

Kasuistiken

Internist 2013 · 54:491–497
 DOI 10.1007/s00108-013-3254-3
 Online publiziert: 15. März 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Rubrikherausgeber
 K. Werdan, Halle (Saale)

C. Bloch¹ · A. Friedl² · F. Zucol³ · A. Widmer¹ · N. Khanna¹

¹ Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel

² Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital Baden

³ Departement Kinder- und Jugendmedizin, Kantonsspital Winterthur

Fieber und Lymphadenopathie

Bericht über 4 Tularämiefälle

Patient 1

Anamnese

Ein 10-jähriger Schüler aus dem Raum Winterthur wurde wegen eines superinfizierten Zeckenstichs am rechten Skrotum vom Hausarzt in eine Kinderklinik eingewiesen. Einige Tage nach dem Stich entwickelte er neben einer Rötung des ehemaligen Stichs eine Lymphadenitis in der Leiste rechts und eine grippale Symptomatik mit Fieber bis 40°C. Bei Verdacht auf einen superinfizierten Insektenstich erfolgte eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure, ohne dass in den folgenden Tagen eine Besserung festgestellt werden konnte.

Klinische Befunde

In der Kinderklinik zeigte sich ein lokal gerötetes Ulkus am Skrotum sowie eine Lymphadenitis inguinal links mit einem 2×2 cm großen, geröteten, überwärmten und druckdolenten Lymphknoten (▣ **Abb. 1**).

Diagnostik

Laboranalytisch konnten eine Leukozytose von 18,3 G/l [Normbereich (NB): 3,5–10,0 G/l] mit Neutrophilie sowie eine leichte Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) auf 15 mg/l (NB: <5 mg/l) festgestellt werden.

Bei der Kombination eines Ulkus, einer lokoregionären Lymphadenopathie

und eines febrilen Infekts wurde der Verdacht auf eine Tularämie geäußert. Mikrobiologische Kulturen aus einem Aspirat des Lymphknotens und eine entsprechende Serologie wurden durchgeführt. Mithilfe einer positiven Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus dem Lymphknotenaspirat und einer deutlich erhöhten Serologie mit einem Titer von 1:1280 (NB: <1:160) konnte die Verdachtsdiagnose bestätigt werden.

Diagnose

– Ulzeroglanduläre Tularämie

Therapie und Verlauf

Die antibiotische Therapie wurde mit einem Aminoglykosidantibiotikum i.v. (Gentamicin 4 mg/kgKG/Tag) im stationären Setting begonnen. Nach einer Wo-

che erfolgte eine Umstellung auf Ciprofloxacin 2-mal 15 mg/kgKG p.o. In gutem Allgemeinzustand konnte der Junge nach Hause entlassen werden. Nach einer insgesamt 3-wöchigen Therapie waren sowohl das Ulkus als auch die Lymphadenopathie vollständig abgeheilt.

Patient 2

Anamnese und Vorgeschichte

Eine 65-jährige Rentnerin aus dem Raum Basel stellte sich aufgrund von Leistungsschwäche und trockenem Husten beim Hausarzt vor. Darüber hinaus berichtete sie über Nikotinkonsum und einen intermammären Zeckenstich kurz vor Beginn der Symptome. Bei Persistenz der Symptome über mehrere Wochen wurde aufgrund der Möglichkeit eines Malignoms als Auslöser der Beschwerden eine Posi-



Abb. 1 ▶ Patient 1: Skrotum mit lokal gerötetem Ulkus

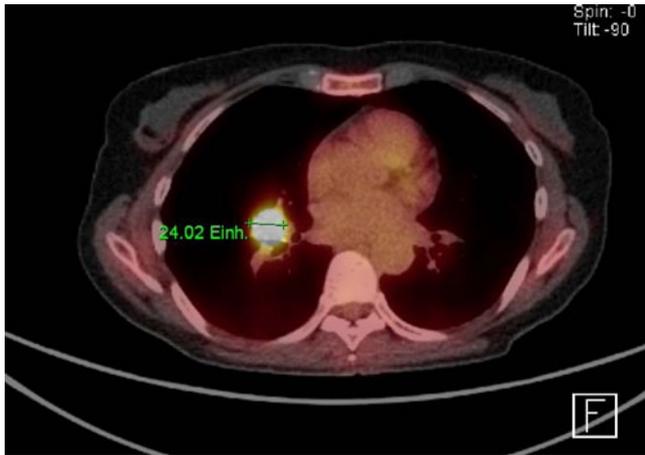


Abb. 2 ▲ Patientin 2: Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) mit starker Anreicherung von Fluorodesoxyglukose in einem deutlich vergrößerten hilären Lymphknoten

tronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) durchgeführt. Bei starker Anreicherung von Fluorodesoxyglukose in den deutlich vergrößerten hilären Lymphknoten wurde der Verdacht auf ein Bronchuskarzinom geäußert (■ **Abb. 2**). Trotz mehrmaliger Bronchoskopien und Punktionen konnte jeweils nur Eiter mit Wachstum einer Rachenmischflora nachgewiesen werden. Weder Hinweise auf eine Tuberkulose (PCR und Direktpräparat) noch auf maligne Zellen fanden sich. Eine 2-wöchige antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure führte klinisch und computertomographisch zu keiner Besserung des Befunds. Daher erfolgte die stationäre Zuweisung zur weiteren Abklärung.

