

Erreger:

Francisella tularensis ist ein gram-negativer pleomorpher Erreger. Es gibt 4 Subspecies, wovon die drei klinisch relevanten Formen serologisch identisch sind. Epidemiologisch, biochemisch und genotypisch können zwei Gruppen unterschieden werden. *F. tularensis* biovar *tularensis* (Jellison Typ A) ist hochvirulent und weist unbehandelt eine hohe Mortalität auf. *F. tularensis* biovar *holarctica* (Jellison Typ B) ist weniger virulent, kann jedoch ebenfalls schwere Krankheitsbilder hervorrufen.

Vorkommen:

Tularämie kommt in der gesamten nördlichen Hemisphäre (Skandinavische Länder, Russland, Japan, China, USA, Kanada) vor. Betroffen ist häufig die ländliche Bevölkerung, es sind jedoch auch Infektionen über infizierte Nahrungsmittel, Trinkwasser und bei der Verarbeitung von Wildfleisch und landwirtschaftlichen Produkten möglich. In Europa wurde zuletzt Anfang 2000 ein Ausbruch im Kosovo bekannt. In Deutschland wurden in den Jahren nach dem Zweiten Weltkrieg noch 100-200 Erkrankungen im Jahr erfasst. Heute handelt es sich um sporadische Einzelfälle. In Deutschland waren in den letzten Jahren 2-3 Fälle pro Jahr gemeldet worden (in 2001 bisher 1 Fall).

Reservoir:

F. tularensis wird in verschiedenen kleinen Säugern (Hasen, Kaninchen, Mäuse, Ratten, Eichhörnchen), aber auch in der Umwelt (Wasser, Erde) gefunden. Die Tiere infizieren sich entweder durch Kontakt mit kontaminierter Umgebung oder durch blutsaugende Parasiten (Zecken, Fliegen oder wahrscheinlich Mücken).

Infektionsweg:

F. tularensis ist ein hochkontagiöser Erreger. Infektionsmöglichkeiten bestehen durch: Haut- oder Schleimhautkontakt mit infektiösem Tiermaterial, Verzehr von nicht ausreichend erhitztem, kontaminiertem Fleisch (Hasen), Aufnahme von kontaminiertem Wasser oder anderen kontaminierten Lebensmitteln, Inhalation von infektiösem Staub (aus Erde, Stroh oder Heu), Kontakt mit kontaminierten blutsaugenden Parasiten (Zecken, Mücken, Fliegen). Laborinfektionen können beim Umgang mit den Erregern oder bei der Inhalation von erregerhaltigem Aerosol auftreten. Eine Mensch-zu-Mensch Übertragung ist nicht bekannt.

Inkubationszeit:

Die Inkubationszeit beträgt, abhängig von Infektionsdosis, Infektionsweg und von der Virulenz des Erregerstammes in der Regel 3–5 Tage (Spannbreite 1-21 Tage).

Dauer der Ansteckungsfähigkeit:

Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht bekannt.

Klinische Symptomatik:

Neben Allgemeinsymptomen (Fieber, Unwohlsein, Muskelschmerz) kann das klinische Bild bei Tularämie sehr vielfältig sein. In Abhängigkeit von der Eintrittspforte, der Virulenz der Erreger und der Infektionsdosis können folgende Formen auftreten:

- **Ulzeroglandulär:** Hautgeschwüre mit regionaler Lymphknotenschwellung (LKS)
- **Glandulär:** Regionale LKS ohne Hautulzera
- **Oculoglandulär:** Konjunktivitis mit Schwellung ohrnaher Lymphknoten
- **Oropharyngeal:** Stomatitis, Pharyngitis (Rachenentzündung), Tonsillitis (Mandelentzündung), Schwellung der Halslymphknoten
- **Intestinal:** Bauchschmerzen, Durchfall und Erbrechen
- **Pulmonal:** Primäre Erkrankung von Lunge und Pleura
- **Typhoidal:** Primär fieberhafte Erkrankung mit Sepsis

Die Inhalation des Erregers führt zu einer pulmonalen Manifestation (z. B. Lungenentzündung) oder zu einem septischen, typhusähnlichen Krankheitsbild (Letalität unbehandelt 30–60%). Eine Infektion über den Verdauungstrakt kann zu Pharyngitis (Ulzera möglich), Erbrechen, Durchfällen und Bauchschmerzen führen. Bei rechtzeitiger Therapie gibt es kaum Todesfälle.

Diagnostik:

Das klinische Bild der Tularämie kann sehr unspezifisch sein. Auffällig sind Hautulzera und Lymphknotenschwellungen. Der direkte Erregernachweis durch Anzucht aus peripherem Blut, Abstrichen und Biopsien ist schwierig (Anzucht in Mäusen ist möglich). Da es sich um einen hochinfektiösen Erreger handelt, sollte die Diagnostik Speziallaboratorien (BSL 3) vorbehalten sein. Als weitere direkte Erregernachweise stehen aber auch ein Nukleinsäure-Nachweis (z. B. PCR) oder ein Antigen-Nachweis (z. B. Immunofluoreszenzmikroskopie, ELISA) zur Verfügung. Ein serologischer Nachweis kann durch den Anstieg (≥ 4 -fach) spezifischer Antikörper (meistens in der zweiten Krankheitswoche) geführt werden. Je nach

Umständen kann auch ein einmaliger hoher Antikörpertiter die Diagnose bestätigen (z. B. ELISA, Mikroagglutination, Röhrchen-Agglutinationstest, Hämagglutinationstest). Da Stämme von *F. tularensis* mit Antibiotikaresistenzen beschrieben sind, sollte eine Resistenztestung der angezüchteten Erreger durchgeführt werden.

