

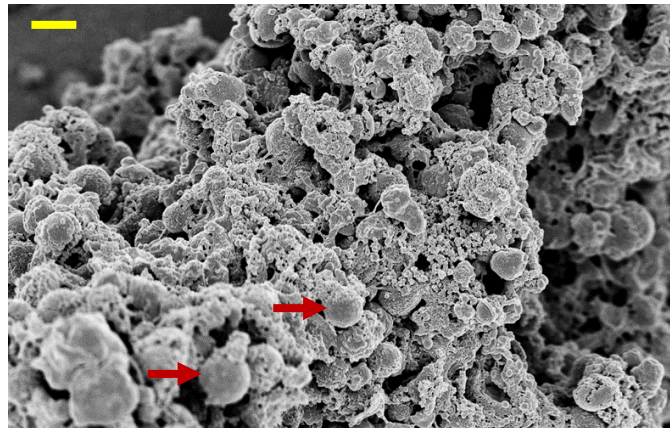
## Zoonose des Monats – Juli 2023 Erregersteckbrief *Francisella tularensis*

Autoren: Klaus Heuner<sup>1</sup>, Holger C. Scholz<sup>1</sup> und Daniela Jacob<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Konsiliarlabor für Tularämie, ZBS 2, Robert Koch-Institut, Berlin

Weitere Erregersteckbriefe verfügbar unter:

<https://www.zoonosen.net/zoonosenforschung/zoonose-des-monats>



**Abbildung:** Links - *Francisella tularensis* (48 h, 37°C + 5% CO<sub>2</sub>) auf MTKH-Agar (Medium T-Kohle-Hämoglobin-Agar). Rechts - Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Biofilms von *F. tularensis* (Linie: 1 µm). Pfeile markieren ausgewählte Einzelzellen im Biofilm. *Copyright:* Robert Koch-Institut

### Beschreibung

*Francisella tularensis* ist der Erreger der Tularämie, u. a. auch als Hasenpest, Lemming- oder Hirschfliegenfieber bekannt. Wie die Namen schon erkennen lassen, handelt es sich bei der Tularämie um eine Zoonose, die unter anderem von erkrankten Tieren auf den Menschen übertragen werden kann. *F. tularensis* ist ein kleines (0,3 bis 0,7 µm x 0,2 µm), pleomorphes Bakterium ohne Geißeln, welches sich aerob besser mikroaerophil auf Nährmedien kultivieren lässt. Die Bakterien bilden keine Sporen, sind in der Umwelt aber trotzdem sehr widerstandsfähig. *F. tularensis* wird auf Spezialnährböden (z.B. Blutagar mit 2,5 % Glucose und 0,1 % Cysteinhydrochlorid oder kommerziellen Neisseria Selektivagar) bei 37 °C mit 5-10% CO<sub>2</sub>-Spannung

kultiviert und wächst nur langsam. Nach 48 bis 72 Stunden Bebrütung wachsen, von einer Reinkultur ausgehend, 1 - 3 mm große Kolonien heran, die in Abhängigkeit des verwendeten Agars, grau bis lehmfarben erscheinen. Aus klinischem Material oder von Umweltproben kann die Anzucht bis zu 7 Tagen dauern und es empfiehlt sich der Zusatz von Antibiotika und einem Antimykotikum (Colistin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Vancomycin und Amphotericin B) in den Nährmedium, um die Begleitflora zu minimieren. Im Wirt vermehrt sich das Bakterium hauptsächlich intrazellulär im Zytosol der Wirtszellen (z. B. in Alveolarmakrophagen).

