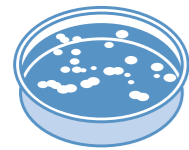




Francisella tularensis



Zecken als Vektor für Tularämie in der Schweiz

Dr. Christian Beuret, Dr. Matthias Wittwer, Fritz Wüthrich, Sandra Paniga und Dr. Nadia Schürch

Tularämie, auch Hasenpest genannt, ist eine Infektionskrankheit, die durch das Bakterium *Francisella tularensis* verursacht wird. In der Schweiz wurden in den vergangenen Jahren sporadisch Einzelfälle gemeldet, die eine Koinzidenz mit einem Zeckenbiss während der Inkubationszeit aufweisen. Zur Bestimmung der Prävalenz von *F. tularensis* in Zecken wurden in den Jahren 2009 und 2012 landesweit gegen 80 000 Zecken der Gattung *Ixodes ricinus* gesammelt und molekularbiologisch analysiert. Insgesamt konnten 24 positive Zeckenproben in 5 endemischen Gebieten identifiziert werden. Aus 13 Proben gelang erstmals die Kultivierung und Isolation des Erregers. Dies ermöglicht nun detaillierte epidemiologische Studien.

Bei der Tularämie handelt es sich um eine klassische Zoonose, die ausschliesslich in der nördlichen Hemisphäre vorkommt. In Europa gibt es mehrere endemische Gebiete, insbesondere auch in allen Nachbarländern der Schweiz. Der biologische Zyklus von *F. tularensis* ist nicht vollständig bekannt, scheint aber komplex und regional unterschiedlich zu sein. Nagetiere und Hasenartige gelten als Reservoir. Die Infektion kann auf andere Tiere und

den Menschen übertragen werden – durch direkten Kontakt mit erkrankten Tieren oder deren Ausscheidungen, beim Verzehr von kontaminiertem, ungenügend erhitztem Fleisch, durch Einatmen von erregerehaltigem Staub sowie durch blutsaugende Insekten. Der hoch infektiöse Erreger gilt als umweltpersistent und kann unter feuchten und kühlen Bedingungen im Boden, in Oberflächengewässern (vermutlich im Innern von Amöben) und in Tierkadavern Wochen bis Monate überleben.

Es werden vier *F. tularensis* Unterarten unterschieden, wobei in Europa nur die Subspezies *holarctica* endemisch ist. Entsprechend der breiten Palette an Übertragungswegen sind, je nach Endemiegebiet, unterschiedliche Berufe (Jäger, Wildhüter) und Freizeitaktivitäten im Wald Risikofaktoren für eine Infektion mit *F. tularensis*. Das klinische Krankheitsbild variiert in Abhängigkeit vom Infektionsmodus (über die Haut, Augen, Mund oder Atemwege) und der infektiösen Dosis. Je nach Eintrittspforte entwickeln sich äussere Tularämieformen mit lokalen Primärgeschwüren und Schwellung der regionalen Lymphknoten. Zu den selteneren Verlaufsformen gehören systemische Krankheitsbilder.

In der Schweiz gilt seit 2004 die Meldepflicht für Tularämie in der Humanmedizin. Es gibt aber kein Überwachungsprogramm, so dass die vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) veröffentlichten Fallzahlen nur indikativ sind: 2007: 8; 2008: 13; 2009: 4; 2010: 13; 2011: 16; 2012: 38. Auch in den Nachbarländern ist eine zunehmende Tendenz festzustellen. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Zunahme lediglich auf eine erhöhte Sensibilität der Ärzteschaft und eine verbesserte Labordiagnostik zurückzuführen ist. Auch wird die vermutete Art der Exposition zwar im Meldesystem erfasst, aber nicht epidemiologisch im Labor abgeklärt. Dennoch ist es bemerkenswert, dass etwa ein Drittel der Fälle mit einem Zeckenbiss während der Inkubationszeit koinzidieren.

