

ÜBERSICHTSARBEIT

Fleckfieber und andere Rickettsiosen

Alte und neu auftretende Infektionen in Deutschland

Gerhard Dobler, Roman Wölfel

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Rickettsiosen sind Erkrankungen, die durch Rickettsien, obligat intrazelluläre Bakterien, hervorgerufen werden. Diese werden durch Arthropoden auf den Menschen übertragen. Sie verursachen verschiedene Fleckfieber-Formen.

Methoden: Selektive Literaturrecherche und eigene Untersuchungsergebnisse.

Ergebnisse: Bisher konnte man in Deutschland sechs verschiedene autochthone Rickettsienarten nachweisen. Davon werden fünf Arten in anderen Ländern als humanpathogen beschrieben. *Rickettsia slovaca* ist der Erreger der TIBOLA (tick-borne lymphadenitis). *Rickettsia helvetica* verursacht unspezifische fieberhafte Infektionen und möglicherweise Endokarditiden. *Rickettsia felis* ist der Erreger des Floh-Fleckfiebers. *Rickettsia monacensis* und *Rickettsia massiliae* wurden kürzlich als Erreger von Zeckenbissfieber identifiziert. Für *Rickettsia* sp. RpA4 ist bisher die Pathogenität für den Menschen nicht nachgewiesen. Von den durch Reisende importierten Rickettsiosen spielen vor allem das Afrikanische Zeckenbissfieber und das Mittelmeer-Fleckfieber eine Rolle.

Schlussfolgerungen: Mittels moderner molekularbiologischer Diagnostikverfahren kann man in Deutschland verschiedene, humanpathogene Rickettsienarten nachweisen. Die medizinische Bedeutung der hervorgerufenen Erkrankungen ist weitgehend unklar und bleibt zu klären. In der Reisemedizin spielen importierte Rickettsien eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Dtsch Arztebl Int 2009; 106(20): 348–54
DOI: 10.3238/arztebl.2009.0348

Schlüsselwörter: Rickettsiose, Molekularbiologie, Parasitose, Zeckenbiss, Kopflaus

Läuse und Flöhe sind seit Bestehen der Menschheit ihre ständigen Begleiter. Neben der geringen Menge gesaugten Blutes und dem allergischen Juckreiz haben diese Ektoparasiten als Überträger wichtiger Seuchen eine herausragende Rolle. Flöhe sind als Überträger der Pest bekannt. Läuse übertragen das epidemische Fleckfieber, eine heute nur noch wenig bekannte Infektionskrankheit. Dabei spielte diese Rickettsiose, benannt nach der sie hervorrufenden Erregergruppe, eine bedeutende historische Rolle und entschied vermutlich mehr Kriege als jede Waffe. Neue Untersuchungen zeigen, dass bei jedem dritten Soldaten aus Napoleons französischer Armee des Russland-Feldzugs Nukleinsäure des Fleckfieber-Erregers *Rickettsia* (R.) *proWazekii* nachgewiesen werden konnte (Raoult, persönliche Mitteilung 2006). Verschiedene neue Fleckfieber-Formen (Rickettsiosen) werden durch die modernen molekularbiologischen Nachweisverfahren zunehmend als Verursacher von Infektionen erkannt. Die Autoren geben eine aktuelle Übersicht über Entwicklungen auf dem Gebiet der Rickettsiosen und deren medizinische Bedeutung in Deutschland. Zusätzlich wurde in der Literatur-Datenbank PubMed eine selektive Suche nach den Begriffen „*Rickettsia*“, „*Rickettsia species*“ oder „Rickettsiosis“ jeweils in Kombination mit dem Begriff „Germany“, „travel“ oder „imported“ durchgeführt und die angezeigten Publikationen der Jahre 1960 bis 2008 ausgewertet.

Erreger

Rickettsien sind gramnegative Bakterien mit einem ausschließlich intrazellulären Vermehrungszyklus. Sie werden nach Howard Ricketts benannt, dem amerikanischen Mikrobiologen, der im Jahre 1906 Rickettsien erstmalig als Erreger des Rocky-Mountain-Fleckfiebers beschrieb (1). Die lange als „große Viren“ bezeichneten Erreger konnten erst mittels zellbiologischer und molekularbiologischer Verfahren gemeinsam mit den Ehrlichien und Anaplasmen als Bakterien klassifiziert werden (2).

Rickettsien werden serologisch und molekularbiologisch in drei große Gruppen eingeteilt. Die Gruppe der durch Zecken übertragenen Rickettsien (Zecken-Fleckfieber-Gruppe) mit mehr als 20 verschiedenen Rickettsienarten, die Epidemische Fleckfieber-Rickettsien-Gruppe mit zwei Spezies (*R. prowazekii*, *R. typhi*) und die sogenannte Gruppe der Ahnen-Rickettsien (*R. canadensis*, *R. bellii*) (Grafik 1). Alle bisher bekannten Rickettsien werden durch Vektoren in der Natur und auch auf den Menschen übertragen. Grundsätzlich kommen dafür Zecken, Flöhe, Läuse und Milben in Frage (Tabelle 1).

Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München: Dr. med. Dobler, Dr. med. Wölfel

Rickettsiosen beim Menschen

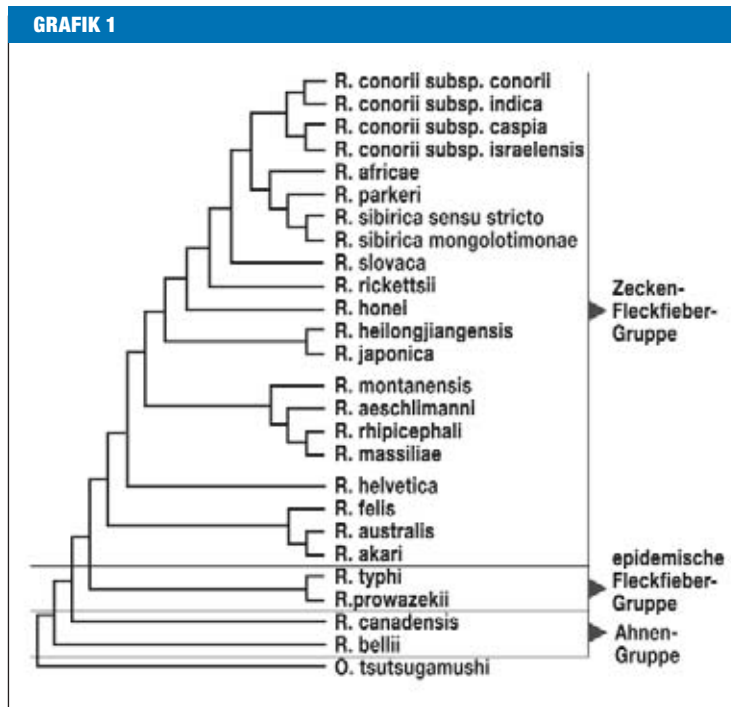
Rickettsien sind als Erreger verschiedener Fleckfieberformen in Geschichte und Gegenwart von großer medizinischer Bedeutung. Das durch Läuse übertragene Epidemische Fleckfieber spielte in der Geschichte eine wichtige Rolle. Es zählte häufig zu den kriegsentscheidenden Faktoren. In den letzten Jahren erbrachte eine intensiviertere Suche nach neuen Rickettsien eine Reihe von bisher unbekanntem Rickettsien, die teilweise mit neuen Krankheitsbildern assoziiert werden konnten. Damit zählen die Rickettsiosen zu den „emerging“ (neu auftretenden) Infektionen. Mindestens elf neue Rickettsiosen beim Menschen konnten im Zeitraum von 1985 bis 2004 entdeckt werden (Tabelle 2). Mittlerweile wird den durch Zecken übertragenen Rickettsien grundsätzlich ein humanpathogenes Potenzial zugesprochen.

Autochthone Rickettsien und Rickettsiosen in Deutschland

Bisher sind nur wenige Daten zum Vorkommen und zur Durchseuchung von durch Zecken übertragenen Rickettsien verfügbar. Dies liegt zum Teil am schwierigen Nachweis der Rickettsien in Zecken und auch im Patienten. Der erste Nachweis einer Rickettsienart in Deutschland seit den 1960er Jahren stammt aus dem Jahr 1977. Damals wurde *R. slovaca* in Zecken der Gattung *Dermacentor* identifiziert (3). Im selben Jahr wurde in einer deutschen Population mittels Komplementbindungsreaktion eine Antikörper-Prävalenz von 1,9 % nachgewiesen (4). Bis in das Jahr 2002 wurden ausschließlich Einzelfälle von durch Reisende importierten Fleckfieber-Erkrankungen beschrieben (5, 6). Im Jahr 2002 isolierte man eine bis dahin unbekanntem Rickettsienart aus der Zecken-Fleckfieber-Gruppe in München (*R. monacensis*) (7). Im selben Jahr wurde ein autochthon aufgetretener klinischer Fall von Floh-Fleckfieber (*R. felis*) in der Region Düsseldorf publiziert (8).

Die bislang umfangreichsten molekularbiologischen Untersuchungen von mehr als 3 500 Zecken der Art *Ixodes ricinus* in verschiedenen Regionen Süddeutschlands ergaben das Vorkommen von fünf verschiedenen Rickettsienarten in diesen Zecken (Grafik 2). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Diese Ergebnisse gemeinsam mit dem früheren Nachweis von *R. slovaca* zeigen, dass mindestens sechs verschiedene Rickettsienarten in deutschen Zecken vorkommen. Fünf der sechs nachgewiesenen Arten sind für den Menschen pathogen (Tabelle 3). Das pathogene Potenzial von *R. sp. RpA4* ist bisher ungeklärt. In einer Studie in Baden-Württemberg zeigten rund 5 % der Personen mit Fieber nach Zeckenstich IgM-Titer oder einen signifikanten IgG-Titeranstieg gegen Rickettsien der Zecken-Fleckfieber-Gruppe (Dobler et al., unveröffentlichte Ergebnisse). Die Bedeutung von *R. helvetica* als Erreger von Endokarditiden bleibt weiter zu klären (12). *R. felis* ist der Erreger des sogenannten Floh-Fleckfiebers, einer fieberhaften Allgemeininfektion mit einem mehr oder weniger ausgeprägten masernähnlichen Exanthem. Einzelfallbeschreibungen existieren aus Nordrhein-Westfalen und Baden-Württemberg (Kim-



