Retrospektive Analyse von Tuberkuloseerkrankungen durch *Mycobacterium bovis* 2004 – 2008

Retrospective Analysis of Tuberculosis Caused by *Mycobacterium bovis* 2004 – 2008

Autoren M. Kolditz[1,2], D. Koschel[1], E. Philipp[3], G. Höffken[1,2]

Institute
[1] Abteilung Pneumologie, Fachkrankenhaus Coswig, Coswig (Sachsen)
[2] Abteilung Pneumologie, Uniklinikum Carl Gustav Carus, Dresden
[3] Praxis für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie Möbius/Quasdorf, Dresden

eingereicht 5. 3. 2010
akzeptiert nach Revision 28. 4. 2010

Bibliografie
DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244210
Online-Publikation: 11. 6. 2010
Pneumologie 2010; 64: 675–678 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse
Dr. med. Martin Kolditz
Abteilung für Pulmologie
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
martin.kolditz@uniklinikum-dresden.de

Zusammenfassung

Hintergrund: *Mycobacterium bovis* ist in Deutschland nur noch ein seltener Erreger der Tuberkulose. Aktuelle Daten zur Epidemiologie sind spärlich.

Methode: Retrospektive Analyse aller im Fachkrankenhaus Coswig behandelten Patienten mit einer Tuberkulose durch *M. bovis* 2004–2008.

Ergebnisse: Bei 8 von 203 Patienten mit neu diagnostizierter Tuberkulose (3,9%) wurde *M. bovis* nachgewiesen. Das mediane Alter betrug 69 Jahre, 7 von 8 Patienten wiesen Risikofaktoren für eine Reaktivierung einer latenten Infektion auf. Bei 4 Patienten (50%) lag eine extrapulmonale Manifestation vor. Alle *M. bovis*-Isolate waren gegenüber Pyrazinamid, eines zusätzlich gegenüber Isoniazid resistent. Bei 6 von 8 Patienten wurde eine prolongierte Therapie über 8 – 12 Monate empfohlen.

Schlussfolgerungen: Der Anteil der durch *M. bovis* verursachten Tuberkulosefälle war höher als in den Daten des Robert Koch-Instituts für Deutschland (3,9 vs. 1,5%). Überwiegend waren ältere Patienten mit Risikofaktoren für eine Reaktivierung einer latenten Infektion betroffen. In Übereinstimmung mit der Literatur zeigte sich eine hohe Rate an extrapulmonalen Manifestationen. Die genetisch bedingte Resistenz von *M. bovis* gegenüber Pyrazinamid bedingt eine prolongierte antimykobakterielle Therapie.

Abstract

Background: *Mycobacterium bovis* is a rare cause of tuberculosis in Germany. Epidemiological data are sparse.

Methods: We have carried out a retrospective analysis of all patients diagnosed with tuberculosis caused by *M. bovis* in a pneumological referral centre between 2004 and 2008.

Results: *M. bovis* was isolated in 8 out of 203 (3,9%) patients with a new diagnosis of tuberculosis. The median age of these patients was 69 years, and 7 out of 8 showed risk factors for reactivation of a latent tuberculosis infection. In 4 patients (50%) an extrapulmonary manifestation was present. All isolates of *M. bovis* were resistant to pyrazinamide, one isolate had an additional resistance to isoniazide. In 6 out of 8 patients prolonged tuberculostatic treatment of 8 – 12 months was recommended.

Conclusions: The proportion of tuberculosis caused by *M. bovis* was higher than that reported for Germany (3.9 vs. 1,5%). Predominantly elderly patients with risk factors for reactivation of a latent tuberculosis infection were affected. In accordance with the literature a high rate of extrapulmonary manifestations was detected. Because of the genetic resistance of *M. bovis* to pyrazinamide prolonged antimycobacterial treatment is recommended.

