

ROBERT KOCH INSTITUT



Brucellose

Aktualisierte Fassung vom Februar 2008. Erstveröffentlichung im *Epidemiologischen Bulletin* 4/2005.

RKI-Ratgeber für Ärzte

Herausgeber: Robert Koch-Institut, 2008

Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut erfolgt auf der Grundlage des § 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG). Praktisch bedeutsame Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten sollen aktuell und konzentriert der Orientierung dienen. Die Beiträge werden in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren, Konsiliarlaboratorien sowie weiteren Experten erarbeitet. Die Publikation erfolgt im Epidemiologischen Bulletin und im Internet (<http://www.rki.de>). Eine Aktualisierung erfolgt nach den Erfordernissen, aktualisierte Fassungen ersetzen die älteren.

Brucellose

- Erreger
- Vorkommen
- Reservoir
- Infektionsweg
- Inkubationszeit
- Dauer der Ansteckungsfähigkeit
- Klinische Symptomatik
- Diagnostik
- Therapie
- Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen
 - 1. Präventive Maßnahmen
 - 2. Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen
 - 3. Maßnahmen bei Ausbrüchen
- Meldepflicht
- Ausgewählte Informationsquellen

Erreger

Bei der Brucellose handelt es sich um eine Zoonose, die durch Infektion mit Bakterien der Gattung *Brucella* (*B.*) erworben wird. Humanpathogen sind *B. melitensis* (Maltafieber), *B. suis*, *B. abortus* (M. Bang) und in geringem Maße *B. canis*. Infektionen mit *B. ovis* und *B. neotomae* sind beim Menschen bisher nicht bekannt. Für *B. melitensis* werden derzeit drei Biovare, für *B. suis* fünf Biovare und für *B. abortus* sieben Biovare beschrieben.

Brucellen sind kleine, unbewegliche, nicht sporenbildende, aerob und z.T. mikroaerophil wachsende, gramnegative kokkoide Stäbchen. Sie sind empfindlich gegenüber der Einwirkung von Hitze und Desinfektionsmitteln und werden in wässriger Suspension durch Temperaturen von mehr als 60 °C innerhalb von 10 Minuten abgetötet. Bei Umgebungstemperaturen können sie in Urin, Staub, Wasser oder Erde und insbesondere auch in Milch und Milchprodukten mehrere Tage bis zu einigen Wochen überleben.

Vorkommen

Die Krankheit ist bei Haus- und Nutztieren mit größeren regionalen Unterschieden weltweit verbreitet; der Mensch ist durch infizierte Nutztiere gefährdet. Endemiegebiete sind der Mittelmeerraum, die Arabische Halbinsel, Afrika, Asien, Mittel- und Südamerika.

In **Deutschland** gelten die Rinderbestände sowie die Schaf- und Ziegenbestände als amtlich frei von *B. abortus* bzw. *B. melitensis*. Auftretende Erkrankungsfälle bei Tieren sind daher durch Tierhandel importiert oder von Wildtieren auf Nutztiere übertragen. Bei den im Rahmen der Meldepflicht gemäß IfSG an das Robert Koch-Institut übermittelten Fällen handelt es sich überwiegend um importierte Fälle. In den letzten Jahren wurden 24-37 Fälle pro Jahr registriert. Unter den Angaben zum möglichen Infektionsland wurde am häufigsten die Türkei angegeben, andere Länder (vor allem Länder im Mittelmeerraum) wurden nur in Einzelfällen genannt

Datenstände des laufenden Jahres können mit 3-wöchigem Meldeverzug dem *Epidemiologischen Bulletin* und SurvStat@RKI auf den Seiten des RKI (www.rki.de > [Infektionsschutz > SurvStat](#)) entnommen werden. Zudem finden sich in den *Infektionsepidemiologischen Jahrbüchern* die Daten der vergangenen Jahre.

Reservoir

Das für den Menschen relevante Reservoir der Erreger ist Nutztvieh. *B. abortus* kommt bei Rindern vor, *B. melitensis* vorwiegend bei Ziegen und Schafen, *B. suis* bei Schweinen.