Verwandtschaftliche Beziehungen der verschiedenen humanpathogenen Rickettsienarten. R, Rickettsia; subsp., subspecies

mig, persönliche Mitteilung, 2008). *R. massiliae* und *R. monacensis* wurden bisher nicht bei Patienten in Deutschland nachgewiesen, sind allerdings in anderen Ländern diagnostiziert worden.

Über die Häufigkeit von der 1977 in Deutschland nachgewiesenen *R. slovaca* in deutschen Zecken sind bislang keine aktuelleren Daten verfügbar. Diese Rickettsienart scheint mit Zecken der Gattung *Dermacentor* assoziiert zu sein. Ergebnisse von Untersuchungen dieser Zecken fehlen bisher. Die zunehmende Ausbreitung der Auwaldzecke (*Dermacentor reticulatus*) könnte jedoch zu einer stärkeren Verbreitung und Übertragung dieser Rickettsienart führen. *R. slovaca* konnte als Erreger der sogenannten TIBOLA („tick-borne lymphadenitis“) identifiziert werden. Diese fieberhafte Allgemeininfektion verläuft im Unterschied zu anderen Fleckfieber-Formen ohne Exanthem. Im Bereich des Zeckenstichs entwickelt sich eine Lymphadenitis. Weil diese Zecken häufig an der behaarten Kopfhaut Blut saugen, wurde bei einer Reihe von Patienten auch über eine lokale Alopezie berichtet.

Importierte Rickettsiosen

Über die Bedeutung von durch Reisende importierten Rickettsiosen existieren eine Reihe von Einzelbeschreibungen oder Zusammenstellungen von Erkrankungsfällen (Tabelle 4). Diese können zum Teil durch das Vorhandensein eines Eschars und den Typ des Exanthems voneinander unterschieden werden. Prospektive Untersuchungen zur Häufigkeit und medizinischen Bedeutung von Rickettsiosen bei Reisenden fehlen bisher. In der Literatur sind vor allem Fälle von

TABELLE 1

Humanpathogene Rickettsienarten mit Überträger und geografischer Verbreitung

Rickettsienart	Erkrankung	Überträger	Verbreitung
R. prowazekii	Epidemisches Fleckfieber	Kleiderläuse	Afrika, Asien, Zentral- und Südamerika
R. typhi	Endemisches Fleckfieber (Flecktyphus)	Flöhe	weltweit
R. africae	Afrikanisches Zeckenbissfieber	Zecken	Subsahara-Afrika, Karibik
R. helvetica	Aneruptives Zeckenbissfieber	Zecken	Eurasien
R. marmionii	Australisches Zeckenbissfieber	Zecken	Australien
R. felis	Floh-Fleckfieber	Flöhe	vermutlich weltweit
R. heilongjiangensis	Fernöstliches Zeckenbissfieber	Zecken	Ferner Osten Russlands, Nordchina
R. honei	Flinders Island-Zeckenbissfieber; Thailand-Zeckenbissfieber	Zecken	Australien, Thailand
R. sibirica ssp. mongolotimonae	TIBOLA (Zeckenbiss-Lymphangitis)	Zecken	Südeuropa, Asien, Afrika
R. parkeri	Makuläres Fieber	Zecken	Südamerika, Nordamerika
R. conorii	Mittelmeer-Fleckfieber	Zecken	Mittelmeerregion, Mittlerer Osten, Indien
R. sibirica	Nordasiatisches Zeckenbissfieber	Zecken	Russland, China, Mongolei
R. japonica	Östliches Zeckenbissfieber	Zecken	Japan
R. australis	Queensland Flecktyphus	Zecken	Australien, Tasmanien
R. monacensis	Zeckenbissfieber	Zecken	Europa
R. massiliae	Zeckenbissfieber	Zecken	Europa
R. rickettsii	Rocky Mountain-Zeckenbissfieber	Zecken	Nord- und Südamerika
R. slovaca	TIBOLA (Zeckenbiss-Lymphadenitis)	Zecken	Eurasien
R. aeschlimannii	Zeckenbissfieber	Zecken	Afrika
R. akari	Rickettsienpocken	Milben	vermutlich weltweit

