

HERZLICH WILLKOMMEN



LEBENSMITTELSICHERHEIT

TIERGESUNDHEIT

VERBRAUCHERSCHUTZ



Tularämie-eine Re- Emerging Disease?

Dr. med. vet. Ingo Schwabe

Fortbildung des Landesverbandes der
Tierärzte im öffentlichen Dienst BW,
Tierärztetag Baden-Württemberg

22.06.2018



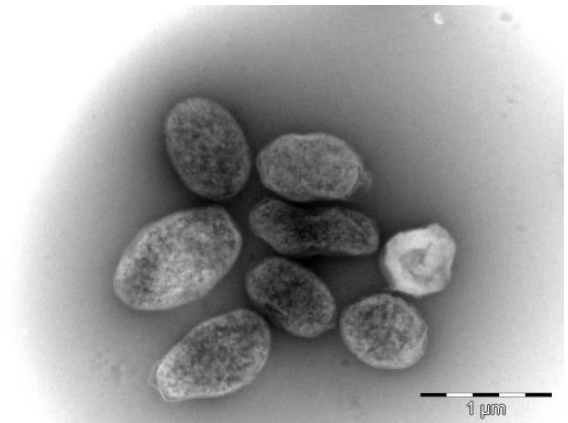
Geschichtliches zur Tularämie

- 1911 Erstbeschreibung der Erkrankung durch George McCoy
- 1912 erste Isolierung des Erregers aus einem Grauhörnchen in Kalifornien (Tulare County) durch den US Public Health Service
- 1919 bis 1928: Edward Francis erforscht den Erreger und benennt ihn nach sich und dem Ort Tulare in Kalifornien (*Francisella tularensis*)
- 1931 erster dokumentierter Ausbruch der Tularämie in Europa (schwedische Ostseeküste; Lemmingfieber)
- 1936 bis 1950: Entwicklung des ersten Impfstoffes in der Sowjetunion
- 2. Weltkrieg: mehrere Ausbrüche an der Ostfront mit mind. 100000 Fällen pro Jahr, allein 67000 Fälle um Rostow am Don 1941-1942 (Spekulationen über Biowaffeneinsatz)
- 1950er und 1960er Jahre: Experimente des US Militärs und der Sowjets mit Biokampfstoff
- 1966 bis 1967 größter Ausbruch mit 600 erkrankten Personen in Schweden
- 1999 bis 2000: letzte Epidemie in Europa mit mehreren hundert Erkrankten (Kosovo, kriegsassoziiert)



Der Erreger (*Francisella tularensis*)

- Sehr kleines Gram-negatives nicht sporenbildendes Stäbchenbakterium, pleomorph (meist kokkoid), unbeweglich, kapsellos, fakultativ intrazellulär
- Verwand mit *Coxiella* und *Legionella*
- Bevorzugt niedrige Temperaturen (psychrophil $<10^{\circ}\text{C}$)
- Vorkommen: gesamte nördliche Hemisphäre, seit 2003 auch in Australien
- Extrem breites Wirtsspektrum: bei mind. 125 Arten von Wirbeltieren aller Klassen und 100 Wirbellosen beschrieben
- Am häufigsten bei Hasenartigen, Wühlmausarten und Zecken gefunden (im Wasser in Amöben!)
- Extrem hohe Tenazität: überlebt in der kühlen Umwelt, in Gewässern, im Uferschlamm, Tierkadavern, trockenem Heu/Stroh, gefrorenem Fleisch und Arthropoden ca. 4-6 Monate;
- Als Aerosol mehrere Stunden infektiös
- Empfindlich gegenüber Hitze und gängigen Desinfektionsmitteln



Die Unterarten

4 Unterarten von *Francisella tularensis*, davon 2 von medizinischer Relevanz

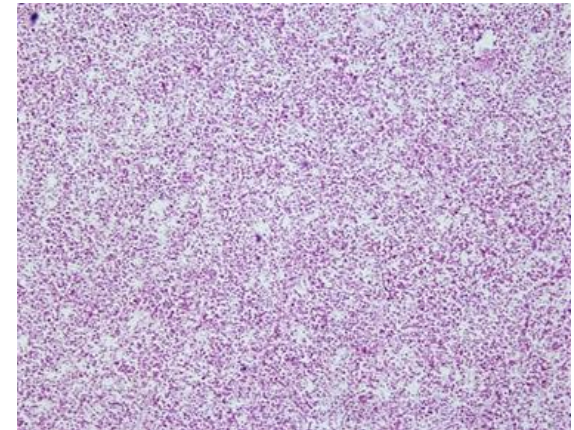
***Francisella tularensis* ssp. *tularensis* (Biovar Typ A):**

- Natürliches Vorkommen nur in Nordamerika
- Vereinzelte Ausbrüche in Europa durch Einschleppung (Österreich, Slowakei)
- Verursacht schwere Erkrankungen beim Menschen (unbehandelt in 60% tödlich; behandelt, je nach Verlaufsform in 4 – 30% tödlich)
- **Risikogruppe 3 nach Biostoffverordnung!**

***Francisella tularensis* ssp. *holarctica* (Biovar Typ B):**

- Vorkommen in gesamter nördlicher Hemisphäre (außer Britische Inseln und Island)
- Erkrankung des Menschen meist weniger gravierend, kann jedoch auch tödlich verlaufen
- **Risikogruppe 2 nach Biostoffverordnung!**

F. tularensis subsp. *mediastiatica* (Zentralasien) und *F. tularensis* subsp. *novicida* (nördliche Hemisphäre, Australien) von geringer Virulenz für Mensch und Tier!



Geographische Verbreitung

WHO GUIDELINES ON TULARAEMIA

Chemisches und
Veterinäruntersuchungsamt
Stuttgart



Ökologie und Saisonalität

-Hochendemiegebiete (z.B. Skandinavien, Nordamerika, Russland) mit regelmäßig hoher Fallzahl neben Gebieten ohne oder sporadischem Auftreten

-kaum Ausbreitungstendenz: z.B. in Deutschland *F. tularensis subsp. holarctica* (Typ B) Erythromycin-sensitiver Biotyp 1 im Westen und Erythromycin-resistenter Biotyp 2 im Osten; USA Typ A und Typ B stabil in Regionen vorkommend

-Saisonales Auftreten: Häufung der Fälle in Frühjahr und Herbst!

