



Epidemiologisches Bulletin

18. Mai 2017 / Nr. 20

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Zoonotische Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* in deutschen Nutztierbeständen

Die Rindertuberkulose (*bovine tuberculosis*, bTB) gehört zu den bedeutsamsten und wirtschaftlich relevantesten Tierseuchen weltweit und wird in Europa durch *Mycobacterium (M.) bovis* und *M. caprae* verursacht. Beide Mykobakterien-Spezies gelten als Zoonoseerreger und gehören mit *M. tuberculosis* zum *M.-tuberculosis*-Komplex (MTC). Rinder gelten außer für die klassischen Erreger der bTB als grundsätzlich empfänglich für *M. microti* und *M. tuberculosis*. Allerdings werden diese Erreger ausgesprochen selten bei Rindern nachgewiesen und stehen im Zusammenhang mit einer sehr hohen Schadnagerdichte¹ bzw. treten assoziiert mit humaner Tuberkulose (TB) auf.²⁻⁵ Weltweit ist das Vorkommen *M.-tuberculosis*-assoziiierter TB-Fälle beim Rind meist auf TB-Hochprävalenz-Länder beschränkt (Äthiopien^{6,7}, Indien⁸, China⁹), in welchen häufig humane TB auftritt⁶. Zumeist dominieren aber auch in solchen Ländern die klassischen Erreger der bTB, sodass nur selten mehr als ein Prozent *M.-tuberculosis*-Infektionen bei Rindern registriert werden (zitiert in¹⁰). Die Übertragung von *M. tuberculosis* auf Rinder erfüllt die Kriterien einer klassischen Anthropozoonose und ist sowohl über eine Inhalation infektiöser Aerosole von Menschen als auch über die orale Aufnahme von mit erregerrhaltigem menschlichem Sputum oder mit humanen Exkrementen kontaminiertem Futter oder Wasser möglich.¹¹ Inwieweit eine Infektion von Rindern auch über eine Anreicherung von *M. tuberculosis* in anderen empfänglichen Tierarten, wie andere landwirtschaftliche Nutztiere, vornehmlich Schweine, aber auch Katzen und Hunde, stattfinden kann, ist gegenwärtig nicht gesichert.

Die erfolgreiche Bekämpfung der bTB in Deutschland setzte etwa in der Mitte des letzten Jahrhunderts ein. Ausgangspunkt war eine in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts auf bis zu 59 % angewachsene Herdenprävalenz.¹² Die zunächst freiwilligen, ab den 1960er Jahren verpflichtenden Bekämpfungsprogramme orientierten sich an der regelmäßigen Tuberkulin-Testung (intrakutane Tuberkulinprobe als Monotest [Applikation von Rindertuberkulin] oder Simultantest [Applikation von Rinder- und Geflügeltuberkulin zeitgleich, aber jeweils an einer eigenen Lokalisation], sog. Tuberkulinhauttest) aller über sechs Wochen alten Rinder und der Merzung der Reagenten. Die in beiden Teilen Deutschlands in den 1950er Jahren begonnene Eradikation mündete in einer Erregerfreiheit in nicht weniger als 99,9 % der inländischen Rinderherden. Daraufhin wurde Deutschland 1997¹³ der „anerkannt bTB-freie Status“ (*officially tuberculosis-free*; OTF) zuerkannt. Weil die bTB in Deutschland nicht vollständig getilgt werden konnte, wurden seit der OTF-Zuerkennung wiederholt einzelne Ausbrüche registriert. Die jährlichen Fallzahlen gemäß Tierseucheninformationssystem lagen zunächst im niedrigen einstelligen Bereich, nahmen jedoch ab 2007 zu und erreichten mit 46 Ausbrüchen im Jahr 2013 ihren vorläufigen Höchststand (<http://tsis.fli.bund.de/Reports/YearOverview.aspx>). Dies lag zum einen an einer aufgetretenen Häufung von *M.-caprae*-Infektionen bei Rindern in Süddeutschland, welche als Folge alpiner Weidepraktiken betrachtet wird und bei denen Rothirsche als Quelle der Infektion angesehen werden.^{14,15}

