

## Zoonose des Monats – Februar 2023

Erregersteckbrief *Yersinia pestis*Autoren: Peter Braun<sup>1</sup>, Enrico Mantel<sup>1</sup> und Gregor Grass<sup>1</sup><sup>1</sup> Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München

Weitere Erregersteckbriefe verfügbar unter:

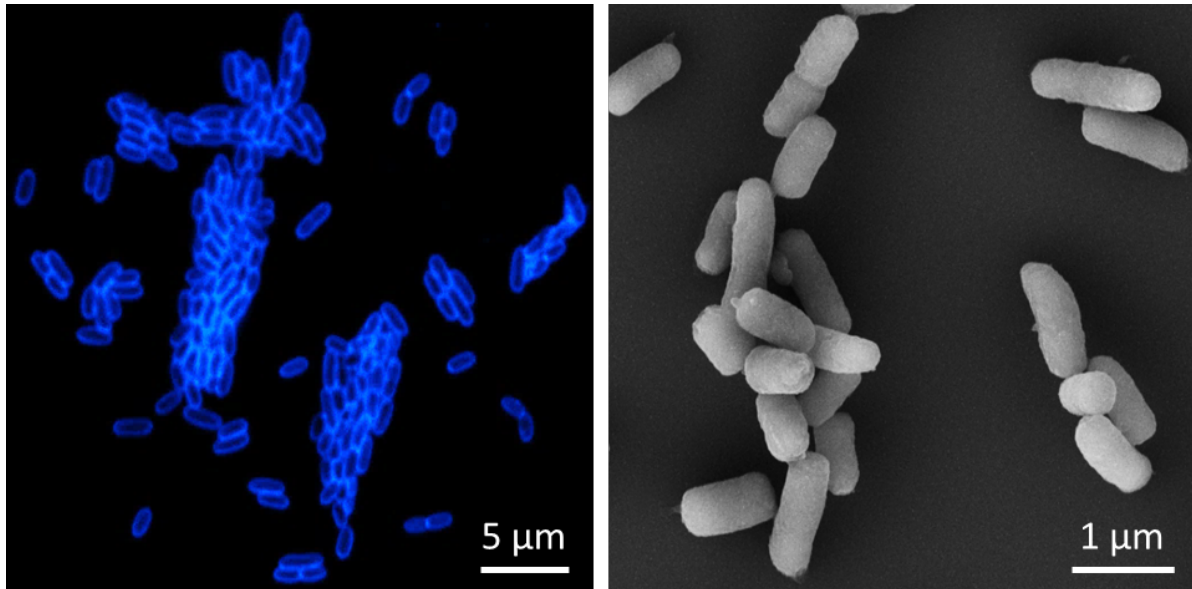
<https://www.zoonosen.net/zoonosenforschung/zoonose-des-monats>

Abbildung: Links – Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme von *Y. pestis* Zellen, die mit einem Bakteriophagen-Rezeptorbindeprotein-Reporter (als Fusion mit dem fluoreszierenden Protein mTagBFP2) gefärbt wurden, das hochspezifisch nur an *Y. pestis* bindet. Rechts – Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von *Y. pestis* Zellen. Copyright: Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr

**Beschreibung**

Die Gattung *Yersinia* (*Y.*) mit ihrem berühmtesten Vertreter *Yersinia pestis*, dem Erreger der **Pest**, gehört taxonomisch zur Ordnung Enterobacteriales. Die nächsten Verwandten von *Y. pestis* sind *Yersinia pseudotuberculosis* und *Yersinia enterocolitica*, die beim Menschen fieberhafte Magen-Darm-Erkrankungen (Yersiniosen) auslösen.

*Y. pestis* ist ein fakultativ anaerobes Stäbchenbakterium ohne Geißeln. Die Bakterienzellen sind 0,5 – 0,8 µm breit und 1 – 1,3 µm lang. Auf festen Kulturmedien wächst der Erreger langsam und bildet nach 24 Stunden winzige, nach 48 Stunden 1-2 mm große, grauweiße Kolonien. Die optimale Wachstumstemperatur liegt bei 28°C. Für die Entwicklung des spezifischen F1-Antigens, auf dessen Nachweis viele immunchromatographische Schnelltests basieren, ist jedoch eine Inkubation oberhalb von 33°C erforderlich.