-Zyklisches Auftreten: kann jährlich stark schwanken! In Endemiegebieten oft gehäuftes Auftreten über mehrere Jahre, dann Abwesenheit für bis zu 10 Jahre

-Zoonose: gehäufte Fälle beim Menschen gehen fast immer gehäufte Fälle bei empfänglichen Tierarten voraus

Ökologie und Saisonalität

-*Francisella tularensis subsp. tularensis* (Typ A, Nordamerika)
assoziiert mit empfänglichen Tierarten

-*Francisella tularensis subsp. holarctica* (Typ B, nördliche
Hemisphäre) assoziiert mit empfänglichen Tierarten und
Feuchtgebieten (Wasserkeim? Protozoen als Wirte?)
→ **Waterborne Disease!**

-Betroffene Spezies können variieren: z.B. bis 1950 in Kanada
hauptsächlich Hasen betroffen, danach überwiegend Fälle bei
Bisamratten (Wasserassoziation!)

-Assoziation mit Kriegen und Naturkatastrophen: Verschlechterung
der hygienischen Verhältnisse; vermehrte Nutzung potenziell
infizierter Spezies als Nahrungsquelle

Wie infiziert man sich?

Hochinfektiös: Infektionsdosis beim Menschen bei ca. 10 Erregern (über Magen-Darm-Trakt etwas mehr)!

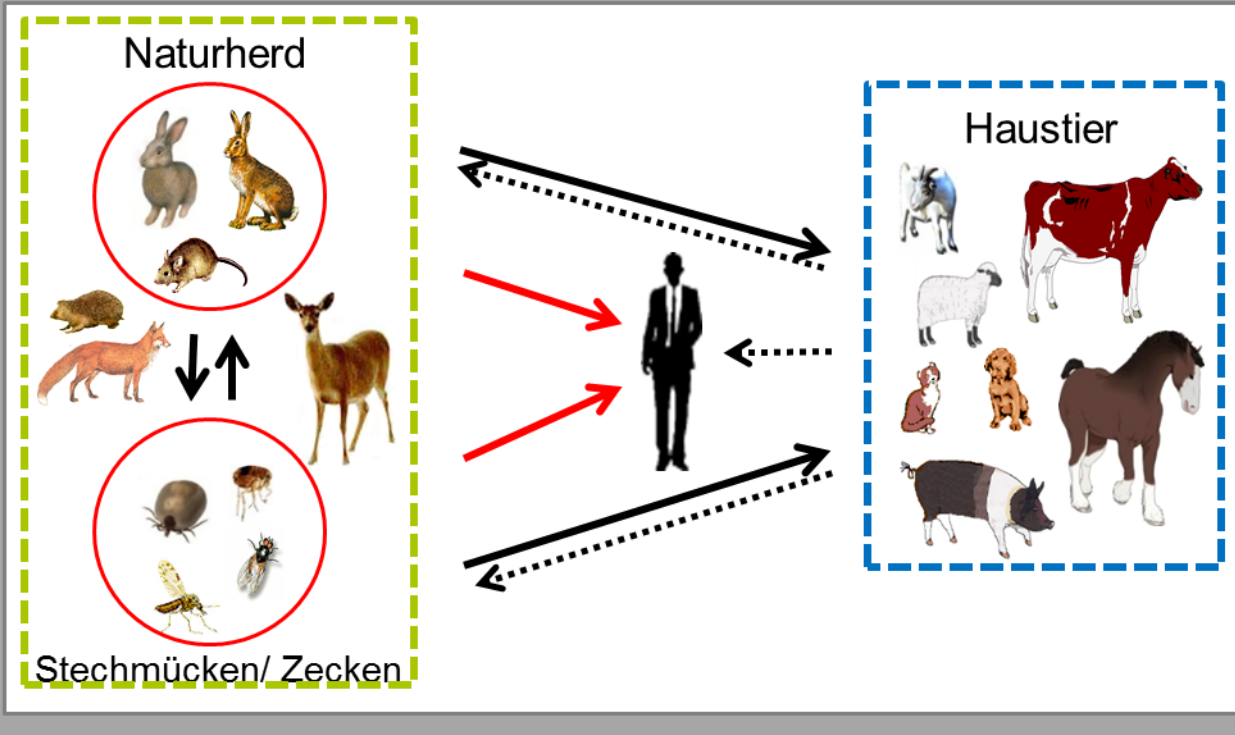
1. Kontakt der Haut (auch intakte Haut!) oder Schleimhäute mit infektiösem Tiermaterial oder kontaminiertem Wasser
2. Verzehr von nicht ausreichend erhitzten Lebensmitteln (z.B. Fleisch infizierter Hasen; mit Nagerkot kontaminierte Speisen)
3. Trinken von kontaminiertem Wasser
4. Inhalation von erregerehaltigen Stäuben oder Aerosolen (mäharbeiten USA)
5. Stich oder Biss von infizierten Gliedertieren (z.B. Zecken, Mücken, Bremsen, etc.); Erreger findet sich nicht in Speicheldrüsen → rein passive Übertragung (keine klassische Arthropod Borne Disease)!

Übertragungen von Mensch zu Mensch bislang noch nicht festgestellt, aber nicht auszuschließen.

In eingefrorenem Fleisch überlebt *F. tularensis* Monate lang!

Schema des Infektionszyklus

Wirtsspektrum



Infektion über Nahrungsmittel

Tularämie beim Menschen: Traubenmost war Auslöser

Die Quelle der gehäuften Infektionen mit dem Erreger der Tularämie (Hasenpest) im Kreis Mainz-Bingen ist gefunden. Sechs Personen waren erkrankt, nachdem sie Anfang Oktober an einer Traubenlese im Norden des Landkreises teilgenommen hatten. Die Ermittlungen der Kreisverwaltung Mainz-Bingen, des rheinland-pfälzischen Landesuntersuchungsamtes (LUA) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (RKI) ergaben: Auslöser war der frisch gepresste Traubenmost, den alle Erkrankten unmittelbar nach der Lese getrunken hatten. Von dieser Partie ist nichts in Verkehr gekommen. Der Bestand wurde gesperrt und sichergestellt.