Diese Woche 20/2017

Zoonotische Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* in deutschen Nutztierbeständen

Zoonotische Tuberkulose – ein historisches und aktuelles Thema am Robert Koch-Institut

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
17. Woche 2017

Zur Situation von Influenza-Erkrankungen für die
19. Kalenderwoche 2017



Zudem wurde rund ein Viertel der jährlichen bTB-Fälle im Nordwesten Deutschlands nachgewiesen. Dies war ausschließlich durch *M. bovis* bedingt.¹⁶ Ein auf Basis der Verordnung zum Schutz gegen die TB des Rindes (RindTbV) vom 12.07.2013 einmalig durchgeführtes Monitoring wurde bis zum Frühjahr 2014 abgeschlossen und konnte mittels Tuberkulin-Testung an deutschlandweit fast 52.000 Rindern den OTF-Status bestätigen.¹⁷

Bei der bis heute gültigen Zielsetzung der RindTbV, den Menschen vor bTB zu schützen und ökonomische Schäden zu vermeiden, hat die Diagnostik nicht zwischen Infektionen mit verschiedenen Spezies des MTC unterschieden, sondern ist davon ausgegangen, dass es sich um *M. bovis* handelt. Während bis 2011 ein positiver Hauttest allein die Falldefinition für das Vorliegen einer bovinen TB erfüllte, wurde danach der Interferon-Gamma-Freisetzungstest (IGRA) dem Hauttest gleichgestellt. Allerdings differenzieren beide indirekten Diagnostik-Verfahren nicht zwischen MTC-Spezies. Im Jahr 2013 wurde die Falldefinition dergestalt verschärft, dass ein Erregernachweis von *M. bovis* oder *M. caprae* gefordert ist. Dieser kann über Kultur oder über eine in der amtlichen Methodensammlung des Friedrich-Loeffler-Instituts (FLI) niedergelegte PCR-basierte Methode erfolgen, wobei letztere wiederum nur MTC, nicht jedoch eine bestimmte Spezies nachweist. Erst anschließende Differenzierungsverfahren führen in der diagnostischen Kaskade zur Feststellung einer bestimmten MTC-Spezies.

Nachfolgend werden zwei Fallberichte einer Übertragung humaner Tuberkulose auf Rinder beschrieben.

Fall 1

Im Rahmen des skizzierten TB-Monitorings wurde in einem Rinderbestand bei zwei von 15 getesteten Tieren eine zweifelhafte Reaktion im simultanen Hauttest festgestellt.¹⁸ Die nach dem Auftreten eines nicht-negativen Hauttests vorgeschriebene Tuberkulin-Testung der verbliebenen Rinder ergab in den Folgewochen weitere Reagenzien. Die Diagnose einer Infektion konnte bei einigen Tieren durch Diagnostik mittels IGRA bestätigt werden. Insgesamt 55 (23,5%) der Kühe des Betriebes mussten der diagnostischen Tötung zugeführt werden. Bis Januar 2014 wurden 541 Gewebeproben der 55 getöteten Rinder jeweils molekularbiologisch und kulturell untersucht. Keine der Untersuchungen erbrachte einen MTC-Genomnachweis oder einen kulturellen Nachweis von *M. bovis* oder *M. caprae*. Schließlich wurde im Januar 2014 bei einem von zwei für den Eigenbedarf gehaltenen Hausschweinen bei der Fleischuntersuchung eine verkäsende Lymphadenitis des *Ln. mandibularis accessorius* mit anschließendem Nachweis massenhaft vorhandener säurefester Stäbchenbakterien festgestellt. Das Material wurde mittels PCR-Untersuchung für den Nachweis von MTC positiv befundet. Mittels Spoligotypisierungsmicroarray¹⁹ direkt aus dem Nukleinsäureextrakt wurde der Erreger als *M. tuberculosis* identifiziert. Die zwischenzeitlich durch das zuständige Gesundheitsamt initiierte Untersuchung der Betriebsangehörigen, die

regelmäßig direkten Kontakt mit den Tieren des Betriebes hatten, ergab bei insgesamt vier Personen ein positives Resultat im IGRA-Test ohne Hinweise auf eine aktive Tuberkulose (TB) oder sogar offene Lungen-TB. Alle übrigen retrospektiv durch die jeweils zuständigen Gesundheitsämter durchgeführten Untersuchungen bei weiteren, z.T. sogar klinisch TB-verdächtigen Kontaktpersonen (Betriebsshelfer, Klauenpfleger u. a.) ergaben keinen Hinweis auf einen Fall von humaner TB. Allerdings konnten nicht alle Betriebsshelfer, die sich in dem fraglichen Zeitraum im Betrieb aufgehalten hatten, ermittelt werden.

