

Grafik: D. A. Thal

Zoonose des Monats – Oktober 2021 Erregersteckbrief *Mycobacterium tuberculosis*

Autoren: Emmelie Eckhardt, Fabian Stei¹

¹ Friedrich-Loeffler-Institut, Insel Riems

Weitere Erregersteckbriefe verfügbar unter:

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

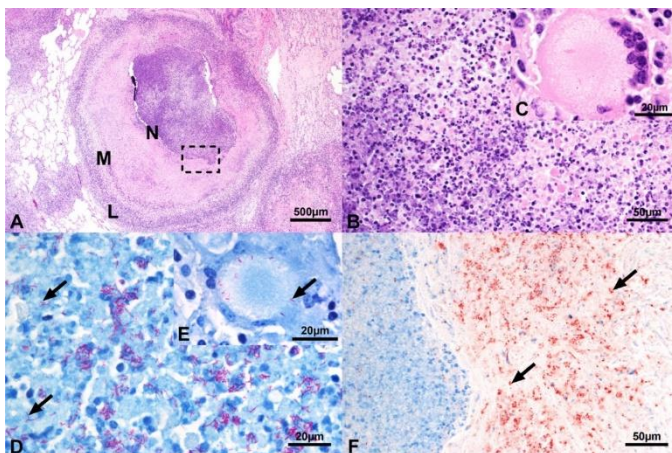


Abbildung: Mikroskopische Läsionen und Erregernachweise in der Lungentuberkulose eines Rindes. A. Granulomatöse Pneumonie mit Typ-3 Granulom bestehend aus zentraler, verkäsender Nekrose (N) sowie angrenzender Makrophagen- (M) und Lymphozyten-reicher (L) Zone. B. Ausschnitt aus A: Die verkäsende Nekrose besteht überwiegend aus Zelldebris. C. Mehrkernige Riesenzellen vom Langhans-Typ mit schaumigem Zytoplasma und peripheralisierten Zellkernen. D. Verkäsende Nekrose mit zahlreichen, überwiegend extrazellulären, kurzen, stäbchenförmigen und säurefesten Mykobakterien (Pfeile). E. Wenige säurefeste Mykobakterien (Pfeil) im Zytoplasma einer mehrkernigen Riesenzelle vom Langhans-Typ. F. Zentrale, verkäsende Nekrose mit zahlreichen,

feingranulären, immunopositiven Signalen (Pfeile). A-C. Hämatoxylin-Eosin-Färbung; D, E. Fite-Faraco-Färbung; F. Polyklonaler Antikörper, Kaninchen anti-*Mycobacterium tuberculosis*, ABC-Komplex-Methode, 3-Amino-9-Ethylcarbazol (AEC) als Chromogen und Hämatoxylin-Gegenfärbung. Copyright: Dr. Jan Schinköthe, Institut für Veterinär-Pathologie, Fakultät für Veterinärmedizin, Universität Leipzig

Beschreibung

Mycobacterium tuberculosis ist ein aerobes, langsam-wachsendes, gram-positives/labiles, unbewegliches, säurefestes, stäbchenförmiges Bakterium aus der Familie der *Mycobacteriaceae*. Eine Besonderheit im Vergleich zu anderen Bakterien ist die dicke, aus Wachsen, Mykolsäuren und Lipiden bestehende Zellwand, welche essentiell für die Persistenz der Bakterien innerhalb des Wirtes ist und maßgeblich die Immunreaktion des Wirtes beeinflusst.

Die Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*, sowie anderen Mykobakterien aus dem *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex (unter anderem: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. caprae* u.a.) kann zum Krankheitsbild der sogenannten Tuberkulose (TB) führen. Die Tuberkulose ist eine der 10 häufigsten Todesursachen weltweit und die führende Todesursache durch einen einzelnen Infektionserreger mit ca. 2 Milliarden Infizierten sowie ca. 10 Millionen Neuinfektionen und 1,4 Millionen Todesfälle in 2019.