Einleitung

M. bovis ist der Erreger der Rindertuberkulose und eine Spezies des *M. tuberculosis*-Komplexes. Am Ende des 2. Weltkrieges waren in Deutschland ca. 10 – 30% aller humanen Tuberkuloseinfektionen durch *M. bovis* verursacht [1]. Die Implementierung effektiver Kontrollmechanismen führte zum dramatischen Rückgang der Rindertuberkulose, Deutschland gilt seit 1997 als offiziell frei von dieser Erkrankung [2]. Infolge dessen nahm auch die Inzidenz von humanen Tuberkuloseerkrankungen durch *M. bovis* kontinuierlich ab, ihr Anteil an allen dem Robert Koch-Institut mit Speziesangabe gemeldeten Tuberkuloseerkrankungen in Deutschland in den Jahren 2005 – 2007 lag bei 1,5% (152 von 10 347 Fällen mit Speziesdifferenzierung) [3]. *M. bovis* ist damit aber immer noch der zweithäufigste Erreger der Tuberkulose nach *M. tuberculosis*.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Aktuelle Daten über Risikofaktoren und Erkrankungsverlauf der *M. bovis*-Infektion aus Deutschland sind spärlich. In der vorliegenden Arbeit wurden daher retrospektiv alle *M. bovis*-Erkrankungen in einer großen Lungenklinik ausgewertet.

Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse aller in den Jahren 2004 – 2008 im Fachkrankenhaus Coswig, einem pneumologischen und thoraxchirurgischen Zentrum mit 194 Betten und überregionalem Einzugsgebiet, wegen einer neu diagnostizierten Tuberkulose behandelten Patienten. In die Auswertung eingeschlossen wurden die Patienten, bei denen aus der Kultur nach molekulargenetischer Differenzierung *M. bovis* als Erreger nachgewiesen wurde.
Die Differenzierung wurde mit dem Testkit GenoType[R] MTBC (Fa. Hain Lifescience GmbH, Nehren) durchgeführt, dabei erfolgte nach einer Multiplex-Amplifikation der Mykobakterien-DNA eine Hybridisierung mit membrangebundenen Gensonden.

Ergebnisse

Bei 8 von 203 Patienten (3,9 %) mit neu diagnostizierter Tuberkulose in den Jahren 2004 – 2008 wurde eine Infektion durch *M. bovis* nachgewiesen (**Abb. 1**).
Das mediane Alter der 8 Patienten betrug 69 (Bereich 57 – 89) Jahre, betroffen waren je 4 Frauen und Männer. 7 von 8 Patienten wiesen Risikofaktoren für eine Reaktivierung einer latenten Mykobakterieninfektion auf, 2 hatten langjährigen beruflichen Tierkontakt (**Tab. 1**).
Bei 6 Patienten wurde *M. bovis* aus respiratorischen Materialien nachgewiesen, zwei von diesen Patienten wiesen zusätzlich und 2 weitere ausschließlich eine extrapulmonale Infektion auf (50 % extrapulmonale Manifestationen; **Tab. 1**).

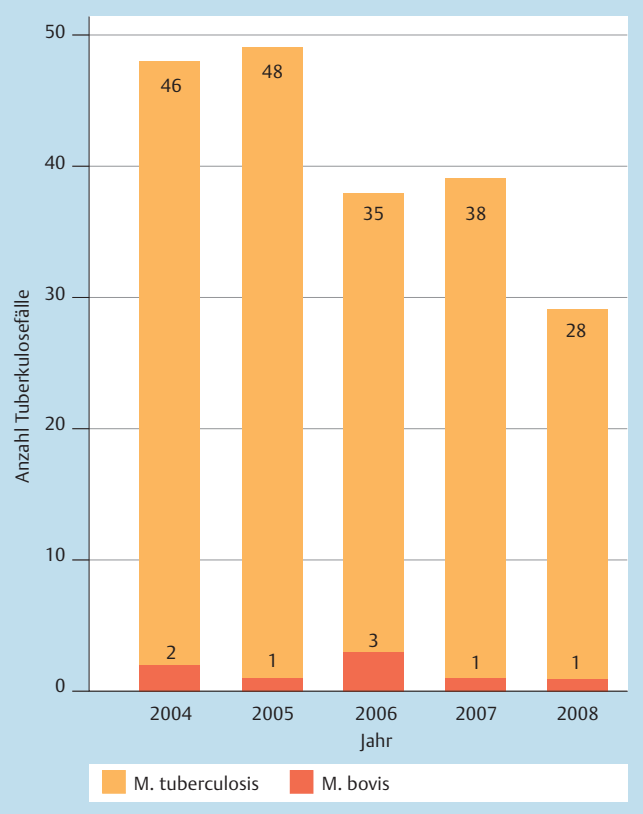

Abb. 1 Häufigkeit von *M. bovis* und *M. tuberculosis* in den einzelnen Jahren 2004 – 2008 im Fachkrankenhaus Coswig.