Klinische Befunde und Diagnostik

Die Patientin präsentierte sich 6 Wochen nach Beschwerdebeginn klinisch und laborchemisch unauffällig. Neben Serologien für *Brucella* spp., *Legionella* spp. und *Coxiella* spp. sowie einer Gastroskopie zum Ausschluss einer ösophagobronchialen Fistulierung oder eines penetrierenden Fremdkörpers wurde im Rahmen der infektiologischen Aufarbeitung eine Tularämieserologie bestimmt. Diese fiel mit IgM-Werten von 307 U/l (Grenzbereich: 10–15 U/l) und IgG-Werten von 91 U/l (Grenzbereich: 10–15 U/l) klar posi-

tiv aus, während die restlichen Untersuchungen unauffällige Befunde lieferten. Zum serologischen Titervergleich wurde eine der Blutproben aus der ersten Woche der Symptomatik nachträglich auf Tularämie getestet. Das Resultat fiel negativ aus. Somit konnte eine aktuelle Infektion bestätigt werden.

Diagnose

— Pulmonale und glanduläre Tularämie

Therapie und Verlauf

Die Patientin erhielt eine antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin 2-mal 750 mg p.o. zur Behandlung der Tularämie und mit Metronidazol zur Abdeckung der im Punktat nachgewiesenen Anaerobier. Nach 3-wöchiger Therapie konnten die Antibiotika bei gutem Ansprechen und fehlender B-Symptomatik abgesetzt werden. Da die Patientin klinisch unauffällig war, wurde auf eine Verlaufsbildgebung verzichtet.

Ob der erinnerte Zeckenstich für die Infektion verantwortlich war oder ob es sich um eine inhalative Exposition – am ehesten durch Gartenarbeiten mit Grasschnitt – handelte, blieb unklar.

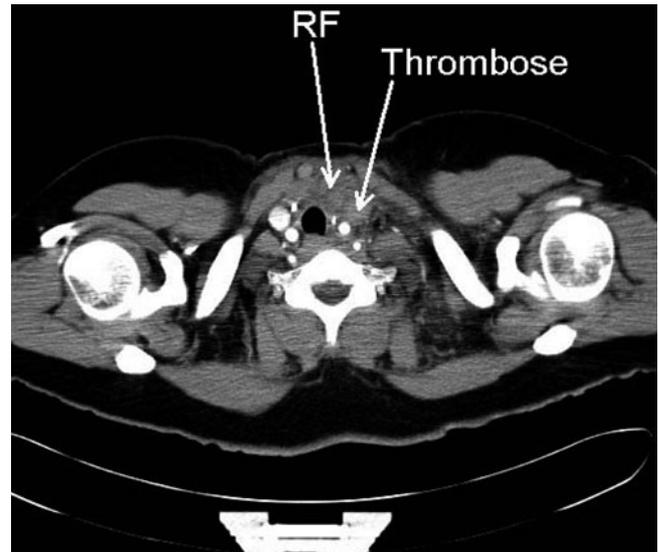


Abb. 3 ▲ Patientin 3: Computertomographie (CT) des oberen Mediastinums mit Thrombosierung der V. jugularis interna und Raumforderung (RF) prätracheal

Patientin 3

Anamnese

Eine 45-jährige Lebensmittelchemikerin aus dem Raum Baden stellte sich mit seit 5 Tagen bestehenden Schulter- und Thoraxschmerzen links auf der Notfallstation vor. Anamnestisch äußerte die Patientin den Verdacht einer kurzen Fieberepisode 5 Tage vor Eintritt und berichtete über eine Farbveränderung des Arms – initial bläulich, im Verlauf weiß.

Klinische Befunde

In der körperlichen Untersuchung zeigte sich eine afebrile Patientin mit ausgedehnter druckdolenter Schwellung von Arm und Hals links. Zudem fand sich eine verstärkte Venenzeichnung in diesem Gebiet.

Diagnostik

Laborchemisch waren D-Dimere mit 3356 µg/l (NB: <50 µg/l) und das CRP mit 173 mg/l (NB: <5 mg/l) deutlich erhöht. Die Leukozytenzahl lag bei 10,2 G/l (NB: 3,5–10 G/l), die übrigen Laborbefunde waren unauffällig. Bei Eintritt wurden 3-mal 2 Blutkulturen abgenommen. Sie zeigten kein Wachstum.

