

Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von
***Avibacterium avium*, *Avibacterium endocarditidis*, *Avibacterium gallinarum*,**
Avibacterium paragallinarum* und *Avibacterium volantium
als Spender- oder Empfängerorganismen
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Die Spezies *Pasteurella avium*, *Pasteurella gallinarum*, *Haemophilus paragallinarum*, und *Pasteurella volantium* wurden im Jahr 2005 nach phänotypischen und phylogenetischen Untersuchungen der neu geschaffenen Gattung *Avibacterium* in der Familie *Pasteurellaceae* zugeordnet, da diese Spezies eine monophyletische Gruppe mit einem Minimum von 96,8 % Sequenzidentität bilden [1]. Im Jahr 2007 wurden nach phylogenetischer Analyse 27 Isolate aus einem Hühnerbestand derselben Gattung zugeordnet und als Vertreter der Spezies *A. endocarditidis* beschrieben [2].

Bei Avibakterien handelt es sich um Gram-negative, unbewegliche, kokkoide, pleomorphe oder stäbchenförmige Bakterien. Sie sind mesophil, fakultativ anaerob und mikroaerophil und bilden keine Endosporen. Sie können Nitrat reduzieren und sind Oxidase-positiv. Die meisten Vertreter können Galaktose, Maltose und Mannit fermentieren. Sie sind nur auf Blut- und Kochblutagar bei 37 °C kultivierbar [1].

Avibakterien kolonisieren die oberen Atemwege von Hühnern weltweit [3]. Neben Hühnern wurden Isolate der Spezies auch in anderen Vögeln der Großgruppe *Galloanserae* nachgewiesen [4]. Tauben, Spatzen, Krähen, Hasen, Meerschweinchen und Mäuse können experimentell besiedelt werden, sind jedoch keine natürlichen Wirte für diese Spezies [3]. In Einzelfällen wurde *A. gallinarum* mit Erkrankungen beim Menschen in Verbindung gebracht. *A. endocarditidis*, *A. gallinarum* und *A. paragallinarum* können teils schwere Erkrankungen bei Hühnern auslösen. Diese Erkrankungen sind insbesondere für die Haltung von Masthühnern und eierlegenden Hennen von ökonomischer Bedeutung. *A. avium* und *A. volantium* sind apathogene, kommensale Bewohner der Mikroflora der oberen Atemwege von Hühnern.

A. avium und *A. volantium* wurden 1977 erstmalig aus den oberen Atemwegen, der Lunge und dem Herzen von gesunden Hühnern in Deutschland isoliert und als Spezies *Haemophilus avium* beschrieben [5]. Basierend auf DNA-Hybridisierungen und phänotypischen Eigenschaften wurde diese Spezies im Jahr 1985 taxonomisch neu klassifiziert. Ehemalige *H. avium*-Stämme werden nun entweder *Pasteurella avium* bzw. *A. avium* oder *P. volantium* bzw. *A. volantium* zugeordnet [6]. Isolate von *A. avium* und *A. volantium* sind für Hühner nicht pathogen [5, 7, 8].

A. endocarditidis wurde erstmals 2004 aus Läsionen einer valvulären Endokarditis in Masthühnern isoliert [2]. In Masthühnern ab einem Alter von 44 Wochen führt die Infektion mit *A. endocarditidis* zu Endokarditis, Leber- und Milznekrosen und Arthritis [9]. Nach Berichten aus dänischen Mastbetrieben ist die Spezies für bis zu 43 % aller Verluste im Alter zwischen 44 und 61 Wochen verantwortlich [10]. Wie der Erreger in naive Bestände eingetragen wird, ist unbekannt. Der Pathogenitätsmechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt. Die Produktion von Endotoxinen gilt als Ursache der beobachteten Leber- und Milznekrosen [9]. Befallene Bestände können effektiv mit Doxyzyklin und Florfenicol behandelt werden [11].