Resistenzdaten liegen für die 6 Patienten der Jahre 2005 – 2008 vor. Alle *M. bovis*-Isolate waren gegenüber Pyrazinamid resistent (100 %), 1 Isolat war zusätzlich gegenüber Isoniazid resistent (17 %).
Bei allen Patienten wurde stationär eine antimykobakterielle Kombinationstherapie, ab Vorliegen der Spezies- bzw. Resistenz-

Tab. 1 Charakteristika der 8 Patienten mit *M. bovis*-Infektion.

Patient	Alter	Risikofaktoren für eine Infektionsreaktivierung	Erregernachweis aus	Therapieempfehlung *(empfohlene Gesamtdauer)*
1	80	Langzeit-Steroide bei rheumatoider Arthritis	Bronchialsekret, Sputum	INH + RMP + EMB 3 Mo, INH + RMP 6 Mo *(9 Mo)*
2	74	keine	Bronchialsekret (und lymphozytärer Pleuraerguss)	RMP + EMB + Moxifloxacin für 9 – 12 Mo (INH-Resistenz, SM-Nebenwirkung) *(9 – 12 Mo)*
3	59	Diabetes mellitus, Beruf als Tierpflegerin 20 Jahre	Urin	INH + RMP + EMB + PTH 2 Mo, RMP + INH 6 Mo *(8 Mo)*
4	58	TNFα-Antikörper bei rheumatoider Arthritis	Sputum	INH + RMP + EMB + SM 2 Mo, INH + RMP 7 Mo *(9 Mo)*
5	64	Silikose	Liquor, auswärtig Sputum	RMP + EMB + SM + Moxifloxacin, zum Verlauf nicht erschienen
6	78	Silikose	Sputum	INH + RMP + EMB 2 Mo, INH + RMP 1 Mo – Hepatose, RMP + EMB 2 Mo - abdominelle Beschwerden, Rifabutin + EMB 4 Mo *(9 Mo)*
7	89	Diabetes mellitus, Bäuerin mit Tierkontakt	Lymphknoten Axilla, Sputum, Urin	INH + RMP + EMB 9 Mo *(9 Mo)*
8	57	Kehlkopfkarzinom mit zervikalen LK-Metastasen	zervikaler Lymphknoten	INH + RMP + EMB 6 Mo *(6 Mo)*

Abkürzungen: Mo = Monate; INH = Isoniazid, RMP = Rifampicin, EMB = Ethambutol; SM = Streptomycin, PTH = Prothionamid.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

diagnostik unter Aussparung von Pyrazinamid, eingeleitet. Vollständige Daten zum Therapieverlauf sind nicht vorliegend. Bei Entlassung wurde bei 6 von 8 Patienten empfehlungsgemäß [4] eine prolongierte Therapie über 8 – 12 (im Mittel 9) Monate unter Verwendung verschiedener Antituberkulotika empfohlen (**Tab. 1**).