Quelle: Landesuntersuchungsamt Rheinland-Pfalz; 13.12.2016

Infektion über passive Vektoren

**Tularämie nach Angriff eines
Mäusebussards
auf eine Joggerin:**

Ein „One Health“-Fallbericht

F. Ehrensperger¹, L. Riederer², A. Friedl³

1 Institut für Veterinärpathologie, Vetsuisse Fakultät,
Universität Zürich, 2 Tierärztliche Praxis, Eschenbach LU,
3 Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital Baden

(Schweizer Archiv für Tierheilkunde 2018)

Ein rätselhafter Patient: Krank nach Vogelattacke

Hohes Fieber, Schmerzen, die bei jeder
Kopfbewegung aufflammen: Eine 41-Jährige
entwickelt Beschwerden, nachdem sie von einem
Greifvogel angegriffen wurde. Besteht ein
Zusammenhang? www.spiegel.de



Tularämie als Biowaffe

Center for Disease Control and Prevention: Das Dreckige Dutzend!

- Pocken
- **Tularämie**
- **Rotz**
- Rizin
- **Milzbrand**
- **Brucellose**
- **Enzephalitisviren**
- Botulinustoxin
- **Pest**
- **Q-Fieber**
- **hämorrh. Fieber**
- ***Staph. aureus***

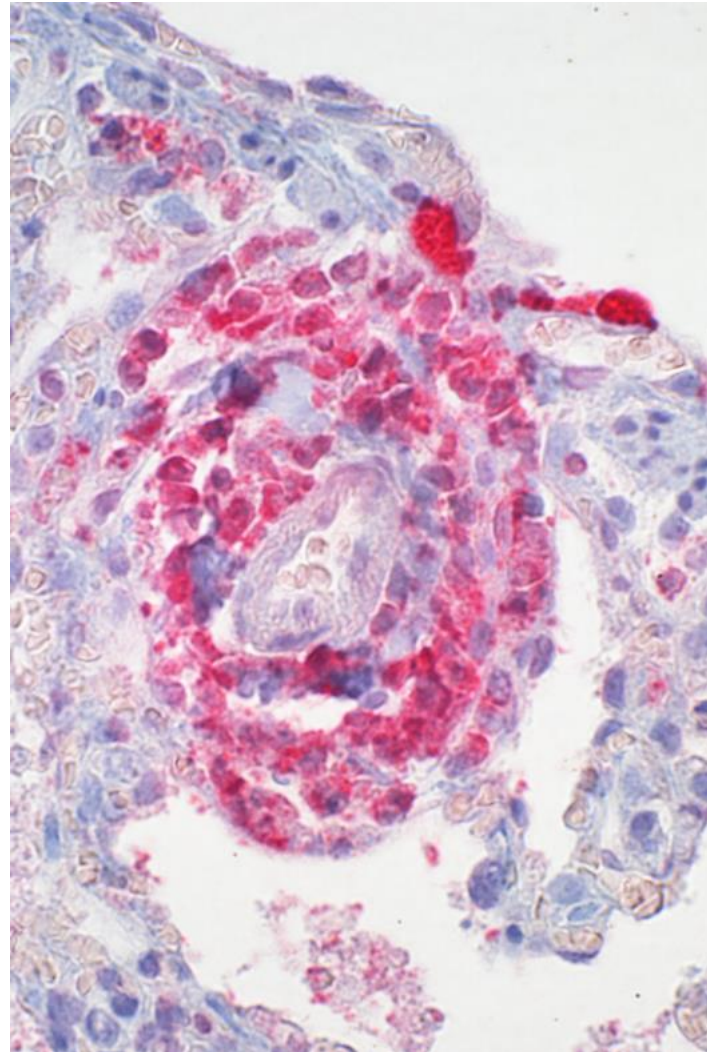
Rot: Zoonosen!

Tularämie Typ A (*Francisella tularensis subsp. tularensis*) ist biowaffenfähig: hohe Virulenz, geringe Infektionsdosis, hohe Tenazität, relativ leicht zu vermehren, aerosolbildend → in USA müssen alle Labore ihren Bestand an vermehrungsfähigen Kulturen von *F. tularensis subsp. tularensis* dem CDC anzeigen!



Pathogenese

- Fakultativ intrazellulär
- Vermehrung in Makrophagen
- Hemmung der Phagolysosomenbildung
- Fähigkeit, in Gefäßendothelzellen einzudringen (Bakteriämie)
- Hauptzielorgane: Lymphknoten, Lunge, Pleura, Milz, Leber, Nieren
- Nekrotisierende bis granulomatöse Entzündung



Dr. Mätz-Rensing, DPZ

Wie verläuft die Erkrankung?

Durchschnittliche Inkubationszeit: 1 bis 21 Tage bei Tier und Mensch!

Zwei Verlaufsformen beim Tier (abhängig von Immunstatus und tierartspezifischer Empfänglichkeit!):

Akute Form: Apathie, Fieber, hohe Atemfrequenz, Lymphadenopathie, schnelles Verenden an einer Sepsis, **bei Schafen Aborte!**

Sektionsbild: gerötete Lunge, gerötete Luftröhrenschleimhaut, geschwollene Leber, **hochgradig geschwollene Milz!**

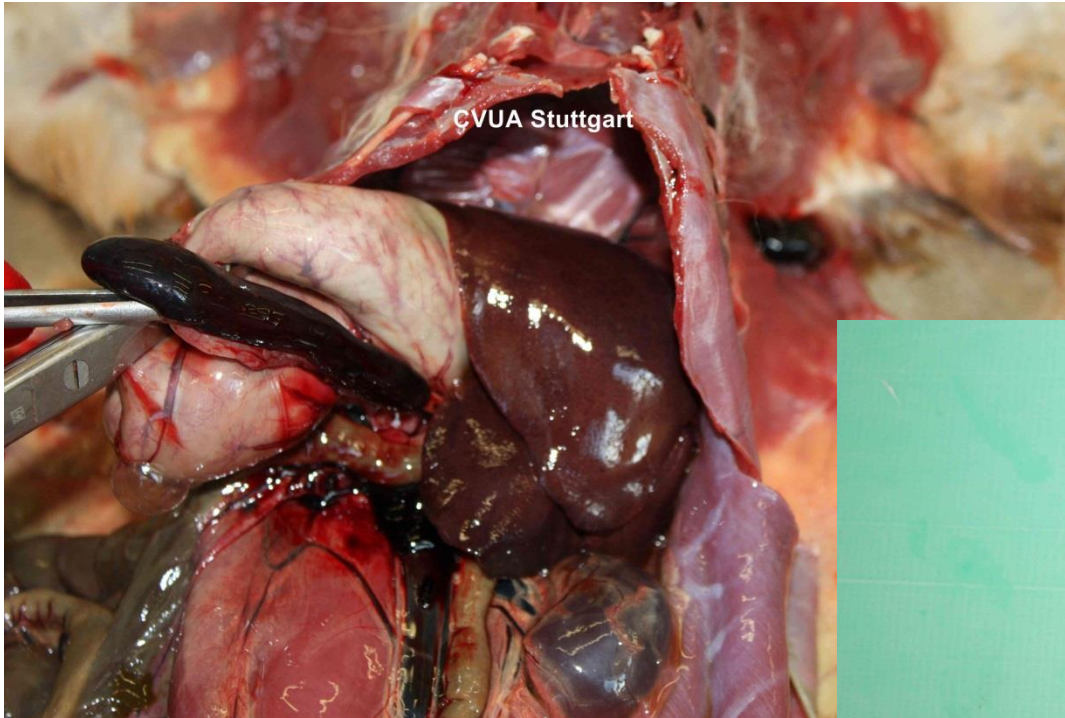
Chronische Form: starke Abmagerung, Apathie und Schwäche