In einer Duplexuntersuchung der oberen Extremität fand sich eine ausgedehnte

te Thrombosierung der V. jugularis interna sinistra und V. subclavia sinistra. In einer CT und Magnetresonanztomographie (MRT) des Halses fand sich eine Raumforderung ventrolateral der Schilddrüse zervikal linksseitig (■ Abb. 3). Entzündliche Veränderungen mit einem ausgedehnten Ödem sowie an Größe und Zahl vermehrte zervikale Lymphknoten standen im Vordergrund. Ein Malignom konnte nicht ausgeschlossen werden.

Bei unklarer Ursache und Dignität der Raumforderung fiel die Entscheidung zur invasiven Diagnostik. Eine initiale Feinnadelpunktion war nicht wegweisend. Es folgte eine ausgedehnte Biopsatentnahme unterschiedlichster Gewebeanteile (Thymus, Lymphknoten, Parathyroidea). Diese zeigten keinen Anhalt auf Malignität, *Mycobacterium tuberculosis*, Nokardien oder Aktinomyzeten. Es ergaben sich jedoch Hinweise auf eine entzündlich-reaktive oder aber vaskulitische Genese der Gewebeerkrankung.

Daher wurden serologisch Epstein-Barr-Viren (EBV), Zytomegalieviren (CMV), humane Immundefizienzviren (HIV), *Bartonella henselae*, *Toxoplasma gondii* und *Francisella tularensis* gesucht. Während die Serologien für CMV, HIV und *B. henselae* negativ ausfielen und die Serologien für EBV und *T. gondii* auf eine alte Infektion hindeuteten, waren die Titer der *F. tularensis*-Serologie mit 1:1280 (NB: <1:160) in 3 Blutproben stark erhöht. Daraufhin wurde eine PCR auf *F. tularensis* aus dem Biopsat durchgeführt, diese fiel ebenfalls positiv aus.

Diagnose

— Glanduläre Tularämie

Therapie und Verlauf

Es wurde eine antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin 2-mal 500 mg p.o. über 21 Tage begonnen, zusätzlich wurde aufgrund der Thrombose eine orale Antikoagulation über 3 Monate eingeleitet. Die Patientin konnte in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden. Die Entzündungsparameter normalisierten sich nach der ersten Woche der antibiotischen Therapie. Auch die Lymphadenopathie war in einer Verlaufsbildgebung

Internist 2013 · 54:491–497 DOI 10.1007/s00108-013-3254-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

C. Bloch · A. Friedl · F. Zucol · A. Widmer · N. Khanna

Fieber und Lymphadenopathie. Bericht über 4 Tularämiefälle

Zusammenfassung

Wir berichten über 4 Patienten, die in der Schweiz oder dem grenznahen Ausland an unterschiedlichen Formen der Tularämie erkrankten. Als Gemeinsamkeiten zeigten alle Patienten ein febriles Zustandsbild mit mäßiger bis ausgeprägter laborchemischer Entzündungsreaktion und eine lokoregionäre Lymphadenopathie. Zusätzlich führte bei 3 Patienten eine empirisch begonnene Therapie mit β -Laktam-Antibiotika zu keiner Verbesserung der Klinik. Als Infektionsquelle konnte bei 2 Patienten eine eindeutige, in einem Fall eine mögliche Korrelation mit einem Zeckenstich eruiert werden. Bei der vierten Patientin blieb der Ursprung der Tularämie ungeklärt. Die Diagnose stützte sich auf eine positive Serologie, eine positive Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus einem Gewebeaspirat oder auf positive Blutkulturen. Die Therapie erfolgte bei 3 erwachsenen Patienten mit Ciprofloxacin p.o. über 3 Wo-

chen, wobei die Dosierung zwischen 500 und 750 mg 2-mal täglich variierte. Bei einem pädiatrischen Patienten wurde die Therapie mit Gentamicin 4 mg/kgKG i.v. 1-mal täglich für eine Woche und mit Ciprofloxacin 15 mg/kgKG p.o. 2-mal täglich für 2 weitere Wochen durchgeführt. Unter adäquater Therapie kam es bei allen Patienten zu einem erfreulichen Krankheitsverlauf mit vollständiger Ausheilung. Bei Patienten mit Fieber und Lymphknotenvergrößerung – insbesondere nach Zeckenstich – muss auch in der Schweiz eine Tularämie in die Differenzialdiagnose einbezogen werden. Als Therapie empfehlen wir eine Medikation mit Ciprofloxacin p.o. für 14–21 Tage.

