

Steigende Fallzahlen

Verdächtiger Lungenbefund

Anja Carina Wyss, dipl. Ärztin; Dr. med. Jean-Luc Kurzen

Klinik Innere Medizin, Spital Männedorf, Männedorf

Fallbeschreibung

Ein 53-jähriger Nichtraucher stellte sich mit Husten seit drei Wochen und Fieber bis 39 °C in einer Notfallpraxis vor. In der Erstuntersuchung wurden in der Lungenauskultation Raselgeräusche rechts basal festgestellt. Es fand sich eine grenzwertige Leukozytose mit 10,1 G/l, davon 61% Neutrophile, das C-reaktive Protein (CRP) betrug 35 mg/l. Im Röntgenbild des Tho-

rax war kein Infiltrat sichtbar. Bei Verdacht auf eine Pneumonie wurde initial eine antimikrobielle Therapie mit Clarithromycin für zwei Wochen durchgeführt, worunter es jedoch zu keiner ausreichenden Besserung der Beschwerden kam. Eine weitere Bildgebung mittels Computertomographie (CT) des Thorax ergab ein hiläres Weichteilplus rechts mit Ummauerung der rechten Pulmonalarterie sowie vergrösserte hiläre und mediastinale Lymphknoten rechts. Zudem fand sich im Mittellappen ein Nodulus von 10 × 15 mm Grösse (Abb. 1 und 2).

Frage 1

Was ist zu diesem Zeitpunkt die unwahrscheinlichste Diagnose?

- a) Abszess
- b) Bronchuskarzinom
- c) Offene Lungentuberkulose
- d) Sarkoidose
- e) Nichttuberkulöse Mykobakteriose

Bei febrilen Episoden über zwei Wochen und ungenügendem Ansprechen auf Antibiotika sind ein Abszess, ein Bronchuskarzinom, eine Tuberkulose oder eine nichttuberkulöse Mykobakteriose in Betracht zu ziehen. Eine Sarkoidose mit zweiwöchigem febrilem Verlauf wäre ungewöhnlich, zudem kommt es bei der Sarkoidose selten zu asymmetrischen Befunden im Computertomogramm, weshalb diese Diagnose unwahrscheinlich ist. In der Notfallpraxis erfolgte aufgrund der Verdachtsdiagnose eines Bronchuskarzinoms die Zuweisung zur onkologischen Abklärung. Zu diesem Zeitpunkt wurde vorwiegend an ein Bronchuskarzinom oder an eine infektiöse Ursache gedacht. Im nächsten Abklärungsabschnitt wurde eine Positronen-Emissions-Computertomographie (PET-CT) vier Tage nach der initialen CT-Untersuchung veranlasst. Diese ergab mässig bis hochgradig metabolisch aktive hiläre und mediastinale Lymphknotenstationen (11R, 10R und 4R) rechts (Abb. 3).

Der Patient wurde nun zur weiteren Abklärung und Behandlung in die pneumologische Sprechstunde zugewiesen. Es wurde entschieden, gleichzeitig eine Bronchoskopie sowie eine EBUS-Bronchoskopie (Bronchoskopie mit endobronchialen Ultraschall) mit Punktion der mediastinalen und hilären Lymphknoten durchzuführen.

Im Feinnadelaspirat sämtlicher Lymphknotenstationen (11R, 10R und 4R) fand sich reichlich nekrotisches Gewebe ohne Nachweis von Tumorzellen. Biopsisch wurden Anteile eines epitheloidzelligen Granuloms mit Nekrosen ohne Hinweise auf Malignität festgestellt. Zudem gab es keinen Nachweis von säurefesten Stäbchen in der Ziehl-Neelsen-Färbung. Aufgrund des unklaren Befundes ohne Nachweis maligner Zellen wurde nochmals eine genaue Anamnese durchgeführt. Der Nichtraucher stammte aus Polen und arbeitete als Pferdepfleger. Medikamente nahm er nicht regelmässig ein. In seinem Umfeld war niemand an Tuberkulose erkrankt und er war bereits seit mehreren Jahren in einer festen Beziehung.