A. gallinarum wurde erstmalig aus Hühnern mit chronischer Geflügelcholera und Entzündung der oberen Atemwege isoliert [12]. Die Infektion mit *A. gallinarum* führt bei Hühnern zu mäßigen bis schweren Atemwegserkrankungen, Synovialentzündungen und entzündlichen Erkrankungen des Herzens [13, 14]. Die kleinste infektiöse Dosis bei intravenöser Injektion liegt bei $3,2 \times 10^6$ Kolonie-bildenden Einheiten (KBE) [14]. In Hühnerbeständen wurden Mortalitätsraten von 8 bis 60 % berichtet [13]. Im Mauspathogenitätsmodell ist die Spezies apathogen [15]. Beim Menschen wurden bisher drei Krankheitsfälle mit *A. gallinarum* in Verbindung gebracht. Bei einem adoleszenten Jungen wurde eine Endokarditis festgestellt, die sich durch Gabe von Antibiotika therapieren ließ. Aus dem Blut des Jungen wurde *A. gallinarum* isoliert [16]. Des Weiteren wurde die Spezies aus dem Blut eines 34-jährigen Mannes mit akuter Gastroenteritis isoliert [17]. Zudem wurde die Spezies aus dem Blut eines vier Tage alten Säuglings mit neonataler Meningitis isoliert, welcher infolge einer Sepsis verstarb [18]. Da die Identifizierung von *A. gallinarum* stets nur anhand phänotypischer Diagnostik erfolgte, kann eine fehlerhafte Bestimmung nicht ausgeschlossen werden [19].

A. paragallinarum wurde erstmalig 1931 als Erreger des ansteckenden Hühnerschnupfens (Synonym: *Coryza contagiosa gallinarum*) und als Vertreter der Spezies *Haemophilus gallinarum* beschrieben. Im Jahr 1969 wurde die Spezies als *H. paragallinarum* taxonomisch reklassifiziert, da sie im Gegensatz zu *H. gallinarum* ohne den Zusatz von NAD wächst [20]. Anhand von Oberflächenantigenmarkern werden drei Serotypen unterschieden, die sich hinsichtlich ihrer Pathogenität nicht unterscheiden [21]. Infizierte Hühner husteln und niesen. Das Wachstum von erkrankten Masthähnchen verringert sich und bei infizierten Legehennen reduziert sich die Eierproduktion um 10 bis 40 %. Generell verläuft der ansteckende Hühnerschnupfen nicht tödlich, jedoch sind infizierte Bestände anfällig für andere Krankheiten und Stressfaktoren, sodass Mortalitätsraten von bis zu 50 % auftreten können [3]. Untersuchungen zur Pathogenität zeigen, dass *A. paragallinarum* extrazelluläre Membranvesikel bildet, die immunogene Proteine, Proteasen, *repeats-in-toxin*, Hämagglutinin und Nukleinsäuren enthalten [22]. Zudem produzieren alle Serotypen ein *cytolethal distending toxin* [23]. Die kleinste infektiöse Dosis bei der Injektion in die Nasenebenhöhlen liegt, in Abhängigkeit von der Pathogenität des jeweiligen Stammes, bei 2×10^4 bis 2×10^5 KBE [24]. Die Übertragung erfolgt über die respiratorische Route durch chronisch kranke oder gesunde Trägervögel [3]. Infizierte Bestände können effektiv mit Antibiotika, zumeist Erythromycin und Oxytetracyclin, behandelt werden. Berichte von antibiotikaresistenten Stämmen mit Multiresistenz gegenüber Neomycin, Streptomycin und Erythromycin liegen vor [25]. Trivalente Impfstoffe stehen kommerziell zur Verfügung [26]. Vögel der Großgruppe *Galloanserae* sind die einzigen Wirtstiere.

In den Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 466 „Einstufung von Prokaryoten (Bacteria und Archaea)“ sind *A. avium*, *A. endocarditidis*, *A. gallinarum*, *A. paragallinarum* und *A. volantium* in die Risikogruppe 2 mit dem Index t¹ bzw. ht¹ (nur *A. gallinarum*) eingestuft.

Empfehlung

Avibacterium endocarditidis, *Avibacterium gallinarum* und *Avibacterium paragallinarum* werden gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Avibacterium avium und *Avibacterium volantium* werden gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 1** zugeordnet.