Taxonomisch gehört *F. tularensis* zur Familie der *Francisellaceae* in der Ordnung *Thiotrichales*. Zu der Familie gehören neben der Gattung *Francisella* (*F.*) auch die Gattungen *Allofrancisella*, *Cysteiniphilum* und *Pseudofrancisella* sowie die "Francisella-Like-Endosymbionten" (FLE). Zur Gattung *Francisella* gehört die Art *F. tularensis* und einige opportunistische Arten wie *F. novicida*, welche auch als Subspezies von *F. tularensis* beschrieben wird, sowie *F. philomiragia*, *F. hispaniensis*, *F. salimarina* und weitere, neu entdeckte Arten. Bei *F. tularensis* werden drei Subspezies (ssp.) unterschieden: *F. tularensis* ssp. *tularensis* (Typ A), ssp. *holarctica* (Typ B) und ssp. *mediasiatica*, welche sich im geographischen Vorkommen und in der Virulenz unterscheiden. Klinisch relevant und die Tularämie auslösend sind *F. tularensis* ssp. *holarctica* und *F. tularensis* ssp. *tularensis*. *F. tularensis* ssp. *holarctica* ist in Deutschland gemäß Biostoffverordnung der Risikogruppe 2 und *F. tularensis* ssp. *tularensis* der Risikogruppe 3 zugeordnet. *F. tularensis* ssp. *holarctica* unterteilt sich in drei Biovare: Biovar 1 (Erythromycin-sensitiv), Biovar 2 (Erythromycin-resistent) und Biovar *japonica* (fermentiert Glycerol).

Einige Erreger der Gattung *Francisella* wie z. B. *F. philomiragia* kommen in aquatischen Habitaten vor. *F. marina*, *F. noatunensis* und *F. piscicida* sind pathogen für Fische, *F. novicida* ist pathogen für Mäuse. Diese Arten sind als opportunistische Erreger nur schwach- oder nicht-pathogen für den Menschen und lösen damit nur bei immunsupprimierten Personen Erkrankungen hervor.

Wie eingehend beschrieben, wird die Tularämie als Zoonose unter anderem von erkrankten Tieren auf den Menschen übertragen. Es können sehr viele verschiedene Tierarten, bekannt sind über 200, an Tularämie erkranken oder Träger von *F. tularensis* sein. Beim Menschen tritt die Tularämie saisonal gehäuft im Sommer und Frühherbst auf, aber auch im Winter werden viele Fälle gemeldet. Dies liegt unter anderem daran, daß das Vorliegen einer Tularämie-Infektion meist erst nach Ausschluß anderer Infektionskrankheiten differentialdiagnostisch analysiert wird, was zur Verzögerung der Erkennung der Infektion führt. Die Tularämie ist in Deutschland eher eine seltenere Erkrankung mit 60-120 Fällen im Jahr, allerdings liegt die Seroprävalenzrate in Deutschland in der Allgemeinbevölkerung bei 0,2-2,3 %. Studien bei Wildtierpopulationen berichten einen Erregernachweis in 2,4 % der Feldhasen und 3,1 % der Wildschweine. Auch deshalb sollte die Tularämie als Erkrankung bei Mensch und Tier nicht unterschätzt werden. Sie läßt sich sehr gut antibiotisch behandeln.

### Erstmals entdeckt

Die Tularämie wurde erstmalig 1911 in Tulare County, Kalifornien von McCoy als eine Pest-ähnliche Erkrankung bei Nagetieren beschrieben. In 1912 gelang ihm zusammen mit Charles W. Chapin die Isolierung des Erregers aus einer Eichhörnchenart. Sie benannten den Erreger „Bacterium tularense“ nach Tulare County, Kalifornien, dem Ort ihrer Studie. In 1947 wurde das Bakterium in "*Francisella tularensis*" umbenannt, nach Edward Francis, der lange über den Tularämieerreger forschte und auch als erster die Erkrankung der "Tularämie" beim Menschen beschrieb.

### Wo kommt der Erreger vor?

*F. tularensis* ssp. *tularensis* (Typ A) kommt nur in Nordamerika vor. Man unterscheidet hier noch den hochpathogenen Typ A1 von dem weniger pathogenen Typ A2. *F. tularensis* ssp. *holarctica*,

beschrieben als Typ B Stamm, hingegen findet man in der gesamten nördlichen Hemisphäre, einschließlich Nordamerika, Europa und Asien. Anhand Genomanalysen des Erregers wird *F. tularensis* noch weiter in Kladen unterschieden. Die Typ B Stämme von *F. tularensis* ssp. *holarctica* unterteilen sich in vier basale Klade: Klade B.4, hauptsächlich in Nordamerika und Skandinavien vorkommend; B.6, hauptsächlich in West-Europa und Nordamerika vorkommend; B.12, hauptsächlich in Ost- und Zentral-Europa, sowie in Asien vorkommend und B.16 in Japan, aber auch in der Türkei und China vorkommend. In letzter Zeit wurden aber auch Fälle von Tularämie in Iran, Algerien, Kenia und im Sudan beschrieben, deren Zuordnung zu den Kladen noch nicht bekannt ist. In Deutschland wird fast ausschließlich *F. tularensis* ssp. *holarctica* Stämme in an Tularämie erkrankten Tieren und Menschen der Klade B.6 (Biovar 1, Erythromycin-sensitiv) und B.12 (Biovar 2, Erythromycin-resistent) zugeordnet, nachgewiesen.