Exemplarisch soll der Verlauf eines Patienten kurz dargestellt werden. Ein 78-jähriger Mann wurde unter dem Verdacht auf ein Bronchialkarzinom stationär eingewiesen. Beklagt wurden eine seit mehreren Jahren zunehmende Belastungsdyspnoe sowie gelegentlicher Husten mit Auswurf, dabei bestanden kein Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust. Ein ambulantes Röntgenbild des Thorax zeigte eine paramediastinale Raumforderung im Bereich des linken Oberlappens, welche sich im CT bestätigte (siehe **Abb. 2 a**). Nikotinabusus wurde verneint. Anamnestisch war eine berufliche Tätigkeit als Zimmerer im Bergbau unter silikogener Staubexposition in den 50er-Jahren zu eruieren, auch der radiomorphologische Befund war vereinbar mit einer Silikose. Mikroskopie und PCR aus dem Sputum waren negativ. Es erfolgte eine zweimalige bronchoskopische Biopsieentnahme, wo sich kein Hinweis für eine maligne Tumorerkrankung ergab. Dagegen konnte in der Flüssigkultur sowohl aus dem Sputum als auch aus der Biopsie im Verlauf ein Erreger des *M. tuberculosis*-Komplexes nachgewiesen werden. Unter der Diagnose einer Silikotuberkulose wurde eine Standardtherapie mit Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid eingeleitet. Nach weiteren 4 Wochen erhielten wir das endgültige Ergebnis der Festkultur mit Resistenztestung und molekulargenetischer Erregerspezifizierung, wobei *M. bovis* mit Pyrazinamid-Monoresistenz nachgewiesen wurde. Pyrazinamid wurde daraufhin beendet und der Patient mit der Empfehlung einer Fortsetzung der verbleibenden Dreifachtherapie für insgesamt 2 Monate, gefolgt von einer prolongierten Gabe von Isoniazid und Rifampicin über 7 Monate, entlassen. 3,5 Monate nach Therapiebeginn musste der Patient jedoch mit einer ikterischen Hepatose wieder aufgenommen werden, welche nach Therapieumstellung von Isoniazid auf Ethambutol vollständig abklang. Husten und Sputumproduktion waren zu diesem Zeitpunkt bereits nicht mehr nachweisbar. Eine weitere Modifikation der Therapie musste nach nochmals 2 Monaten wegen erneuter abdomineller Beschwerden und leicht erhöhter Transaminasen mit Umstellung von Rifampicin auf Rifabutin erfolgen. Nach insgesamt 9 Monaten Therapiedauer zeigte sich bildmorphologisch eine Regredienz der Raumforderung (**Abb. 2 b**), der persistierende Befund wurde bei klinischer Besserung als silikotische Schwiele interpretiert und die Therapie beendet.

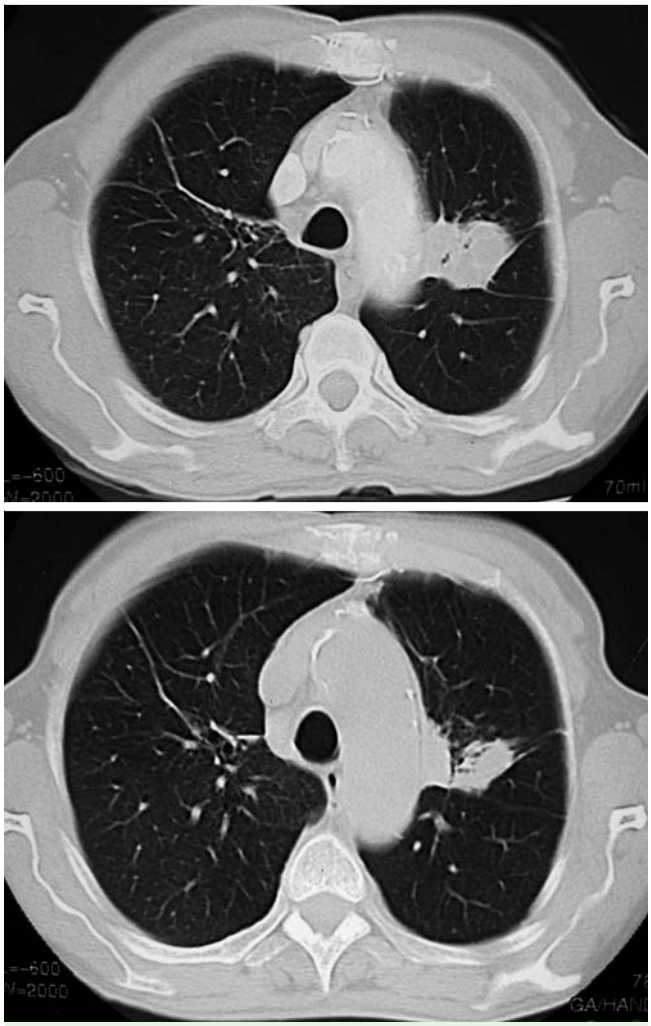

Abb. 2 Thorax-CT des exemplarisch geschilderten Patientenfalles **a** bei Diagnosestellung **b** nach 9 Monaten antituberkulöser Therapie.