R., Rickettsia; ssp., subspecies

Mittelmeer-Fleckfieber (*R. conorii*) und von Afrikanischem Zeckenbissfieber (*R. africae*) zu finden. Das Mittelmeer-Fleckfieber ist eine schwer verlaufende Erkrankung mit hohem Fieber, starken Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit sowie Abgeschlagenheit. Patienten mit Grunderkrankungen (zum Beispiel Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Alkoholismus, Immunsuppression, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankungen) weisen eine deutlich höhere Letalitätsrate auf. Auch eine verzögerte oder inadäquate Therapie kann zu schwereren Verlaufsformen und einer erhöhten Rate von Todesfällen führen. Die zweite, zunehmend häufig bei Reisenden beschriebene Rickettsiose ist das Afrikanische Zeckenbissfieber. Erreger ist *R. africae*. Verschiedene Nationalparks Südafrikas und Simbabwe, unter anderen auch der Krüger Nationalpark, gelten als hochendemische Gebiete. Reisende streifen die sehr aggressiv nach Wirten suchenden Amblyomma-Zecken von Gräsern ab (*Abbildung 1*). Die Erkrankung verläuft ähnlich dem Mittelmeer-Fleckfieber, meist jedoch deutlich milder (*Abbildung 2*). Bisher wurden keine Todesfälle durch *R. africae* beschrieben.

In einer Untersuchung am Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr bei 164 Reisenden konnten bei acht Patienten (4,9 %) mit fieberhaften Infektionen nach der Rückkehr aus den Tropen serologisch Hinweise für eine akute Infektion mit Rickettsien der Zeckenbissfieber-Gruppe nachgewiesen werden. Bei 16 Patienten (9,8 %) ergaben IgG-Antikörper gegen Rickettsien der Zeckenbissfieber-Gruppe einen serologischen Hinweis auf eine abgelaufene Infektion mit diesen Rickettsien (Dobler et al., unveröffentlichte Ergebnisse). Rickettsiosen sind bei europäischen Touristen nach der Malaria die zweithäufigste Ursache für fieberhafte Infektionen (Raoult, 2005, persönliche Mitteilung).

Weitere Rickettsiosen, die sporadisch bei Reisenden diagnostiziert wurden, sind das Rocky-Mountain-Fleckfieber, das Murine-Fleckfieber (16) und das Läuse-Fleckfieber (*Tabelle 4*). Die frühzeitige Verdachtsdiagnose Rocky-Mountain-Fleckfieber ist von besonderer Bedeutung, da durch verspätete Diagnosestellung und inadäquate Therapie die Letalität bis zu 30 % steigen kann. Das Murine-Fleckfieber (syn. Flecktyphus; *R. typhi*), eine durch Nagerflöhe übertragene Infektion, zählt zu den häufigeren auf Reisen erworbenen Rickett-

siosen (16). Es verläuft häufig als undifferenzierter, fieberhafter Infekt und tritt vermutlich viel häufiger bei Reisenden auf, wird jedoch meist nicht diagnostiziert. In der Untersuchung von Tropenrückkehrern mit einer fieberhaften Infektion fand man bei zwei Patienten (1,2 %) serologisch Hinweise auf eine akute Infektion mit Flecktyphus. Bei sechs Patienten (3,7 %) konnte man IgG-Antikörper nachweisen, was auf eine früher durchgemachte Infektion hindeutet (Dobler et al., unveröffentlichte Ergebnisse).

Das gefürchtete Läuse-Fleckfieber oder epidemische Fleckfieber (*R. prowazekii*) trat in den letzten Jahren nur vereinzelt bei Helfern im Rahmen humanitärer Einsätze auf (17). Ein Fall eines Läuse-Fleckfiebers wurde bei einem nach Algerien reisenden Franzosen diagnostiziert (18). Läuse-Fleckfieber kann als einzige bekannte Rickettsiose zu einer chronischen Infektion und Jahre später zu einer Reaktivierung mit Auftreten von Fieber führen (sogenannte Brill-Zinsser-Erkrankung). Diese Formen des Fleckfiebers treten noch selten bei Personen auf, die insbesondere in den Kriegsjahren an Fleckfieber erkrankt waren. Bei ungünstigen hygienischen Bedingungen können solche chronisch infizierten Personen beim Auftreten eines Schubs der Erkrankung Läuse infizieren und so einen neuen Infektionsausbruch initiieren. Diese reaktivierte Form könnte in Deutschland durchaus noch vereinzelt bei Angehörigen der Kriegsgeneration diagnostiziert werden.

Neben diesen Rickettsiosen wurden bei beruflich exponierten Personen einzelne Fälle von Sibirischem Fleckfieber (*R. sibirica*) und bei einem Reisenden nach Australien ein Fall von schwer verlaufendem Queensland-Fleckfieber (*R. australis*) bekannt (16) (Tabelle 4).