Schlüsselwörter

Tularämie · Zoonose · Zecken · Krankheitsvektoren · Ciprofloxacin

Fever and lymphadenopathy. Report of 4 cases of tularemia

Abstract

We report on 4 patients with different types of tularemia acquired in Switzerland or nearby countries. All patients presented with fever, moderate to highly elevated signs of inflammation, and local lymphadenopathy. Additionally, 3 patients did not respond to empirical antimicrobial therapy with aminopenicillins. A tick bite was identified as mode of transmission in 2 patients, while 1 patient showed a possible connection to a tick bite. The route of transmission for the fourth patient remained unknown. The diagnosis of tularemia was either based on positive serology, on a positive polymerase chain reaction (PCR) from the lymph node samples or on positive blood cultures. The treatment in

adult patients was ciprofloxacin 500–750 mg twice daily orally for 3 weeks. The pediatric patient was treated with gentamicin 4 mg/kg i.v. once daily for 1 week and ciprofloxacin 15 mg/kg twice daily orally for another 2 weeks. All patients recovered completely. Due to the increasing incidence of tularemia in Switzerland, this infection should be considered in patients with fever and lymph node enlargement particularly after tick bite. We recommend treatment with ciprofloxacin orally for 14–12 days.

Keywords

Tularemia · Zoonosis · Ticks · Disease vectors · Ciprofloxacin

nach mehreren Monaten deutlich rückläufig.

Da die Symptomatik im Dezember begann und eine Reiseanamnese fehlte, war ein Zeckenstich äußerst unwahrscheinlich. Trotz ausgedehnter Anamnese, in der Tierkontakte, Essgewohnheiten und eine inhalative Exposition mit Heustaub erfragt wurden, ließ sich keine sichere Infektionsquelle ermitteln.

4. Patient

Anamnese

Ein 76-jähriger Hirschküchter aus dem Raum Baden erlitt im Juli einen Zeckenstich am rechten Oberschenkel. Er entfernte die Zecke selbstständig. Dennoch kam es zu einer zunehmenden Rötung des Beins, initial um die Einstichstelle, im weiteren Verlauf mit Ausdehnung nach proximal. Des Weiteren traten 2 Tage

Tab. 1 Patientencharakteristika der Fallberichte

	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4
Klinische Diagnose	Ulzeroglanduläre Tularämie	Pulmonale und glanduläre Tularämie	Glanduläre Tularämie	Ulzeroglanduläre Tularämie
Geschlecht, Alter	m, 10 Jahre	w, 65 Jahre	w, 45 Jahre	m, 76 Jahre
Beruf, Beschäftigung	Schüler	Rentnerin, Gartenarbeit	Lebensmittelchemikerin	Rentner, Hirschkzüchter
Herkunft, Wohnort	Schweiz, Schweiz	Frankreich, Schweiz	Deutschland, Schweiz	Schweiz, Schweiz
Klinik	Ulkus skrotal, Lymphadenitis inguinal, Fieber	Husten, Fieber, hiläre Lymphadenopathie	Armvenenthrombose, mediastinale Raumforderung, Lymphadenopathie	Ulkus am Oberschenkel, Lymphadenitis inguinal, Fieber
Erkrankungsbeginn	Oktober	September	Dezember	Juli
Dauer der Rekonvaleszenz	2–3 Wochen	2–3 Wochen	Monate (Symptome der Armvenenthrombose)	Nicht bekannt
Übertragungsweg	Zeckenstich skrotal	Zeckenstich intermammär oder inhalative Exposition	Unklar	Zeckenstich Oberschenkel
Diagnostik	PCR aus Lymphknotenaspirat	Serokonversion	PCR aus Lymphknotenaspirat	Positive Blutkulturen
Therapie	Gentamicin 1-mal 4 mg/kgKG/Tag i.v. für eine Woche, Ciprofloxacin 2-mal 15 mg/kgKG/Tag p.o. für 2 Wochen	Ciprofloxacin 2-mal 750 mg/Tag p.o. für 3 Wochen	Ciprofloxacin 2-mal 500 mg/Tag p.o. für 3 Wochen	Ciprofloxacin 2-mal 500 mg/Tag p.o. für 3 Wochen

m Männlich; w weiblich.

nach dem Zeckenstich Fieber bis 39,5°C, frontale Kopfschmerzen und ausgeprägte Müdigkeit auf.

Klinische Befunde

Am achten Tag nach dem Zeckenstich stellte sich der Patient auf der Notfallstation vor. Er war zu diesem Zeitpunkt knapp febril und in leicht reduziertem Allgemeinzustand. Im Lokalbefund konnten eine schwärzliche, etwa 5 mm messende Kruste mit deutlicher, scharf begrenzter Umgebungsrötung sowie eine druckdolente Lymphadenopathie der rechten Leiste festgestellt werden.

