

Banale Pneumonie?

Markus Frey^a, Johannes Lukaschek^a, Andrée Friedl^b, Jürg H. Beer^a

Kantonsspital Baden

^a Innere Medizin, ^b Infektiologie und Spitalhygiene

Summary

Run-of-the-mill pneumonia?

A 71-year-old male patient with a history of renal insufficiency was hospitalised with fever, rigor, myalgia, headache, dry cough and anorexia. Initial examinations, including chest x-ray, were generally unremarkable. Three days later the patient's condition deteriorated, with tachypnoea, dyspnoea and bilateral infiltrates. Antibiotic treatment with cefepime and clarithromycin was initiated and resulted in slow recovery. Francisella tularensis was identified in blood cultures 17 days after admission. Treatment was switched to ciprofloxacin and the patient recovered fully. Pulmonary tularaemia is a rare disease in Switzerland which is probably acquired through tickbite. Retrospectively, it is probable that clarithromycin, a drug not yet described as active in tularaemia, was effective in this patient.





Abbildung 1
Initiales Röntgenbild noch ohne Infiltrate.



Abbildung 2
Thoraxröntgenbild drei Tage nach Hospitalisation mit zunehmenden bilateralen Infiltrationen.

Fallschilderung

Ein 71-jähriger Patient wurde mit seit drei Tagen bestehendem Schüttelfrost, zunehmend trockenem Husten, Kopf- und Rückenschmerzen bei sich verschlechterndem Allgemeinzustand zugewiesen. Er berichtete zudem, in den letzten Tagen appetitlos zu sein und auch nur wenig getrunken zu haben. Aufgrund einer Verdachtsdiagnose einer Sarkoidose im Jahr zuvor war der Patient seit einem Jahr mit Prednison behandelt worden. Eine chronische, am ehesten vaskulär bedingte Niereninsuffizienz wurde hausärztlich betreut und war stabil (Kreatininwert: 264 µmol/l). In der körperlichen Untersuchung bei Eintritt war der Patient febril mit 38 °C. Im Übrigen fanden sich ausschliesslich Normalbefunde, insbesondere auch der Lungen. Im Labor zeigten sich eine normale Leukozytenzahl (8,3 Tsd./µl) bei Linksverschiebung (56%), die bekannte Niereninsuffizienz mit einem Kreatininwert von 264 µmol/l sowie ein CRP von 157 mg/l. Ein Thoraxröntgen war unauffällig (Abb. 1 ). Bei Verdacht auf einen viralen respiratorischen Infekt wurde symptomatisch behandelt und der Patient zur Beobachtung und weiteren Abklärung bei vermuteter Immunsuppression durch Prednison stationär aufgenommen. In den folgenden 48 Stunden wurde der Patient zunehmend dyspnoisch und wies intermittierend eine Tachypnoe bis 40/min auf. Das Fieber stieg auf Werte um 40 °C, und im erneuten Thoraxröntgenbild zeigten sich nun bilaterale Infiltrationen basal (Abb. 2 ). Im Blutbild bestand weiterhin eine Linksverschiebung (79%) bei normalen Leukozytenzahlen (5,8 Tsd./µl), und das CRP war auf 376 mg/l angestiegen.

Nun wurde eine breite empirische antibiotische Therapie bei Verdacht auf eine ambulant erworbene Pneumonie bei Immunsuppression unter Prednison mit Cefepime und Clarithromycin begonnen. Unter dieser Therapie ging es dem Patienten auch nach weiteren 48 Stunden nicht signifikant besser, so dass bis zum Erhalt des negativen Nachweises einer Pneumocystis-jirovecii-Infektion Primaquin und Clindamycin für zwei Tage zusätzlich appliziert wurden. Auf Cotrimoxazol wurde aufgrund der Niereninsuffizienz verzichtet. Nun kam es zur klinischen Besserung mit Entfieberung, Verbesserung der Dys- und Tachypnoe, so dass eine assistierte Beatmung mit Intubation umgangen werden konnte. Das Blutbild normalisierte sich, und auch das CRP sank am Tag 5 auf 70 mg/l. Am Tag 7 nach Spitaleintritt wurden positive Blutkulturen gemeldet. Es dauerte jedoch nochmals zehn Tage, bis die Iden-

tifikation gelang: Es handelte sich um *Francisella tularensis*. Zu diesem Zeitpunkt war der Patient schon beinahe entlassungsfähig. Die Erkrankung des Patienten wurde als pulmonale Tularämie interpretiert und die antibiotische Therapie auf Ciprofloxacin per os für weitere sieben Tage geändert, worunter der Patient vollständig genas. Der Patient hatte keinen direkten Kontakt mit Hasen, Kaninchen oder anderen Tieren. Drei Kaninchen in der Nachbarschaft wurden veterinärmedizinisch untersucht und waren gesund. Einziger für eine Tularämie in Frage kommender Risikofaktor waren repetitive Zeckenstiche.

