Forschung zu Koinfektionen im Atemtrakt – was bleibt für die Praxis

Isabel Hennig-Pauka

Erkrankungen des Respirationstraktes sind beim Schwein die häufigste Indikation für den Einsatz antibiotischer Wirkstoffe und können meist als multifaktorielle, endemische Komplexerkrankungen beschrieben werden (van Rennings et al. 2015). Die Atemwegsgesundheit eines Betriebes kann über die Schlachtlungenbefunde abgeschätzt werden, obwohl diese abhängig von Schlachthof und Untersucher eine hohe Variation aufweisen (Variationskoeffizient >64%, Horst 2020). Es gibt mehrere Erhebungen an großen Schlachtviehzahlen seit 2021, in denen der Anteil der Tiere mit Lungenveränderungen zwischen 12-13% liegt, während dieser Anteil in weiter zurückliegenden Studien meist höher liegt. Auch der Median der Therapiehäufigkeit nimmt seit der Einführung der Antibiotikadatenbank stetig ab. Dennoch gibt es immer wieder Betriebe und Durchgänge, in denen der Anteil von Tieren mit Lungenveränderungen besonders hoch ist und wirtschaftliche Verluste offensichtlich sind. Für einzelne Krankheitserreger wurde anhand von Studien und Erhebungen der Einfluß der Infektion auf die Tageszunahmen abgeschätzt, der natürlich je nach Parameterkonstellation unterschiedlich sein kann.

Obwohl gegen alle als besonders pathogen geltenden Atemwegserreger (Influenzavirus, PRRSV, PCV2, *Actinobacillus pleuropneumoniae* (A.pp.), *M.hyo*.) protektive kommerzielle Impfstoffe zur Verfügung stehen, müssen weitere Risikofaktoren auf den Betrieben identifiziert werden, die für die Entstehung der Atemwegsproblematik mitverantwortlich sind. Neben den Erregern, die durch ihre besonderen Eigenschaften und Virulenzfaktoren besonders gut an den Atemtrakt angepasst sind („primäre“ Erreger), gibt es solche, die häufig bei gesunden Tieren auf den Schleimhäuten gefunden werden (z.B. *Glaesserella parasuis* (G.ps), *Streptococcus* (S.) *suis*), so dass die Ursache dafür, dass diese jetzt an einer Atemwegserkrankung beteiligt sind, nicht immer erkennbar ist. Autologe Vakzinen erweitern die prophylaktischen Handlungsoptionen, wobei die Protektivität/Effektivität der Impfung, die meist gegen Erreger, die auf den Schleimhäuten kolonisieren, gerichtet ist, nicht vorhersagbar ist. Dies erschwert das Erwartungsmanagement auf den Betrieben vor allem dann, wenn sich trotz der Kosten kein Erfolg einstellt. Die grundsätzliche Frage, ob durch eine systemische Impfung überhaupt eine Schleimhautimmunität erreicht werden kann, kann beim Schwein zumindest für *M.hyo* anhand zahlreicher wissenschaftlicher Studien positiv beantwortet werden (Su et al. 2016). Für PRRSV, *M.hyo* und PCV2 existieren außerdem intradermale Vakzinen, die anhand von Studien als gleichwertig und in Bezug auf einzelne Immunparameter (z.B. zytotoxische T-Zellen) teilweise als den intramuskulären Impfstoffen überlegen betrachtet werden. Eine Studie zur intradermalen Impfung gegen *M.hyo* bestätigte, dass eine systemische zelluläre und humorale, sowie eine lokale humorale Schleimhautimmunität erreicht werden kann (Martelli et al. 2014). Neben Koinfektionen begünstigen jedoch zahlreiche andere Faktoren die Entstehung von Atemwegserkrankungen, wie das angeborene und erworbene Immunsystem, das Mikrobiom der Schleimhäute, sowie infektionsepidemiologische Zusammenhänge auf den Betrieben, wie die Zeitpunkte von Kolonisierung, Infektion und Ausscheidung von Erregern, die sich mit nachlassender passiver Immunität und der Entwicklung der aktiven Immunität überlagern. Diese Ereignisse laufen schon innerhalb der Tierpopulation nicht einheitlich parallel bei allen Individuen ab, wieviel weniger dann in unterschiedlichen Altersgruppen. Eine Trennung von Altersgruppen ist daher besonders wichtig, um Tiere mit einem möglichst einheitlichen Immunstatus zusammenstehen zu haben. Moderne Routinediagnostik erlaubt die Identifizierung aller beteiligter Erreger, wenn geeignetes Probenmaterial genommen wird. Ungerichtete Nachweismethoden, wie die Hochdurchsatzsequenzierung (Next-Generation-Sequenzierung) oder die Nanoporesequenzierung erfordern eine bioinformatische Auswertung und stellen hohe Ansprüche an die Interpretation des Ergebnisses. Für die bestandsbetreuenden Tierärztinnen und Tierärzte besteht die Hauptaufgabe darin, die erhobenen Befunde und diagnostischen Ergebnisse in ihrer Bedeutung für das Krankheitsgeschehen zu bewerten und zu ergreifende Maßnahmen entsprechend dieser Bewertung zu priorisieren. Die Entstehung respiratorischer Erkrankungen wird beim Menschen als Störung eines Gleichgewichtes zwischen der kontinuierlich stattfindenden Translokation