Diagnostik

Laborchemisch konnten wir deutlich erhöhte Entzündungsparameter mit einem CRP-Wert von 236 mg/l nachweisen. Daraufhin wurden 2-mal 2 Blutkulturen abgenommen.

Vorläufige Diagnose

- Erysipel mit Lymphadenitis nach Insektenstich

Initiale Therapie und Verlauf

Eine antibiotische Therapie mit Flucloxacillin wurde eingeleitet und bei allergischer Typ-IV-Reaktion im Verlauf auf

Clindamycin umgestellt. Auf Drängen des Patienten erfolgte nach 5 Tagen die Entlassung bei nur geringfügig rückläufigem Lokalbefund und persistierend erhöhten Entzündungsparametern. Drei Tage nach Entlassung erfolgte aus dem Labor die Mitteilung, dass es in den Blutkulturen zu einem Wachstum von *F. tularensis* gekommen war.

Definitive Diagnose

– Ulzeroglanduläre Tularämie

Anpassung der Therapie und Verlauf

Der Patient wurde telefonisch informiert und erhielt eine ambulante Therapie mit Ciprofloxacin 2-mal 500 mg p.o. durch den Hausarzt. Sowohl die Klinik als auch die bei Entlassung persistierend erhöhten Entzündungsparameter waren rasch rückläufig. Ulkus und Lymphadenopathie heilten komplikationslos ab.

In **Tab. 1** sind die Patientencharakteristika der geschilderten Krankenberichte wiedergegeben.

Diskussion

Definition der Tularämie

Die Tularämie oder „Hasenpest“ ist eine durch das gramnegative aerobe kokkoide

Bakterium *F. tularensis* ausgelöste Zoonose, wobei Wildhasen und andere Nager als Hauptreservoir dienen [5]. Die Tularämie kann sich sehr unterschiedlich äußern. In der Regel treten ein Ulkus, eine Lymphadenitis und systemische Allgemeinsymptome wie Fieber und Abgeschlagenheit auf [1].

Epidemiologie

F. tularensis ist ein hochinfektiöser Erreger. Je nach Virulenz können bereits 10–50 Keime eine Erkrankung auslösen. Unterschieden werden 4 Subtypen. Während der virulenter Typ A, *F. tularensis tularensis*, mit klinisch schwerer Symptomatik nur in Nordamerika auftritt, kommt Typ B, *F. tularensis holarctica*, in der gesamten nördlichen Hemisphäre vor und führt bei Menschen zu einer mildereren Verlaufsform der Tularämie. Typ C und D, *F. tularensis mediasiatica* und *F. tularensis novicida*, kommen nur begrenzt vor und sind bei tiefer Virulenz für die Erkrankung kaum relevant.

Fälle in der Schweiz. Sporadische Fälle treten in der Schweiz immer wieder auf. In den letzten Jahrzehnten waren es durchschnittlich 4–5 Fälle pro Jahr. Im Jahr 2010 hingegen wurden dem schweizerischen Bundesamt für Gesundheit (BAG; www.bag.admin.ch) erstmalig 13 Fälle gemeldet, 2011 waren es 15 Fäl-

le und 2012 von Januar bis August 24 Fälle, entsprechend einer Inzidenz von etwa 0,3/100.000 Einwohner. Gemäß der Statistik des BAG für die letzten 8 Jahre wurden etwa 50% der Fälle aus den Kantonen Zürich und Aargau gemeldet, während sich die übrigen Fälle auf die Kantone Basel-Landschaft, Bern, Genf, Graubünden, Luzern, Nidwalden, Thurgau, Waadt und Zug verteilen.

Fälle in Deutschland. In Deutschland wurden in den Jahren 1974 bis 2004 jeweils etwa 3 Erkrankungsfälle pro Jahr gemeldet. Bei einer seltenen Erkrankung mit sehr variablem Bild ist hier jedoch von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Seit 2007 liegen die Zahlen jedes Jahr bei >10 Fällen. In 2010 wurden sogar 31 Fälle gemeldet, entsprechend einer Inzidenz von etwa 0,04/100.000 Einwohner. Die Erkrankungsfälle verteilen sich beinahe über das ganze Land, wobei in Baden-Württemberg, Hessen und Mecklenburg-Vorpommern zahlenmäßig die meisten Tularämien diagnostiziert wurden.

Die aktuell beobachtete Zunahme der Fälle scheint nicht nur auf eine höhere Sensibilität der Ärzte und entsprechend häufigere Diagnosestellungen zurückzuführen zu sein. Die Krankheit tritt nun auch vermehrt in Gebieten auf, in denen sie bisher nicht endemisch war, sodass man von einer wirklichen Zunahme ausgeht [2].