Das Wildschwein ist unter einheimischen Bedingungen ein Reservoir für *Brucella suis*, Biotyp 2, wobei es gelegentlich zu Ausbrüchen in Schweinebeständen mit Freilandhaltung kommt.

Infektionsweg

Erkrankungen bei Menschen gehen in der Regel auf den Verzehr kontaminierter Lebensmittel oder direkten Kontakt zu infizierten Tieren zurück. Wichtigste Infektionsquellen für den Menschen sind kontaminierte, nicht pasteurisierte Milch bzw. aus ihr hergestellte Produkte. Die Aufnahme des Erregers in den Körper kann aber außer über den Magen-Darm-Trakt auch auf mehreren anderen Wegen erfolgen, so über die Konjunktiven, die Atemwege und die verletzte Haut. Die Brucellose ist eine der häufigsten durch Bakterien verursachten im Labor erworbenen Infektionen.

Brucellen sind fakultativ intrazelluläre Erreger. Nach Eindringen in den Körper werden sie von Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems aufgenommen und zu den nächstgelegenen Lymphknoten transportiert. Von dort können Brucellen über die Lymphe in die Blutbahn gelangen und sich hämatogen in nahezu allen Organen ansiedeln. Besonders häufig betroffen sind lympho-retikuläre Organe wie Milz, Leber und Knochenmark. In den befallenen Organen können sich durch Aktivierung spezifischer T-Zellen entzündliche Granulome aus Makrophagen und Lymphozyten bilden.

Inkubationszeit

5-60 Tage.

Dauer der Ansteckungsfähigkeit

Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist sehr selten und wurde bisher fast ausschließlich durch Stillen beschrieben. Nur in Einzelfällen kam es durch Knochenmarktransplantationen, Bluttransfusionen sowie Geschlechtsverkehr zur Übertragung.

Klinische Symptomatik

Die Brucellosen sind zyklische Allgemeininfektionen. Die Manifestationen der Erkrankung sind ausgesprochen vielfältig und variabel. Folgende Hauptformen lassen sich unterscheiden:

- **Subklinisch verlaufende Brucellose:** Bis zu 90 % aller Infektionen verlaufen subklinisch. Sie lassen sich nur über den Nachweis spezifischer Antikörper beim Patienten erkennen und sind Ausdruck effektiver humoraler und zellulärer Abwehrreaktionen des Wirtsorganismus.
- **Akute bis subakute Brucellose:** Der Beginn ist entweder schleichend (meist bei *B. abortus*) oder plötzlich (häufiger bei *B. melitensis*) mit Fieber, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Nachtschweiß. Der Fieberverlauf erstreckt sich über 7-21 Tage und kann von 2- bis 5-tägigen fieberfreien Intervallen unterbrochen sein (undulierendes Fieber).

- **Chronische Brucellose:** Bei nicht erkannten oder nicht korrekt behandelten Infektionen sind längere Erkrankungsverläufe möglich und nicht ungewöhnlich. Als chronisch gelten Erkrankungen, deren Verlauf über ein Jahr hinausgeht. Bei etwa 5 % aller Patienten kann es nach Abklingen der akuten Symptome zu chronischen Verläufen kommen. Die Erkrankung manifestiert sich mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Leistungsminderung, Schweißausbrüchen und depressiven Episoden. Während Fieber, Hepatosplenomegalie und hämatologische Komplikationen selten zu beobachten sind, fallen relativ häufig Spondylitiden und Uveitiden auf. Die Rezidivhäufigkeit ist bei nicht adäquater Antibiotikatherapie sehr hoch.
- **Lokalisierte Infektion:** Chronische Verläufe werden meist durch persistierende Infektionsfoki in Knochen, Leber oder Milz unterhalten. Häufig ist der Befall von Knochen und Gelenken, insbesondere in Form einer Sacroiliitis, Arthritis und Bursitis. Auch das Auftreten einer Meningitis, Endokarditis und Epididymo-Orchitis ist möglich. In seltenen Fällen kommt es zur Cholezystitis, Pankreatitis oder Peritonitis. Bei Befall des Knochenmarks resultieren Anämie, Leukopenie und Thrombopenie. Der Befall der Lunge kann mit Vergrößerung der hilären und paratrachealen Lymphknoten sowie einer interstitiellen Pneumonie einhergehen.

