

Hasenpest

Eine nicht allzu seltene Zoonose

Dr. med. Fabian Lötscher; Dr. med. Theodor von Fellenberg; Dr. med. Susanne Morf

Center da sandà Val Müstair, Santa Maria

Hintergrund

Die Tularämie ist eine durch *Francisella tularensis* hervorgerufene seltene Zoonose, die weltweit vorkommt und klinisch sehr variable Verläufe zeigen kann [1]. In den vergangenen Jahren kam es in der Schweiz zu einem deutlichen Anstieg der Fallzahlen, weshalb Kenntnisse über die klinische Präsentation und Behandlung der Erkrankung wichtig sind [2]. Im Folgenden werden zwei klinisch sehr unterschiedliche Tularämie-Fälle vorgestellt, die während der Sommermonate 2021 diagnostiziert wurden.

Fallbericht 1

Anamnese

Ein 27-jähriger, bis anhin gesunder Landwirt berichtete von seit mehreren Tagen bestehenden Kopf- und muskelkaterartigen Nackenschmerzen, Schwindel, genereller Schwäche sowie thorakalem Druckgefühl bei Inspiration. Ebenso gab der Patient neu aufgetretene Nachtschweiss-Episoden an.

Status und Befunde

In der ausführlichen körperlichen Untersuchung bestanden keine Auffälligkeiten. Laboranalytisch fand sich einzig ein leicht erhöhter Wert für das C-reaktive Protein (CRP) von 43 mg/dl (Norm <5 mg/dl).

Diagnose, Therapie und Verlauf

Initial wurde die Diagnose eines unspezifischen viralen Infekts gestellt und eine symptomatische Therapie begonnen. In der Verlaufskontrolle nach zwei Tagen erfolgte bei persistierenden Beschwerden eine Ultraschalluntersuchung, die eine rechtsseitige Pleuritis und einen minimalen Pleuraerguss, eine Splenomegalie (Längsdurchmesser 14 cm; Norm <11 cm) sowie einen hämodynamisch nicht relevanten Perikarderguss ergab. In Betracht der zwar unspezifischen, den Alltag jedoch deutlich einschränkenden Beschwerden wurde die Labordiagnostik um infektiologische und rheumatologische Serologien sowie hämatologische Parameter erweitert. Hierbei zeigten sich diskret erhöhte Antikörper-Titer gegen *Francisella tularensis* (Immunglobulin M [IgM] 16,2 U/ml, IgG 10,7 U/ml; Norm <10 U/ml) sowie *Leptospira interrogans* (IgM 1,3 MOC; Norm <1) bei sonst unauffälligen Resultaten. Bei unspezifischer Klinik sowie serologischen Hinweisen auf eine akute Tularämie- und nicht auszuschliessender Leptospiren-Infektion wurde die Therapie mit Doxycyclin begonnen. Die Verlaufsserologie nach zehn Tagen zeigte einen deutlichen Anstieg der IgM- sowie IgG-Werte für Tularämie (159,1 U/ml respektive >300 U/ml; Norm <10 U/ml), womit die Diagnose einer akuten *Francisella-tularensis*-Infektion bestätigt werden konnte. Eine spe-

zifische Einteilung der Manifestationsform gelang nicht.

Aufgrund der ausgeprägten und prolongiert bestehenden Beschwerden wurde die Antibiotikatherapie für kumulativ sechs Wochen durchgeführt. Nach Absetzen von Doxycyclin und zwischenzeitlicher Remission der Beschwerden kam es nach vier Wochen wieder zu Nachtschweiss mit zunehmender Schwäche und Leistungsintoleranz. Der in der Verlaufsserologie erneut angestiegene IgM-Wert führte zur Diagnose eines Rezidivs der Infektion. Leitliniengerecht und in Rücksprache mit den Kolleginnen und Kollegen der Infektiologie wurde eine antibakterielle Therapie mit Tobramycin intravenös für zehn Tage durchgeführt. In der Folge kam es zu einer vollständigen und dauerhaften Remission der Beschwerden.

Fallbericht 2

Anamnese

Eine 47-jährige Landwirtin stellte sich aufgrund von febriler Körpertemperatur bis 40 °C seit zwei Tagen mit mehrmaligem Erbrechen notfallmässig in unserer Sprechstunde vor.