Der Nachweis von *M. tuberculosis* bei einem Mastschwein und eine im Verlauf der Untersuchungen anfangs mehrheitlich negative, dann rasant zunehmende Zahl von Rindern mit Immunkonversion lässt einen unerkannten humanen Ausscheider mit offener TB in der jüngeren Vergangenheit als Infektionsquelle vermuten. Da Schweine im Vergleich zu Rindern empfänglicher gegenüber *M. tuberculosis* sind,²⁰ mag diese Tierart zu Beginn des anthroponozoonotischen Geschehens sogar zu einer Anreicherung des Erregers beigetragen haben. Eine bei den vier mittels IGRA positiv befundenen Familienangehörigen eingeleitete Röntgenuntersuchung konnte keine Lungentuberkulose ermitteln, sodass diese und alle übrigen ermittelbaren Personen als Infektionsquelle ausscheiden. Es erscheint aber möglich, dass diese Personen vor kürzerer Zeit zusätzlich in der Stallumgebung gegenüber *M. tuberculosis* exponiert waren.

Fall 2

In einem ähnlich gelagerten Fall verständigte ein Landwirt das Veterinäramt und teilte mit, dass sein an offener Lungen-TB erkrankter Vater auch regelmäßig Kontakt zu Rindern des familieneigenen Bestandes gehabt habe. Daraufhin wurde eine vorläufige Sperrung des Bestandes und Aussetzung des bTB-freien Betriebsstatus ausgesprochen. Bei acht im Hauttest auffälligen Tieren wurde eine diagnostische Tötung mit anschließender Sektion eingeleitet. Ein Kalb wies einen sinnfällig veränderten Lungenlymphknoten auf. Aus diesem gelang die kulturelle Anzucht eines Mykobakterien-Isolates, das mittels Spoligotypisierungsmicroarray als *M. tuberculosis* identifiziert wurde. Durch einen Abgleich des humanen Indexisolates mit dem Rinderisolat konnte die Stammgleichheit mittels Spoligotypisierung und 24-loci-MIRU-VNTR (*mycobacterial interspersed repetitive-unit-variable-number tandem-repeat*)-Typisierung bewiesen werden. Auch in diesem Fall erbrachte eine durch das zuständige Gesundheitsamt initiierte Untersuchung des familiären Umfelds insgesamt sieben weitere Personen mit einem positiven IGRA-Testresultat. Bei einem bereits an Lungen-TB erkrankten Familienmitglied konnte ebenfalls derselbe Stamm isoliert werden.

Schlussfolgerungen aus diesen und ähnlichen Fällen

Die beiden dargestellten Fallbeispiele zeigen, dass in Deutschland auch Infektionen von Rindern mit *M. tuberculosis* vorkommen. Das gezielte Auffinden solcher Fälle kann sich dabei schwierig gestalten, zumal beim mit *M. tubercu-*

losis infizierten Rind klinische oder pathologisch-anatomische Hinweise häufig fehlen. Nach Aufnahme des Erregers verbleibt dieser im Stadium eines Primärkomplexes lokal und es kommt nicht zu einer nennenswerten Verbreitung im Gesamtorganismus.²¹ Ohne stichprobenartiges Monitoring (Fall 1) oder ohne Hinweis des Tierhalters (Fall 2) wären in den geschilderten Fällen vermutlich erst gar keine Untersuchungen eingeleitet worden.