von Erregern aus dem oberen in den unteren Respirationstrakt und deren Eliminierung dort durch Immunzellen angesehen (O'Dwyer et al. 2016). Wird das Mikrobiom des oberen Respirationstraktes durch ein kurzfristiges Ereignis (z.B. virale Infektion) oder durch längerdauernde Einflußnahme (z.B. Stress) gestört, ändert sich das Milieu auf den Schleimhäuten und pathogene Erreger können sich u.U. im oberen Respirationstrakt so vermehren, so dass sie in größerer Menge in die Lunge translozieren und nicht mehr effizient eliminiert werden können. Das Mikrobiom sowohl von Nase, Tonsille als auch Lunge (geringe Biomasse bei hoher Diversität) stellt daher einen entscheidenden Faktor für die Atemwegsgesundheit dar. In hgr. veränderten Lungen konnten vermehrt Bakterien der Gattung *Mycoplasma* nachgewiesen werden, während in gesunden oder nur ggr.-mgr. veränderten Lungen *Prevotella*, *Lactobacillus* und *Streptococcus* überwogen (Huang et al. 2019). In der zitierten Studie ließen sich pathologische Lungenveränderungen zu 24% durch die Mikrobiomzusammensetzung erklären.

Eigene Auswertungen zu Koinfektionen mit *A.pp.* ergaben am häufigsten PCV2, *S.suis* und PRRSV-1 (Hennig-Pauka et al. 2021) und Koinfektionen mit *G.ps.* ergaben am häufigsten *M.hyorhinis*, *S.suis* und PRRSV-1. Da die genannten Erreger eine jeweils unterschiedliche anatomisch-räumliche und zeitliche Dynamik in Betrieben aufweisen, ist die bloße Beschreibung des gemeinsamen Nachweises von Erregern nicht hilfreich. Aus diesem Grund wird der Virämie, d.h. dem Nachweis im Blut eine größere Bedeutung zugesprochen. Für *G.ps.* und *S.suis* sind die spezifischen Krankheitsbilder, bei denen ursprünglich sterile Körperkompartimente betroffen sind (z.B. Gelenke, Gehirn) ebenfalls höher zu bewerten, als der Nachweis im Respirationstrakt. Allen genannten Erregern gemeinsam ist, dass sie häufig parallel in der Tonsille vorliegen, dass es aber dort über Interaktionen zwischen ihnen kaum Informationen gibt. Für *S.suis* und PRRSV-1 ist vielfach belegt, dass sich beide Erreger gegenseitig verstärken. Dies ist für andere Erregerkombinationen weniger gut erforscht. Eine Infektion mit PRRSV-1 kann zu Immunsuppression bei gleichzeitiger Entzündung führen. Die unterschiedlichen klinischen Krankheitsverläufe von Koinfektionen mit PRRSV-1 auf den Betrieben können möglicherweise auch durch unterschiedliche Eigenschaften von Virusstämmen erklärt werden (z.B. Unterschiede in der Zytokinexpression nach Infektion). Zielzellen für PRRSV sind Makrophagen, die in ihrer Funktion beeinträchtigt werden. Jedoch führt eine PRRSV-Infektion auch zum Einstrom neutrophiler Granulozyten ins Gewebe. In dieser Zelle des angeborenen Immunsystems überlagert sich daher vermutlich auch die Immunabwehr gegen koinfizierende Erreger. Neutrophile Granulozyten haben als wichtigste Abwehrmechanismen die Phagozytose vermittelt durch opsonophagozytierende Antikörper, Bildung reaktiver Sauerstoffradikale und die Freisetzung antibakterieller Peptide und extrazellulärer DNA-Netze. Eigene *in-vitro* Experimente mit aus demselben Tier gewonnenen PRRSV-1 und *S.suis* zeigten eine Beeinträchtigung der Neutrophilenfunktionen durch PRRSV-1. Eine Verstärkung klinischer Symptome bei Infektion mit beiden Erregern ist daher wohl vor allem auf die Effekte beider Erreger auf das angeborene Immunsystem zurückzuführen.