Status und Befunde

Klinisch wurde eine zervikale Lymphadenitis mit mehreren dolenten Lymphknoten festgestellt. Laboranalytisch zeigten sich eine diskrete Leukozytose von $10,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Norm

Tabelle 1: Verlaufsformen der Tularämie [4, 5, 7]

Manifestationsform	Transmissionsart	Klinische Zeichen
Ulzeroglandulär	Kutaner Kontakt via infizierte Tiere, kontaminierte Exkremente sowie Insekten-/Zeckenstiche	Variable lokale Hautläsionen (Rötung, Papeln bis eitrige Ulzera) sowie regionale Lymphadenitis (ggf. generalisiert)
Glandulär	Wie bei ulzeroglandulärer Form	Lediglich regionale (ggf. generalisierte) Lymphadenitis ohne Hautläsionen
Oropharyngeal	Ingestion von kontaminierten Nahrungsmitteln und unzureichend erhitztem Fleisch oder nach Kontakt mit infizierten Tieren	Zervikale Lymphadenitis, Stomatitis, Pharyngitis oder Tonsillitis
Gastrointestinal	Wie bei oropharyngealer Form	Nausea, Vomitus, Diarrhoe, Lymphadenitis mesenterica
Okuloglandulär	Autoinokulation durch kontaminierte Extremitäten	Konjunktivitis mit präaurikulärer Lymphadenitis
Pleuropulmonal	Inhalation von Aerosolen	Variabler Verlauf: von leicht grippalen Infektionen bis zu fulminanten Pneumonien; Pleuritis, Pleuraergüsse
Typhoid	Am ehesten durch Inhalation	Unspezifische grippale Beschwerden

<10³/µl) sowie ein erhöhter CRP-Wert von 67 mg/dl (Norm <5 mg/dl). In der Urindiagnostik ergaben sich Hinweise auf eine Harnwegsinfektion bei Leukozyt- und Bakteriurie.

Diagnose, Therapie und Verlauf

Die erhöhten Entzündungszeichen wurden bei der Erstkonsultation im Rahmen eines Harnwegsinfekts interpretiert und eine antibakterielle Therapie mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol begonnen.

Nach drei Tagen wurde die Diagnostik bei persistierendem Status febrilis sowie nun im Vordergrund stehender zervikaler Lymphadenitis um die Bestimmung mehrerer infektiologischer Serologien erweitert, wobei zu diesem Zeitpunkt noch nicht an eine mögliche Tularämie gedacht wurde. Bei lediglich leicht erhöhten IgG-Phase-2-Werten für *Coxiella burnetii* wurde der Verdacht auf Q-Fieber gestellt und eine Verlaufsserologie abgenommen. Bei fehlender Dynamik in der Verlaufskontrolle musste die Verdachtsdiagnose jedoch wieder verworfen werden. Trotz regredienter Infektparameter wurde bei fehlender Besserung der Beschwerden die antibakterielle Therapie bei Konstellation eines atypischen Infekts auf Doxycyclin umgestellt.

Nach initialer Beschwerdefreiheit und Absetzen der Doxycyclintherapie nach zwei Wochen Behandlungsdauer kam es zehn Tage später zu einem erneuten Auftreten von Fieber und zervikaler Lymphadenitis. Aufgrund dessen erfolgten nun bei Verdacht auf eine Tularämie zusätzlich die Durchführung der *Francisella tularensis*-Serologie sowie bei reduziertem Allgemeinzustand und kumulativer Krankheitsdauer von drei Wochen eine intravenöse Antibiotikatherapie mit Tobramycin.

Die Serologien ergaben deutlich erhöhte Antikörpertiter gegen *Francisella tularensis* (IgM 110,1 U/ml, IgG 116,8 U/ml; Norm <10 U/ml). Unter Berücksichtigung der Verlaufsserologie, die eine Dynamik der IgG- und IgM-Werte zeigte, konnte die Diagnose einer *Francisella-tularensis*-Infektion bestätigt und diese der glandulären Verlaufsform zugeordnet werden. Die Therapie mit Tobramycin wurde für zehn Tage fortgeführt, worunter es zur anhaltenden Remission der klinischen Beschwerden sowie zur Normalisierung der Entzündungsparameter kam.