Frage 2

Welche weitere Abklärung scheint nun am sinnvollsten?

- a) Eubakterielle Polymerase-Kettenreaktion (PCR) anhand des EBUS-Biopsats
- b) Blutkulturen auf HACEK-Erreger
- c) Wiederholung der Bronchoskopie mit endobronchialen Ultraschall
- d) Umgebungsuntersuchung am Arbeitsplatz
- e) γ -Interferon-Test

Blutkulturen auf Erreger der HACEK-Gruppe (also *Haemophilus*-Spezies, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) nützen in dieser Situation nichts, eine Wiederholung der Bronchoskopie ergibt bei qualitativ und quantitativ guter Materialgewinnung wenig

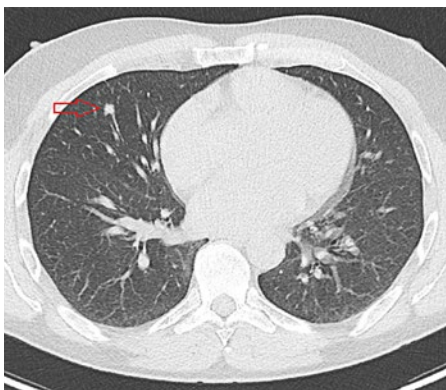


Abbildung 1: Computertomogramm des Thorax, Transversalschnitt. Nodulus von 10 × 15 mm Grösse im Mittellappen bei ansonsten unauffälligem Lungenparenchym (Pfeil).

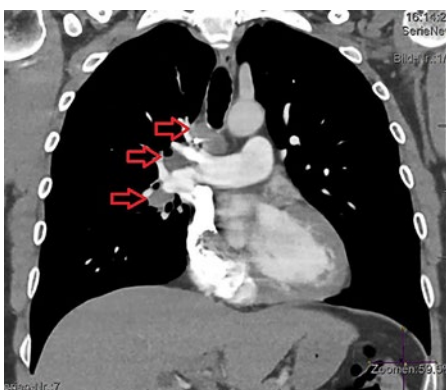


Abbildung 2: Computertomogramm des Thorax, koronare Rekonstruktion. Vergrösserte Lymphknotenstationen rechts (11R, 10R und 4R).