In der Literatur finden sich etliche Berichte zum Nachweis von *M. tuberculosis* im Zusammenhang mit bTB,^{2,5,6,10,22–25} welche dahingehend übereinstimmen, dass eine Rind-zu-Rind-Übertragung unwahrscheinlich zu sein scheint. Abgesehen von Einzelfällen verlaufen *M. tuberculosis*-Infektionen bei Rindern in der Regel selbstlimitierend und mit dem Verschwinden der *M. tuberculosis*-Infektionsquelle klingt die immunologische Reaktion beim Rind verhältnismäßig schnell wieder ab.^{2,10} Dass nicht alle Rinder so genannte *dead-end-hosts* für *M. tuberculosis* darstellen, legen die ebenfalls beschriebenen klinischen und morphologischen, nicht von klassischer bTB zu unterscheidenden Fälle und auch der gelegentliche Nachweis dieser Bakterien in der Milch der Tiere nahe.^{2,7,9,22,24–27} Zwar spielen sich diese Verläufe derzeit vor allem in Ländern mit hoher humaner TB-Inzidenz ab, aber die langfristige Zunahme dieser Infektionskrankheit um jährlich etwa ein Prozent weltweit²⁸ und die daraus resultierende kontinuierliche *spillover*-Belastung von Rindern mit *M. tuberculosis* könnten neue Risiken im Sinne einer veränderten Rind-Rind- oder Rind-Mensch-Übertragung bedingen.

Konsequenzen für staatliche Bekämpfungsvorschriften

Die RindTbV wurde 2017 angepasst (Datum der Veröffentlichung stand bei Drucklegung noch nicht fest). Die Definition der bTB wurde auf den Nachweis von *M. bovis*, *M. caprae*, *M. tuberculosis*, *M. africanum* oder *M. microti* erweitert. Nicht zuletzt die zuvor beschriebenen Fälle haben gezeigt, dass Infektionen mit *M. tuberculosis*, aber auch mit anderen Erregern des MTC beim Nutztier vorkommen^{1,18,29,30} und beim infizierten Tier zu einem positiven immunologischen Ergebnis führen können. Da alle Vertreter des MTC als Zoonose-Erreger einzustufen sind, würden Verzögerungen in der tierseuchenrechtlichen Maßregelung betroffener Bestände auch dem vorbeugenden Arbeits- und Verbraucherschutz zuwiderlaufen.

Die Fälle wurden eher zufällig aufgedeckt, sodass ähnlich gelagerte Kasuistiken insbesondere bei einer weiteren Zunahme der humanen TB-Inzidenz häufiger auftreten könnten. Wie der zweite Verlauf eindrücklich belegt, konnte dieser Problematik auch durch eine zeitnahe Information und enge Kooperation zwischen Gesundheits- und Veterinärbehörde wirksam begegnet werden. Derzeit wird in den parlamentarischen Gremien eine Änderung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) erörtert,³¹ mit der u. a. vorgesehen ist, die Unterrichtungspflichten des Gesundheitsamtes nach § 27 Infektionsschutzgesetz (IfSG) dahingehend zu erweitern, dass das Gesundheitsamt die zuständige Vete-

rinärbehörde unterrichtet, wenn nachgewiesen wurde oder der Verdacht besteht, dass Erreger einer anzeigepflichtigen Tierseuche oder meldepflichtigen Tierkrankheit unmittelbar oder mittelbar von Tieren auf den Menschen übertragen wurden, oder dass von einer betroffenen Person entsprechende Krankheitserreger auf Tiere übertragen wurden. Die umgekehrte Informationspflicht des § 35 Absatz 3 Satz 2 Tiergesundheitsgesetz wird entsprechend angepasst werden. Damit wäre auch eine Informationspflicht zwischen Gesundheits- und Veterinärämtern in Fällen „offener“ TB des Menschen im begründeten Einzelfall (Kontakt zu landwirtschaftlichen Nutztieren) rechtlich verankert und ein interdisziplinärer Seuchenschutz vor Zoonosen im Sinne eines „One-Health-Konzeptes“ implementiert. Eine systematische molekulare Typisierung der Erreger bei Mensch und Tier und deren Widerspiegelung in den Meldesystemen würde darüber hinaus entscheidend dazu beitragen, Transmissionen zwischen Tier- und Mensch aufzudecken.