Diagnostik

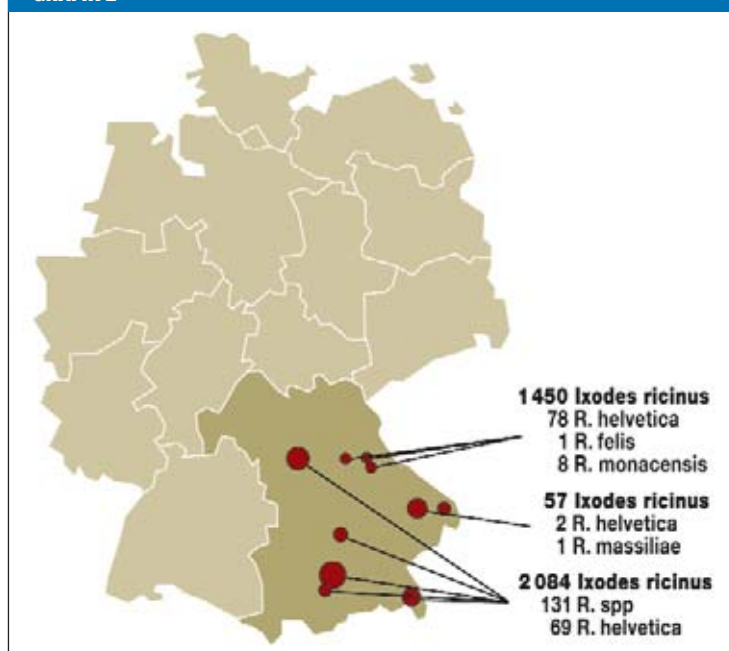
Rickettsien können in verschiedenen Zellkulturen (Vero-Zellen), in embryonierten Hühnereiern und im Tierversuch (Meerschweinchenhoden) angezüchtet werden. Die Kultur ist jedoch schwierig, langwierig und deshalb spezialisierten Laboratorien vorbehalten. Die Anwendung der sogenannten „shell vial“-Technik (Anzucht in kleinen Zellkultur-Röhrchen mit Aufzentrifugation des klinischen Materials) verbessert die Anzuchtraten deutlich im Vergleich zur konventionellen Kultur (19). Bei Rickettsiosen der Zeckenfleckfieber-Gruppe (Afrikanisches Zeckenbissfieber, Mittelmeerfieber) verspricht die Anzucht aus Biopsiematerial (Eschar) den größten Erfolg. Blut ist dagegen deutlich schlechter zum Nachweis einer akuten Rickettsiose geeignet. Das entsprechende Untersuchungsmaterial (Biopsien, Vollblut oder Serum, Läuse, Flöhe, Zecken) muss innerhalb von 24 Stunden, am besten frisch ohne Einfrier- und Auftauvorgang, verarbeitet werden. Selbst eine Lagerung bei minus 70° C verschlechtert die Anzuchtrate erheblich. Der Nachweis des Wachstums von Rickettsien in der Zellkultur kann durch Immunfärbung, mittels spezieller Färbungen (Gimenez, Romanowski) (Abbildung 3) oder durch quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) erfolgen. Die Identifizierung der isolierten Rickettsienart erfolgt heute üblicherweise mittels mole-

TABELLE 2

Bekanntes humanpathogene Rickettsien bis 1984	Zwischen 1985 und 2004 neu entdeckte humanpathogene Rickettsien
<i>R. conorii</i>	<i>R. japonica</i>
<i>R. conorii</i> ssp. <i>israelensis</i>	<i>R. conorii</i> ssp. <i>caspia</i>
<i>R. sibirica</i>	<i>R. africae</i>
<i>R. australis</i>	<i>R. honei</i>
<i>R. prowazekii</i>	<i>R. sibirica</i> spp. <i>mongolotimonae</i>
<i>R. typhi</i>	<i>R. slovaca</i>
<i>R. rickettsii</i>	<i>R. heilongjiangensis</i>
<i>R. akari</i>	<i>R. aeschlimanii</i>
	<i>R. parkeri</i>
	<i>R. massiliae</i>
	<i>R. marmionii</i>
	<i>R. felis</i>

R., Rickettsia; ssp., subspecies

GRAFIK 2



Ergebnisse der molekularbiologischen Untersuchung von *Ixodes ricinus* auf Rickettsien in Bayern. R., Rickettsia; ssp., subspecies

kularbiologischer Verfahren. Die Sensitivität der Isolierung ist abhängig vom Zeitpunkt der Materialabnahme. In den ersten Erkrankungstagen liegt sie bei bis zu 60 %, während sie mit dem Erscheinen von Antikörpern auf unter 10 % abfällt (20).

Als schnelles und mittlerweile bevorzugtes Nachweisverfahren für Rickettsien in klinischem und biologischem Material ist die PCR etabliert. Man kann dafür Biopsien (Exanthembioptie) und periphere Leukozyten verwenden. Für den Nachweis von Rickettsien aus Blut mittels PCR muss EDTA- oder Zitratblut eingesandt werden. Die Sensitivität der Rickettsien-PCR-Nachweisverfahren aus klinischem Material wird mit bis zu 70 % angegeben (20). Zu unterscheiden sind gattungsspezifische und speziesspezifische PCR-Verfahren (21).