Diskussion

Die Tularämie, unter anderem auch bekannt als Hasenpest, ist eine in der Schweiz verhältnismässig seltene, jedoch in den letzten Jahren zunehmende Zoonose. Im Jahr 2019 wurden dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) 162 Fälle gemeldet, was 1,9 Fällen pro 100 000 Einwohnern entspricht. Die meisten Fälle ereigneten sich in den Kantonen Zürich, Aargau und St. Gallen. Insgesamt hat sich die Fallzahl im Zeitraum von 2016 bis 2019 verdreifacht.

Die Erkrankung wird durch *Francisella tularensis* – gramnegative, fakultativ intrazelluläre, kokkoid- bis stäbchenförmige Bakterien – hervorgerufen. Es gibt global gesehen verschiedene Serovare, die unterschiedlich schwere Krankheitsverläufe von asymptomatisch bis letal verursachen. In der Schweiz respektive in Zentraleuropa herrscht der weniger aggressive Serovar-Typ B vor (*Francisella tularensis holarctica*) [1, 2].

Die Infektionswege sind mannigfaltig: Einerseits kann die Transmission direkt durch Kontakt mit infizierten Tieren erfolgen, hier-

bei sind vor allem Hasenartige (Hasen und Kaninchen), Nagetiere (Mäuse, Ratten, Eichhörnchen) wie auch Haus- (Hund, Katze) und in der Landwirtschaft genutzte Tiere von Bedeutung. Andererseits ist eine Infektion auch indirekt über Stiche von Arthropoden (Zecken, Mücken, Bremsen) sowie durch Kontakt mit kontaminierten Kadavern und Lebensmitteln oder verunreinigtem Wasser und Staub möglich [1, 3, 4]. In der Schweiz wird zurzeit von einer engen Korrelation zwischen Zeckenstichen und Tularämie ausgegangen [5, 6].

Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 3–5 Tage, maximal 21 Tage. Die Krankheit beginnt meist plötzlich mit unspezifischen grippalen Beschwerden. Je nach Transmissionsweg gibt es im Verlauf sieben verschiedene Manifestationsformen der Erkrankung, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind. Die Häufigkeit des Auftretens der jeweiligen Beschwerdebilder ist geographisch sehr unterschiedlich [4], in der Schweiz dominiert mit 60% die glanduläre Form [5]. Ein nicht zu vernachlässigender Anteil von bis zu 15% der Fälle kann keiner spezifischen Manifestationsform zugeteilt werden [7].

Diagnostik

Eine *Francisella*-Infektion wird zumeist mittels Serologie (Enzyme-linked Immunosorbent Assay [ELISA] oder Mikroagglutination) diagnostiziert. Hierbei ist ein ≥4-facher Titeranstieg in der Verlaufsserologie nach 2–4 Wochen oder ein einmalig stark erhöhter Titer (≥1:160) beweisend. Ebenso sind Polymerase-Kettenreaktions-(PCR-) oder Antigen-nachweise durch Speziallabore möglich, insbesondere zum Nachweis in Punktatzen, Lymphknoten oder in der Flüssigkeit einer bronchoalveolären Lavage. Der Nachweis mit-

tels Kultur gilt weiterhin als Goldstandard, ist aber aufgrund der komplexen Handhabung und nötigen Sicherheitsvorkehrungen zum Schutz des Personals vor einer Übertragung nicht immer möglich und wird im klinischen Alltag meist nicht durchgeführt [1, 4, 8].