Die **Letalität** ist insgesamt niedrig und beträgt bei unbehandelten Brucellosen 2 % oder weniger. Betroffen sind vor allem Patienten mit einer durch *B. melitensis* verursachten Endokarditis.

Diagnostik

Die klinische Diagnose ist angesichts der Mannigfaltigkeit der Krankheitserscheinungen sehr schwierig. Eine gezielte Anamnese kann wichtige Hinweise geben. Für die sichere Diagnose ist daher ein labordiagnostischer Nachweis Bedingung.

Die Labordiagnose stützt sich auf den **kulturellen Nachweis** des Erregers. Es ist wichtig, das mikrobiologische Labor über die Verdachtsdiagnose zu informieren. Es sollten wiederholte Blutkulturen entnommen werden, möglichst während der Fieberphase und vor Beginn der antibiotischen Therapie. Zur Diagnostik eignen sich je nach Lokalisation des Infektionsprozesses auch Knochenmark, Liquor, Urin oder Gewebeproben.

Brucellen stellen zum Wachstum relativ hohe Ansprüche an Nährmedien. Selektivsupplemente sind bei Anzucht aus Umweltproben zu empfehlen. Optimale Wachstumsbedingungen werden bei 37 °C und mikroaerophilen Kulturbedingungen (*B. abortus* und *B. ovis*) erreicht. Brucellen wachsen jedoch in vitro langsam. Frühestens nach 2-4 Tagen bilden sich kleine glänzende, durchsichtige Kolonien.

Eine weitere wichtige Methode ist der **Antikörpernachweis** aus dem Serum, z.B. mittels Coombs-Test und ELISA. Als beweisend für eine akute Infektion gilt ein Titeranstieg um 2 bis 3 Verdünnungsstufen nach wiederholter Untersuchung im Abstand von 2-3 Wochen. Agglutinierende Antikörper treten gegen Ende der 1. oder zu Beginn der 2. Krankheitswoche im Patientenserum auf und können jahrelang nachweisbar bleiben.

Die **Komplementbindungsreaktion** (KBR) ist für die serologische Diagnostik wegen ihrer hohen Spezifität als Bestätigungstest gut geeignet. Ein positiver KBR-Titer persistiert häufig über Jahre. Inkomplette Antikörper lassen sich mittels Coombs-Test erfassen. Der ELISA ermöglicht durch die separate Bestimmung einzelner Antikörperklassen (IgG und IgM) eine bessere Beurteilung der Ergebnisse.

Antikörper gegen andere Erreger (z.B. *Yersinia*, *Francisella*, *Salmonella*) können zu falsch positiven Ergebnissen führen (Kreuzreaktionen). Eine negative Agglutination (Widal-Reaktion) zu Beginn der Erkrankung schließt bei verdächtigem klinischem Bild eine Brucellose nicht aus. Daher empfiehlt sich eine wöchentliche Wiederholung der Untersuchung.

Für die **Nukleinsäure-gestützte *Brucella*-Diagnostik** ist es empfehlenswert, zuerst eine gattungsspezifische PCR einzusetzen (z.B. ISP1/ISP2-PCR) und dann eine speziesspezifische PCR (z.B. AMOS-PCR) anzuschließen, da bei letzteren auch unspezifische Reaktionen mit anderen Bakterienarten auftreten können. In den letzten Jahren wurden auch Real-Time PCR-Assays beschrieben, die auf dem LightCycler oder dem TaqMan-Prinzip beruhen und zum individuellen Nachweis von *B. abortus*, *B. melitensis* und im Allgemeinen auch weiterer *Brucella*-Spezies geeignet sind. Zur schnellen Erkennung von *Brucella* spp. können auch Kolonien direkt in der TaqMan-PCR eingesetzt werden. Für den Nachweis von Brucellen aus Blut oder Serum wurde auch ein PCR-EIA als sehr spezifisch und sensitiv beschrieben.

Therapie

Als Therapie wird in der Regel eine Kombination aus Rifampicin und Doxycyclin (6-12 Wochen) empfohlen. Insbesondere beim Befall von Gelenken, neurologischen Manifestationen oder ausgeprägter Organbeteiligung - speziell bei Vorliegen einer Neurobrucellose oder Endokarditis - sind ggf. auch weitere Kombinationen von Medikamenten sowie deutlich längere Behandlungszeiträume indiziert.