Literatur

- Jahans K, Palmer S, Inwald J, Brown J, Abayakoon S: Isolation of *Mycobacterium microti* from a male Charolais-Hereford cross. *Vet Rec* 2004;155:373–374
- Lesslie IW: Tuberculosis in attested herds caused by the human type tubercle bacillus. *Vet Rec* 1960;72:218–224
- Krishnaswami KV, Mani KR: *Mycobacterium tuberculosis humanis* causing zoonotic tuberculosis among cattle. *Ind J Pub Health* 1983;27:60–63
- Smith IGN: A herd breakdown due to *Mycobacterium tuberculosis*. *State Veterinary Journal* 1984;38:40–44
- Steele JH: Human tuberculosis in animals. In: Steele JH, ed. *CRC handbook series in zoonoses Section A Bacterial, rickettsial and mycotic diseases*, vol 2. Boca Raton, Fla: CRC Press, Inc. 1980
- Berg S, Firdessa R, Habtamu M, Gadisa E, Mengistu A, Yamuah L, et al.: The burden of mycobacterial disease in Ethiopian cattle: implications for public health. *PLoS one* 2009;4:e5068
- Fetene T, Kebede N, Alem G: Tuberculosis infection in animal and human populations in three districts of Western Gojam, Ethiopia. *Zoonoses Public Health* 2011;58:47–53
- Singh SK, Verma R, Shah DH: Molecular fingerprinting of clinical isolates of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium tuberculosis* from India by restriction fragment length polymorphism (RFLP). *J Vet Sci* 2004;5:331–335
- Chen Y, Chao Y, Deng Q, Liu T, Xiang J, Chen J, et al.: Potential challenges to the stop TB plan for humans in China; cattle maintain *M. bovis* and *M. tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)* 2009;89:95–100
- Ocepek M, Pate M, Zolnir-Dovc M, Poljak M: Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from human to cattle. *J Clin Microbiol* 2005;43:3555–3557
- Kaneene JB, Pfeiffer D: Epidemiology of *Mycobacterium bovis*. In: Thoen CO, Steele JH, Gilsdorf MJ, eds. *Mycobacterium bovis infection in animals and humans*. Oxford: Blackwell Publishing 2006:34–48
- Meyn A: Fighting bovine tuberculosis in the Federal Republic of Germany. *Monatshefte für Tierheilkunde* 1952;4:510–526
- Anonym. Tuberkulose der Rinder. www.bmel.de/DE/Tier/Tiergesundheit/Tierseuchen/_texte/Rindertuberkulose.html – letzter Zugriff: 30.4.2017
- Domogalla J, Prodinger WM, Blum H, Krebs S, Gellert S, Müller M, Neuendorf E, Sedlmaier F, Büttner M: Region of difference 4 in alpine *Mycobacterium caprae* isolates indicates three variants. *J Clin Microbiol* 2013;51:1381–1388