Therapie

Die Infektion kann bei frühzeitiger Diagnosestellung zumeist mit einer alleinigen Antibiotikatherapie erfolgreich behandelt werden. Bei den in Europa vorherrschenden Serovaren werden Chinolone (Ciprofloxacin), Tetrazykline (Doxycyclin) oder Aminoglykoside (Gentamicin, Tobramycin) verwendet. Bei unseren Fallbeispielen verwendeten wir jeweils Doxycyclin, da beim ersten Fall initial eine Leptospirose serologisch als Differentialdiagnose infrage kam sowie beim zweiten Fall eine noch ätiologisch unklare atypische Infektion vermutet wurde. Die Therapiedauer richtet sich nach dem klinischen Zustandsbild sowie dem verwendeten Antibiotikum und beträgt in der Regel 10–14 Tage für Chinolone und Aminoglykoside respektive 2–3 Wochen für Tetrazykline. Die lange Behandlungsdauer von sechs Wochen in unserem ersten Fallbeispiel erfolgte wegen der prolongierten Beschwerden, kann aber retrospektiv kritisch hinterfragt werden.

Insbesondere bei der Behandlung mit Doxycyclin wurde aufgrund der rein bakteriostatischen Wirkung eine Rezidivrate von bis zu 15% beschrieben, was zu einer verlängerten Behandlungsdauer führt [3, 4, 9]. Interessanterweise kam es bei beiden beschriebenen Fallbeispielen jeweils zu einem Rezidiv nach Absetzen der Tetrazyklinbehandlung.

Unter gewissen Umständen (ulzerierende, chronische Lymphadenopathie oder kutane Fistulierung) muss ein chirurgisches Vorgehen evaluiert werden, um eine lokale Abheilung erreichen zu können [3].

Korrespondenz

Dr. med. Fabian Löttscher
Universitätsspital Basel
Klinik für Innere Medizin
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
fabian.loetscher[at]usb.ch

Verdankung

Die Autorin und die Autoren danken Herrn PD Dr. med. Julian Schilling, Travel Clinic Zürich, für die kritische Durchsicht des Artikels.

Das Wichtigste für die Praxis

- Trotz relativer Seltenheit ist die Tularämie eine wichtige Differentialdiagnose und sollte insbesondere bei Infektionskonstellationen mit unspezifischer Klinik sowie bei Personen, die sich häufig in der Natur aufhalten, berücksichtigt werden.
- Eine frühzeitige Diagnosestellung ist essenziell für die korrekte Therapie, kann aber im Initialstadium mit noch nicht signifikant erhöhten Serologiewerten erschwert sein. Aufgrund dessen muss bei Verdacht zwingend eine Verlaufsserologie durchgeführt werden.
- Aufgrund der rein bakteriostatischen Wirkung von Doxycyclin besteht die Gefahr eines Rezidivs der Tularämie, weshalb eine klinische Verlaufskontrolle nach Abschluss der antibiotischen Therapie indiziert ist.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorin und die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Carvalho CL, Lopes de Carvalho I, Zé-Zé L, Nuncio MS, Duarte EL. Tularaemia: a challenging zoonosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2014;37(2):85–96.
- 2 Bundesamt für Gesundheit (B.f.G.) BAG, Hg. Bericht zur Überwachung von Zoonosen und lebensmittelbedingten Krankheitsausbrüchen – Daten 2020. Bern: B.f.G. BAG. 2020; 31–5.
- 3 Frischknecht M, Meier A, Mani B, Joerg L, Kim OC, Boggian K, Strahm C. Tularaemia: an experience of 13 cases including a rare myocarditis in a referral center in Eastern Switzerland (Central Europe) and a review of the literature. *Infection.* 2019;47:683–95.
- 4 Kohlmann R, Geis G, Gatermann SG. Die Tularämie in Deutschland [Tularaemia in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014;139(27):1417–22.
- 5 Bundesamt für Gesundheit (B.f.G.) BAG. Tularämie: Eine seltene zeckenübertragene Krankheit breitet sich aus. *Übertragbare Krankheiten BAG Bulletin.* 2018;19–24.
- 6 Wittwer M, Altpeter E, Pilo P, Gygli SM, Beuret C, Foucault F, et al. Population genomics of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* and its implication on the eco-epidemiology of tularaemia in Switzerland. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:89.
- 7 Faber M, Heuner K, Jacob D, Grunow R. Tularaemia in Germany – a re-emerging zoonosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:40.
- 8 Maurin M. *Francisella tularensis*, tularaemia and serological diagnosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:512090.
- 9 Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(1):113–24.



Dr. med. Fabian Löttscher
Center da sandà Val Müstair,
Santa Maria