



**University of
Zurich** ^{UZH}

Institute of Medical Microbiology

Tuberkulose – Bedrohung durch eine vergessene Zoonose? Humanmedizinischer Aspekt (Schweiz), Sicht des Referenzlabors

Peter Sander

psander@imm.uzh.ch

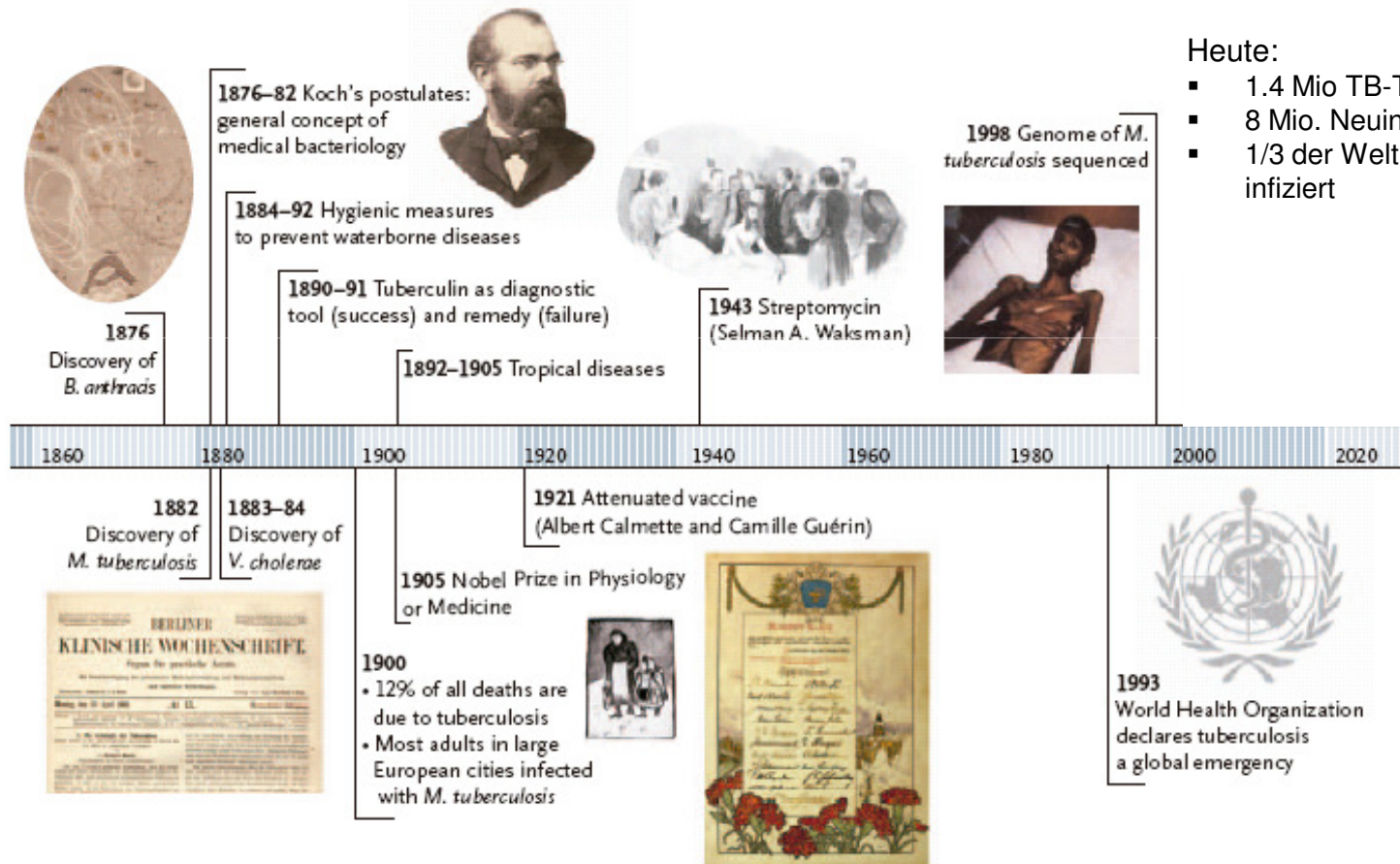


Inhalt

- Einleitung: Meilensteine der Tuberkulose
- Erreger der Tuberkulose: *Mycobacterium tuberculosis* Complex und dessen Differenzierung
- Therapie der Tuberkulose (*M. tuberculosis* vs. *M. bovis*)
- Zoonotische Tuberkulose in der Schweiz
- Übertragung und Antibiotikaresistenz bei *M. bovis*
- Zusammenfassung



Meilensteine der Tuberkulose



Heute:

- 1.4 Mio TB-Tote
- 8 Mio. Neuinfektionen
- 1/3 der Weltbevölkerung infiziert

Timeline Showing Highlights of Robert Koch's Work and the Ongoing Threat Posed by Tuberculosis.