M. bovis und *M. caprae* sind zoonotische Mykobakterien, die eng mit *M. tuberculosis* verwandt sind und zum sogenannten *M. tuberculosis*-Komplex gehören. *M. bovis* und *M. caprae* sind für die Tuberkulose bei Rindern bzw. kleinen Wiederkäuern verantwortlich, wobei sie im Allgemeinen ein breiteres Wirtsspektrum aufweisen als *M. tuberculosis*. Während das Wirtsspektrum von *M. tuberculosis* fast ausschließlich Menschen und nicht-menschliche Primaten sind, ist *M. bovis* Ursache für die meisten zoonotischen TB-Fälle. Alle Erreger des *M. tuberculosis* Komplex werden der Risikogruppe 3 nach Biostoff-Verordnung zugeordnet und experimentelle Arbeiten mit diesen Erregern ist speziellen Einrichtungen der Schutzstufe (biosafety level, BSL) 3 vorbehalten.

Erstmals entdeckt

Es wird angenommen, dass Tuberkulose seit mindestens 150 Millionen Jahren existiert und sich parallel mit dem Menschen als Primärwirt im Prozess der Koevolution entwickelt hat. Bis ins 19. Jahrhundert hinein waren Infektionskrankheiten wie Tuberkulose die Haupttodesursache weltweit, obwohl zum damaligen Zeitpunkt die Existenz von Bakterien nicht bekannt war. Erst 1865 konnte durch Jean-Antoine Villemin gezeigt werden, dass Tuberkulose infektiös und ansteckend ist. Es dauerte fast weitere 20 Jahre, bis schließlich der Arzt Robert Koch den Erreger der Tuberkulose *M. tuberculosis* 1882 durch eine neue Färbemethode identifizieren konnte. Robert Koch ist es daraufhin auch gelungen, den Zusammenhang zwischen Krankheitserreger und Krankheit nachzuweisen und so den Weg für Therapien und Präventionsmaßnahmen zu ebnen. Dafür wurde er 1905 mit dem Nobel Preis der Medizin ausgezeichnet und gilt als der Wegbereiter der Mikrobiologie.

Wo kommt der Erreger vor?

Infektionen mit Bakterien des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes kommen weltweit vor und etwa ein Viertel der Weltbevölkerung ist infiziert. Je nach Region variieren die Inzidenzen sehr stark. Besonders betroffen sind einkommensschwache Länder. Während in Südostasien 44 %, in Afrika 25 % und im westlichen Pazifik 18 % der weltweiten TB-Fälle auftreten, sind es nur 2,9 % in Nordamerika und 2,5 % in Europa. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts waren auch Europa und Nordamerika noch wesentlich stärker von TB betroffen. Hier zeigten verbesserte Hygiene, die sozioökonomische Entwicklung, sowie strikte Eradikationsprogramme Erfolg, und Krankheits-, sowie Todesfälle gingen deutlich zurück.

Weltweit sind die Bemühungen im Kampf gegen TB groß. Dennoch liegt die jährliche Abnahme der Inzidenz aktuell bei nur 2,9 %. Für das Ziel der WHO, die Epidemie bis 2030 zu beenden, ist dieser Rückgang jedoch viel zu gering.

Betroffene Tierspezies, Reservoir

Das prominenteste Mitglied des *M. tuberculosis*-Komplexes *M. tuberculosis* hat sich über die Jahrtausende hervorragend an den Menschen angepasst, sodass dieser sein einziges Erregerreservoir darstellt. Bei sehr engem Kontakt zwischen Mensch und Tier, wie beispielsweise bei Haustieren, kann es allerdings zu einer Krankheitsübertragung kommen.

Die anderen genetisch eng verwandten Mitglieder des *M. tuberculosis*-Komplexes sind weit verbreitet in der Tierwelt. So sind vom Erreger der Rindertuberkulose *M. bovis* Rinder, Ziegen und zahlreiche andere Wildtiere wie Rothirsche, Wildschweine und Dachse betroffen. Weitere Tierspezies, die durch zoonotische Mitglieder des *M. tuberculosis*-Komplexes betroffen sind, sind Nagetiere (*M. microti*) und Seehunde (*M. pinnipedii*). Auch wenn die zoonotischen Tuberkulose-Erreger ein von *M. tuberculosis* nicht zu unterscheidendes Krankheitsbild im Menschen auslösen, gehört der Mensch nicht wirklich zum Erregerreservoir, da die Erreger von infizierten Menschen nur schlecht weitergegeben werden.