Der Erreger hat sich phylogenetisch wahrscheinlich erst vor etwa 2000 bis 6000 Jahren aus *Y. pseudotuberculosis* durch Genomreduktion und Akquirierung zweier Virulenzplasmide (pMT1 und pPla) in Anpassung auf ihre Wirte zu einem obligaten Pathogen entwickelt. Dabei war der Verlust von Insektentoxinen zusammen mit der gesteigerten Fähigkeit, Biofilme in Flöhen zu bilden, ein wichtiger Schritt in der Evolution von *Y. pestis*. Dies ermöglichte den von Vektoren abhängigen Lebensstil in Flöhen und damit die Übertragung durch Stiche infizierter Insekten. Das Plasmid **pMT1** mit 100 – 110 kb kodiert für das kapsuläre F1-Glykoprotein-Antigen und das „*Yersinia murine toxin*“ (Ymt), die das Überleben von *Y. pestis* im Flohdarm ermöglichen. Die Kapsel von *Y. pestis* ist eine Virulenz-assoziierte Oberflächenstruktur, welche durch das Strukturgen *caf1* kodiert wird. Dieses kapsuläre F1-Glykoprotein-Antigen schützt vor der phagozytischen Aktivität in Säugetieren und verhindert die Aufnahme des Erregers durch Makrophagen und Epithelzellen. Das mit ca. 9,5 kb kleinste Virulenzplasmid **pPla** kodiert für den Plasminogen-Aktivator (Pla), der als wichtiger Virulenzfaktor für die periphere Verbreitung im Wirt gilt, sowie für das Toxin Pesticin, das durch Hydrolyse der Peptidoglykanwand andere Bakterien der gleichen ökologischen Nische abtöten kann. Das Virulenzplasmid **pCD1** ist 70 – 75 kb groß und den drei humanpathogenen *Yersinia*-Spezies gemein. Es kodiert für ein Typ-III-Sekretionssystem (T3SS) und den Virulenzfaktor „*Yersinia Outer Proteins*“ (YOPs) und weitere Proteine, die zusammen die Immunreaktion des Wirtes unterdrücken, sowie Gene für die Synthese des Siderophors „*Yersiniabactin*“.

#### Erstmals entdeckt

Die Pest ist eine kulturhistorisch bedeutsame und seit Jahrhunderten bekannte Erkrankung, deren Ätiologie lange im Dunkeln lag. Erste Infektionsschutzkonzepte („Quarantäne“, „Schnabelmaske“) sind mit ihr verbunden. *Yersinia pestis* ist für drei historisch belegte Pest-Pandemien verantwortlich, die schätzungsweise insgesamt über 200 Millionen Todesopfer zur Folge hatten: die „Justianische Pest“ von 541 – 750/767 n. Chr., der „Schwarze Tod“ von 1346 bis in das frühe 19. Jahrhundert, sowie eine noch andauernde Pest-Pandemie von der Mitte des 19. Jahrhunderts bis heute.

Erst mit dem zunehmenden Verständnis zur Ursache verschiedener Infektionskrankheiten und der Entwicklung der Bakteriologie als wissenschaftliche Disziplin ab Mitte/Ende des 19. Jahrhunderts waren die Grundlagen zur Entdeckung gegeben. Der Pesterreger wurde 1894 von dem schweizerisch-französischen Arzt und Bakteriologen Alexandre Yersin, einem Mitarbeiter Louis Pasteurs, in einem dramatischen wissenschaftlichen Wettrennen mit seinem japanischen Konkurrenten und Koch-Schüler Kitasato Shibasaburo isoliert und zunächst als *Pasteurella pestis* beschrieben. Erst 1970 erhielt das Bakterium seinen heutigen Namen, der den Beitrag Yersins würdigt.