Sektionsbild: Entzündungsherde in Leber, Lymphknoten und Milz, Schwellung der Lymphknoten, sporadisch auch andere Organe betroffen

Außer dem Schaf erkranken Haussäugetiere sehr selten an Tularämie! Symptome: Appetitlosigkeit, Apathie, Fieber, Schwellung der Lymphknoten

Wechselwarme Tiere und Vögel sind wenig empfänglich!

Perakute septikämische Verlaufsform



Milzschwellung bei akuter Verlaufsform
Feldhase

Akute bis subakute Verlaufsform



Lungen- und Luftröhrenentzündung
Feldhase

Subakute bis chronische Verlaufsform



Nekrotisierende bis granulomatöse Hepatitis, Affe



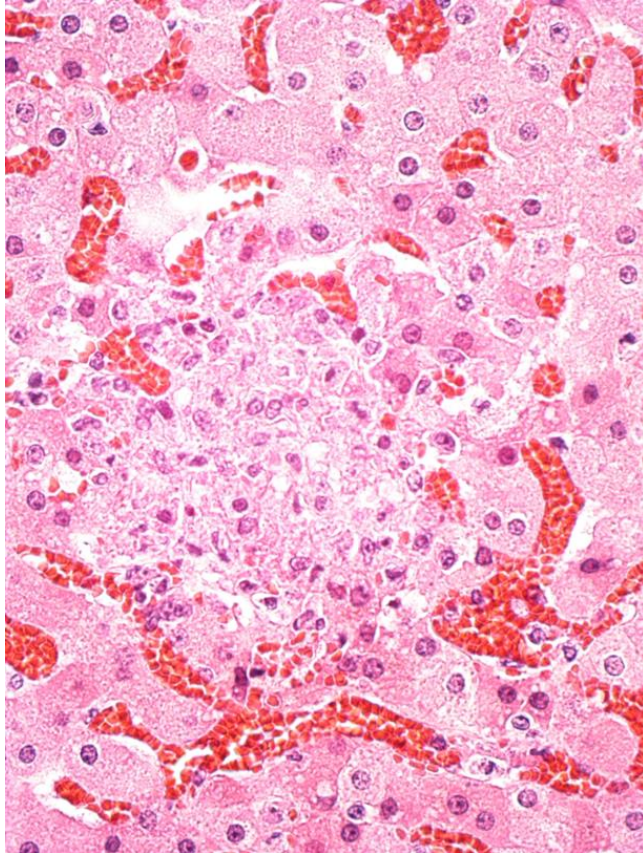
Nekrotisierende bis
granulomatöse Splenitis,
Affe

Subakute bis chronische Verlaufsform

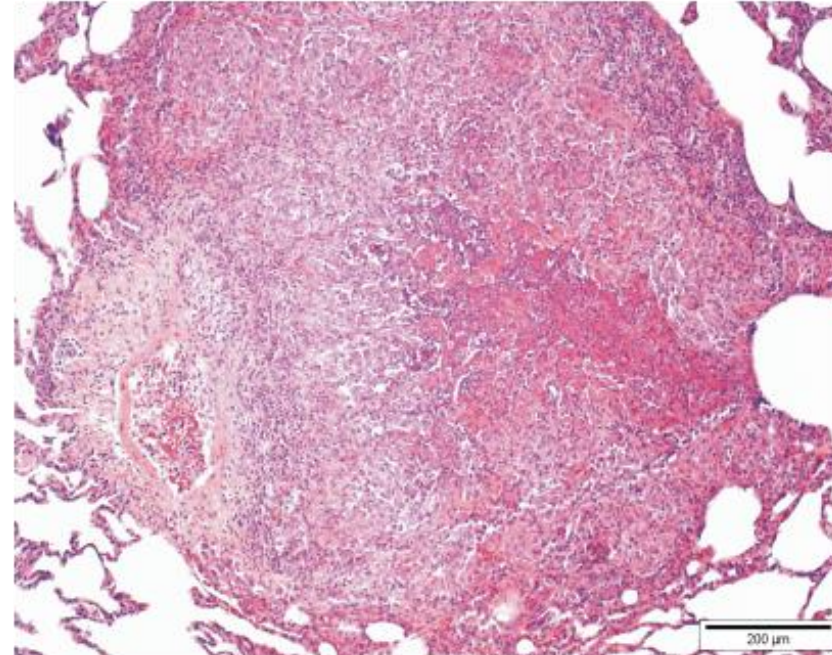


Ulzerative Stomatitis und abszedierende Tonsillitis,
Affe

Histopathologie



Perakute bis akute
nekrotisierende Hepatitis, Affe



Subakute bis chronische granulomatöse
Pneumonie, Affe

Krankheitsverlauf beim Menschen

Das Krankheitsbild beim Menschen ist sehr vielfältig und abhängig vom Eintrittsort des Erregers und der Pathogenität! Meldepflicht gemäß §7 Infektionsschutzgesetz

Allgemeinsymptome (grippeähnliche Symptome, immer vorhanden!): Fieber, Lymphknotenschwellung, Schüttelfrost, Unwohlsein, Kopf- und Gliederschmerzen

Ulzeroglanduläre-Form: **Infektion durch Haut** (auch intakt! Direkter Kontakt, Arthropodenvektoren), Hautgeschwür (kann auch fehlen → glanduläre Form!), Primärkomplexbildung nach 2-4 Tagen: regionale Lymphknotenschwellung mit Vereiterung, Nekrose und evtl. Ulzeration (**in Europa 95% der humanen Fälle!**)