Diskussion

Der Anteil der durch *M. bovis* verursachten Tuberkulosefälle war in unserer Einrichtung höher als in Deutschland nach den Daten des Robert Koch-Instituts für die Jahre 2005 – 2007 (3,9% vs. 1,5%) [3].

Als Hauptursachen für eine Erkrankung durch *M. bovis* in Ländern ohne Rindertuberkulose können eine Reaktivierung einer vorbestehenden latenten *M. bovis*-Infektion oder eine im Ausland erworbene Infektion angenommen werden. Übertragungen vom Wild- oder Haustier oder zwischen Menschen sind in der Literatur nur als Raritäten beschrieben [5,6].

In unserer Erhebung waren überwiegend ältere Patienten mit Risikofaktoren für eine Reaktivierung einer latenten Infektion betroffen. Dies deckt sich mit aktuellen Daten aus Großbritannien, die in der Bevölkerungsgruppe ohne Hinweise für eine im Ausland erworbene Infektion einen deutlichen Anstieg der Erkrankungsrate ab einem Alter von 65 Jahren zeigen [7]. Bei keinem der Patienten aus unserer Erhebung bestanden Hinweise für eine außerhalb Deutschlands erworbene Erkrankung, sodass wahrscheinlich in allen Fällen eine bereits vor Eradikation der Rindertuberkulose in Deutschland erworbene und aktuell reaktivierte Infektion vorlag. Zwei Patientinnen hatten als ehemalige Bäuerin bzw. Tierpflegerin ein hohes Risiko für eine beruflich erworbene Infektion. Zu berücksichtigen ist die relativ niedrige Rate an Menschen mit Migrationshintergund im Einzugsbereich unserer Klinik in Sachsen. Die Ergebnisse sind daher möglicherweise nicht auf Regionen mit einem höheren Anteil an Personen, die sich kürzlich in einem Land mit aktiver Rindertuberkulose-Epidemie aufhielten, übertragbar.

Klinisch ist die Tuberkulose durch *M. bovis* nicht von der Erkrankung durch *M. tuberculosis* zu unterscheiden. In der Literatur wird eine hohe Rate an extrapulmonalen Manifestationen beschrieben, sie liegt in aktuellen Erhebungen in westlichen Industrieländern zwischen 34 – 77% [1,6,8,9]. Übereinstimmend mit diesen Daten wiesen auch in unserer Erhebung 4 von 8 Patienten eine extrapulmonale Manifestation auf, die Rate von 50% liegt damit wesentlich höher als der vom Robert Koch-Institut für

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

alle Tuberkulosefälle in Deutschland 2007 dokumentierte Anteil an extrapulmonalen Erkrankungen von 19,7% [3]. Eine diskutierte Ursache hierfür ist die häufig enteral über kontaminierte Lebensmittel erfolgte Primärinfektion mit dem Erreger [8].

Die Diagnose der *M. bovis*-Infektion wird üblicherweise mittels molekulargenetischer Methoden (Amplifikation und Einsatz von Gensonden) aus der Kultur gestellt, sodass die Speziesdiagnose meist erst im Verlauf der Erkrankung erfolgt. Die Spezies *M. bovis* lässt sich molekulargenetisch weiter unterteilen in die Subspezies *M. bovis* subsp. *bovis* und *M. bovis* subsp. *caprae*, welche sich auch hinsichtlich ihres Resistenzmusters unterscheiden. Während der seltenere Erreger *M. bovis* subsp. *caprae* typischerweise keine Resistenz gegenüber Pyrazinamid aufweist, ist der häufigere Erreger *M. bovis* subsp. *bovis* genetisch bedingt gegenüber dieser Substanz resistent [1]. Dieser Resistenznachweis eignet sich jedoch nicht zur Speziesdiagnostik, da eine Pyrazinamid-Monoresistenz selten auch bei *M. tuberculosis* vorkommt und andererseits *M. bovis* auch weitere Resistenzen aufweisen kann, sodass der positive prädiktive Wert der Pyrazinamid-Resistenz aufgrund der niedrigen Inzidenz von *M. bovis* nur zwischen 37 und 50% liegt [10]. Auch von unseren Isolaten war eines zusätzlich zur obligatorischen Pyrazinamid-Resistenz gegenüber Isoniazid nicht empfindlich.