#### Wo kommt der Erreger vor?

Obwohl die Pest, die mit ihren Seuchenzügen weite Teile der Welt eroberte, seit Ende des 2. Weltkriegs in Mittel- und Westeuropa als ausgerottet gilt, existieren weiterhin natürliche Pestherde in mehreren Ländern Afrikas, Asiens und Amerikas. Aktuelle Schwerpunktgebiete befinden sich in (Ost)-Afrika, besonders in Madagaskar und der Demokratische Republik Kongo. Weiterhin sind auch Länder in Asien (Mongolei, Vietnam, Myanmar und Indien) sowie auf dem amerikanischen Kontinent (Peru und der Westen der USA) regelmäßig von Pestausbrüchen betroffen. Durch die weltweit jährlich etwa 2000 Fälle besteht aufgrund der hohen Mobilität der Weltbevölkerung prinzipiell das Risiko einer Verbreitung des Erregers auch in nicht-endemische Gebiete.

<p><b>Betroffene Tierspezies, Reservoir</b></p> <p>Der Erreger ist bei der Wahl seiner Reservoirwirte nicht allzu wählerisch: Zahlreiche Säugetierarten und mehr als 30 Flohspezies können infiziert werden. Zur Aufrechterhaltung der Infektionszyklen in den Endemiegebieten kommt aber den Nagetieren und deren Flöhen die größte Bedeutung zu, während der Mensch nur ein zufälliger (akzidenteller) Wirt ist.</p>
<p><b>Wie kann sich der Mensch infizieren? Gibt es Risikogruppen?</b></p> <p>Pest-Infektionen können durch den Stich eines infizierten Flohs, den direkten Umgang mit infiziertem Tiergewebe, die Aufnahme von infektiösem Material oder durch Tröpfcheninfektion verursacht werden. Der Pest-Erreger ist hoch infektiös, lediglich 1 – 10 Bakterien reichen aus, um bei Nagetieren und Primaten eine Infektion auszulösen.</p> <p><i>Y. pestis</i> kann auch vorsätzlich ausgebracht werden und wird im Kontext bioterroristisch relevanter Erreger zu den Bakterien mit höchstem Gefährdungspotenzial gezählt, da er von Mensch zu Mensch übertragen werden und die Erkrankung mit einer hohen Sterblichkeit verbunden sein kann.</p>
<p><b>Was für Krankheitssymptome zeigen infizierte Tiere und Menschen?</b></p> <p>Die Symptomatik der Pest kann nach einer Inkubationszeit von 1 – 7 Tagen anfangs unspezifisch sein und denen anderer Krankheiten ähneln, wodurch sich die Diagnose verzögern kann. Im weiteren Verlauf entwickeln sich die charakteristischen Krankheitsbilder.</p> <p>Infektionen durch Flohstiche führen typischerweise zur sogenannten <b>Beulenpest</b>. Bei dieser häufigsten Krankheitsform wandert der Pest-Erreger über das Lymphgefäßsystem zum nächstgelegenen Lymphknoten und besiedelt diesen. Durch eine rasche lokale Vermehrung der Bakterien entwickelt sich eine Lymphadenitis. Die druckschmerzhaften Schwellungen der Lymphknoten werden auch als Bubo bezeichnet. Sie enthalten ein infektiöses, eitriges Sekret und können gelegentlich aufplatzen. Eine unbehandelte Beulenpest weist eine Letalität bis zu 60 % auf, die jedoch durch Antibiotika-Behandlung deutlich verringert werden kann. Bleibt die Beulenpest unbehandelt, kann sich der Erreger innerhalb weniger Tage im Körper weiter ausbreiten und erreicht so Milz, Leber und andere Organe. Bei dieser als <b>Pestsepsis</b> bezeichneten Komplikation liegt die Letalität deutlich höher. Durch die Ausbreitung kann der Pest-Erreger auch die Lunge erreichen und so eine sekundäre Lungenpest verursachen. Erfolgt die Infektion der Lunge beispielsweise im Rahmen von Ausbrüchen direkt aerogen über Tröpfchen, führt dies zur deutlich fulminanter verlaufenden primären <b>Lungenpest</b>. Neben Fieber, schwerem Krankheitsgefühl und Kopfschmerzen steht dann die Lungensymptomatik mit Luftnot, Brustschmerzen und teils blutigem Husten im Vordergrund. Ohne frühzeitige antibiotische Behandlung führt diese Form immer zum Tod.</p> <p>Bei Tieren zeigen sich je nach Übertragungsweg und Ausbreitung im Organismus grundsätzlich ähnliche Symptome wie Fieber, Appetitlosigkeit, Lethargie oder Lymphknoten-schwellung. Insbesondere bei Nagetieren können auch nur leichte Verläufe auftreten.</p>
<p><b>Gibt es Medikamente oder einen Impfstoff?</b></p> <p>Die Behandlung einer Pest erfolgt zum einen mittels einer spezifischen antibiotischen Behandlung und zum anderen durch eine nicht-spezifische unterstützende Therapie. Die Behandlung der Infektion sollte insbesondere bei der Lungenpest möglichst innerhalb der ersten Stunden nach Symptombeginn beginnen, um den Therapieerfolg zu ermöglichen und die Überlebenschancen der Patienten zu verbessern. Als Antibiotika werden in erster Linie Aminoglykoside und Fluorchinolone eingesetzt. Bei bestimmten Konstellationen wie der selten auftretenden Pestmeningitis können auch alternative Substanzen wie Chloramphenicol in Betracht kommen.</p> <p>Die empfohlene Dauer einer möglichen Postexpositionsprophylaxe (PEP) für Kontaktpersonen beträgt sieben Tage. Zur Vermeidung von Sekundärfällen müssen Patienten bereits bei begründetem Verdacht einer Lungenpest konsequent isoliert werden.</p> <p>Bis jetzt existiert in der westlichen Welt kein zugelassener Impfstoff, der eine Langzeitimmunität gegen die Infektionskrankheit gewährleistet. Aus einer abgeschwächten (attenuierten)</p>