Okuloglanduläre-Form: **Infektion durch Bindehaut**, meist einseitige purulente Bindehautentzündung, Lichtempfindlichkeit, regionale Lymphknotenschwellung (**1-4% der Fälle**)

Oropharyngeale-Form: **Infektion über Nahrung oder Trinkwasser**, Pharyngitis, Stomatitis, Tonsillitis, meist einseitige Schwellung der Halslymphknoten (**regional bis zu 40%**)



Gemeinfrei,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2555025>

Krankheitsverlauf beim Menschen

Innere Formen:

Pleuropulmonale -Form: Infektion durch Inhalation

Pneumonie und Pleuritis mit hohem Fieber, Dyspnoe, Husten, retrosternalen Schmerzen (bei Typ A unbehandelt fulminanter Verlauf mit **30-40% Letalität**; Typ B meist milder Verlauf)

Gastrointestinale-Form: Infektion über Nahrung oder

Trinkwasser, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Blutungen in das Magen-Darmlumen

Septische/Typhöse Form: (unbehandelt 30%-60%

Letalität!) **Erregerausbreitung über die Blutbahn**, hohes Fieber, hochgradige Hepato- und Splenomegalie, Meningitis, Endokarditis, Hautausschläge, Leber- und Nierenversagen

Unbehandelt dauert die Erkrankung durchschnittlich mindestens 2-3 Wochen! Lange Rekonvaleszenz. Bei richtiger und frühzeitiger Therapie auch bei inneren Formen der Typ-A-Tularämie nur 4-6% Letalität



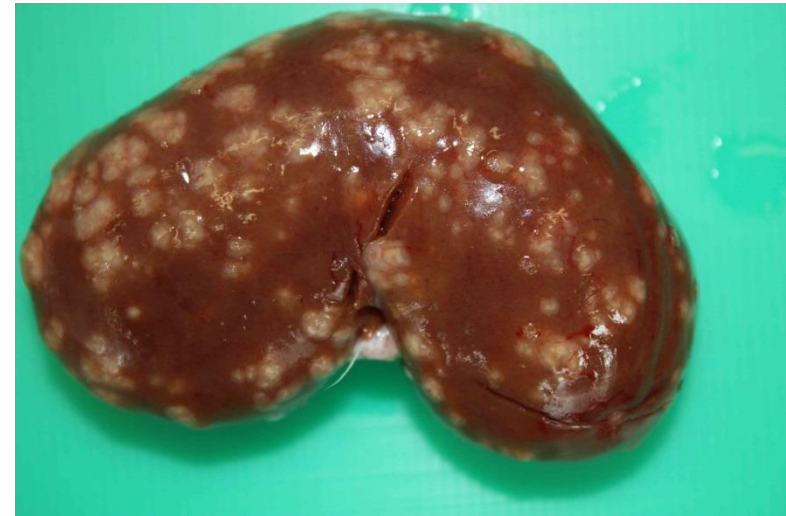
P. Riederer

Differenzialdiagnosen

Mensch: Die WHO listet für die menschliche Tularämie 20 Infektionskrankheiten als Differenzialdiagnosen. Es kommen jedoch weit mehr Infektionskrankheiten als Differenzialdiagnose in Frage!

Symptomatik vielfältig und unspezifisch! → hohe Dunkelziffer, späte Diagnose ungünstig für Therapie!

Tier: Unspezifische klinische Symptomatik und Sektionsbild! Nur wenige erkrankte oder verendete Individuen werden gefunden, noch weniger Fälle werden labordiagnostisch abgeklärt! → **Unsere diagnostizierten Fälle nur Spitze des Eisberges!**



Pseudotuberkulose/Yersiniose
(*Yersinia pseudotuberculosis*)

Therapie

Therapie: verschiedene Antibiotikaklassen sind wirksam:

Bakteriostatische Antibiotika geeignet zur Behandlung von Kontaktpersonen:

Bei Therapie klinisch erkrankter Individuen häufige Rezidive!

Chloramphenikol, Tetrazyklin, Doxycylin,

Veterinärmedizin: gute Erfolge mit Oxytetrazyklin

Bakterizide Antibiotika geeignet zur Therapie klinisch Erkrankter:

Mittel der Wahl: parenterale Aminoglykoside (Streptomycin, Gentamycin); Typ-B-Tularämie gut mit Ciprofloxacin per os therapierbar (auch für Kinder geeignet)

β -Lactam-Antibiotika sind wirkungslos!

Antibiogramm erforderlich, da Resistenzen auftreten können.

Deutlich schlechtere Prognose und verlängerte Rekonvaleszenz bei spätem Therapiebeginn.

Prophylaxe

Prophylaxe:

- Impfstoffe in der EU und den USA nicht zugelassen
- in Russland attenuierte Lebendvakzine immer noch in Gebrauch
- Persönliche Schutzausrüstung (Handschuhe, Atemschutzmaske FFP2/FFP3, Schutzbrille) beim Abbalgen und Ausnehmen
- Fleisch von potenziellen Reservoirtieren nur gut durchgegart verzehren, hoher Hygienestandard bei Zubereitung
- in Endemiegebieten Oberflächen- und Brunnenwasser vor dem Trinken abkochen

Persönliche Schutzausrüstung



Diagnostik

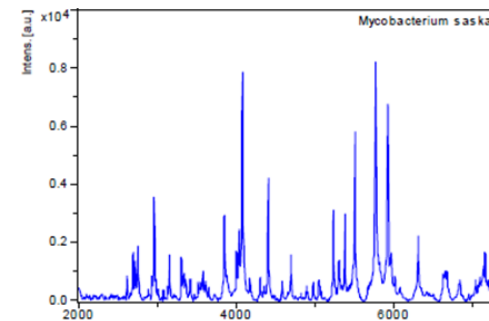
Klinische Diagnose: ohne Labordiagnostik sehr schwierig und unsicher, da sich sehr viele Erkrankungen bei Mensch und Tier mit ähnlicher Symptomatik äußern! → **Hohe Dunkelziffer, späte Diagnosestellung!** (Pathologisch-anatomisches Bild auch unspezifisch.)

Kulturell: Anzucht ist schwierig, wächst nicht (Typ A) bzw. sehr selten (Typ B) auf normalem Blutagar → Spezialnährmedien erforderlich (am CVUA-S: Blut-Glukose-Zystin-Agar und Martin-Lewis-Agar; Ablesung nach 7 Tagen Bebrütung bei 37°C!) → Differenzierung mit MALDI-TOF → Einsendung an das Referenzlabor am FLI Jena → PCR

Geeignete Materialien: Ulkusabstrich, Eiter, Lymphknotenbiopat, Konjunktivalsekret, Sputum, Blut
vom Sektionstier: Milz, Leber, Lymphknoten, Niere, Lunge

Serologie: Mittel der Wahl in der Humanmedizin.