F. tularensis ist als biologisches Agens bedeutend weniger potent als Anthrax, dennoch zählt es neben *Bacillus anthracis* (Anthrax), *Variola major* (Pocken), *Yersinia pestis* (Pest), *Clostridium botulinum* (Botulismus) und den Erregern der viralen hämorrhagischen Fieber (Ebola, Lassa-Fieber) zu den Pathogenen, die am ehesten für bioterroristische Zwecke infrage kommen [8]. Sowohl die USA als auch die ehemalige Sowjetunion haben Versuche unternommen, aus *F. tularensis* eine Biowaffe herzustellen, Tularämiefälle im Rahmen der biologischen Kriegsführung sind aber bis heute nicht bekannt.

Klinik

Abhängig vom Infektionsweg kann sich die Tularämie sehr unterschiedlich präsentieren und verschiedene Verlaufsfor-

men annehmen. In der Regel kommt es nach einer Inkubationszeit von 3–6 Tagen (minimal 2–3 h, maximal mehrere Wochen) zu einer Ulkusbildung an der Eintrittspforte und einer schmerzhaften regionalen Lymphadenopathie, die unter antibiotischer Behandlung mit gängigen β -Laktam-Antibiotika nicht abheilt. Zusätzlich treten oft unspezifische Symptome wie Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen und ein schweres Krankheitsgefühl auf [2].

» Bei hämatogener Streuung beträgt die Letalität unbehandelt bis zu 30%

Bei hämatogener Streuung der Erreger, der typhoidalen Form, entwickelt sich ein septisches Erkrankungsbild, z. T. mit Perikarditis, Osteomyelitis sowie Rhabdomyolyse. Diese Fälle zeigen eine unbehan-

deltete Letalität von bis zu 30%, treten aber außerhalb von Nordamerika selten auf.

Ferner können eine oropharyngeale und intestinale Form mit Pharyngitis, Vomit, Diarrhö und Abdominalschmerzen, eine okuloglanduläre Form mit eitriger Konjunktivitis und lokaler Lymphadenitis sowie eine pulmonale Form mit den Symptomen einer Pneumonie auftreten.

Infektionswege

Für *F. tularensis* wurden sehr unterschiedliche Transmissionswege beschrieben. In Mitteleuropa zeigt sich als häufigster Transmissionsweg eine Vektorübertragung, wobei meist Zecken die Rolle des Überträgers übernehmen. Ferner können auch Flöhe, Stechmücken und Bremsen als Vektor dienen [2]. Bei etwa 90% der diagnostizierten Tularämiefälle in Mitteleuropa handelt es sich um Erkrankungen nach Vektorübertragung. Meist tritt ein ulzeroglanduläres Bild mit lokalem Ulkus an der Einstichstelle und einer lokoregio-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 2 Antibiotische Therapien der Tularämie im Vergleich

	Aminoglykoside	Tetrazykline	Chinolone
Wirkstoffe, Dosierung, Applikationsform	Streptomycin 2-mal 15 mg/kgKG/Tag i.v., Gentamicin 1-mal 4 mg/kgKG/Tag i.v.	Doxycyclin 2-mal 100 mg/Tag p.o.	Ciprofloxacin 2-mal 500–750 mg/Tag p.o., Levofloxacin 2-mal 500 mg/Tag p.o.
Therapiedauer	7–10 Tage	14–21 Tage	14–21 Tage
Indikation	Typ-A-Tularämie (<i>F. tularensis tularensis</i>), schwere Erkrankungen unabhängig vom Typ	Typ-B-Tularämie (<i>F. tularensis holarctica</i>), leichte Erkrankungen bei Typ A	Typ-B-Tularämie (keine Daten zur Therapie bei Typ A)
Verbreitung der Anwendung (Kontinente)	Amerika, Europa	Amerika, Europa	Europa
Nachteile, häufige Nebenwirkungen	Parenterale Applikation, Streptomycin oft nicht erhältlich, Nephro- und Ototoxizität	Nur bakteriostatische Wirkung, kont- raindiziert bei Kindern, Phototoxizität	QT-Verlängerung (selten)
Minimale Hemmkonzentration (mg/l)	Streptomycin: 0,25–4; Gentamicin: 0,03–0,5	Doxycyclin: 0,25–4	Ciprofloxacin: 0,004–0,06; Levofloxacin: 0,015–0,12
Evidenz der Therapie	Bakterizide Wirkung, relativ tiefe MHK	Intrazelluläre Wirksamkeit	Bakterizide Wirkung, sehr tiefe MHK, hohe Konzentration intrazellulär in Makrophagen
Wirksamkeit	Therapieversagen selten: Streptomycin: 0–24%; Gentamicin: 6%	Therapieversagen häufig: 12–43%	Therapieversagen selten: 4,5–10%
Literatur	[3, 7, 9]	[3, 7, 9]	[3, 7, 9, 10]

MHK Minimale Hemmkonzentration.

nären Lymphadenitis auf. Entsprechend dem Transmissionsweg findet sich eine Häufung der Tularämie in den Frühjahrs- und Sommermonaten [10].