Die Tuberkulose kann verschiedene Organe befallen

Lunge



Haut



Figure 1 A cutaneous bovine tuberculosis lesion, 80 × 110 mm in diameter, on the thigh.

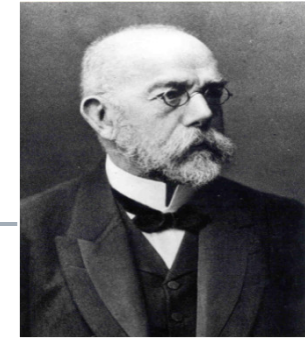
Clin. Exp. Dermatol. (2009) 34: 921

Knochen (Pott's disease)



Ped. Intern. (2011) 53: 280

Lymphknoten, ZNS, Urogenitaltrakt,

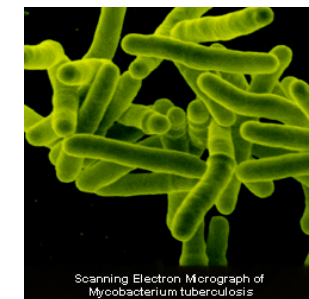
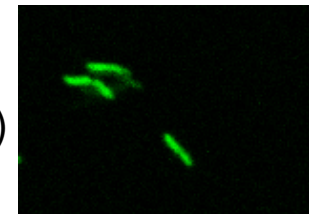
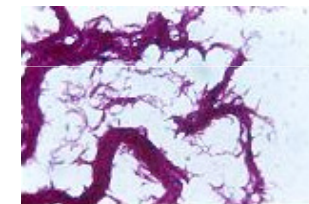


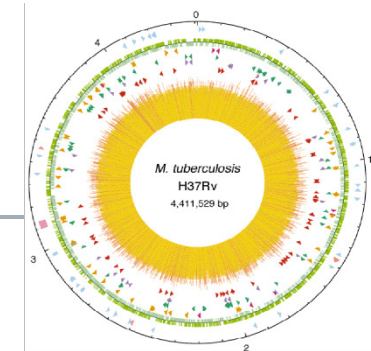
Mycobacterium tuberculosis

- Stäbchenförmig, Gram⁺, langsam wachsend
- Lipidreiche, impermeable Zellwand (Mykolsäure → Säurefestigkeit)
- Übertragung: aerogen
- Infektionsdosis: gering
- Befallene Organe: Lunge
- Infektionsverlauf: Primär (5 %) – Latent (95 %) --> Reaktivierung (5 %)
- Risikofaktor: Immunsuppression (AIDS)
- Therapie: Kombination, 6 Monate
- Prophylaxe: Lebendimpfung mit *M. bovis* Bacille Calmette Guerin (BCG)