Cave: Kreuzreaktivität mit *Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* und *Yersinia enterocolitica*



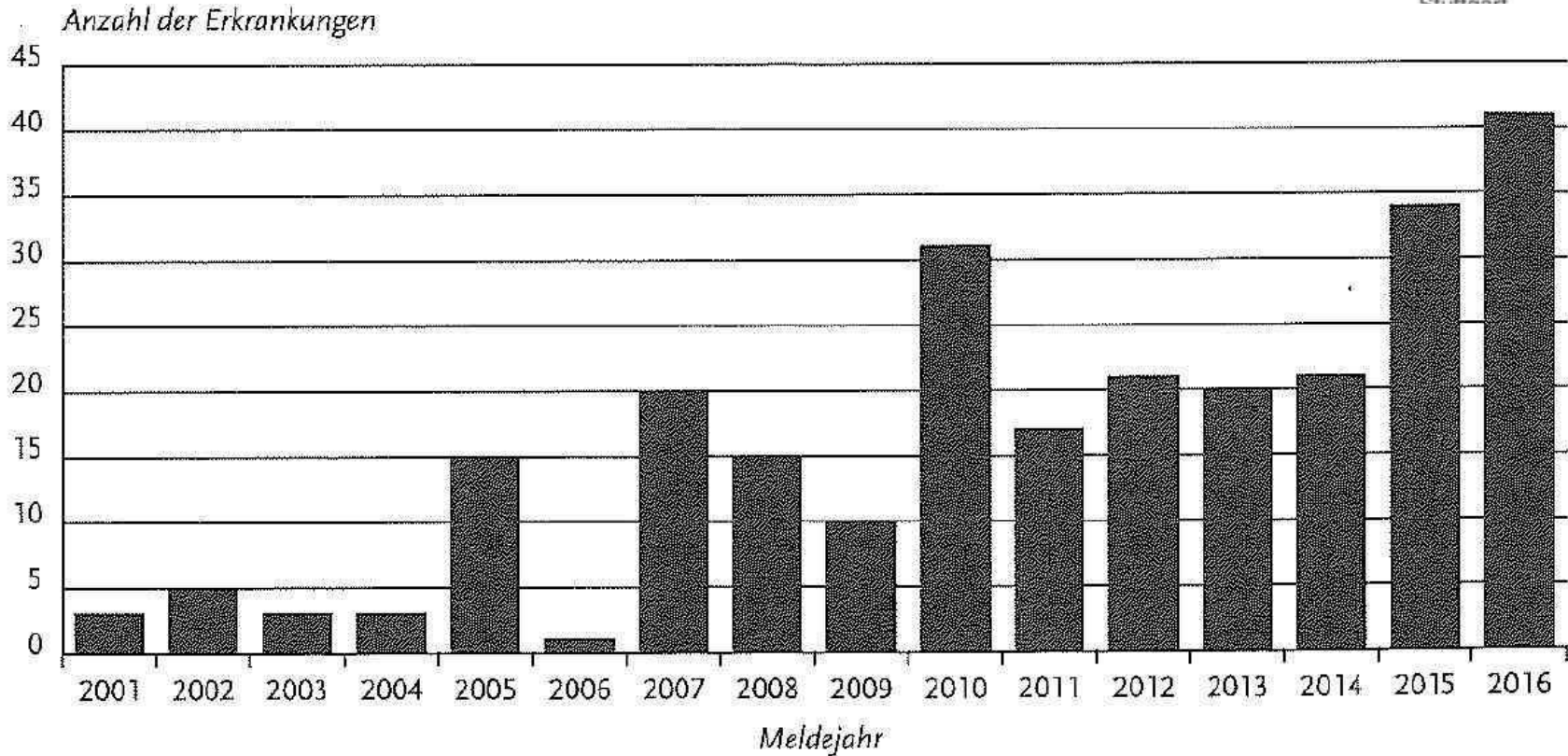
Momentane Situation in D und BW

Re-Emerging Disease:

- Von 1949 bis 1959 insgesamt 515 gemeldete Fälle beim Menschen in D
- Dann 172 humane Fälle von 1960 bis 2005 in D; **evtl. hohe Dunkelziffer** → **Seroprävalenz regional bis zu 2,3%!**
Wenige Fälle reiseassoziiert
- 2004 Ausbruch der Tularämie bei Affen (Makaken und Weißbüschelaffen im DPZ nach Schadnagerproblematik!
- Oktober 2005 Erkrankung von 10 Teilnehmern einer Jagdgesellschaft in Darmstadt-Dieburg nach Abbalgen und Ausnehmen von Feldhasen; 1 Todesfall! → **Tularämie rückt ins Bewusstsein der Öffentlichkeit**
- Erster Nachweis beim Feldhasen am CVUA-S 2008. 2017 Anzucht von *F. tularensis subsp. holarctica* aus der Leber eines Wildschweines
- Seit 2005 steigende Fallzahlen beim Menschen, viele ohne Kontakt zu Feldhasen und Kaninchen; Baden-Württemberg, Sachsen-Anhalt und Brandenburg mit höchsten Fallzahlen **(0,09-0,12 Fälle pro 100,000 Einwohner)**