Die genetisch bedingte Pyrazinamid-Resistenz erfordert eine Modifikation der antimykobakteriellen Therapie unter Aussparung dieser Substanz, welche, wie auch unser Fallbeispiel demonstriert, im klinischen Alltag praktisch immer erst im Verlauf nach molekulargenetischer Speziesdiagnose und/oder Vorliegen der Resistenztestung erfolgt. Da dem Pyrazinamid neben dem Rifampicin eine entscheidende Funktion bei der endgültigen Elimination des Erregers zukommt, wird eine prolongierte Therapie mit den verbliebenen Standard-Antituberkulotika über insgesamt 9 Monate empfohlen (2 Monate Isoniazid + Rifampicin + Ethambutol gefolgt von 7 Monaten Isoniazid + Rifampicin).

Zusammengefasst muss *M. bovis* als Spezies des *M. tuberculosis*-Komplexes in Deutschland auch heute noch als Erreger der Tuberkulose berücksichtigt werden. Die Erkrankung tritt überwiegend als Reaktivierung einer früher erworbenen latenten Infektion beim älteren Menschen auf und ist durch eine hohe Rate extrapulmonaler Manifestationen gekennzeichnet. Anamnestisch können frühere Tierkontakte oder Aufenthalte in Ländern mit aktiver Rindertuberkulose-Epidemie hilfreich sein. Klinisch ist die Infektion durch *M. bovis* nicht von der Infektion durch *M. tuberculosis* zu unterscheiden. Daher kommt der molekulargenetischen Typisierung und Resistenztestung bei Nachweis eines Erregers des *M. tuberculosis*-Komplexes eine zentrale Bedeutung zu. Nach Eingang der Spezies- bzw. Resistenzdiagnostik wird eine prolongierte antimykobakterielle Therapie unter Ausschluss von Pyrazinamid über eine Dauer von insgesamt 9 Monaten empfohlen.

Interessenkonflikt

▼

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1 *Kubica T, Rüsch-Gerdes S, Niemann S. Mycobacterium bovis* subsp. *caprae* caused one-third of human *M. bovis*-associated tuberculosis cases reported in Germany between 1999 and 2001. J Clin Microb 2003; 41: 3070 – 3077

2 *Hartung M.* Bericht über die epidemiologische Situation der Zoonosen in Deutschland für 1997. Berlin: RKI-Hausdruckerei, 1999

3 Berichte zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland 2005 – 2007. Robert Koch Institut, 2007, 2008 und 2009

4 *Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose.* Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Pneumologie 2001; 55: 494 – 511

5 *Thoen C, LoBue P, de Kantor I.* The importance of Mycobacterium bovis as a zoonosis. Vet Microb 2006; 112: 339 – 345

6 *Evans JT, Smith EG, Banerjee A et al.* Cluster of human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: Evidence for person-to-person transmission in the UK. Lancet 2007; 369: 1270 – 1276

7 Health Protection Agency of the United Kingdom: www.hpa.org.uk (2010)

8 *Hlavsa MC, Moonan PK, Cowan LS et al.* Human Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in the United States, 1995 – 2005. Clin Infect Dis 2008; 47: 168 – 175

9 *Mignard S, Pichat C, Carret G. Mycobacterium bovis* infection, Lyon, France. Emerg Infect Dis 2006; 12: 1431 – 1433

10 *De Jong BC, Onipede A, Pym AS et al.* Does resistance to Pyrazinamide accurately indicate the presence of *Mycobacterium bovis*? J Clin Microb 2005; 43: 3530 – 3532

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.