TABELLE 3

Bekannte Durchseuchung von Zecken in verschiedenen Regionen Deutschlands*

Rickettsienart	Übertragende Zeckenart	Durchseuchung in deutschen Zecken	Vorkommen	Erkrankung	Quelle (Literatur)
R. helvetica	Ixodes ricinus	3,5–6,2 %	Süddeutschland	fiieberhafter Infekt ohne Exanthem („Sommergrippe“), Endokarditis	eigene Untersuchungen (9, 10)
R. felis	Ixodes ricinus	0,4 %	Nordostbayern, Nordrhein-Westfalen	Floh-Fleckfieber (fiieberhafter Infekt mit makulopapulärem Exanthem und konstitutioneller Symptomatik)	eigene Untersuchungen
R. massiliae	Ixodes ricinus	1,7 %	Ostbayern	Floh-Fleckfieber (fiieberhafter Infekt mit makulopapulärem Exanthem und konstitutioneller Symptomatik)	eigene Untersuchungen
R. monacensis	Ixodes ricinus	0,6 %	Nordostbayern, Südbayern	Floh-Fleckfieber (fiieberhafter Infekt mit makulopapulärem Exanthem und konstitutioneller Symptomatik)	eigene Untersuchungen (7)
R. sp. RpA4	Dermacentor reticulatus	21 %	Sachsen, Sachsen-Anhalt, Brandenburg, Bayern	bisher keine Humanpathogenität nachgewiesen	(11)
R. slovacica	Dermacentor marginatus	keine Information	Hessen	TIBOLA (tick-borne lymphadenitis) (fiieberhafter Infekt mit Lymphknotenschwellung, ohne Exanthem; lokalisierte Alopezie)	(3)

R., Rickettsia; sp., species; *nach Literaturangaben und eigenen Untersuchungen (9)

TABELLE 4

Reisemedizinische Bedeutung importierter Rickettsiosen

Rickettsiose	Bekanntes Verbreitungsgebiet	Exanthemhäufigkeit und -typ	Eschar	Häufigkeit bei Reisenden	Letalität	Literatur
Mittelmeer-Fleckfieber	Mittelmeergebiet, Afrika, Mittelasien, Indien	> 90 %, makulopapulär, nicht juckend	überwiegend einzeln vorhanden	> 50 Fälle in Deutschland	2,5–10 %	5, Löscher: persönliche Mitteilung
Afrikanisches Zeckenbissfieber	Afrika südlich der Sahara, Karibik	100 %, versikulär	überwiegend multiple Eschars vorhanden	> 50 Fälle in Deutschland	keine	16, eigene Daten
Rocky Mountain-Fleckfieber	Nordamerika, Südamerika	> 90 %, makulopapulär, in circa der Hälfte juckend	selten nachweisbar	1 Fall in der Schweiz	15–30 %	15
Murines Fleckfieber (FlecktYPus)	weltweit	circa 50 %, makulär	nicht vorhanden	> 50 Fälle weltweit	< 5 %	16
Epidemisches Fleckfieber	Afrika, Südamerika	circa 50 %, makulär	nicht vorhanden	Einzelfälle	30 %	17, 19
Sibirisches Zecken-Fleckfieber	Nordasien	100 %, makulär	überwiegend vorhanden	Einzelfall	< 1 %	16
Queensland-Fleckfieber	Australien	100 %, versikulär	überwiegend vorhanden	Einzelfall	< 5 %	16

Während erstere alle Rickettsien erfassen, jedoch keine Unterscheidung zwischen einzelnen Rickettsienspezies zulassen, stehen mittlerweile für *R. prowazekii* und weitere häufige Rickettsienspezies (*R. conorii*, *R. rickettsii*, *R. typhi*, *R. slovaca*, *R. helvetica*) artspezifische PCR-Verfahren zur Verfügung (21). Eine sichere Abgrenzung der einzelnen, genetisch nahe verwandten Rickettsien gelingt häufig nur durch die Sequenzanalyse bestimmter Genregionen. Mittlerweile konnte man auch gattungsspezifische und artspezifische (unter anderen für *R. prowazekii*) Echtzeit-PCR-Verfahren etablieren (21). Am Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr entwickelte man außerdem einen PCR-DNA-Hybridisierungstest zur raschen Typisierung humanpathogener Rickettsien (22).

Serologische Untersuchungsverfahren zur Diagnose einer Fleckfieber-Infektion können im Serum ab der zweiten Erkrankungswoche Erfolg versprechend durchgeführt werden. Es besteht eine enge Antigen-Verwandtschaft mit ausgeprägter serologischer Kreuzreaktivität innerhalb der beiden Mitglieder der Fleckfieber-Gruppe (*R. prowazekii*, *R. typhi*) und innerhalb der Mitglieder der Zecken-Fleckfieber-Gruppe. Die Immunfluoreszenz hat aufgrund der hohen Sensitivität (> 97 %) und Spezifität (> 99 %) die historische Weil-Felix-Reaktion (Kreuzreaktivität mit bestimmten *Proteus vulgaris*-Stämmen) als Standardverfahren abgelöst (23). Kommerzielle ELISA-Systeme konnten bisher aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität nicht überzeugen (Dobler, unveröffentlichte Ergebnisse). Zur Differenzierung der Antikörper zwischen einzelnen Mitgliedern innerhalb einer Fleckfieber-Gruppe müssen spezielle Westernblot-Verfahren mit Vorabsorption von Antikörpern angewandt werden, die momentan nur an wenigen Laboratorien weltweit verfügbar sind.