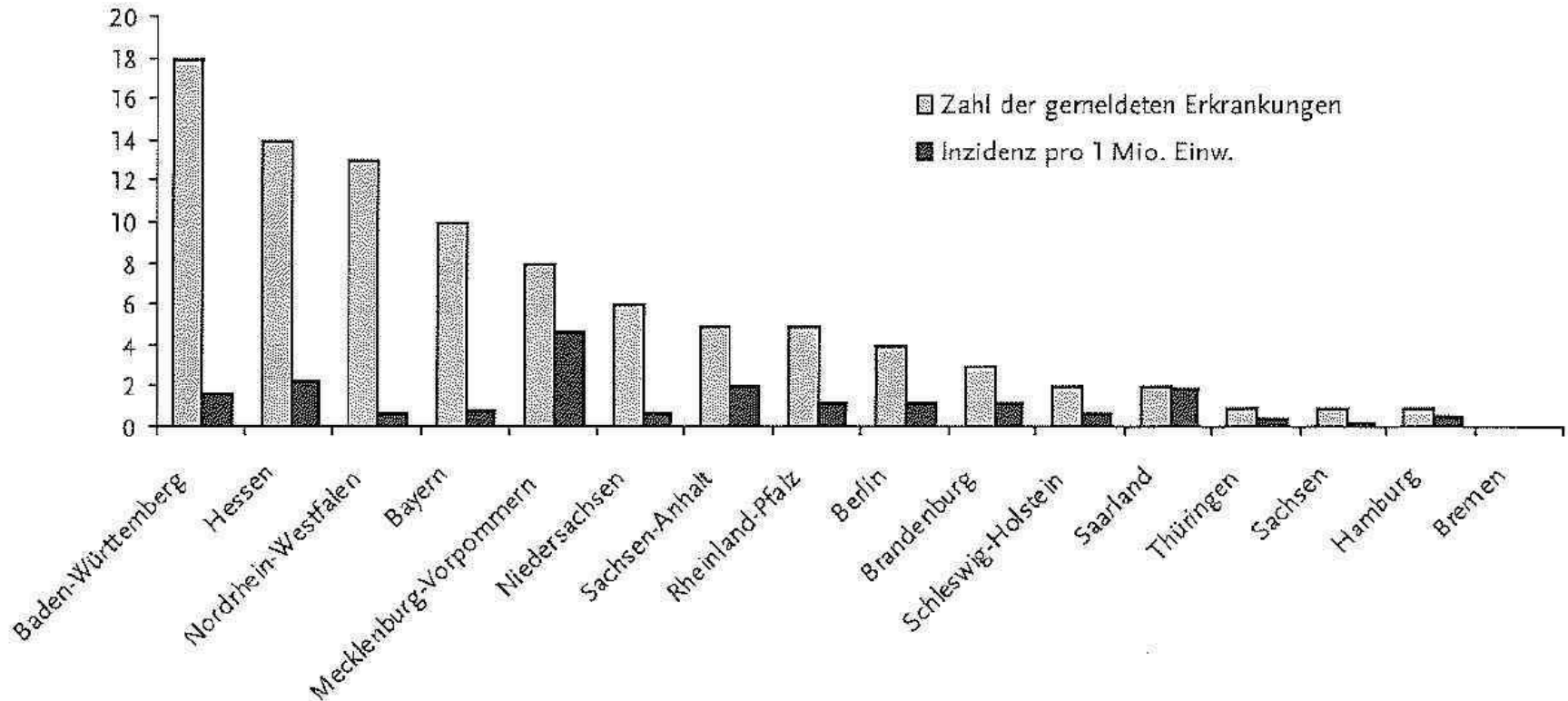


Tularämiefälle beim Menschen in D 2001 bis 2016



RKI, Epidemiologisches Bulletin

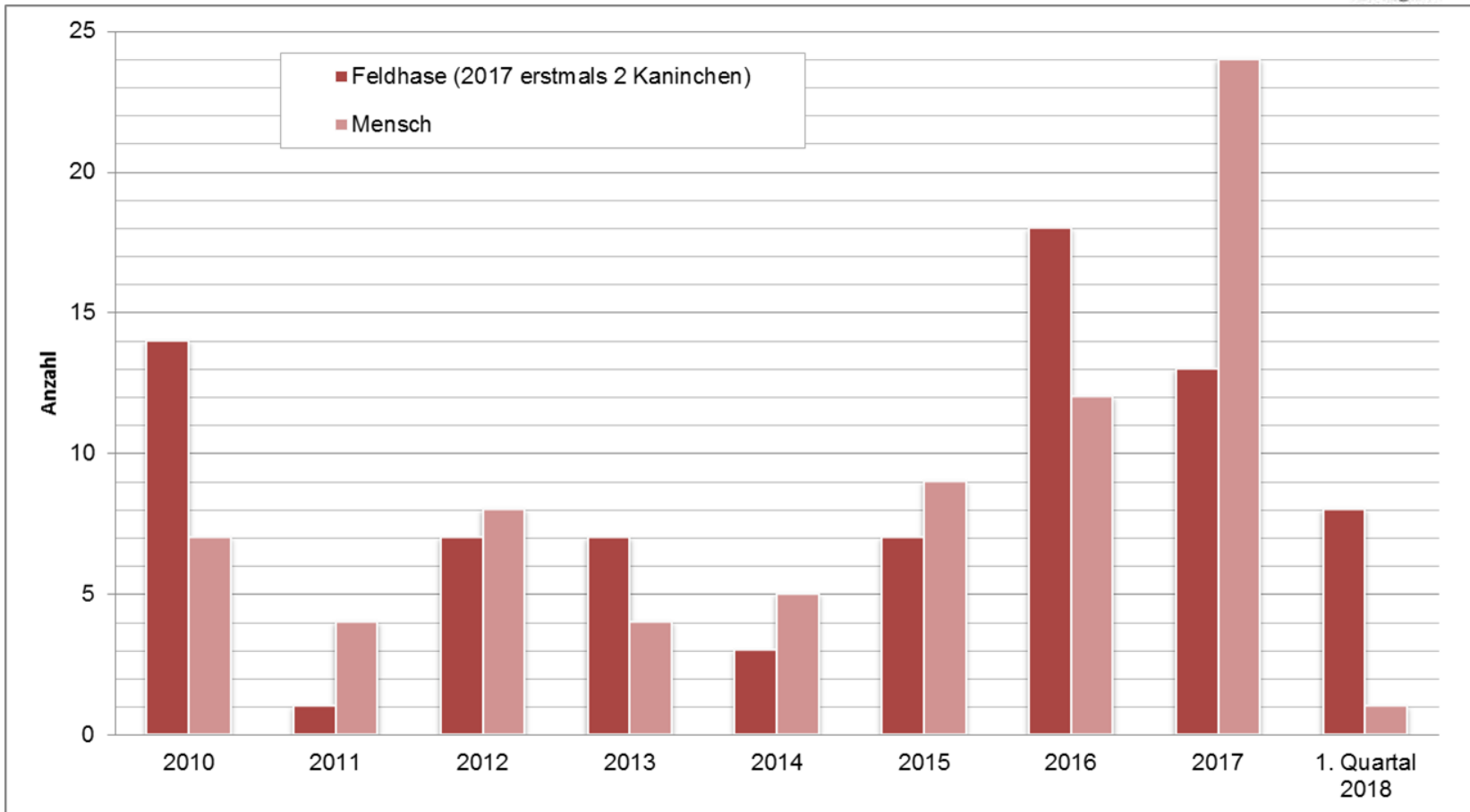
Tularämiefälle beim Menschen nach Bundesländern 1974 bis 2005