Therapie:

Streptomycin (Erwachsene 2x1g/d i.m. für 10-14 Tage) *oder*
Gentamicin (3-5mg pro kg KG pro die parenteral für 10-14 Tage)
Doxycyclin (Erwachsene 2x100mg/d) 14-21 Tage
Ciprofloxacin (Erwachsene 2x500mg/d) 10–14 Tage

Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen:

1. Präventive Maßnahmen

Es existiert ein attenuierter Lebendimpfstoff (USA, GUS), er ist in Deutschland aber derzeit nicht verfügbar.

Eine medikamentöse Prophylaxe nach wahrscheinlicher Exposition (z. B. im Labor): Doxycyclin oder Ciprofloxacin für 14 Tage (Dosierung s.u.) sollte rasch (möglichst innerhalb von 24 Stunden nach Exposition) begonnen werden. Falls eine mögliche Exposition erst nach Auftreten von Krankheitsfällen in Betracht gezogen wird, sollten alle mutmaßlich Exponierten ein Fieber-Monitoring für 21 Tage (nach der vermuteten Exposition) durchführen. Diejenigen, die in diesem Zeitraum eine grippeähnliche Erkrankung oder Fieber entwickeln, sollten therapiert werden, wie oben beschrieben.

2. Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen:

Information der potentiell Infizierten über die Verdachtssymptome und Notwendigkeit des Monitoring (Fieber messen etc.) während der maximalen Inkubationszeit.

Tularämie-Patienten müssen nicht isoliert werden. Bei der Pflege sind die üblichen Hygienemaßnahmen ausreichend.

Kontaminiertes Patientenmaterial sollte fachgerecht entsorgt werden.

3. Maßnahmen bei Ausbrüchen (insbesondere nach absichtlicher Ausbringung der Erreger bei bioterroristischen Attacken)

Kriterien für die Erkennung und die entsprechende Diagnostik bei einem Ausbruch in Folge eines bioterroristischen Angriffs sind in der Übersicht aufgeführt.

Absperrung der kontaminierten Gebiete.

Falls andauernde Exposition gegenüber einem Aerosol nicht auszuschließen ist, müssen alle vor Ort eingesetzten Einsatzkräfte und das Krankentransportpersonal mit HEPA-Feinstaubmasken ausgestattet werden.

Im Bedarfsfalle Dekontamination betroffener Personen (Sammeln von Kleidung und persönlichen Gegenständen in mit Namen versehenen Plastiksäcken, danach Duschen mit Seife).

Therapie:

Bei mäßigem Massenanstieg:

Streptomycin (Erwachsene 2x1g/d i.m. für 10-14 Tage) *oder*

Gentamicin (3-5mg pro kg KG pro die parenteral für 10-14 Tage)

Bei starkem Massenanstieg:

Doxycyclin (Erwachsene 2x100mg/d) 14-21 Tage

Ciprofloxacin (Erwachsene 2x500mg/d) 10–14 Tage

Eine Meldepflicht besteht für den Nachweis von *F. tularensis* (Falldefinition s. Bundesgesundheitsblatt 2000, Heft 11, S. 851)

Übersicht (aus: Dennis, D et al: Tularemia as a biological weapon. JAMA 2001; Vol. 285, 21:2763-2773):

Erkennung und Diagnose eines Ausbruchs von Tularämie nach Inhalation der Erreger in Folge eines bioterroristischen Angriffs

Klinische Befunde

Plötzliches Auftreten von akuten fieberigen Erkrankungen, die zu Pharyngitis, Bronchiolitis, Lungenentzündung, Pleuritis fortschreiten. Als Komplikationen können eine Sepsis oder ein inflammatory response syndrome auftreten.

Epidemiologie

Verlauf der epidemischen Kurve wie bei einer Punktquelle; eher im städtischen Bereich auftretend (natürlicherweise kommen Erkrankungen vorwiegend in ländlichen Gegenden vor); unerwartet schwere respiratorische Erkrankungen bei ansonsten gesunden Personen; Risiko abhängig vom Ausmaß der Exposition ohne Unterschied in der Empfänglichkeit nach Alter und Geschlecht.

Mikrobiologie

Kleine gram-negative runde Bazillen in der direkten Färbung von respiratorischen Sekreten. Aus Sputum, tracheobronchiale Sekrete und Blut sollte eine Kultur angesetzt werden (in Cystein-angereichertem Medium). Die antimikrobielle Resistenz der Isolate sollte bestimmt werden. Der erste Test zur schnellen Identifikation in Referenzlaboratorien besteht in der direkten Fluoreszenz-Färbung von Antikörpern. PCR und Antigen-Tests können ebenfalls zur schnellen Identifizierung benutzt werden. Mit der Mikroagglutination können Serum-Antikörper 10 Tage nach Beginn der Erkrankung entdeckt werden. Virulenztests und molekulare genetische Charakterisierung können in Referenzlaboratorien durchgeführt werden.

Pathologie

Histologische Zeichen einer akuten suppurativen Nekrose gefolgt von granulomatösen Reaktionen. Zu den Zielorganen gehören Lungen, Lymphknoten, Milz, Leber und Nieren.

Radiologische Befunde

Peribronchiale Infiltrate, die zur Bronchopneumonie in einem oder mehreren Lungenlappen führen, oft verbunden mit Pleura-Ergüssen und erweiterten Hilus-Lymphknoten. Die Zeichen können auch fehlen oder minimal sein, mit nur einem, kleinen diskreten Infiltrat, oder verstreuten granulomatösen Läsionen im Lungen-Parenchym oder der Pleura.