Für die Praxis wäre für die Prophylaxe von Atemwegserkrankungen hilfreich, wenn

- Impfstoffe gegen "sekundäre" bakterielle Erreger entwickelt werden, die eine Schleimhautimmunität erzeugen
- ein Entscheidungsleitfaden entwickelt werden kann, der den Nutzen einer frühen antibiotischen Behandlung (Metaphylaxe) dem Risiko gegenüberstellt, dass die Tiere nach Erregerreduktion keine aktive Immunität aufbauen und nach dem Absinken maternaler Antikörper dann ungeschützt sind.
- kostengünstige Nachweismethoden für die Beprobung vieler Tiere unterschiedlicher Altersstufen entwickelt würden (z.B. Loop-mediated Isothermal Amplification; LAMP), um die zeitliche Reihenfolge von unterschiedlichen, sich überlagernden Infektionen zu ermitteln.
- wenn diagnostische Tests entwickelt würden, mit denen die Aussage getroffen werden kann, ob ein Tier gegen einen bestimmten Erreger geschützt ist.
- wenn unterschiedliche PRRSV-Stämme hinsichtlich der durch sie hervorgerufenen Immunreaktionen beschrieben werden könnten

- wenn Marker für die Resilienz von Schweinen etabliert werden, damit auch in neuen Haltungssystemen, in denen die Infektionskettenunterbrechung u.U. nicht optimal möglich ist, Atemwegsgesundheit erreicht werden kann.

Hennig-Pauka, I., Hartmann, M., Merkel, J., Kreienbrock, L. (2022): Coinfections and phenotypic antimicrobial resistance in *Actinobacillus pleuropneumoniae* strains isolated from diseased swine in north western Germany-temporal patterns in samples from routine laboratory practice from 2006 to 2020. *Front. Vet Sci.* 8, 802570.

Horst, A., Gertz, M., Hasler, M., Krieter, J. (2020). Pig organ lesions recorded in different abattoirs: A statistical approach to assess the comparability of prevalence. *Agriculture*, 10, 319.

Huang, T., Zhang, M., Tong, X., Chen, J., Yan, G., Fang, S., Guo, Y., Yang, B., Xiao, S., Chen, C., Huang, L., Ai, H. (2019): Microbial communities in swine lungs and their association with lung lesions. *Microb. Biotechnol.* 12, 289.

Martelli, P., Saleri, R., Cavalli, V., De Angelis, E., Ferrari, L., Benetti, M., Ferrarini, G., Meriardi, G., Borghetti, P. (2014): Systemic and local immune response in pigs intradermally and intramuscularly injected with inactivated *Mycoplasma hyopneumoniae* vaccines. *Vet. Microbiol.* 168, 357.

O'Dwyer, D.N., Dickson, R.P., Moore, B.B. (2016): The lung microbiome, immunity, and the pathogenesis of chronic lung disease. *J. Immunol.* 196, 4839.

Su, .F, Patel, G.B., Hu, S., Chen, W. (2016): Induction of mucosal immunity through systemic immunization: Phantom or reality? *Hum. Vaccin. Immunother.* 12, 1070.

van Rennings, L., von Münchhausen, C., Otilie, H., Hartmann, M., Merle, R., Honscha, W., Käsbohrer, A., Kreienbrock, L. (2015): Cross-sectional study on antibiotic usage in pigs in Germany. *PLoS One.* 10, e0119114.

Wiencek, I., Hartmann, M., Merkel, J., Trittmacher, S., Kreienbrock, L., Hennig-Pauka, I. (2022): Temporal patterns of phenotypic antimicrobial resistance and coinfecting pathogens in *Glaesserella parasuis* strains isolated from diseased swine in Germany from 2006 to 2021. *Pathogens* 11, 721.