Begründung

Die Vertreter der Gattung *Avibacterium* kommen weltweit in der Mikroflora der oberen Atemwege von Hühnern vor. Dabei sind die Spezies *A. endocarditidis*, *A. gallinarum* und *A. paragallinarum* als pathogene Erreger beschrieben, die ernsthafte Erkrankungen in Hühnern mit teils hoher Mortalität und damit einhergehend hohen wirtschaftlichen Verlusten auslösen können. *A. avium* und *A. volantium* hingegen sind apathogene Kommensale in der Mikroflora der oberen Atemwege von Hühnern. Die Kolonisierung und Infektion anderer Wirbeltiere durch Vertreter der Gattung *Avibacterium* ist nur in Einzelfällen berichtet worden.

Literatur

1. **Blackall PJ, Christensen H, Beckenham T, Blackall LL, Bisgaard M** (2005). Reclassification of *Pasteurella gallinarum*, *Haemophilus paragallinarum*, *Pasteurella avium* and *Pasteurella volantium* as *Avibacterium gallinarum* gen. nov., comb. nov., *Avibacterium paragallinarum* comb. nov., *Avibacterium avium* comb. nov. and *Avibacterium volantium* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* **55**(Pt 1):353–62.
2. **Bisgaard M, Christensen JP, Bojesen AM, Christensen H** (2007). *Avibacterium endocarditidis* sp. nov., isolated from valvular endocarditis in chickens. *Int J Syst Evol Microbiol* **57**(Pt 8):1729–34.
3. **Blackall PJ, Soriano-Vargas E** (2020). Infectious Coryza and Related Bacterial Infections. In Swayne DE, Boulianne M, Logue CM, McDougald LR, Nair V, Suarez DL, Wit S de, Grimes T, Johnson D, Kromm M, Pra TY (ed), *Diseases of Poultry*, 14th ed. Wiley-Blackwell, New York.
4. **Bisgaard M, Nørskov-Lauritsen N, Wit SJ de, Hess C, Christensen H** (2012). Multilocus sequence phylogenetic analysis of *Avibacterium*. *Microbiology* **158**(4):993–1004.
5. **Hinz K-H, Kunjara C** (1977). *Haemophilus avium*, a New Species from Chickens. *Int J Syst Evol Microbiol* **27**(4):324–9.
6. **Mutters R, Piechulla K, Hinz K-H, Mannheim W** (1985). *Pasteurella avium* (Hinz and Kunjara 1977) comb. nov. and *Pasteurella volantium* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* **35**(1):5–9.
7. **Blackall PJ, Reid GG** (1982). Further characterization of *Haemophilus paragallinarum* and *Haemophilus avium*. *Vet Microbiol* **7**(4):359–67.

¹ „Pathogen für Wirbeltiere; der Mensch wird unter natürlichen Bedingungen nicht befallen. Wegen der geringen Wirtsspezifität pathogener Prokaryoten können allerdings auch von den meisten primär nur tierpathogenen Arten bei Arbeiten mit hohen Erregerkonzentrationen Infektionsgefahren für die Beschäftigten ausgehen. Solche Arten wurden deshalb der Risikogruppe 2 mit der Zusatzbemerkung „t“ zugeordnet. Ist ein Prokaryont unter natürlichen Bedingungen sowohl human- als auch tierpathogen, wird die Kennzeichnung mit „ht“ verwendet.“