Bei Kontraindikationen gegen Doxycyclin (z.B. in der Kindheit und Schwangerschaft) kann eine Therapie mit Cotrimoxazol in Kombination mit Rifampicin durchgeführt werden. Monotherapien sind aufgrund hoher Rezidivraten in jedem Fall kontraindiziert. Der Befall von Knochen oder Herzklappen kann eine chirurgische Intervention erfordern.

Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen

1. Präventive Maßnahmen

Im Vordergrund steht die wirksame Bekämpfung der Brucellose bei Rindern, Schafen und Ziegen. Weitere Maßnahmen müssen darauf abzielen, Infektionsquellen zu meiden bzw. zu eliminieren (**Expositionsprophylaxe**). Dazu ist vorrangig das Abkochen oder Pasteurisieren von Milch und Milchprodukten erforderlich. In Ländern mit endemischem Vorkommen (s.o.) sollte auf den Verzehr von Rohmilch und daraus hergestellten Produkten (z.B. Schafs- und Ziegenkäse) verzichtet werden.

Berufliche Exposition: Für Tierärzte, Tierzüchter, Fleischer u.a. gilt, dass ein direkter Kontakt zu potenziell infizierten Tieren vermieden werden sollte. Neben dem Einsatz von Schutzhandschuhen, insbesondere in der Geburtshilfe, ist eine gründliche Händedesinfektion mit einem zugelassenen Händedesinfektionsmittel sowie die Reinigung der Hände mit Wasser und Seife erforderlich. Durch Anwendung eines geeigneten Salbenschutzes wird ein zusätzlicher Schutz vor transdermalen Infektionen erreicht. Kleidung und Schuhe sind nach der Stallarbeit zu wechseln. Zur Flächendesinfektion in Tierställen sind ggf. Mittel der Desinfektionsmittelliste der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft für die Tierhaltung anzuwenden.

In **Laboratorien** erfordern Arbeiten mit Brucellen Sicherheitsvorkehrungen nach Risikogruppe 3 gemäß Biostoffverordnung, TRBA 100 bzw. Richtlinie 2000/54/EG. Bereits beim Umgang mit potenziell erregerehaltigem Material sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Ein **Impfstoff** für Personen in exponierten Berufen ist in Deutschland nicht zugelassen, ein Impfstoff für Tiere kann ggf. eingesetzt werden.

2. Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen

Eine Übertragung des Erregers der Brucellose von Mensch zu Mensch ist im Wesentlichen nur bei Säuglingen durch die Milch infizierter Mütter beobachtet worden. An Brucellose erkrankte Frauen dürfen daher nicht stillen. Ihre Milch darf nur abgekocht verabreicht werden. Auch Blut, Urin, Sperma, Fruchtwasser, Nachgeburt und Lochialsekret erkrankter Personen sind als infektiös zu betrachten. Eine Isolierung ist jedoch bei Beachtung der Standardhygienemaßnahmen nicht erforderlich (siehe www.rki.de > [Krankenhausthygiene](#) > [Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention](#)). Für Kontaktpersonen sind spezifische Maßnahmen nicht erforderlich.

3. Maßnahmen bei Ausbrüchen

Ausbrüche durch eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung kommen nicht vor, weil eine Übertragung von Mensch zu Mensch nur in extrem seltenen Ausnahmefällen und unter besonderen Bedingungen stattfindet. Durch kontaminierte Lebensmittel könnten u.U. regional vermehrt Erkrankungsfälle auftreten. In diesem Falle muss das ursächlich beteiligte Lebensmittel möglichst rasch ermittelt werden, um weitere Erkrankungen zu verhindern.

Falldefinition für Gesundheitsämter: Die im RKI für die Brucellose erarbeitete Falldefinition für Gesundheitsämter kann im Internet unter <http://www.rki.de> eingesehen werden. Den Gesundheitsämtern liegen die Falldefinitionen des RKI als Broschüre vor. Sie kann bei Einsendung eines mit 2,20 Euro frankierten und rückadressierten DIN-A4-Umschlages an folgende Adresse kostenfrei bestellt werden: RKI, Abteilung für Infektionsepidemiologie, FG Surveillance, Seestraße 10, 13353 Berlin, Stichwort "Falldefinitionen".