Differenzialdiagnose

Andere Infektionskrankheiten können unter einem dem Fleckfieber ähnlichen klinischen Bild verlaufen. Zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen zählen Sepsis (insbesondere durch Meningokokken), Typhus, bakterielle Meningitiden, Syphilis im Stadium II, Leptospirose, Läuse-Rückfallfieber, Mononukleose, Tularämie, Pest, Milzbrand, Haut-Leishmaniose und exanthematische Infektionskrankheiten.

Therapie

Die Therapie aller Formen der Rickettsiosen erfolgt mit Doxycyclin in einer Dosierung von 2×100 mg täglich per os (Kinder > 8 Jahre 2 mg/kg KG) für 7 bis 10 Tage (Evidenzniveau Klasse I). Im Falle von Kontraindikationen gegen Doxycyclin kann auf Ciprofloxacin (2×750 mg) ausgewichen werden, für das mittlerweile ausreichende Erfahrungen in der Therapie von Rickettsiosen bestehen (Evidenzniveau Klasse IIa). Bei Schwangeren und Kindern < 8 Jahren können bei leichten Verlaufsformen auch Makrolide (Clarithromycin, Azithromycin) verabreicht werden (Evidenzniveau Klasse IIa) (24). Allerdings liegen für diese Antibiotika bisher nur begrenzt Erfahrungen vor. Außerhalb von



Abbildung 1
Typische multiple Eschars beim Afrikanischen Zeckenbissfieber (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Löscher, Abt. für Infektions- und Tropenmedizin, Universität München).



Abbildung 2
Eschar und makulopapuläres Exanthem beim Mittelmeer-Fleckfieber (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Löscher, Abt. für Infektions- und Tropenmedizin, Universität München).

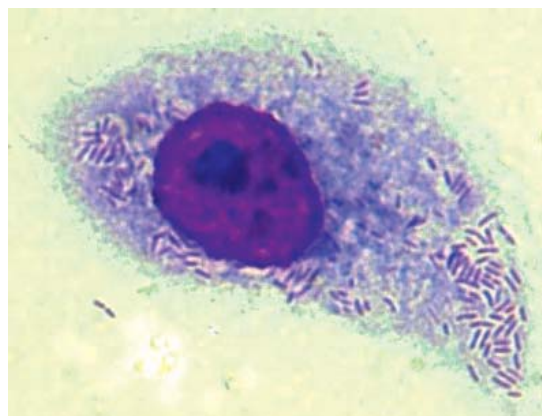


Abbildung 3
Rickettsia africae (Isolat in L929-Zellen) gefärbt nach Romanowski.

Schwangerschaft und Stillzeit ist weiterhin eine Behandlung mit Chloramphenicol möglich, wenn risikoärmere Antibiotika unwirksam oder kontraindiziert sind (Evidenzniveau Klasse IIa). Das früher bei Kindern mit Fleckfiebern verwendete Rifampicin sollte nur angewandt werden, wenn es sich um eine sicher empfindliche Rickettsienspezies handelt. In der Zecken-Fleckfieber-Gruppe sind *R. massiliae* und *R. aeschlimannii* Rifampicin-resistent (25). Dazu wurden mehrere Therapieversager unter anderem in Portugal beschrieben (25).

Prophylaxe

Während des Zweiten Weltkriegs wurde ein Impfstoff gegen den Erreger des epidemischen Fleckfiebers (*R. prowazekii*) entwickelt. Die Herstellung des Impfstoffs wurde aufgrund abnehmender Erkrankungszahl eingestellt. Andere Impfstoffe stehen aktuell nicht zur Verfügung. Die einzige Möglichkeit, Fleckfieber-Erkrankungen zu vermeiden, bleibt die Expositionsprophylaxe, in Deutschland insbesondere der Schutz vor einer Zeckenexposition. Entsprechend sollte auch bei Auslandsaufenthalten auf einen Schutz vor Ektoparasiten geachtet werden. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit einer Chemoprophylaxe mit Doxycyclin. Dieses Verfahren scheint jedoch nur in Ausnahmefällen bei hohem Expositionsrisiko, zum Beispiel im Rahmen humanitärer Einsätze, angemessen.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 9. 7. 2008, revidierte Fassung angenommen: 14. 1. 2009