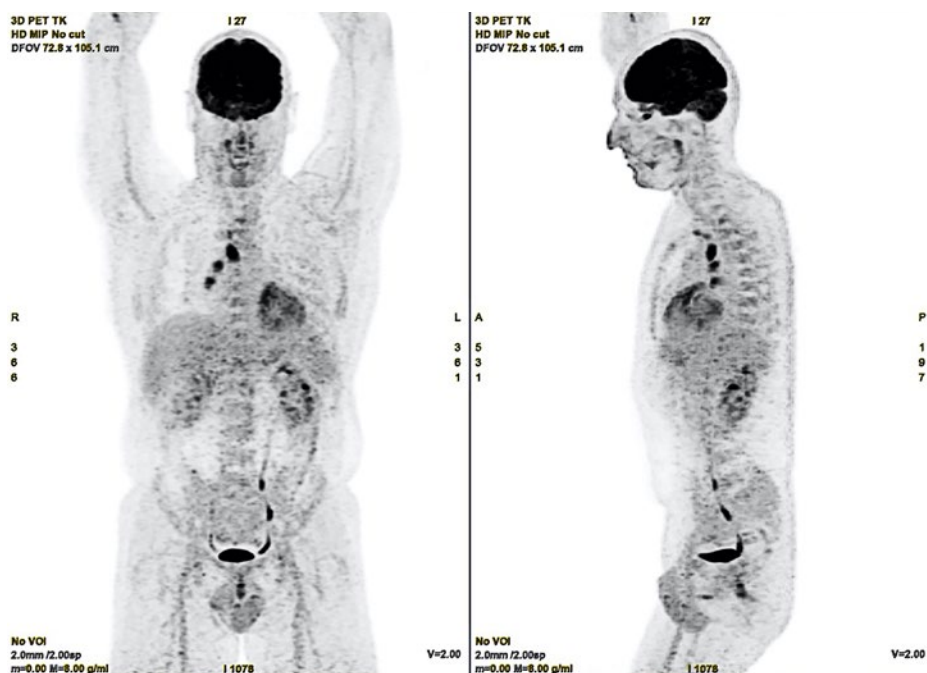


Abbildung 3: Positronen-Emissions-Computertomogramm (PET-CT) in der Übersicht (schwarz- Weiss). Koronar- (A) und Sagittalebene (B).

Vier Tage nach initialer Computertomographie: mässig bis hochgradig metabolisch aktive hiläre und mediastinale Lymphknotenstationen (11R, 10R und 4R) rechts.

Sinn und ein γ -Interferon-Test hilft nicht bei der Diagnosestellung einer aktiven Tuberkulose. Eine Umgebungsuntersuchung am Arbeitsplatz ist nur nach Diagnose einer offenen Lungentuberkulose von Nutzen.

Die sinnvollste Untersuchung ist eine eubakterielle PCR oder eine spezifische PCR (sensitiver) zum Nachweis von *Francisella tularensis*, da bei einschmelzender Lymphadenopathie und entsprechender Exposition an diesen Erreger gedacht werden sollte.

Der Patient arbeitete auf einem Pferdehof und war in Kontakt mit Pferden, Hunden sowie Mäusen und Mäusekot. Da auf dem Hof keine Katze war, hatte es in der vorangegangenen Zeit eine Mäuseplage gegeben, durch die der Patient praktisch täglich mit Mäusen und deren Ausscheidungen Kontakt hatte. Die spezifische PCR des Lymphknotenpunktats fiel positiv auf *Francisella tularensis* aus, zusätzlich zeigte sich die Serologie auf diesen Erreger positiv. Es wurde somit eine pulmonale Tularämie diagnostiziert, wobei die Übertragung im Hinblick auf den pulmonalen Nodus wahrscheinlich aerogen nach Einatmen von Staub beim Ausmisten der Ställe erfolgt war.

Frage 3

Mit welchem Medikament sollte nun die Therapie eingeleitet werden?

- Kortison
- Metronidazol
- Ibuprofen
- Ciprofloxacin
- Co-Amoxicillin

Als Therapie der Tularämie haben sich bisher Streptomycin, Gentamicin, Chloramphenicol, Ciprofloxacin und Doxycyclin als wirksam erwiesen. Streptomycin, Gentamicin und Chloramphenicol werden jedoch aufgrund ihrer Nebenwirkungen nur noch selten in schweren Fällen eingesetzt. Als Firstline-Therapie hat sich die orale Gabe von Ciprofloxacin etabliert [1]. Der Grund dafür sind die exzellente orale Bioverfügbarkeit, die gute Penetration und die tiefe Rückfallrate bei geringen Nebenwirkungen. Auch in der pädiatrischen Population wird zunehmend Ciprofloxacin eingesetzt, da es entgegen der früheren Bedenken (Gelenk- und Knorpelschäden) mittlerweile gute Sicherheitsdaten bei Kindern gibt. Es liegen aktuell jedoch keine grösseren, kontrollierten, prospektiven Studien vor, da die Inzidenz der Erkrankung zu gering ist. In diversen klinischen Berichten und In-vitro-Studien konnte die Wirksamkeit der oben genannten Antibiotika jedoch belegt werden. Unser Patient erhielt eine antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin (2×750 mg täglich) für drei Wochen.

Frage 4

Welche Aussage zur Prognose bei Tularämie trifft zu?