Wie kann sich der Mensch infizieren? Gibt es Risikogruppen?

M. tuberculosis wird in den allermeisten Fällen durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch übertragen. Patienten mit einer offenen Lungentuberkulose scheiden dabei Bakterien z.B. durch Husten aus, welche dann über Aerosole von anderen eingeatmet werden können und in die Lunge gelangen.

Eine Infektion mit *M. bovis* kann durch den Konsum von nicht-pasteurisierter Milch infizierter Tiere (Kühe, Ziegen, Kamele) stattfinden.

Gravierende Unterschiede der TB-Inzidenzen zwischen einkommensschwachen und -starken Ländern lassen sich auf soziale und ökonomische Faktoren zurückführen. Armut, fehlender Zugang zu Hygiene und vollwertiger Nahrung, Luftverschmutzung, Überbevölkerung, mangelnde soziale Absicherung und medizinische Versorgung führen zu hohen Fallzahlen. Die inadäquate Versorgungssituation ist auch im Hinblick auf die Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen besonders problematisch.

Die fünf wichtigsten Risikofaktoren nach einer Infektion mit Mykobakterien auch an Tuberkulose zu erkranken, sind eine HIV-Infektion, Mangelernährung, Diabetes Typ 2, Rauchen und Alkohol-Missbrauch. Diese Risikogruppen haben auch eine höhere Wahrscheinlichkeit schwerer zu erkranken und an der Infektion zu sterben. Dass deutlich mehr TB-Fälle bei Männern als bei Frauen auftreten, lässt sich auch dadurch erklären, dass diese zu höheren Anteilen den Risikogruppen angehören.

Was für Krankheitssymptome zeigen infizierte Tiere und Menschen?

Nach Infektion zeigt der Wirt zunächst keine Symptome, das Bakterium wird in sogenannten Granulomen von Immunzellen im mittleren Teil der Lunge eingeschlossen. Diese werden auch als geschwülstartige Veränderungen/Knoten oder Tuberkel bezeichnet. Dort ruht die Infektion meist über einige Jahre bis Jahrzehnte symptomlos, die Bakterien sind inaktiv und verfallen in einen „Winterschlaf“. Die Bakterienzahl bleibt gering, die Verteilung im Körper wird verhindert und der Wirt bleibt gesund, jedoch schafft es das Immunsystem auch nicht, die Infektion zu beseitigen. Diese Phase wird auch als latente (geschlossene) Tuberkulose bezeichnet und man geht davon aus, dass bis zu ein Viertel der Weltbevölkerung auf diese Weise mit Tuberkulose infiziert ist. In Folge einer Schwächung des Immunsystems oder einer Reinfektion entwickelt sich in 5 – 10 % aller Fälle daraus jedoch eine aktive (offene) Tuberkulose. Das Granulom „verkäst“, wird nekrotisch. Die zuvor noch inaktiven Bakterien werden aktiv und breiten sich aus. Es zeigen sich jetzt die typischen Symptome wie Husten, Brustschmerzen, Müdigkeit, Erschöpfung, Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß. Auch andere Organe können von der Tuberkulose betroffen sein (extrapulmonäre Tuberkulose/Miliartuberkulose), sollten die Bakterien in die Blutbahn gelangen. Bei der extrapulmonalen Tuberkulose haben Gebärmutter-, Darm- und Hodentuberkulose die größte Bedeutung. Ohne Behandlung beträgt die Letalität 0,7 (d.h. 70 von 100 Patienten versterben).

Gibt es Medikamente oder einen Impfstoff?