Kommentar

F. tularensis ist ein gramnegatives kokkoides Stäbchen mit einer Inkubationszeit im Menschen von 2 bis 10 Tagen. Das Bakterium ist schwierig anzüchtbar [1]. Menschliche Infektionen kommen mit *F. tularensis subsp. holarctica* oder *F. tularensis subsp. tularensis* vor. *F. tularensis subsp. holarctica* wird vor allem in Europa isoliert und gilt als weniger virulent als die nordamerikanische *F. tularensis subsp. tularensis*. Afrika, Australien und Südamerika sind weitgehend frei von Tularämie. Die Tularämie wurde in der Schweiz erstmals 1951 bei wild lebenden Hasen beschrieben, und kurz darauf wurde auch ein Murmeltier mit Tularämie entdeckt. Bei einer Untersuchung der Todesursache wilder Hasen in der Schweiz wurde bei 3 von 167 Hasen eine Tularämie diagnostiziert. Interessanterweise waren 0,12% der Zecken auf Waffenplätzen mit *Francisella tularensis* infiziert [2]. Bei unserem Patienten scheint es am wahrscheinlichsten, dass er sich durch einen Zeckenstich mit *F. tularensis* infizierte, da er keinen Kontakt mit Tieren oder Fleisch aus risikobeladener Quelle hatte. Die bei Nachbarskindern lebenden zahmen Kaninchen, mit welchen der Patient auch keinen direkten Kontakt hatte, waren gesund und konnten vor der «präventiven» Euthanasie gerettet werden.

Die ersten menschlichen Tularämiefälle in der Schweiz wurden nach einer kleineren Epidemie in einer Schlachtereie in Basel 1967 beobachtet. Damals erkrankten 5 von 6 Metzgern, nachdem sie tiefgefrorene wilde Hasen aus Österreich verarbeitet hatten. Später wurden einzelne Fälle vor allem bei Reisenden berichtet. Pro Jahr werden in der Schweiz etwa vier Fälle gemeldet. In Europa scheint die Tularämie vor allem in Skandinavien und Russland vorzukommen. Epidemische Ausbrüche wurden in Deutschland, Schweden, Spanien, Bulgarien und Frankreich in den letzten Jahren beschrieben. Meist korrelieren Ausbrüche beim Menschen mit einem gehäuften Vorkommen bei Tieren, vor allem Nagern. Die Ansteckung erfolgt in der Regel durch Kontakt

mit kontaminierten Tierprodukten, Übertragung durch blutsaugende Insekten wie Mücken und Zecken, Aerosolen oder oral.

Das klinische Bild des Patienten war recht typisch für eine pulmonale Tularämie, wie sie lediglich in rund 7–20% der Tularämiefälle auftritt [3]. Sie entsteht entweder primär durch Inhalation (wie bei gewissen Berufen, z.B. Schafscherern) oder sekundär durch hämatogene Streuung. Eine sekundäre Form, wie bei unserem Patienten mit hoher Sicherheit vorliegend, entsteht meist aus einer typhoidalen Form, etwas seltener aus einer ulzeroglandulären Form der Tularämie [4]. Unser Patient kann zuerst durchaus an einer typhoidalen Form der Erkrankung gelitten haben. Er wies die dafür beschriebenen Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Myalgien, Anorexie und Husten auf. Klassischerweise sind sekundäre Pneumonien bilateral und in den Unterlappen angesiedelt; es liegt ein nichtproduktiver Husten mit meist unauffälliger Auskultation oder Perkussion vor. Oft sind die Patienten älter, können sich an keine Exposition erinnern und weisen positive bakterielle Kulturen auf. Auch der eindruckliche Schweregrad der Erkrankung ist recht typisch [4]. Die bei der häufiger vorkommenden ulzeroglandulären Form der Erkrankung vorliegenden Lymphadenopathien konnten beim Patienten nicht gefunden werden.