15. Greber N: Tuberkulose bei Rotwild – Erkenntnisse und Konsequenzen des Monitorings in Vorarlberg. Amtstierärztlicher Dienst und Lebensmittelkontrolle 2013;20:248–180250
 16. Probst C, Freuling C, Moser I, Geue L, Köhler H, Conraths FJ, Hotzel H, Liebler-Tenorio EM, Kramer M: Bovine tuberculosis: making a case for effective surveillance. *Epidemiol Infect* 2011;139:105–112
 17. Menge C, Köhler H, Moser I, Conraths FJ, Homeier T: Nationwide cross-sectional study on bovine tuberculosis by intra vitam testing in Germany, 2013–2014. *Transbound Emerg Dis* 2016
 18. Eisenberg T, Nesseler A, Sauerwald C, Kling U, Risse K, Kaim U, Althoff G, Fiege N, Schlez K, Hamann HP, Fawzy A, Moser I, Riße R, Kraft G, Zschöck M, Menge C: Mycobacterium tuberculosis exposure of livestock in a German dairy farm: implications for intra vitam diagnosis of bovine tuberculosis in an officially tuberculosis-free country. *Epidemiol Infect* 2016;144:724–731
 19. Ruettinger A, Nieter J, Skrypnik A, Engelmann I, Ziegler A, Moser I, Monecke S, Ehrlich R, Sachse K: Rapid spoligotyping of Mycobacterium tuberculosis complex bacteria by use of a microarray system with automatic data processing and assignment. *J Clin Microbiol* 2012;50:2492–2495
 20. LoBue PA, Enarson DA, Thoen CO: Tuberculosis in humans and animals: an overview. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1075–1078
 21. Schliesser T: Mycobacterium. In: Blobel H, Schliesser T, eds. *Handbook on bacterial infections in animals* [in German]. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1985:155–313
 22. Mittal M, Chakravarti S, Sharma V, Sanjeeth BS, Churamani CP, Kanwar NS: Evidence of presence of Mycobacterium tuberculosis in bovine tissue samples by multiplex PCR: possible relevance to reverse zoonosis. *Transbound Emerg Dis* 2014;61:97–104
 23. Romero B, Rodriguez S, Bezos J, Diaz R, Copano MF, Merediz I, Mínguez O, Marqués S, Palacios JJ, García de Viedma D, Sáez JL, Mateos A, Aranz A, Domínguez L, de Juan L: Humans as source of Mycobacterium tuberculosis infection in cattle, Spain. *Emerg Infect Dis* 2011;17:2393–2395
 24. Srivastava K, Chauhan DS, Gupta P, Singh HB, Sharma VD, Yadav VS, Sreekumaran, Thakral SS, Dharamdheeran JS, Nigam P, Prasad HK, Katoch VM: Isolation of Mycobacterium bovis & M. tuberculosis from cattle of some farms in north India – possible relevance in human health. *Ind J Med Res* 2008;128:26–31
 25. Thakur A, Sharma M, Katoch VC, Dhar P, Katoch RC: Detection of Mycobacterium bovis and Mycobacterium tuberculosis from cattle: possible public health relevance. *Ind J Microbiol* 2012;52:289–291
 26. Ameni G, Erkihun A: Bovine tuberculosis on small-scale dairy farms in Adama Town, central Ethiopia, and farmer awareness of the disease. *Rev Sci Tech* 2007;26:711–719
 27. Schliesser T: Contribution to the epidemiology and allergic diagnosis of human tuberculosis in cattle [in German]. *Tierärztliche Umschau* 1958;13:328–332
 28. Smith RM, Drobniewski F, Gibson A, Montague JD, Logan MN, Hunt D, Hewinson G, Salmon RL, O'Neill B: Mycobacterium bovis infection, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2004;10:539–541
 29. Abdel-Moein KA, Hamed O, Fouad H: Molecular detection of Mycobacterium tuberculosis in cattle and buffaloes: a cause for public health concern. *Trop Anim Health Prod* 2016;48(8):1541–1545
 30. Agada CA, Adesokan HK, Igwe D, Cadmus SI: Mycobacterium africanum and nontuberculous mycobacteria from fresh milk of pastoral cattle and soft cheese in Oyo State – implications for public health. *Afr J Med Med Sci* 2014;43:13–20
 31. Anonym: Gesetzentwurf der Bundesregierung: Entwurf eines Gesetzes zur Modernisierung der epidemiologischen Überwachung übertragbarer Krankheiten 2016. www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2016/0701-0800/784-16.pdf?__blob=publicationFile&v=1 – letzter Zugriff: 30.4.2017
- Eine ausführliche Darstellung findet sich unter Eisenberg, T. et. al. (2017) Zoonotische Infektionen mit Mycobacterium tuberculosis in einem anerkannt Rindertuberkulose-freien Staat: Konsequenzen für staatliche Bekämpfungsvorschriften - Aktualisierung der Verordnung zum Schutz gegen die Tuberkulose des Rindes - Amtstierärztl. Dienst, Ausgabe 1/17.

■ Dr. Tobias Eisenberg¹, Prof. Dr. Christian Menge²

¹ Hessisches Landeslabor

² Friedrich-Loeffler-Institut | Institut für molekulare Pathogenese | Jena
Korrespondenz: christian.menge@fli.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:

Eisenberg T, Menge C: Zoonotische Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* in deutschen Nutztierbeständen. *Epid Bull* 2017; 20: 177–180 | DOI 10.17886/EpiBull-2017-027