliminieren, ohne das Gleichgewicht der mukosalen Mikrobiota zu beeinträchtigen. Trotzdem basiert die Bekämpfung von *S. suis* noch oft auf einem alarmierend hohen Einsatz von Antibiotika, welches nicht nur ein erhöhtes Risiko der Resistenzentwicklung, sondern auch negative Effekte auf die natürliche Mikrobiota und das Immunsystem der Tiere mit sich bringt. Um den (inzwischen u. a. in Deutschland nicht mehr zulässigen!) prophylaktischen und metaphylaktischen Einsatz von Antibiotika zu reduzieren, sollten sich Präventionsmaßnahmen vor allem auf das Management prädisponierender Faktoren fokussieren. Zu den prädisponierenden Faktoren gehören ein schlechtes Stallklima (mangelnde Belüftung, Überbelegung, Temperaturschwankungen), ein schlechtes Hygienemanagement (kein Rein-Raus-Verfahren, mangelnde Desinfektionsmaßnahmen), Stress der Tiere sowie die Infektion mit anderen primären Atemwegserregern als Wegbereiter. Zusätzlich spielen autogene Impfungen in der Bekämpfung von *S. suis* Infektionen eine bedeutende Rolle.

Für die Bekämpfung von humanen *S. suis* Infektionen sind insbesondere eine gute Schlachthygiene, ausreichende Schutzkleidung (z.B. Handschuhe) bei der Fleischuntersuchung oder dem Umgang mit infizierten Tieren und der Verzehr von ausschließlich durchgegartem Schweinefleisch von Bedeutung. Um die Situation in Asien zu verbessern, ist eine ausreichende Aufklärung der Bevölkerung über die Risiken und Infektionswege der Erkrankung sowie eine Verbesserung der dortigen Haltungsbedingungen notwendig.

Wo liegen zukünftige Herausforderungen?

Aufgrund des massiven Einsatzes von Antibiotika zur Bekämpfung von *S. suis* werden andere multiresistente Erreger gefördert. Deswegen ist bereits jetzt eine konsequente Reduzierung des Antibiotikaeinsatzes notwendig. Die effizientesten Mittel gegen *S. suis* werden in die Kategorien 1 und 2 der WHO Antibiotika-Klassifizierung eingestuft. Kategorie 2 umfasst Arzneimittel mit höchster Priorität und kritischer Bedeutung für die Humanmedizin, weswegen ihr Einsatz in der Schweineindustrie stark reduziert werden sollte. Außerdem wird *S. suis* als Reservoir für Antibiotikaresistenzen angesehen und birgt ein hohes Risiko, diese Gene auf andere Pathogene zu übertragen. Darüber hinaus kann der horizontale Gentransfer auch den Erwerb neuer Virulenzfaktoren fördern.

Zudem stellt die Entwicklung einer universalen Vakzine gegen *S. suis* eine der zentralen Herausforderungen in den nächsten Jahren dar. Bisher sind autogene Vakzine die einzige Möglichkeit zur Immunisierung der Tiere. In Europa treten ab 2022 neue Richtlinien in Kraft, die die Herstellung dieser Impfstoffe verbessern und standardisieren sollen. Die Einführung ähnlicher Richtlinien ist weltweit anzustreben.

Des Weiteren erleichtert der globale Schweinehandel den Austausch von genetischem Material durch Rekombination oder mobile genomische Elemente zwischen verschiedenen *S. suis* Stämmen. Dies kann zu selektiven Vorteilen oder Nischenadaptation führen. Hierbei ist es besonders wichtig, zu beobachten, ob sich *S. suis* besser an den Menschen adaptiert und damit vielleicht sogar in Zukunft von Mensch zu Mensch übertragen werden kann.

Für ein tieferes Verständnis der epidemiologischen Entwicklung dieses Erregers, ist außerdem eine Verbesserung des weltweiten Überwachungsprogrammes von mit *S. suis* verbundenen Krankheiten sowohl im Schwein als auch im Menschen notwendig.

Weitere Informationen

<https://www.schweinegesundheitsdienste.de/services/files/Streptokokken-Hygienemanager.pdf>

https://www.3drei3.de/artikel/streptococcus-suis-die-suche-nach-einer-losung_2568/

https://www.who.int/foodsafety/areas_work/zoonose/strepsuis/en/

<https://www.pigss-horizon2020.eu/>

<https://www.mdpi.com/2076-0817/9/5/374>

<https://www.msdrvmanual.com/generalized-conditions/streptococcal-infections-in-pigs/streptococcus-suis-infection-in-pigs>