- Trotz der Gabe von Antibiotika liegt die Letalität bei circa 50%.
- Der Subtyp des Erregers spielt keine Rolle bezüglich der Prognose.
- Trotz Lymphadenitis bedarf es nie einer chirurgischen Sanierung.
- Nach durchgemachter Infektion besteht keine Immunität.

- Ohne antibiotische Therapie kann es zu einem prolongierten Krankheitsverlauf kommen.

Die Mortalität und Morbidität der Tularämie hängen vom Infektionsweg, der Erregermenge, dem Subtyp und dem Zeitpunkt der Therapie ab. Bei dem nur in Nordamerika verbreiteten *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* besteht ohne antibiotische Therapie eine Letalität von bis zu 30%. Hingegen ist bei Infektionen mit dem in Europa verbreiteten Subtyp *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* der Krankheitsverlauf nur sehr selten tödlich [2]. Unbehandelt kann es jedoch zu einem langwierigen Verlauf mit febrilen Zuständen bis hin zur Sepsis oder Meningitis sowie lokal zu anhaltenden abszedierenden Lymphadenitiden kommen, die gelegentlich einer chirurgischen Sanierung bedürfen. Allgemein kann unter adäquater antibiotischer Therapie ein guter Verlauf erwartet werden [2], nach durchgemachter Infektion besteht eine langjährige Immunität [3]. In unserem Fall zeigte sich der Patient drei Wochen nach Beginn der antibiotischen Therapie vollständig genesen.

Frage 5

Welche Aussage zur Tularämie trifft nicht zu?

- Die Bakterien finden sich primär in wildlebenden Säugetieren und blutsaugenden Ektoparasiten.
- Francisella tularensis* wird in der Kategorie A (höchstes Gefährdungspotential) bioterroristisch relevanter Erreger eingestuft.
- Es besteht keine Meldepflicht an das Bundesamt für Gesundheit (BAG).
- In Russland ist eine Impfung gegen Tularämie verfügbar.
- Francisella tularensis* ist ein gramnegatives Bakterium.

Aufgrund der hohen Infektiosität und der aerogenen Übertragungsmöglichkeit besteht eine Meldepflicht für die Erkrankung. Eine Impfung ist in der Schweiz nicht verfügbar, in Russland existiert eine solche, die früher auch in grossen Impfkampagnen eingesetzt wurde.

Diskussion

Bei der Tularämie oder Hasenpest handelt es sich um eine Zooanthroponose, die durch das gramnegative Bakterium *Francisella tularensis* verursacht wird. Das Bakterium kann in kleinen wildlebenden Säugetieren wie Hasen, Mäusen, Ratten oder Eichhörnchen nachgewiesen werden. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt in der Regel über Arthropoden-Vektoren (Zecken, Bremsen), über Einnahme von kontaminiertem Wasser oder Inhalation von kontaminiertem Staub. Der Erreger ist

Was ist Ihre Diagnose?

hochempfindlich gegenüber Desinfektionsmitteln und Hitze, er kann jedoch wochenlang in kalter, feuchter Umgebung überleben (zum Beispiel in einem Tierkadaver) [3].

In Abhängigkeit von der Eintrittspforte des Erregers kann sich das Krankheitsbild unterschiedlich präsentieren. Bei den meisten Fällen in der Schweiz wird der Erreger über eine Zecke übertragen und es kommt zur ulzeroglandulären Form mit – wie der Name schon verrät – Ulzerationen an der Einstichstelle und einer Lymphadenopathie mit zum Teil sanierungsbedürftigen Abszessen. Wird der Erreger als Aerosol eingeatmet, kommt es – so wie in unserem Fall – zur pulmonalen Form mit Pneumonie und mediastinaler Lymphadenopathie. Die pulmonale Form kann durch die nekrotisierenden mediastinalen Lymphknoten durchaus mit einem mediastinal metastasierten Bronchuskarzinom verwechselt werden [1, 4].