Die Behandlung der Tuberkulose ist möglich, aber langwierig und kompliziert. Sie wird mit Antibiotika durchgeführt. Je nachdem, ob es sich um die latente, subklinische oder akute Form der TB handelt, werden gleiche Wirkstoffe, aber andere Behandlungsschemata eingesetzt. Auch Kontaktpersonen von Erkrankten sowie Risikogruppen können präventiv behandelt werden.

Die Behandlung einer aktiven Tuberkulose besteht bevorzugt aus einer vierfach Antibiose aus Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol über zwei Monate, gefolgt von einer kombinierten Gabe von Isoniazid und Rifampicin über vier Monate. Diese Behandlung ist ziemlich erfolgreich (85 %), geht aber vor allem durch die lange Dauer der Gabe auch mit einigen Nebenwirkungen einher. Die Dauer der Gabe erschwert zusätzlich die Compliance der Patienten aber nur eine lange Einnahme der Antibiotika kann zur Heilung führen.

Etwa 20 % der TB-Fälle sind Rifampicin- oder „multidrug“-resistent, was eine erfolgreiche Behandlung deutlich komplizierter oder gar unmöglich macht. Hier wird eine verlängerte Behandlung (6-20 Monate) mit zusätzlichen Antibiotika wie Flourchinolonen oder neuen Wirkstoffen versucht, die Nebenwirkungen sind schlimmer und die Erfolgsrate liegt bei nur 57 %.

Es gibt nur einen zugelassenen Impfstoff gegen Tuberkulose. Bacille-Calmette-Guérin (BCG) ist ein lebend-attenuierter *Mycobacterium bovis*-Stamm, der im frühen 20. Jahrhundert entwickelt wurde. Er wurde 1921 das erste Mal verimpft und ist nach wie vor einer der weltweit am häufigsten genutzten Impfstoffe. Er schützt vor hochgradiger Kindheits-TB, bietet aber wenig Schutz vor Lungentuberkulose bei Erwachsenen.

Wie gut ist das Überwachungssystem für diesen Erreger?

Aufgrund des fehlenden präventiven Schutzes in Form eines wirkungsvollen Impfstoffes, ist das Überwachungssystem essentiell zur Eindämmung von Tuberkulose. So sind leistungsfähige Gesundheitsämter von zentraler Bedeutung um Übertragungswege aufzuklären und Ausbruchsgeschehen frühzeitig zu erkennen und zu stoppen.

Bisher ist das noch nicht in dem Maße gewährleistet, um auch das ambitionierte Ziel der WHO, die TB Pandemie einzudämmen, zu erreichen. So sind selbst in Industrieländern wie Deutschland die Neuerkrankungen nicht rückläufig. Somit sind laut dem Robert Koch-Institut (RKI) bei der Tuberkulose-Kontrolle auch in Deutschland zusätzliche Anstrengungen notwendig.

Sehr viel dramatischer ist die Lage allerdings in sozioökonomisch schwachen Regionen. So zeigen Studien beispielsweise in ländlichen Regionen Südafrikas hohe Raten von nicht diagnostizierter aktiver Tuberkulose. Eine wichtige Aufgabe bleibt somit weiterhin, das Gesundheitswesen gerade in Entwicklungsländern zu stärken.

Was sind aktuelle Forschungsfragen/ -schwerpunkte?

Obwohl die aktuellen Präventions- und Behandlungsstrategien jährlich zahlreiche Todesfälle durch Tuberkulose verhindern, wird eine erfolgreiche Eindämmung der Tuberkulose nur mit neuen und effektiveren Medikamenten und Impfstoffen möglich sein. Aus diesem Grund sind dies zwei wichtige Forschungsschwerpunkte. Aktuell werden über 14 Impfstoffkandidaten (Stand August 2020) in Phase eins bis drei Versuchen getestet. Verschiedene Mechanismen (lebend-attenuiert, viraler Vektor, Protein/Adjuvant), sowie unterschiedliche Antigene werden hierbei eingesetzt und untersucht. Das Ziel muss es sein, Impfstoffe zu entwickeln, die einen besseren Schutz bieten als BCG und bei Kindern und Erwachsenen eingesetzt werden können. Auch wäre die Möglichkeit zum therapeutischen Einsatz wünschenswert.