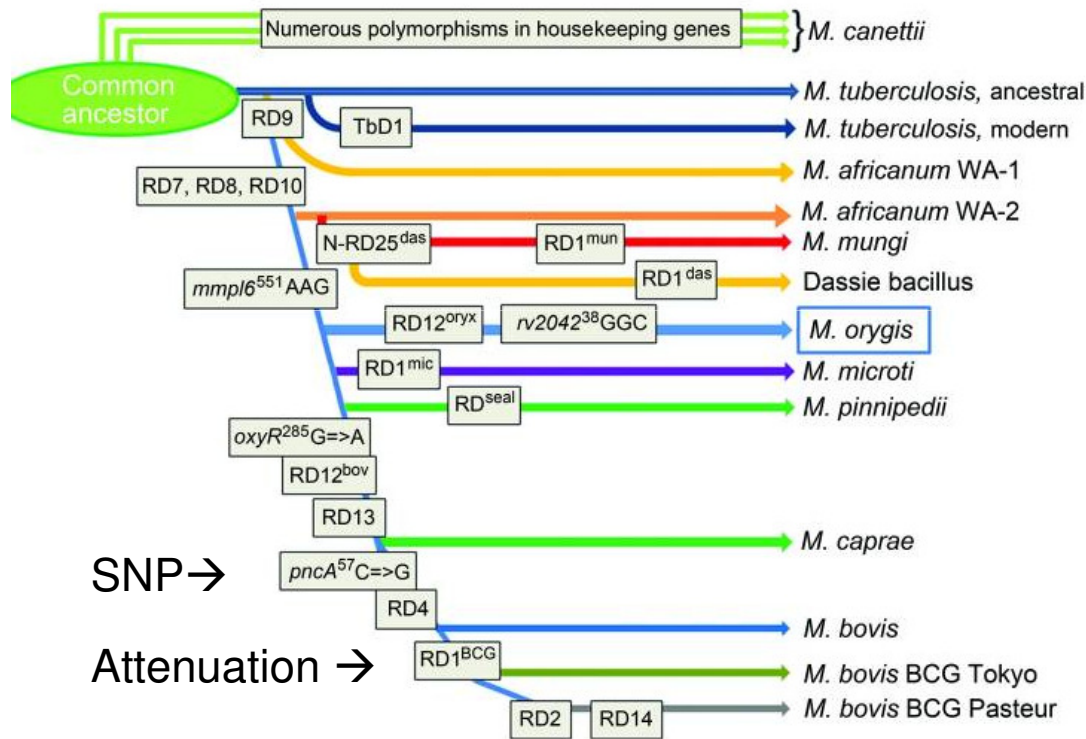
Probleme

- Ungenügender Impfschutz
- Lange Therapiedauer
- Ausbreitung resistenter Keime





Mycobacterium tuberculosis Complex



SNP →

Attenuation →

RD = region of difference
 TbD1 = Tuberculosis deletion 1
 SNP = single nucleotide polymorphism

Gemeinsamkeiten

- Wachsende Anzahl von «Spezies»
- 16S rRNA identisch
- 99 % Genomidentität
- Wirtsanpassungen, Subspezies

Wichtige Unterschiede

Stoffwechsel, Antigene,

Virulenz, Resistenz

- RD13: *M. bovis*, *M. caprae*
- pncA → Pyrazinamidresistenz Therapie!!!

- RD4: *M. bovis*
- RD1^{BCG}: → Attenuation

→ Impfstamm BCG!!!



Behandlung der (bovinen) Tuberkulose beim Menschen

M. tuberculosis

- INH^S, RIF^S, EMB^S, PZA^S
- 6 Monate
 - INH, RIF, EMB, PZA (2 Mo.)
 - INH, RIF (4 Mo.)

M. bovis

- INH^S, RIF^S, EMB^S, **PZA^R**
- 9 Monate
 - INH, RIF, EMB

INH = Isoniazid; RIF = Rifampicin; EMB = Ethambutol; PZA = Pyrazinamid
^S = sensitive, ^R = Resistent



Tuberkulose in der Schweiz

 BAG OFSP UFSP SFOPH

Stand 19.11.2013

Jährliche Fallmeldungen und Inzidenzen der letzten 10 Jahre
und aktuelles Jahr bis Woche 46/2013 (mit annualisierter Inzidenz)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Fallmeldungen	633	606	564	523	475	520	556	548	580	486	493
Inzidenz pro 100'000 Bevölkerung	8.56	7.97	7.53	6.93	6.23	6.72	6.97	6.93	7.26	6.02	6.9

Herkunft	Durchschnitt*	Tendenz	Alter
Gesamt	538	=	43
CH	148	<	61
Ausländ. Herkunft	301	>	36

* Jahre 2005 - 2011

Bull. BAG (2013) **21**: 343



Laborresultate von tuberkulösen Mykobakterien, 2005 - 2011

Tabelle 4

Laborresultate von tuberkulösen Mykobakterien, 2005 bis 2011

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Total	Prozent
Total	564	520	478	520	556	548	577	3763	
Kultur									
positiv	463	447	393	424	456	450	460	3093	82,2
negativ	0	0	3	7	9	9	12	40	1,1
unbekannt	101	73	82	89	91	89	105	630	16,7
Spezies*									
M, tuberculosis	419	403	352	360	360	361	370	2625	82,1
M, bovis	4	8	6	5	4	6	13	46	1,4
M, africanum	8	5	3	3	9	9	10	47	1,5
M, caprae	0	0	1	1	2	2	4	10	0,3
Spezies nicht weiter differenzierbar	40	41	41	65	99	93	90	469	14,7