8. **Reid GG, Blackall PJ** (1984). Pathogenicity of Australian isolates of *haemophilus paragallinarum* and *haemophilus avium* in chickens. *Vet Microbiol* **9**(1):77–82.
9. **Møller BH, Bisgaard M, Pors SE** (2014). Pathology and Localization of *Avibacterium endocarditidis* in Experimentally Infected Broiler Breeders. *Journal of Comparative Pathology* **150**(2):266–75.
10. **Bisgaard M, Bojesen AM, Christensen JP, Christensen H** (2010). Observations on the incidence and aetiology of valvular endocarditis in broiler breeders and detection of a newly described taxon of *Pasteurellaceae*, *Avibacterium endocarditidis*. *Avian Pathol* **39**(3):177–81.
11. **Yen NT, Nhung NT, Van NT, Cuong NV, Kiet BT, Phu DH, Hien VB, Campbell J, Chansiripornchai N, E. Thwaites G, Carrique-Mas JJ** (2020). Characterizing Antimicrobial Resistance in Chicken Pathogens: A Step towards Improved Antimicrobial Stewardship in Poultry Production in Vietnam. *Antibiotics (Basel)* **9**(8):499.
12. **Hall WJ, Heddleston KL, Legenhausen DH, Hughes RW** (1955). Studies on pasteurellosis. I. A new species of *Pasteurella* encountered in chronic fowl cholera. *Am J Vet Res* **16**(61 Part 1):598–604.
13. **Droual R, Shivaprasad HL, Meteyer CU, Shapiro DP, Walker RL** (1992). Severe mortality in broiler chickens associated with *Mycoplasma synoviae* and *Pasteurella gallinarum*. *Avian Dis* **36**(3):803–7.
14. **Tjahjowati G, Orr JP, Chirino-Trejo M, Mills JHL** (1995). Experimental Reproduction of Endocarditis with *Pasteurella gallinarum* in Mature Leghorn Chickens. *Avian Dis* **39**(3):489–98.
15. **Mushin R, Bock R, Abrams M** (1977). Studies on *Pasteurella gallinarum*. *Avian Pathol* **6**(4):415–23.
16. **Al Fadel Saleh M, Al-Madan MS, Erwa HH, Defonseka I, Sohel SZ, Sanyal SK** (1995). First Case of Human Infection Caused by *Pasteurella gallinarum* Causing Infective Endocarditis in an Adolescent 10 Years After Surgical Correction for Truncus Arteriosus. *Pediatrics* **95**(6):944–8.
17. **Arashima Y, Kato K, Kakuta R, Fukui T, Kumasaka K, Tsuchiya T, Kawano K** (1999). First Case of *Pasteurella gallinarum* Isolation from Blood of a Patient with Symptoms of Acute Gastroenteritis in Japan. *Clin Infect Dis* **29**(3):698–9.
18. **Ahmed K, Sein PP, Shahnawaz M, Hoosen AA** (2002). *Pasteurella gallinarum* neonatal meningitis. *Clin Microbiol Infect* **8**(1):55–7.
19. **Frederiksen W, Tønning B** (2001). Possible misidentification of *Haemophilus aphrophilus* as *Pasteurella gallinarum*. *Clin Infect Dis* **32**(6):987–9.
20. **Biberstein EL, White DC** (1969). A Proposal For The Establishment Of Two New *Haemophilus* Species. *J Med Microbiol* **2**(1):75–8.
21. **Jacobs AAC, Cuenen W, Storm PK** (1992). Efficacy of a trivalent *Haemophilus paragallinarum* vaccine compared to bivalent vaccines. *Vet Microbiol* **32**(1):43–9.
22. **Ramón Rocha MO, García-González O, Pérez-Méndez A, Ibarra-Caballero J, Pérez-Márquez VM, Vaca S, Negrete-Abascal E** (2006). Membrane vesicles released by *Avibacterium paragallinarum* contain putative virulence factors. *FEMS Microbiol Lett* **257**(1):63–8.
23. **Chen Y-C, Tan D-H, Shien J-H, Hsieh M-K, Yen T-Y, Chang P-C** (2014). Identification and functional analysis of the cytolethal distending toxin gene from *Avibacterium paragallinarum*. *Avian Pathol* **43**(1):43–50.
24. **Zhao Q, Sun Y-n, Zhang X-x, Kong Y-b, Xie Z-j, Zhu Y-l, Zhou E-m, Jiang S-j** (2010). Evaluation of two experimental infection models for *Avibacterium paragallinarum*. *Vet Microbiol* **141**(1):68–72.
25. **Hsu Y-M, Shieh HK, Chen W-H, Sun T-Y, Shiang J-H** (2007). Antimicrobial susceptibility, plasmid profiles and haemocin activities of *Avibacterium paragallinarum* strains. *Vet Microbiol* **124**(3):209–18.
26. **Terzolo HR, Sandoval VE, Pondal FG** (1997). Evaluation of inactivated infectious coryza vaccines in chickens challenged by serovar B strains of *Haemophilus paragallinarum*. *Avian Pathol* **26**(2):365–76.