RKI, Epidemiologisches Bulletin

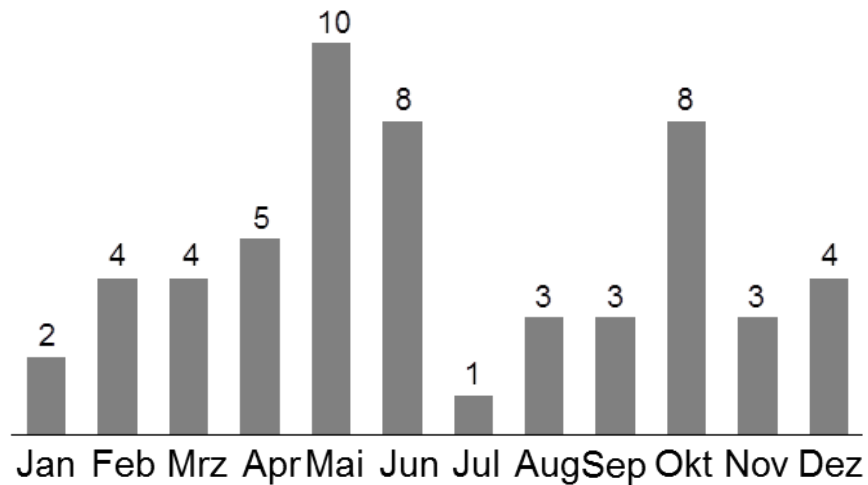


Tularämiefälle in Baden-Württemberg 2010 bis 1. Quartal 2018



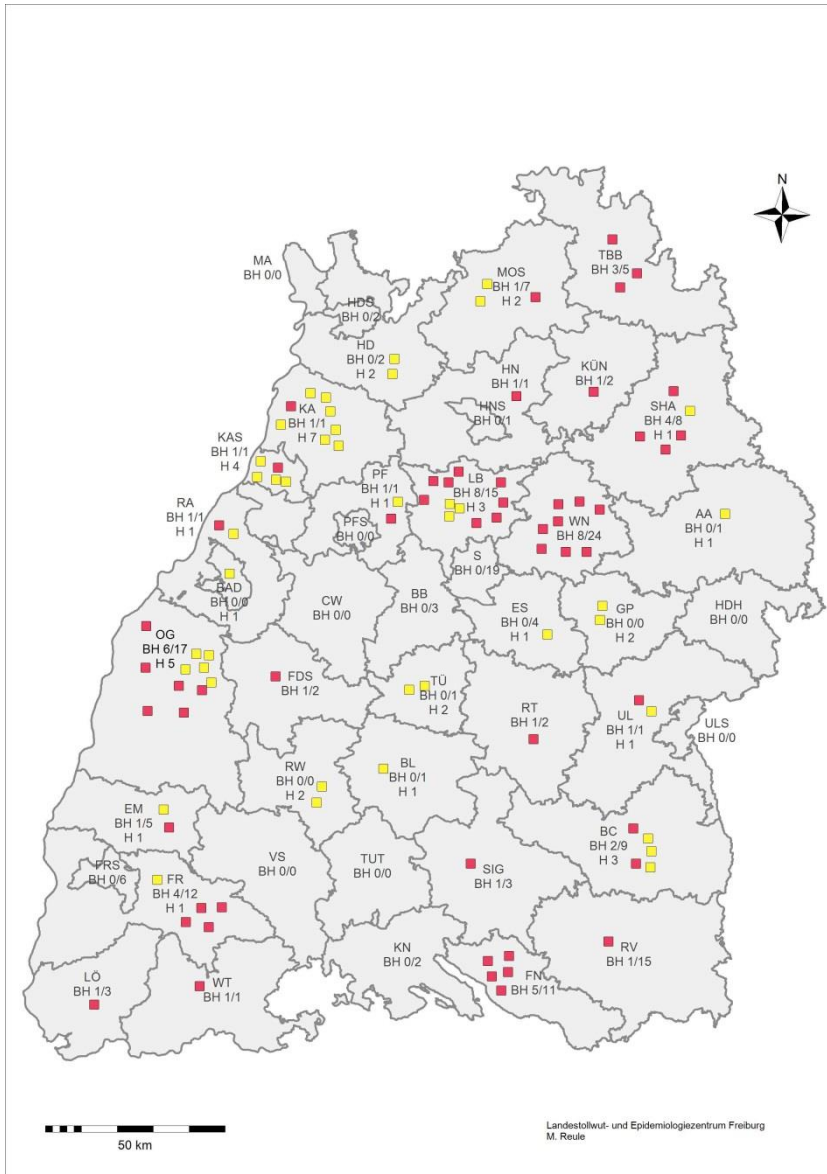
Saisonalität in Baden-Württemberg 2010-Juli 2016

Anzahl Tularämiefälle in Feldhasen nach Monaten



Stalb et.al. 2017

Geographische Verbreitung



BW 2010-2016
Gelb: Fälle beim Menschen
Rot: Fälle beim Feldhasen

Fazit und Ausblick

- Menschliche Tularämiefälle nicht zwingend an Kontakte zu Feldhasen gebunden
- Reservoir noch nicht identifiziert (Waterborne Disease?)
- Beim Menschen wahrscheinlich stark unterdiagnostiziert, trotzdem sehr seltene Erkrankung!
- Bei Wildtieren nur die Spitze des Eisbergs zu diagnostizieren
- Spielen Haustiere wirklich eine Rolle in der Epidemiologie humaner Erkrankungen (neue Studie aus Österreich: 6,25% von 80 untersuchten Jagdhunden seropositiv. Auch viele Wildkarnivoren haben Antikörper!)
- Ist die Tularämie in D wirklich eine Re-Emerging Disease, oder war sie 45 Jahre nur unterdiagnostiziert?
- Gibt es in D ein zyklisches Auftreten wie in anderen Endemiegebieten? Wechseln dann die betroffenen Tierspezies?
- Hat die Tularämie eine Ausbreitungstendenz?
- Auftreten der Typ-A-Tularämie auch bei uns möglich (Tierimporte, Bioterrorismus, Lebensmittelimporte)

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit.**



Poststelle@cvuas.bwl.de

<http://www.cvua-stuttgart.de>