Einzelfälle von Erkrankungen durch opportunistische *Francisella*-Arten, z.B. *F. hispaniensis* (Australien, Spanien), *F. salinarum* (Spanien, Frankreich), *F. philomiragia* (Nordsee, Norwegen) wurden publiziert. Hier hingegen ist aber nur wenig über ihre Verbreitung bekannt. Tularämie-Ausbrüche kamen bisher u.a. in Spanien, dem Kosovo, Frankreich, der Türkei, Deutschland und auch immer wieder in Skandinavien und Nordamerika vor. Eine Übersicht über die europaweiten Tularämiefälle kann über die Internetseite der ECDC abgerufen werden.

### **Betroffene Tierspezies, Reservoir**

*F. tularensis* ist ein Erreger mit extrem breiten Wirtsspektrum. Er infiziert vor allem verschiedene Nagetiere (Mäuse, Wühlmäuse, Ratten) und hasenartige Tiere (Feldhase, Kaninchen), aber auch Wildwiederkäuer, Fleischfresser und sogar Vögel können infiziert werden. Der Feldhase (*Lepus europaeus*) gilt als Hauptquelle der Übertragung der Tularämie auf den Menschen in Mitteleuropa. In Deutschland sind Mitglieder der Familie *Leporidae* (Hasen, Kaninchen) ebenfalls wichtige Infektionsquellen und mögliche Reservoirs. Mögliche weitere Träger des Erregers sind Füchse, Marderhunde, Wildschweine und auch Biber. Kürzlich wurde erstmalig in Deutschland ein Fall humaner Tularämie nach einem Eichhörnchenbiss beschrieben.

Als wichtige Vektoren und damit Überträger, auch auf den Menschen, sind in Deutschland mehrere blutsaugende Arthropoden, darunter Zecken, insbesondere die Auwaldzecke (*Dermacentor reticulatus*), aber auch der gemeine Holzbock (*Ixodes ricinus*), Stechfliegen und Mücken bekannt.

### **Wie kann sich der Mensch infizieren? Gibt es Risikogruppen?**

Bei der Tularämie handelt es sich um eine zoonotische Erkrankung, also einer Erkrankung die hauptsächlich über infizierte Tiere (direkter Kontakt, Blut, Biss, Ausscheidungen), aber auch durch infizierte, blutsaugende Vektoren (Stechfliegen, Zecken, Mücken, Bremsen) übertragen wird. Zu einer Übertragung auf den Menschen kann es aber auch über den Verzehr kontaminierten Trinkwassers, infizierter Tiere bzw. Tiermaterialien oder anderer kontaminierter Lebensmittel, sowie durch das Einatmen infektiöser Aerosole (z.B. Stäube von Exkrementen infizierter Tiere) kommen. Eine Mensch-zu-Mensch Übertragung ist bisher nicht bekannt.

In Deutschland gemeldete Fälle basieren häufig auf den direkten Kontakt mit infizierten Tieren, insbesondere bei Risikogruppen, wie Jäger oder Waldarbeiter. Unter anderem erfolgt eine Infektion durch direkten Kontakt der Haut oder Schleimhäute mit infektiösem Tiermaterial (z. B. bei der Verarbeitung infizierter Tiere); in der Folge auch durch Schmierinfektionen, z. B. Infektion der Augen durch Kontakt mit kontaminierten Händen. Aber auch die Übertragung durch Zecken in Verbindung mit Freizeitaktivitäten im Garten oder in Naturgebieten kommt häufig vor. Die glanduläre und ulzeroglanduläre Form stehen hier im Vordergrund, es werden aber auch pulmonale Erkrankungen registriert (siehe Krankheitssymptome).