Aktualisierung für das Jahr 2012: *M. bovis* = 5

- Anteil der *M. bovis*/*M. caprae* bedingten TB Erkrankungen ist gering.
- *M. bovis* Erkrankungen: 29/46 = schweizerischer Herkunft, > 50 Jahre → Reaktivierung

Bull. BAG (2013) **21**: 343



M. bovis und *M. bovis* BCG* Nachweise des NRLM/IMM (2005 – 2013)

Jahr	<i>M. bovis</i>	<i>M. bovis</i> BCG*
2005	3	3
2006	4	6
2007	6	0
2008	1	6
2009	2	2
2010	1	1
2011	3	2
2012	2	9
2013 (10/2013)	2	7
Summe	24	36

* Komplikation nach BCG Instillation zur Blasenkarzinombehandlung



Mycobacterium bovis Infektionen des Menschen

Region/Country	<i>M. bovis</i> *	<i>M. caprae</i>	Reference
World wide	1.4 %		Em. Infect. Dis. 2013
USA	1 %		IJTLD 2010
San Diego	7 %		IJTLD 2010
Queretaro (Mex)	13.8 % (extra p.)		IJTLD 2010
Turkey	4.3	1.6 %	JCM 2011
UK	0.5 – 1.5 %		Tuberculosis 2006
Argentina	2 %		Zoon. Publ. Health 2009
Germany	< 1 %		JCM 2003
Spain	1.9 %	0.3 %	IJTLD 2009
Africa	2.8 %		Em. Infect. Dis. 2013

* % of all culture positive tuberculosis cases



Mensch-Mensch-Übertragung einer *M. bovis* Infektion

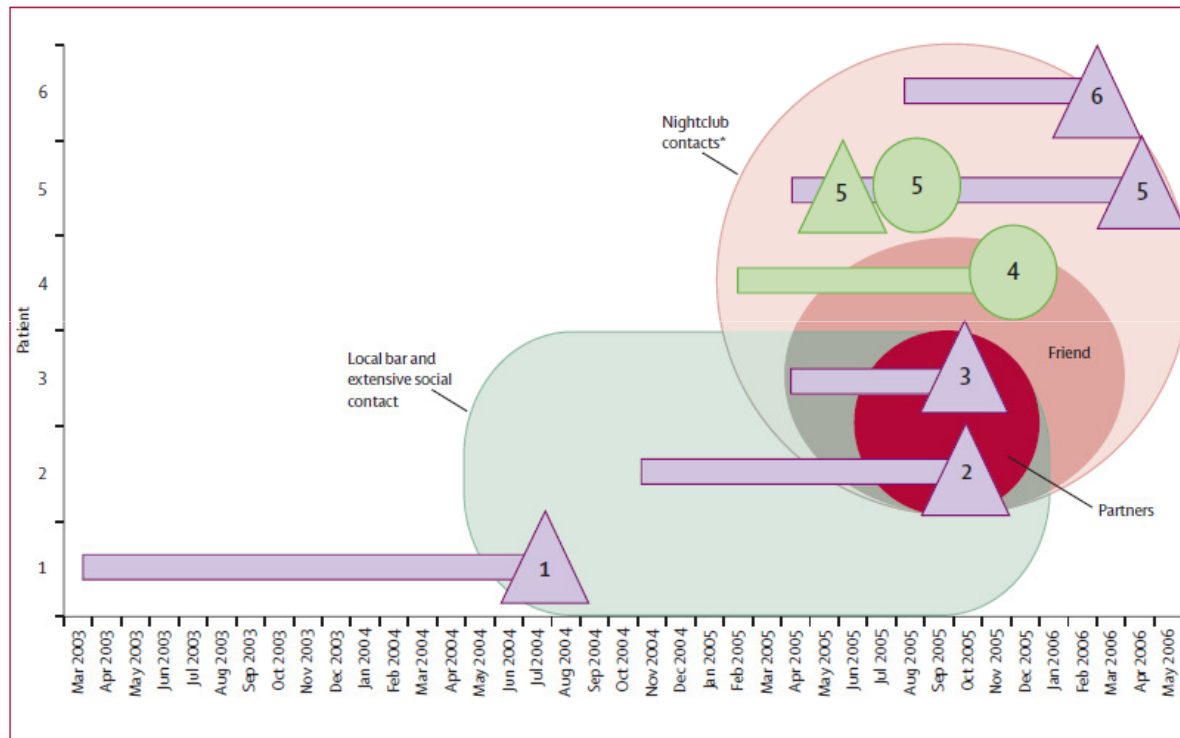


Figure 2: Timeline of six cases of human *M bovis* tuberculosis in the West Midlands cluster

