

Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung von
Mycobacterium avium* ssp. *hominissuis
als Spender- oder Empfängerorganismen
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Mycobacterium avium ssp. *hominissuis* (MAH) ist ein Gram-positives Bakterium aus der Familie der *Mycobacteriaceae* und eine von vier Subspezies von *M. avium*, welches zum *Mycobacterium avium* complex (MAC) gehört [1]. Bei MAC handelt es sich um genetisch verwandte, ubiquitär verbreitete, opportunistisch pathogene Mykobakterien, die nicht-tuberkulöse Infektionen bei Mensch und Tier verursachen [2].

Mycobacterium avium weist drei weitere Subspezies auf, die Geflügeltuberkulose (*M. avium* ssp. *avium* und *silvaticum*) bzw. Paratuberkulose in Wiederkäuern verursachen (*M. avium* ssp. *paratuberculosis*). Alle drei Subspezies sind durch die ZKBS in die Risikogruppe 2 eingestuft.

MAH ist weltweit verbreitet und kommt im Boden, in Stäuben und in Gewässern vor [3]. MAH infiziert hauptsächlich den Menschen und Schweine. Letztere zeigen aber i. d. R. keine klinischen Symptome, sodass die Infektion erst bei der Fleischschau anhand von Granulomen in Unterkiefer, Ohrspeicheldrüse und den Mesenteriallymphknoten bemerkt wird (0,15 % bis 0,5 % der geschlachteten Tiere). MAH ist daher für signifikante wirtschaftliche Einbußen verantwortlich [1]. Auch in diversen anderen Säugetieren und Vögeln, darunter Haustieren wie Katze, Hund, Kaninchen und Papageien, tritt MAH gelegentlich als Krankheitserreger in Erscheinung [2, 3].

Für den Menschen hat MAH große klinische Bedeutung, wobei die Inzidenz in den letzten Jahren steigt [4, 5]. Betroffen sind in erster Linie Personen mit chronischen Grunderkrankungen der Lunge, bei denen MAH Lungenentzündungen mit Tuberkulose-ähnlichen Symptomen auslöst, oder immunsupprimierte Personen, einschließlich solcher mit AIDS, in denen es zu schweren disseminierten Infektionen führt [2, 3, 6]. Darüber hinaus führt MAH aber auch zur Lymphadenitis, die insbesondere bei ansonsten gesunden Kindern auftreten kann [7, 8].

MAH wächst in Kultur relativ langsam und persistiert lange im Wirt [9]. Die Proliferation erfolgt innerhalb von Makrophagen, wobei MAH durch Beeinflussung des phagosomalen Transports die Elimination durch den Wirt verhindert [2]. Es wird angenommen, dass der Mechanismus der Infektion zumindest teilweise mit dem von *Mycobacterium tuberculosis* übereinstimmt [2].

Aufgrund seines speziellen Zellwandaufbaus weist MAH eine hohe Tenazität auf. In den Atemwegen des Wirtes können zudem Bakterienaggregate und Biofilme ausgebildet werden, die MAH Schutz vor dem Immunsystem und Medikamenten bieten [10, 11]. Die Therapie gestaltet sich daher schwierig und besteht aus einer Kombination verschiedener Antibiotika, Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin), Rifamycin, Ethambutol sowie ggf. Aminoglykoside (Amikacin, Streptomycin, Kanamycin), Isoniazid oder Ciprofloxacin, die für mindestens 12 Monate verabreicht werden müssen [12, 10]. Zunehmend erweisen sich MAH-Stämme als resistent gegen die Behandlung [1, 13].