Der genaue Übertragungszyklus von *F. tularensis* ist aufgrund des seltenen Auftretens natürlicher Infektionen bzw. Ausbrüchen beim Menschen nicht gut charakterisiert. Deshalb sind

Umweltfaktoren, die z.B. die Aufrechterhaltung von Tularämie-Herden fördern, weitgehend unbekannt. Insbesondere die Erregerreservoirare in aquatischen Habitaten sind noch immer ungenügend erforscht.

Personen, die folgende Tätigkeiten ausüben, gehören zu einer Risikogruppe: Jäger, Fleischer (Tätigkeiten mit Kontakt zu infizierten Wildtieren), Waldarbeiter, Gärtner (Aktivitäten in der Natur) oder Personen, die kontaminierten Staub einatmen, oder unzureichend erhitztes Fleisch von infizierten Wildtieren verzehren. Mit dem Erreger kontaminierte Materialien (Wasser, Tierkadaver, Wildtierfleisch) bleiben bei kalten Temperaturen (Wintermonate, Gefrierschrank) sehr lange infektiös.

Aufgrund der hohen Infektiosität besteht auch ein Risiko für Laborinfektionen.

### **Was für Krankheitssymptome zeigen infizierte Tiere und Menschen?**

Die Krankheitssymptome können sehr vielfältig sein, und variieren je nach Eintrittspforte. Die Inkubationszeit ist abhängig von der Infektionsdosis und dem Übertragungsweg und beträgt wenige Tage bis 14 Tage, in der Regel 3-5 Tage, selten können aber auch Inkubationszeiten von mehreren Wochen vorkommen. Zu Beginn treten meist unspezifische grippale Beschwerden wie Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein, sowie Kopf- und Gliederschmerzen auf. Im Verlauf der Krankheit folgen weitere spezifischere Symptome wie ein Geschwür an der Eintrittsstelle, eine ausgeprägte Lymphknotenschwellung als Leitsymptom und bei der pulmonalen Form zusätzlich Brustschmerzen. Bei entsprechender Anamnese sollte eine Infektion mit *Francisella* immer in Betracht gezogen werden.

Je nach Ort des Erregereintrittes werden die ulzeroglanduläre Form, die rein glanduläre Form, die okuloglanduläre Form, die pulmonale Form, die oropharyngeale oder auch die typhoide Form der Tularämie unterschieden. Am häufigsten kommen die ulzeroglanduläre und die rein glanduläre Tularämie mit 45 bis 85 % der Fälle vor. Bei der ulzeroglandulären Tularämie imponiert ein schmerzhafter Ulkus an der Infektionsstelle (z.B. Hautläsion, Tierbiss oder Zeckenstich) mit einer späteren Entzündung bzw. starken Vergrößerung des dazu gehörenden, ableitenden Lymphknotens. Bei verzögertem Behandlungsbeginn kann die Infektionsstelle vereitern und nekrotisierend in Erscheinung treten. Die Bildung eines Exanthems an der umgebenden Haut bzw. die Bildung eines Erysipels ist möglich. Kommt es "nur" zu einem schmerzhaft geschwollenen Lymphknoten und Fieber, spricht man von einer glandulären Tularämie, wobei die Bildung eines Ulkus ausbleibt.

Bei der oralen Aufnahme des Erregers (erregerhaltiges Fleisch, Wasser, Saft) kann es zu einer oropharyngealen Tularämie kommen, welche durch eine eitrige Halsentzündung, die sich als Stomatitis, Pharyngitis und/oder Tonsillitis präsentiert und Lymphknotenschwellung gekennzeichnet ist. Bei sehr hohen Infektionsdosen können auch gastrointestinale Symptome auftreten. Die okuloglanduläre Form ist eher selten und die Folge einer Infektion der Bindehaut der Augen, gekennzeichnet durch geschwollene und entzündet, eitrigem Augen. Auch hier können regionale Lymphknoten entzündet sein.

Nach Aufnahme des Erregers über die Atemwege kann es zu einer pulmonalen Tularämie kommen. Die Lungenentzündung geht mit Luftnot, Fieber und schleimig-eitrigem Auswurf einher. Diese Form kann in eine Sepsis übergehen. Bei der typhoiden Form der Tularämie ist die Eintrittspforte unklar, und es sind meist nur unspezifische, systemische Krankheitszeichen zu beobachten.