Deletionsmutante (*pgm/hms*-negativ) des Wildtyps wurde in der damaligen Sowjetunion (UdSSR) der abgeschwächte Pest-Lebendimpfstoff EV76 weiterentwickelt. Obwohl dieser *Y. pestis* EV76 in einigen Ländern der ehemaligen UdSSR immer noch verwendet wird, findet der Impfstoff in der westlichen Welt aufgrund seiner starken Nebenwirkungen (Reaktogenität) keinen Einsatz. Dennoch haben in den vergangenen 80 Jahren Millionen von Menschen den Lebendimpfstoff erhalten. In den letzten Jahren hat sich durch wiederkehrende Pestausbrüche, insbesondere durch die große Pestepidemie 2017 auf Madagaskar mit einem hohen Anteil von Lungenpestfällen und mehr als 200 Toten, und Befürchtungen einer vorsätzlichen Ausbringung des Erregers das Interesse an der Impfstoffentwicklung von staatlichen und privaten Forschungseinrichtungen verstärkt. Im Jahr 2018 führte die WHO 17 Impfstoff-Kandidaten in verschiedenen Entwicklungsstadien auf, so dass die Verfügbarkeit eines modernen und sicheren Impfstoffs in den nächsten Jahren wahrscheinlich ist.

#### Wie gut ist das Überwachungssystem für diesen Erreger?

Nach Infektionsschutzgesetz §6 und §7 ist sowohl die Erkrankung als auch der Labornachweis des Erregers ein meldepflichtiger Tatbestand, der umgehende Maßnahmen der Gesundheitsbehörden nach sich zieht. Allerdings sind in Deutschland in den letzten Jahrzehnten keine Pestfälle aufgetreten. Endemisch Länder haben teils besondere Überwachungs- und Bekämpfungsstrategien implementiert, wie beispielsweise die „National Strategy for the Prevention and Control of Plague“ in Madagaskar. Die Labordiagnostik ist allerdings in einigen von der Pest betroffenen Ländern problematisch, insbesondere in abgelegenen Gebieten des Globalen Südens, in denen Logistik, Infrastruktur, Meldesysteme, Hygiene- und Medizinstandards unzureichend sowie personelle und finanzielle Ressourcen begrenzt sind. Ein schneller und zuverlässiger Nachweis von *Y. pestis* ist jedoch zwingend erforderlich, da die Vermeidung eines womöglich tödlichen Krankheitsverlaufs nur durch eine frühzeitige Antibiotika-Therapie erreicht werden kann.