Infektion durch Nagerbisse führen meist zu Lymphadenopathien der oberen, Infektionen durch Zecken eher zu solchen der unteren Körperhälfte. Generell wird bei Tularämie immer noch eine Therapie mit Streptomycin oder einem anderen Aminoglykosid als erste Wahl empfohlen. Dokumentiert ist allerdings auch die Wirksamkeit von Tetracyclinen und Chloramphenicol. Ciprofloxacin zeigte ebenfalls gute Resultate in der Behandlung, wobei möglicherweise eine höhere Rückfallgefahr als bei der Behandlung mit Aminoglykosiden besteht [5]. Betalactam-Antibiotika versagen im klinischen Einsatz. Einzelne Fallberichte beschreiben die erfolgreiche Therapie mit Erythromycin. Bei unserem Patienten kann davon ausgegangen werden, dass Cefepime wirkungslos war. Er dürfte auf die Therapie mit Clarithromycin (in Analogie zu Erythromycin) angesprochen haben, obwohl der Einsatz des Medikaments in dieser Indikation nicht dokumentiert ist. Zur Sicherheit wechselten wir nach Identifikation des Erregers die Therapie auf die besser dokumentierte Behandlung mit Ciprofloxacin. Einen Rückfall erlitt der Patient nicht.

Die Tularämie ist als potentielles und gefürchtetes Agens eines bioterroristischen Attentats in der Schweiz bereits bei klinischem Verdacht innert eines Tages meldepflichtig. Dabei werden Fälle von primärer pulmonaler Tularämie erwartet, da von einer Verbreitung der Erreger per

Aerosol ausgegangen wird. Da die Tularämie bei uns ein insgesamt doch äusserst seltenes Krankheitsbild darstellt und kaum jemand bei einer ambulant erworbenen Pneumonie ohne Cluster ernsthaft einen klinischen Verdacht diesbezüglich äussern kann, erscheint uns diese Meldepflicht im Einzelfall unrealistisch. In der Regel wird erst – wie in unserem Fall – bei positiv-kulturellem Nachweis eine solche Meldung überhaupt möglich. Ein gehäuftes Auftreten von Fällen könnte allenfalls den Verdacht auf ein bioterroristisches Ereignis aufkommen lassen, wohl kaum jedoch ein isolierter Fall wie der vorliegende. In diesem

Sinne bedarf die kritische Nachfrage des BAG, warum wir den Fall erst bei gesicherter Diagnose «zu spät» meldeten, der praxisnahen Überprüfung im «Real-life-Test».

Verdankung

Wir danken Frau Prof. R. Kubik, Radiologie, Kantonsspital Baden, für die Thoraxröntgenaufnahmen und Herrn Dr. I. Heinzer, Mikrobiologie, Kantonsspital Baden und Aarau, für die mikrobiologische Diagnostik.

Korrespondenz:
Dr. med. Andrée Friedl
Leitende Ärztin
Infektiologie/Spitalhygiene
Departement Innere Medizin
Kantonsspital
CH-5404 Baden
andree.friedl@ksb.ch

Literatur

- 1 Ellis J, Oyston PCF, Green M, Titball RW. Tularemia. Clin Microbiol Rev. 2002;15:631–46.
- 2 Wicki R, Sauter P, Mettler C, Natsch A,ENZLER T, Pusterla N, Kuhnert P, Egli G, Bernasconi M, Lienhard R, Lutz H, Leutenegger CM. Swiss Army Survey in Switzerland to determine the prevalence of Francisella tularensis, members of the Ehrlichia phagocytophila genogroup, Borrelia burgdorferi sensu lato, and tick-borne encephalitis virus in ticks. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000;427–32.
- 3 Scofield RH et al. Tularemia pneumonia in Oklahoma 1982–1987. J Okla State Med Assoc. 1992;85(4):165–70.
- 4 Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, McGee ZA. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. Medicine (Baltimore). 1985;64(4):251–69.
- 5 Perez-Castrillon JL, Bachiller-Luque P, Martin-Luquero M, Mena-Martin FJ, Herreros V. Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. Clin Infect Dis. 2001;33(4):573–6.