Während die Letalität der hochvirulenten Unterart *F. tularensis* ssp. *tularensis* beim Menschen unbehandelt bis zu 60% betragen kann, verlaufen Infektionen mit der weniger virulenten Unterart *F. tularensis* ssp. *holarctica* meist milder und nicht letal. Ein tödlicher Verlauf bei älteren und immunsupprimierten Patienten im Rahmen einer entwickelten Pneumonie oder Sepsis ist aber nicht grundsätzlich auszuschließen.

**Krankheitsbild beim Tier:** Auch bei Tieren sind milde Formen mit lokaler Lymphknotenschwellung möglich, aber auch schwerwiegende, septikämische Verlaufsformen kommen vor, je nach betroffener Tierart. Häufig sind Milz und Leber der Tiere stark geschwollen und zeigen weiße Foci und granulomatöse Läsionen in den genannten Organen. Insbesondere bei Nagetieren, Hasen und Kaninchen sind seuchenartige Verläufe mit sehr hoher Sterblichkeit bekannt. Die betroffenen Tiere zeigen struppiges Fell, magern ab, haben einen schwankenden Gang und werden apathisch. Sie verlieren auch häufig aufgrund von Entkräftung ihre natürliche Scheu vor dem Menschen. Auch Hunde genauso wie Füchse, Marderhunde und Wildschweine können befallen werden, weisen aber meist eine gute natürliche Resistenz gegen geringe Mengen der Bakterien auf.

#### **Gibt es Medikamente oder einen Impfstoff?**

Um einen schweren Krankheitsverlauf und Komplikationen beim Menschen zu vermeiden, ist eine frühzeitige Therapie wichtig. Wirksam gegen *F. tularensis* sind Fluorchinolone (insbesondere Ciprofloxacin), Aminoglycoside und Tetracycline (Doxycyclin). Penicilline und andere Beta-Lactam-Antibiotika, einschließlich Carbapeneme oder Piperacillin/Tazobactam, sind wirkungslos. Vor Ausschluss von Resistenzen sollte die Behandlung nicht mit Makrolidantibiotika erfolgen. Die Therapieempfehlung des Ständigen Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) kann über die Internetseite des Robert Koch-Instituts abgerufen werden ([www.rki.de](http://www.rki.de)).

Ein in Deutschland zugelassener Impfstoff für den Menschen steht nicht zur Verfügung.

#### **Wie gut ist das Überwachungssystem für diesen Erreger?**

Dem Gesundheitsamt ist gemäß § 7 Abs. 1 IfSG der direkte oder indirekte Nachweis von *Francisella tularensis*, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, namentlich zu melden. Die Meldungen müssen dem Gesundheitsamt spätestens 24 Stunden nach erlangter Kenntnis vorliegen. Die Tularämie bei Tieren ist gemäß der Verordnung über meldepflichtige Tierkrankheiten, dem zuständigen Veterinäramt zu melden. Dabei müssen das Datum, die Tierart, ggf. der betroffene Bestand und der Kreis gemeldet werden.

**Diagnose (humane Fälle):** Der häufigste Nachweis einer Tularämie-Infektion erfolgt retrospektiv durch den Nachweis spezifischer Antikörper im Serum zwei bis drei Wochen nach der Infektion z.B. mittels ELISA oder Western Blot. Zum Nachweis einer akuten Infektion eignen sich vornehmlich molekularbiologische Verfahren, wie der Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion über *Francisella*-spezifische Marker (*tu14*, *fopA*) aus Punktaten oder Biopsien des betroffenen Lymphknotens, Wundabstrichen oder respiratorischen Proben. Es existieren zudem PCRs, welche eine Differenzierung der verschiedenen Arten und Unterarten erlauben. Eine Anzucht des Erregers aus klinischem Material wie Lymphknoten und Wundabstrich sollte immer versucht werden, erfordert aber den Wachstumsansprüchen entsprechend geeignete Nährmedien und auf Grund des langsamen Wachstums, eine Inkubation von mehreren Tagen. Die Abnahme von Blutkulturen, ist bei Verdacht einer Septikämie einer molekulargenetischen Untersuchung im EDTA-Blut vorzuziehen. Blutkulturen müssen mindestens zehn Tage inkubiert werden. Die pulmonale Form der Tularämie kann sich in bildgebenden Verfahren (z.B. Computertomographie) als Lungen-/Bronchialkarzinom darstellen. Bei dieser Diagnose oder bei einem Lymphom sollte auch eine Tularämie als Differentialdiagnose in Betrachtung gezogen werden. Ein Antibiogramm kann nur nach Anzucht des Erregers durchgeführt werden, wobei es bisher keine Daten zur Beurteilung der einzelnen Antibiotika von der Europäischen Kommission für Antibiotika-Empfindlichkeitstestung (EUCAST) gibt. Zur