Horizontal bars indicate time from symptom onset to treatment initiation (duration of infectiousness). Purple triangles represent culture positive smear-positive pulmonary specimens. Green triangles represent culture-positive smear-negative pulmonary specimens. Green circles represent culture-positive smear-negative non-pulmonary specimens. Venn circles represent social links between cases. X-axis represents probable duration of infectiousness and not duration of exposure in different settings. Y-axis represents each of the six patients. *Patients 4 and 5 were nightclub workers.

Evans et al., Lancet (2007) 369: 1270



Risikofaktoren für die Übertragung von (boviner) TB

Wirtsfaktoren

- HIV Infektion
- Insulin-abhängige Diabetes
- Alkoholmissbrauch
- Anwendung von Steroiden

Umweltfaktoren

- Anhaltender/wiederholter Kontakt in engen, schlecht belüfteten Räumen
- Dunkle Umgebung (wenig UV)
- Hoher Geräuschpegel → lautes Sprechen
- Rauchen → Husten



Antibiotikaresistenz bei *M. bovis*

Natürliche Resistenz PZA^R

Erworbene Resistenz: *M. bovis* B

Antibiotika der 1. Wahl: INH^R, RIF^R, EMB^R, (PZA^R)

Reserveantibiotika: STR^R, PAS^R, ETH^R, OFL^R, CAP^R, CYC^R, AMK^R

- Ausbruch in Spanien
- 31/31 Infizierte sind verstorben
- 30/31 HIV⁺

Rivero, A. Clin. Infect. Dis. (2001) 32: 159

Ursache der Resistenzbildung

- Ungenügende Behandlung (non-compliance)
 - Ergänzungstherapie mit einzeltem Antibiotikum zu fehlgeschlagenem Regime
- Schrittweise Akkumulation von Resistenzmutationen



Zusammenfassung

- Tuberkulose wird durch Bakterien des *M. tuberculosis* Complex hervorgerufen.
- *M. tuberculosis* Complex Mitglieder sind eigentlich keine eigenen Arten sondern Subspezies mit Adaptation/Präferenz für verschiedene Wirte.
- *M. tuberculosis* Complex Erreger können Wirtsgrenzen überwinden (Tier → Mensch; Mensch → Tier; Mensch → Mensch). Übertragung: AEROGEN (Nahrung, Verletzung)
- *M. tuberculosis* ist phylogenetisch «älter» als *M. bovis*.
- *M. bovis* ist natürlich resistent gegen PZA → Therapie: INH, RIF, EMB (9 Monate); ungenügende Therapie kann zur Selektion multiresistenter Stämme führen.
- *M. bovis*/*M. caprae* Infektionen machen einen geringen Anteil (ca. 2 %) der Tuberkuloseerkrankungen aus.
- In der Schweiz ist keine erhöhte Rate an zoonotischen TB-Fällen festzustellen.
- Die wenigen *M. bovis* Infektionen wurden v.a. bei «älteren» Schweizern festgestellt: →Reaktivierungstuberkulose.



**University of
Zurich** UZH

Institute of Medical Microbiology



FONDS NATIONAL SUISSE
SCHWEIZERISCHER NATIONALFONDS
FONDO NAZIONALE SVIZZERO
SWISS NATIONAL SCIENCE FOUNDATION

Danksagung

Nationales Referenzlaboratorium für Mykobakterien

Erik. C. Böttger, Akos Somöskövi, Claudia Ritter, Rico Hömke

BAG

Bundesamt für
Gesundheit

Arbeitsgruppe

Petra Selchow
Deepa Mohanan
Michael Meuli
Michael Dal Molin
Juliane Brülle
Anna Karagianni
Katja Becker

Ehemalige

Agnese Petrera
Andreas Tschumi
Thomas Grau

Partner

P. Johansen
V. Deretic
G. De Libero
M. Rizzi
E. Weber-Ban
F. Verreck
A. Rawkins
M. Vordermeier



Bovine Tuberkulose beim Menschen



TBVI

TuBerculosis Vaccine Initiative



SwissLung.org

Page 17