Auch direkter Kontakt mit infizierten Tieren kann zu einer Erkrankung führen. Dieser Transmissionsweg spielt insbesondere bei Jägern oder Metzgern eine Rolle, die in Kontakt mit Gewebe oder Blut infizierter Nager kommen. Auch bei direktem Hautkontakt tritt mehrheitlich eine ulzeroglanduläre oder – bei Kontakt der Augen mit infiziertem Material – eine okulo-glanduläre Tularämie auf.

► **Eine inhalative Transmission wurde sowohl in Skandinavien als auch in den USA bei Bauern beschrieben.**

Die höchsten Risiken zeigten sich bei Mäh- und Erntearbeiten sowie bei Arbeiten, die mit einer hohen Staubbildung einhergehen, z. B. beim Trocknen von Gras [4]. In einer skandinavischen Untersuchung konnte das epidemische Auftreten pulmonaler Tularämien mit einer gleichzeitigen Tularämieepidemie der lokalen Wühlmauspopulation in Verbindung gebracht werden. Ebenfalls in diese Kategorie fallen laborassozierte Erkrankungen. Dieser Infektionsmodus führt meist zu einer typhoidalen oder pulmonalen Form der Tularämie.

Eine Übertragung kann auch durch den Konsum von kontaminiertem Wasser oder Nahrungsmitteln erfolgen. So kann unzureichend erhitztes Fleisch erkrankter Tiere oder der Genuss von Wasser aus einem infizierten Brunnen zu einer Tularämie führen. Hierbei treten meist oropharyngeale oder intestinale Erkrankungsformen auf. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung ist dagegen bisher nicht bekannt.

Diagnostik

Bei klinischem Verdacht erfolgt der Nachweis einer Tularämie mikrobiologisch oder serologisch. Der direkte Erregernachweis kann durch Anzucht aus Ulkusabstrichen oder Biopsaten erfolgen. Zusätzlich kann eine sensitivere Diagnostik mittels PCR durchgeführt werden [6]. Da es sich bei *F. tularensis* um ein anspruchsvolles Bakterium handelt, ist der Goldstandard die Kultur auf Spezialmedien, z. B. „buffered charcoal yeast extract agar“ (BCYE), unter verlängerter Inkubation. Jedoch gelingt auch in den routinemäßig in Krankenhäusern verwendeten Blutkultursystemen immer wieder der Nachweis von *F. tularensis* – dann aber meist als Zufallsbefund. Aufgrund der hohen Infektiosität des Erregers sollte die Kultivierung idealerweise nur in Speziallabo-

ren unter entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen stattfinden.

» F. tularensis sollte in Speziallaboren kultiviert werden

Als risikoarme und akkurate Diagnostik gilt die Serologie, wobei hier idealerweise frühe und späte Seren untersucht werden sollten. Eine Serokonversion oder ein Titeranstieg auf das 4-Fache gelten als Beweis für eine Tularämie. Nachteilig wirkt sich allerdings aus, dass die Serologie erst ab der dritten Erkrankungswoche positiv ausfällt und lange Zeit positiv bleiben kann. Zudem wurden Fälle beschrieben, bei denen eine Tularämie mittels PCR und Kultur nachgewiesen werden konnte, die Serologie aber negativ blieb [6]. Ferner können Kreuzreaktionen bei Patienten mit Brucellose und Yersiniose auftreten. Da entsprechende Studien fehlen, ist über die Sensitivität und Spezifität der serologischen Diagnostik wenig bekannt.

Therapie

Zielführend in der Behandlung sind die rasche Diagnostik sowie eine adäquate antibiotische Therapie unter supportiver und nötigenfalls intensivmedizinischer

Betreuung. Zusätzlich kann bei großen abszedierenden Lymphknoten eine chirurgische Revision notwendig werden.

Aufgrund der Seltenheit der Tularämie wurden bis zum heutigen Tag keine kontrollierten Studien zu Art und Dauer der Therapie durchgeführt. In Nordamerika wird aufgrund des virulenteren Verlaufs meist eine i.v.-Therapie mit einem Aminoglykosid durchgeführt (Streptomycin 2-mal 15 mg/kgKG/Tag i.v. oder Gentamicin 1-mal 4 mg/kgKG/Tag i.v.). Die empfohlene Therapiedauer liegt bei 7–10 Tagen. Zusätzlich sind Tetrazykline (Doxycyclin 2-mal 100 mg/Tag) zur oralen Therapie über 2–3 Wochen zugelassen [3]. In Europa erfolgt insbesondere bei nicht kritisch kranken Patienten häufig eine orale Monotherapie mit Ciprofloxacin 2-mal 500–750 mg/Tag für 10–21 Tage (■ Tab. 2). Gegen den in Nordamerika vorherrschenden Typ *F. tularensis tularensis* wurde Ciprofloxacin nach den vorhandenen Daten nicht eingesetzt.