Meldepflicht

Dem Gesundheitsamt wird gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4 IfSG der direkte oder indirekte Nachweis von *Brucella spp.*, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, namentlich gemeldet.

Nach § 5 Abs. 1 in Verbindung mit Nr. 38 der Anlage 1 der 7. Berufskrankheiten-Verordnung vom 20. Juni 1968 hat jeder Arzt bei begründetem Verdacht auf eine Brucellose als Berufskrankheit diese dem Träger der Unfallversicherung oder der für den Beschäftigungsort des Versicherten zuständigen Stelle des medizinischen Arbeitsschutzes unverzüglich anzuzeigen.

An der Erarbeitung dieses Ratgebers waren außer einem Team des RKI beteiligt:

- Dr. Karsten Nöckler, Bundesinstitut für Risikobewertung (Brucellose-Diagnostik für Humanmedizin; Diederisdorfer Weg 1, 12277 Berlin),
- Dr. Falk Melzer, Friedrich-Loeffler-Institut/Nationales Referenzlaboratorium für Brucellose der Rinder, Schweine, Schafe und Ziegen (Naumburger Straße 96a, 07743 Jena),
- Dr. Sascha Al Dahouk, Abteilung für Innere Medizin II, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Universität Aachen, Pauwelsstrasse 30, 52074 Aachen.

Sie stehen im Rahmen ihres Tätigkeitsfeldes als Ansprechpartner zur Verfügung.

Im Robert Koch-Institut sind Prof. Dr. Martin Mielke und Dr. Herbert Nattermann bereit, spezielle Fragen zur Diagnostik zu beantworten.

Ausgewählte Informationsquellen

1. Lang W, Löscher T (Hrsg.): Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. - Stuttgart; New York; Thieme, 2000, S. 304-306
2. Mielke M, Hahn H: Brucellen. S. 319-323 In: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. H. Hahn, D. Falke, S. H. E. Kaufmann und U. Ullmann (Hrsg.). 5. überarb. und aktualisierte Aufl., Springer-Verlag, 2004
3. CDC: Laboratory-Acquired Brucellosis - Indiana and Minnesota, 2006. MMRW January 18, 2008, 57(02): 39-42
4. Yagupsky P, Baron EJ: Laboratory Exposures to Brucellae and Implications for Bioterrorism. Emerg Infect Dis 2005; 11(8): 1180
5. Bouza E, Sanchez-Carrillo C, Hernagómez S, González MJ and the Spanish Co-operative Group for the Study of Laboratory-acquired Brucellosis: Laboratory-acquired brucellosis: a Spanish national survey. J Hosp Inf 2005; 61: 80-83
6. AlDahouk SA, Neubauer H, Hensel A, Schöneberg I, Nöckler K, Alpers K, Merzenich H, Stark K, Jansen A: Changing Epidemiology of Human Brucellosis, Germany, 1962–2005. Emerg Infect Dis 2007; 13(12): 1895-1900
7. DGPI-Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen: 4. Aufl., Futuramed-Verlag, München, 2003, S. 216-221
8. Heymann DL (ed): Control of Communicable Diseases Manual. American Public Health Association, 2004, S. 75–78
9. Harrisons Innere Medizin. Dt. Ausg. der 15. Aufl. Hrsg. der dt. Ausg. M. Dietel et al. ABW Wiss.-Verl. Berlin, Leiben, 2003, S. 1089-1091
10. Robert Koch-Institut: [Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2006](#). Robert Koch-Institut, Berlin, 2007, S. 57
11. Robert Koch-Institut: Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2004; 47: 165-206. Springer-Verlag, 2004; <http://www.rki.de>

Hinweise zur Reihe „RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte“ bitten wir an das RKI, Abt. für Infektionsepidemiologie (Tel.: +49 (0)30 - 18754-3312, Fax: +49 (0)30 - 18754-3533) oder an die Redaktion des *Epidemiologischen Bulletins* zu richten.

Stand: 27.02.2008