Bewertung werden die Daten des Clinical Standard Laboratory Institut in Amerika (CSLI) herangezogen.

**Diagnose bei Tieren:** Tote Tiere können pathologisch-anatomisch, histologisch und bakteriologisch untersucht werden. Weiterer Nachweis, siehe humane Fälle.

#### **Was sind aktuelle Forschungsfragen/-schwerpunkte?**

Zur Virulenz von Francisellen, besonders über die Pathogenitätsinsel, welche für ein Sekretionssystem kodiert, wird noch Grundlagenforschung betrieben. Weiterhin wird der Pathometabolismus der *Francisella*-Wirt-Interaktion verstärkt erforscht. Noch immer sind die eigentlichen Reservoirs der Erreger nicht eindeutig identifiziert. Tiere oder aquatische Habitate kommen in Frage, aber auch feuchte Böden. Aktuell ist die Biofilmbildung und deren Rolle für das "Langzeit"-Überleben des Erregers in den verschiedenen Habitaten im Fokus. Die Tenazität des Erregers wird auch hinsichtlich der Fragestellung, wie man erregerhaltige Bereiche erfolgreich dekontaminieren kann, untersucht.

Da es auch in Deutschland noch keinen zugelassenen Impfstoff gegen die Tularämie gibt, gibt es auch hierzu einige Forschungsaktivitäten.

#### **Welche Bekämpfungsstrategien gibt es?**

Überwachung und Meldepflicht, aber auch weitere Untersuchungen sind wichtig, um das Vorkommen des Tularämie-Erregers in Deutschland zu erfassen und den Erreger bekämpfen zu können. Aber auch die Aufklärung der Bürger über die Tularämie und eine gesteigerte Aufmerksamkeit des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (niedergelassene Ärzte, Infektiologen, Mitarbeiter\*innen in Gesundheitsämtern), sowie Veterinärämter und Jäger als auch Wildtierfleischer ist wichtig, zur Vermeidung von Fehldiagnosen und damit verbundener nicht wirksamer Behandlungen (z.B. unwirksame Antibiotika).

Zum Schutz vor Übertragung sollten bei Kontakt mit infizierten Tieren Handschuhe und falls möglich eine Atemmaske (FFP3) getragen werden. Fleisch von Wildtieren sollte nur gut durchgegart verzehrt werden. Bei Arbeiten im Labor sind Arbeitsschutzmaßnahmen entsprechend der Vorgaben nach der Technischen Regel für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 100 für die Schutzstufe 2 bzw. 3 zu beachten. Kontaminiertes Material muss fachgerecht entsorgt werden.

Da der Erreger in so vielen verschiedenen Tieren und Habitaten vorkommt, ist es nicht möglich, den Erreger zu eliminieren.

#### **Wo liegen zukünftige Herausforderungen?**

Es wird beobachtet, daß der Klimawandel eine Rolle auf die Verbreitung und die Arten von Vektoren (z.B. Zecken) hat. Wir müssen beobachten, welche Effekte das auf die weitere Ausbreitung der Tularämie bei Menschen und Tieren hat und ob dadurch eine erhöhte Infektionsgefahr für den Menschen entsteht. Man sollte auch Antibiotikaresistenzen des Erregers im Auge behalten, auch wenn multiresistente Erreger bisher bei der Tularämie noch kein Problem darstellen.

**Sonstiges**

**Weiterführende Informationen:**

<https://www.cdc.gov/tularemia>

[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merblaetter/Ratgeber\\_Tularaemie.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merblaetter/Ratgeber_Tularaemie.html)

<https://biostoffe.dguv.de>

<https://www.rki.de/survstat>