Zecken stehen schon seit längerer Zeit im Verdacht, sowohl als Vektor wie auch als Reservoir für *F. tularensis* zu dienen. Es gelang aber bisher keiner Forschungsgruppe, lebende Keime zu isolieren und damit diesen Übertragungsweg zu erhärten. Der ehemalige B-Dienst der Armee hat bereits 1999 in einer kleinen Studie 6071 Zecken gesammelt und mit molekularbiologischen Methoden eine Prävalenz von 0,1% für *F. tularensis* ermittelt.

Um detailliertere Kenntnisse über zeckenassoziierte Krankheiten zu gewinnen, hat das LABOR SPIEZ gemeinsam mit dem ABC Abwehr Labor 1 im Jahr 2009 an 165 Standorten der Schweiz (rote Punkte in der Übersichtskarte) 62 343 Zecken gesammelt. Davon erwiesen sich 6 als molekularbiologisch positiv für *F. tularensis* (grüne Punkte). Dies entspricht einer Prävalenz von nur 0,01%. In Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut in Berlin gelang mit Hilfe von speziellen Nährmedien zum ersten Mal die Kultivierung und Isolation von *F. tularensis* aus zwei der Proben. Für eine phylogenetische Analyse wurden diese beiden Isolate sowie vier weitere Isolate von klinischen Humanfällen aus demselben Jahr in Zusammenarbeit mit dem Institut Agroscope Changins-Wädenswil ACW vollständig sequenziert («whole genome sequencing»). In Übereinstimmung mit einer früheren molekularen Typisierungsstudie des Nationalen Referenzentrums in Bern konnte bestätigt werden, dass auch diese Isolate dem westeuropäischen Genotyp entsprechen, der auch in Frankreich, Italien und Spanien vorherrscht. Der phylogenetische Stammbaum zeigt eine hohe Verwandtschaft der Genome und bestätigt die klonale Herkunft.

Zur weiteren Abklärung der epidemiologischen Dynamik von *F. tularensis* wurden mit Unterstützung des ABC Abwehr Labors 1 im Juni 2012 an den im Jahr 2009 positiven Standorten (grüne Punkte) erneut 14 446 Zecken gesammelt und molekularbiologisch analysiert. Von den 18 identifizierten positiven Zeckenproben stammen mit einer Ausnahme alle aus Standorten im Kanton Zürich, der somit als endemische Region für infizierte Zecken bestätigt werden konnte. In den letzten Jahren und insbesondere 2012 gab es auch eine Häufung an klinischen Tularämie-Fällen in diesem Gebiet (blaue Sterne). Obwohl auch die Kantone Luzern und Aargau steigende Fallzahlen verzeichnen, konnte für 2012 keine Koinzidenz mit infizierten Zecken beobachtet werden. Allerdings ist die Stichprobenmenge nicht ausreichend für aussagekräftige Resultate. Deshalb werden im Sommer 2013 wiederum durch das ABC Abwehr Labor 1 Zecken an den klinischen «Hot Spots» gesammelt.

Durch eine optimierte Probenaufbereitung konnte die Kultivierungsrate verdoppelt werden, so dass nun von 11 der 18 positiven Zeckenproben Isolate für eine genaue Genomanalyse zur Verfügung stehen. Da zur Abklärung des epidemiologischen Potentials von *F. tularensis* auch die Prävalenz in der Wildtierpopulation ein wichtiger Faktor ist, sind Behörden und Institute auch in diesem Bereich aktiv geworden. Das LABOR SPIEZ plant deshalb im Rahmen einer multidisziplinären Zusammenarbeit mit diversen nationalen und internationalen Partnern eine ausführliche, auf «whole genome sequencing» basierende epidemiologische Studie. Der Vergleich von Wildtier-, Human- und Zeckenisolaten wird dazu beitragen, den biologischen Zyklus von *F. tularensis* in der Schweiz besser verstehen zu können.

- Sammelstandorte 2009
- *F. tularensis* positive Standorte 2009, Sammelstandorte 2012
- ★ Klinische Tularämie-Fälle, die mit einem Zeckenstich koinzidieren