Die Grundlage für eine erfolgreiche Impfstoffentwicklung liegt auch im umfangreichen Wissen über Pathogenese und Immunologie einer Mykobakterien-Infektion. Da es in diesem Bereich noch einige Lücken gibt, liegt hier ein weiterer Forschungsschwerpunkt.

Bei der Erforschung neuer Medikamente liegt der Schwerpunkt vor allem darauf, kürzere und einfachere Behandlungsstrategien zu entwickeln. Außerdem wird stetig versucht, Wirkstoffe zu entwickeln und zu entdecken, die gegen (multi-)resistente TB einsetzbar sind.

Welche Bekämpfungsstrategien gibt es?

Das Ziel der „WHO End TB Strategie“ ist, die globale TB Epidemie zu beenden, dafür soll bis 2030 die Rate der Neuinfektionen um 80 % und die der Todesfälle um 90 % im Vergleich zu 2015 reduziert werden. Zur Erfüllung dieser Ziele ist es wichtig, dass die Strategie an die Bedingungen und Voraussetzungen an jedes Land einzeln angepasst wird. Im Grunde beruht die Strategie aber auf 3 Eckpfeilern.

Der erste Eckpfeiler ist eine ganzheitliche Tuberkulose Pflege und Prävention, welche sich an den Bedürfnissen des Patienten orientiert. Dafür ist insbesondere die frühe Diagnose von TB und der einfache Zugang zur medizinischen Versorgung elementar.

Der zweite Eckpfeiler benötigt die intensive Beteiligung von Politik und privater Interessenvertreter. So ist eine beherrzte Politik mit unterstützenden Maßnahmen unabdingbar, um den sozialen Gesundheitssektor zu stärken und die TB Epidemie zu beenden.

Nicht zuletzt ist es wichtig, Forschung und Innovationen zu fördern, worauf der dritte Eckpfeiler beruht. Die TB Epidemie kann nur beendet werden, wenn neue Impfstoffe und Medikamente zur Verfügung stehen

Wo liegen zukünftige Herausforderungen?

Da die erfolgreiche Bekämpfung der Tuberkulose sehr viel mit sozialen und ökonomischen Faktoren einer Region zusammenhängt, liegt hier eine aktuelle und zukünftige Herausforderung. Diagnostik und Behandlung muss auch die Menschen in ärmeren Regionen gut erreichen. Vor allem einkommensstarke Nationen müssen weiter dafür sensibilisiert werden, dass Tuberkulose nach wie vor weltweit eine große Rolle spielt, so dass Hilfe vor Ort und Forschung auch in Zukunft finanziert werden können.

Durch die COVID-19 Pandemie hat sich die allgemeine Situation in von TB stark betroffenen Ländern im letzten Jahr deutlich verschlechtert. Bis zu 50 % weniger TB-Erkrankungen konnten diagnostiziert und behandelt werden. Es ist eine große Herausforderung diese Rückschritte möglichst schnell abzufangen und umzukehren.

Durch Migration aus von Tuberkulose stark betroffenen Ländern in niedrig Inzidenzgebiete, wie Europa und Nordamerika, kann es auch dort zu einem Anstieg an positiven Fällen kommen. Die Inzidenz wird hier aber wohl durch gute sozioökonomische und medizinische Versorgung weiter auf einem niedrigen Level bleiben.

Wenn durch den Klimawandel oder anders bedingte Naturkatastrophen das Nahrungsangebot in von Hunger betroffenen Ländern weiter verknappt wird und somit noch mehr Menschen von Mangelernährung betroffen sein werden, wird das den Kampf gegen TB erschweren, da die Unterversorgung schon heute der zahlenmäßig größte Risikofaktor für TB ist.

Die erfolgreiche TB Bekämpfung wird sich also auch in Zukunft nur durch eine umfassende Strategie voranbringen lassen.

Sonstiges

WHO: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/TB-reports/global-tuberculosis-report-2020>

RKI: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html

Nature: <https://www.nature.com/articles/nrdp201676>