Unter adäquater Therapie kommt es in der Regel binnen weniger Tage zu einem laborchemischen und innerhalb von Tagen bis Wochen zu einem klinischen Ansprechen. Bei oraler Therapie mit Tetrazyklinen wird häufiger über Therapieversager berichtet, wobei die Ursache hierfür mit Blick auf die aktuelle Datenlage nicht beantwortet werden kann. Unter Streptomycin und Gentamicin kommt es in 0–24% der Fälle zu einem Therapieversagen, unter Doxycyclin in 12–43%. Unter Ciprofloxacin wurde eine ereignislose und rasche Erholung bei 90–95% der Patienten beschrieben [7, 10]. Dies kann auch in dieser Fallserie bestätigt werden.

Für die in Europa auftretenden Tularämiefälle scheint unserer Ansicht nach Ciprofloxacin die ideale Therapievariante zu sein: Das bakterizide Antibiotikum weist sehr tiefe minimale Hemmkonzentrationen auf und erreicht eine hohe intrazelluläre Konzentration in Makrophagen. Aufgrund der guten Bioverfügbarkeit kann eine ambulante perorale Therapie durchgeführt werden. Diese führt bei adäquater Dosierung und ausreichend langer Therapiedauer nur selten zu einem Therapieversagen [7, 10].

Zur Prävention wird empfohlen, die häufigsten Transmissionswege zu vermeiden:

- Insektenschutz durch lange Kleidung und Repellents,
- das Tragen von Handschuhen bei Kontakt mit wilden Nagetieren,
- Atemschutz bei staubbildenden Feldarbeiten in Endemiegebieten sowie
- ausreichendes Kochen von Hasenfleisch und Wasser aus unklaren Quellen.

Da die Erkrankung selten ist, wird auch bei möglichem Expositionsrisiko keine prophylaktische Therapie mit Antibiotika empfohlen.

Fazit für die Praxis

Die Tularämie ist eine seltene Zoonose, die in der Schweiz endemisch ist und deren Erkrankungszahl aktuell deutlich zunimmt. Sie sollte differenzialdiagnostisch bei febrilen Patienten mit Lymphadenopathie, Hautulzerationen und Allgemeinsymptomen oder bei Pneumonien mit unerwartetem Verlauf sowie einer entsprechenden Anamnese (Zeckenstich, Tierkontakt, Beruf, Reiseanamnese) in Erwägung gezogen werden. Auch ein fehlendes Ansprechen auf β -Laktam-Antibiotika lässt an diese Diagnose denken. Als Therapie hat sich in Europa die Gabe von Ciprofloxacin p.o. in einer Dosierung von 2-mal 500–750 mg für 14–21 Tage bewährt.

Korrespondenzadresse

C. Bloch

Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene,
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
Schweiz
blochc@uhbs.ch

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt für sich und ihre Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Eliasson H, Back E (2007) Tularaemia in an emergent area in Sweden: an analysis of 234 cases in five years. *Scand J Infect Dis* 39:880–889
2. Eliasson H, Lindback J, Nuorti JP et al (2002) The 2000 tularemia outbreak: a case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. *Emerg Infect Dis* 8:956–960

3. Enderlin G, Morales L, Jacobs RF et al (1994) Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. *Clin Infect Dis* 19:42–47
4. Feldman KA, Ensore RE, Lathrop SL et al (2001) An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N Engl J Med* 345:1601–1606
5. Francis E (1983) Landmark article April 25, 1925: Tularemia. By Edward Francis. *JAMA* 250:3216–3224
6. Johansson A, Berglund L, Eriksson U et al (2000) Comparative analysis of PCR versus culture for diagnosis of ulceroglandular tularemia. *J Clin Microbiol* 38:22–26
7. Perez-Castrillon JL, Bachiller-Luque P, Martin-Luquero M et al (2001) Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. *Clin Infect Dis* 33:573–576
8. Rotz LD, Khan AS, Lillibridge SR et al (2002) Public health assessment of potential biological terrorism agents. *Emerg Infect Dis* 8:225–230
9. Ulrich SK, Petersen JM (2008) In vitro susceptibility of isolates of *Francisella tularensis* types A and B from North America. *Antimicrob Agents Chemother* 52:2276–2278
10. Weber IB, Turabelidze G, Patrick S et al (2012) Clinical recognition and management of tularemia in Missouri: a retrospective records review of 121 cases. *Clin Infect Dis* 55:1283–1290