Die Infektionsquelle und -route betroffener Menschen ist in den meisten Fällen unbekannt. Es wird aber angenommen, dass die primäre Infektionsquelle MAH-haltige Aerosole oder Stäube der Umgebung sind [3, 15]. In einigen Ländern wird zudem Leitungswasser als Infektionsquelle diskutiert [14]. Während die Übertragung von Mensch zu Mensch als vernachlässigbar angesehen wird [15], ist die Übertragung ausgehend von infizierten Tieren, insbesondere Nutz- und Haustieren, möglich [16, 17].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird *Mycobacterium avium* ssp. *hominissuis* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Begründung

Bei *Mycobacterium avium* ssp. *hominissuis* handelt es sich um einen opportunistischen Krankheitserreger für Menschen und Tiere. Bei Menschen mit Vorerkrankungen, aber auch bei gesunden Menschen, vor allem Kindern, kann er Erkrankungen hervorrufen, die schwer zu behandeln sind.

Literatur

- [1] **Yashiki et al. (2019)**. Development of a LAMP assay for rapid and sensitive detection and differentiation of *Mycobacterium avium* subsp. *avium* and subsp. *hominissuis*. *Lett Appl Microbiol* **69**:155-160.
- [2] **Dragset et al. (2019)**. Global Assessment of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* Genetic Requirement for Growth and Virulence. *mSystems* **4**:e00402-19.
- [3] **Rindi et al. (2018)**. Virulence of *Mycobacterium avium* Subsp. *hominissuis* Human Isolates in an in vitro Macrophage Infection Model. *Int J Mycobacteriol* **7**:48-52.
- [4] **Nishiuchi et al. (2017)**. Infection sources of a common nontuberculous mycobacterial pathogen, *Mycobacterium avium* complex. *Front Med* **4**:27.
- [5] **Tortoli et al. (2014)**. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. *Clin Microbiol Rev* **27**:727–52.
- [6] **Bruffaerts et al. (2017)**. Virulence and immunogenicity of genetically defined human and porcine isolates of *M. avium* subsp. *hominissuis* in an experimental mouse infection. *PLoS ONE* **12**:e0171895.
- [7] **Despieres et al. (2012)**. Diversity of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* mycobacteria causing lymphadenitis, France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **31**:1373-9.
- [8] **Freeman et al. (2009)**. Intrathoracic nontuberculous mycobacterial infections in otherwise healthy children. *Pediatr Pulmonol* **44**:1051–6.
- [9] **Selbitz et al. (2015)**. Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre; *Enke -Verlag, Stuttgart*; DOI:10.1055/b-0035-127209.
- [10] **Blanchard et al. (2018)**. Effective treatment of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* and *Mycobacterium abscessus* species infections in macrophages, biofilm, and mice by using liposomal ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* **62**:e00440-18.
- [11] **Babrak et al. (2015)**. The environment of “*Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*” microaggregates induces synthesis of small proteins associated with efficient infection of respiratory epithelial cells. *Infect Immun* **83**:625-36.

- [12] Thomson & Yew (2009). When and how to treat pulmonary non-tuberculous mycobacterial diseases. *Respirology* **14**:12-26.
- [13] Griffith *et al.* (2007). An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* **175**:367-416.
- [14] Arikawa *et al.* (2019). Genetic relatedness of Mycobacterium avium subsp. hominissuis isolates from bathrooms of healthy volunteers, rivers, and soils in Japan with human clinical isolates from different geographical areas. *Infect Genet Evol* **74**:103923.
- [15] Ichijo *et al.* (2014). Distribution and respiratory activity of mycobacteria in household water system of healthy volunteers in Japan. *PLoS One* **9**:e110554.
- [16] Klotz *et al.* (2018). Mycobacterium avium subsp. hominissuis Infection in a Domestic Rabbit, Germany. *Emerg Infect Dis* **24**:596-8.
- [17] Scherrer *et al.* (2018). Molecular Characterization of Mycobacterium avium subsp. hominissuis of Two Groups of Lymph Nodes, Being Intradermal Tuberculin or Interferon- Gamma Test Positive and Negative, Isolated from Swiss Cattle at Slaughter. *Front Vet Sci* **5**:32.