Die Diagnose der Tularämie wird aufgrund der geringen Inzidenz und der unspezifischen Symptomatik oft verspätet gestellt. Da sich in der Schweiz die Fallzahlen jedoch seit 2010 zehnfach haben, sollte jeder Grundversorger das Krankheitsbild kennen, da der Erreger nicht auf Co-Amoxicillin anspricht und schwere Verläufe bei verspäteter Diagnosestellung vorkommen können.

Daher muss bei einem unspezifischen und vielfältigen klinischen Bild und entsprechender Exposition immer auch an eine mögliche Tularämie gedacht werden. Die wichtigsten Differentialdiagnosen der Tularämie sind Brucellose, Katzenkratzkrankheit, Legionellose, Mykobakterien- und Streptokokkeninfektionen sowie Syphilis [1].

Obwohl die Diagnose weltweit am häufigsten anhand der Serologie gestellt wird, ist die Diagnostik mittels PCR direkt aus dem Biopsiematerial aufgrund des schnellen Ergebniserhalts und der hohen Spezifität zu bevorzugen [2]. Die Tularämie ist eine hochinfektiöse Krankheit, die potentiell einen letalen Verlauf nehmen kann. Antibiotisch kann sie jedoch bei frühzeitiger Diagnosestellung effizient therapiert werden.

Seit 2004 besteht in der Schweiz eine Meldepflicht für die Tularämie. In den Jahren 2017–2019 wurden durchschnittlich 131 Fälle pro Jahr gezählt (1,54/100 000 Einwohnerinnen und Einwohner), wobei es geographisch grosse Unterschiede in der Prävalenz gibt. Ein genauer Grund für die steigenden Zahlen konnte bisher nicht gefunden werden, diskutiert werden jedoch veränderte klimatische Verhältnisse und die damit verbundene erhöhte Zeckenaktivität, eine erhöhte Sensibilisierung der Ärzteschaft oder die Verbreitung neuer Genotypen von *Francisella tularensis* [5].

Bei unserem Fall handelte es sich wahrscheinlich um eine Übertragung im Rahmen einer Mäuseplage auf einem Bauernhof. Es wurden lokale Massnahmen ergriffen, um die Mäuseplage in den Griff zu bekommen und somit weitere Fälle zu verhindern.

Zur Reduktion weiterer Ansteckungen sollte unbedingt auch bei Kindern auf einen guten Zeckenschutz geachtet werden (lange Hosen, Zeckenschutzmittel, eventuell Vermeidung von Aufenthalt im hohen Gras). Zudem sollten Kinder darauf hingewiesen werden, auf keinen Fall Tierkadaver anzufassen.

Antworten

Frage 1: d. Frage 2: a. Frage 3: d. Frage 4: e. Frage 5: c.

Korrespondenz

Anja Carina Wyss
Innere Medizin
Spital Männedorf
Asylstrasse 10
CH-8708 Männedorf
anja.wyss1[at]gmail.com

Disclosure Statement

Die Autorin und der Autor haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Verdankung

Vielen Dank an Dr. med. Steffen Ross für die schöne Rekonstruktion der Bilder.

Literatur

- 1 Foley JE, Nieto NC. Tularemia. Vet Microbiol. 2010;140(3–4):332–8.
- 2 Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. Clin Microbiol Rev. 2002;15(4):631–46.
- 3 Roberts LM, Powell DA, Frelinger JA. Adaptive immunity to *Francisella tularensis* and considerations for vaccine development. Front Cell Infect Microbiol. 2018;8:115.
- 4 Rusterholz S, Fiechter R, Eriksson U, Altpeter E, Wittwer M, Schürch N, et al. Tularämie – eine seltene Ursache der Pneumonie. Swiss Med Forum. 2018;18(32):636–40.
- 5 Bundesamt für Gesundheit. BAG-Bulletin 18/2018. Bern: BAG; 2018. S. 13–8.



Anja Carina Wyss, dipl. Ärztin
Klinik Innere Medizin,
Spital Männedorf, Männedorf