Der Goldstandard für die Diagnose einer *Y. pestis*-Infektion und Voraussetzung für eine phänotypische Empfindlichkeitsprüfung ist die Kultur nach Isolierung des Erregers aus verschiedenen klinischen Materialien. Neben Blutkulturen sind dabei insbesondere tiefe respiratorische Materialien (bei v.a. Lungenpest) und Abzesspunktat (bei v.a. Bubonepest) geeignet. Zur Identifizierung sind verschiedene biochemische, massenspektrometrische, immunologische oder molekularbiologische Nachweisverfahren etabliert. Als Zielgene haben sich das Plasminogen-Aktivator-Gen (*pla*) und das Gen des F1-Antigens (*caf1*) in verschiedenen PCR-Formaten bewährt. Beide Tests können als Multiplex-PCR, ggf. auch in Kombination mit weiteren Markern (*inv*, *yopM* oder *pst*), durchgeführt werden.

Als neue Methode kann *Y. pestis* mit Hilfe von Rezeptorbindeproteinen (RBPs) aus Bakteriophagen nachgewiesen werden. Hier werden die RBPs von hochspezifischen diagnostischen Bakteriophagen biotechnologisch als Fusion mit einem Reporterprotein (z.B. einem Fluoreszenzprotein) produziert und so als molekulare Sonden für den schnellen Erregernachweis, z.B. mittel Fluoreszenzmikroskopie, eingesetzt. Serologische Verfahren zum Nachweis von spezifischen Antikörpern spielen in der Akutdiagnostik keine Rolle, können aber im Rahmen sero-epidemiologischer Untersuchungen (darunter auch in Reservoirtieren) eingesetzt werden.

#### Was sind aktuelle Forschungsfragen/ -schwerpunkte?

Neben der Erforschung der Pathogenitätsmechanismen von Pest sowie deren Epidemiologie, hat *Y. pestis* in den letzten Jahren vor allem im Bereich der Paläogenetik für Aufsehen gesorgt. Hier wurden teils jahrtausendealte Pestopfer genetisch untersucht und so die Genome der Krankheitserreger rekonstruiert, die nun genauere Rückschlüsse über die Evolution von *Y. pestis* und dessen Einfluss auf die Menschheitsgeschichte liefern. Ein weiteres Forschungsfeld stellen Bakteriophagen dar, die *Y. pestis* infizieren. Basierend auf diesen hochspezifischen Viren werden alternative Therapiemöglichkeiten (Phagentherapie) und Diagnostika (Reporterphagen- und Phagen Rezeptorbindeprotein-basierte Detektionsverfahren) entwickelt.

**Welche Bekämpfungsstrategien gibt es?**

Überwachung, Aufklärung und Umweltmanagement sind derzeit die grundlegenden Bekämpfungsstrategien der Vermeidung von Pest-Infektionen und der Bekämpfung der Verbreitung des Pest-Erregers. In Endemiegebieten können so mit Hilfe von Ausbruchsüberwachung neu auftretende Infektionen rasch identifiziert werden, um sofortige Gegenmaßnahmen einzuleiten. Grundlegend ist – neben der Aufklärung über die Krankheit – eine Vektorkontrolle mit Bekämpfung der Nagetierpopulation sinnvoll, besonders in urbanen Endemiegebieten.

**Wo liegen zukünftige Herausforderungen?**

Eine allgemeine Herausforderung stellt sicherlich die starke Bevölkerungszunahme in Endemiegebieten mit Eingriffen in etablierte Ökosysteme, zunehmender Urbanisierung und die damit einhergehende starke Vermehrung der Nagetierpopulationen (und deren Flöhe) dar. Denkbar ist auch jederzeit ein Import von *Y. pestis* im Zuge von Migration (aufgrund der schnellen Progressivität der Erkrankung wohl per Flugzeug) in nicht endemische Gebiete. Problematisch bleibt das bisher nur gelegentliche Auftreten von Antibiotika-resistenten *Y. pestis*-Stämmen. Hier kann eine Zunahme der Inzidenz erwartet werden, auch aufgrund der phylogenetischen Nähe zu relevanten multiresistenten Erregern der Enterobakterien. Wie auch für andere multiresistente Erreger könnte für diesen Fall die Entwicklung alternativer Therapieoptionen, z.B. basierend auf Bakteriophagen, Abhilfe schaffen.

**Weiterführende Informationen**

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/plague>

<https://www.cdc.gov/plague/>

[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Pest.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Pest.html)