LITERATUR

- Ricketts H: The transmission of Rocky Mountain spotted fever by the bite of the wood-tick (*Dermacentor occidentalis*). *JAMA* 1906; 47: 358.
- Parola P, Paddock CD, Raoult D: Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 719–56.
- Reháček J, Liebisch A, Urvölgyi J, Kováčová E: Rickettsiae of the spotted fever isolated from *Dermacentor marginatus* ticks in South Germany. *Zentralbl Bakteriol (Orig A)* 1977; 239: 275–81.
- Schmatz HD, Schmatz S, Krauss H, Weber A, Brunner H: Seroepidemiologische Untersuchungen zur Prävalenz von Rickettsien-Antikörpern beim Menschen in der Bundesrepublik Deutschland. *Immun Infekt* 1977; 5: 163–6.
- Jelinek T, Löscher T: Clinical features and epidemiology of tick typhus in travelers. *J Travel Med* 2001; 8: 57–9.
- Marschang A, Nothdurft HD, Kumlien S, von Sonnenburg F: Imported rickettsioses in German travelers. *Infection* 1995; 23: 94–7.
- Simser JA, Palmer AT, Fingerle V, Wilske B, Kurtti TJ, Munderloh UG: *Rickettsia monacensis* sp. nov., a spotted fever group Rickettsia, from ticks (*Ixodes ricinus*) collected in a European city park. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68: 4559–66.
- Richter J, Fournier PE, Petridou J, Häussinger D, Raoult D: Rickettsia felis infection acquired in Europe and documented by polymerase chain reaction. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 207–8.
- Wölfel R, Terzioglu R, Kiessling J et al.: Rickettsia spp. in Ixodes ricinus ticks in Bavaria, Germany. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1078: 509–11.
- Hartelt K, Oehme R, Hernning F, Brockmann SO, Hassler D, Kimmig P: Pathogens and symbionts in ticks: prevalence of Anaplasma phagocytophilum (Ehrlichia sp.), Wolbachia sp., Rickettsia sp. and Babesia sp. in Southern Germany. *Int J Med Microbiol* 2004; 293 suppl 37: 86–92.
- Dobler G, Essbauer S, Wölfel R: Isolation and preliminary characterization of Rickettsia monacensis in South-Eastern Germany. *Clin Infect Microbiol (in press)*.
- Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C: Association of Rickettsia helvetica with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. *Lancet* 1999; 354: 1169–73.
- Vitale G, Mansueto S, Rolain JM, Raoult D: Rickettsia massiliae: first isolation from the blood of a patient. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 174–5.
- Jado I, Oteo JA, Aldamiz M et al.: Rickettsia monacensis and human disease, Spain. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1405–7.
- Balestra GM, Nüesch R: Eine Urlaubsreise-Erinnerung: Rocky Mountain Fleckfieber. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2005; 94: 1869–70.
- Jensenius M, Fournier P-E, Raoult D: Rickettsioses in travellers. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1493–9.
- Zanetti G, Francioli P, Tagan D, Paddock CD, Zaki SR: Imported epidemic typhus. *Lancet* 1998; 352: 1709.
- Niang M, Brouqui P, Raoult D: Epidemic typhus imported from Algeria. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 716–8.
- Vestris G, Rolain JM, Fournier PE et al.: Seven years' experience of isolation of Rickettsia spp. from clinical specimens using the shell vial cell culture assay. *Ann NY Acad Sci* 2003; 990: 371–4.
- La Scola B, Raoult D: Diagnosis of Mediterranean spotted fever by cultivation of Rickettsia conorii from blood and skin samples using the centrifugation-shell vial technique and the detection of R. conorii in circulating endothelial cells: a 6-year follow-up. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2723–7.
- Fournier PE, Raoult D: Suicide PCR on skin biopsy specimens for diagnosis of rickettsioses. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3428–34.
- Wölfel R, Essbauer S, Dobler G: Concepts of modern rickettsial diagnosis. *Int J Med Microbiol* 2008; 298: 368–74.
- Newhouse VF, Shepard CC, Redus MD, Tsianabos T, McDade JE: A comparison of the complement fixation, indirect fluorescent antibody, and microagglutination tests for the serological diagnosis of rickettsial diseases. *Am J Trop Med Hyg* 1979; 28: 387–95.
- Cascio A, Colomba C, Antinori S, Paterson DL, Titone L: Clarithromycin versus azithromycin in the treatment of Mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 154–8.
- Bella F, Espejo E, Uriz S, Serrano JA, Alegre MD, Tort J: Randomized trial of 5-day rifampin versus 1-day doxycycline therapy for Mediterranean spotted fever. *J Infect Dis* 1991; 164: 433–4.

Anschrift für die Verfasser

OFA Dr. med. Gerhard Dobler
 Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
 Neuherbergstraße 11, 80937 München
 E-Mail: gerharddobler@bundeswehr.org

SUMMARY

Typhus and Other Rickettsioses — Emerging Infections in Germany

Background: Rickettsioses are diseases caused by rickettsiae, obligate intracellular bacteria that are transmitted by arthropods to humans. They cause various types of spotted fever and typhus.

Methods: A review of the literature is presented along with the authors' own findings.

Results: Six indigenous species of rickettsiae have been found in Germany to date, five of which have been described as human pathogens in other countries. Rickettsia slovaca causes tick-borne lymphadenitis (TIBOLA). Rickettsia helvetica is a known pathogen of nonspecific fever; its role in endocarditis is still under investigation. Rickettsia felis causes so-called flea-borne spotted fever. Rickettsia monacensis and Rickettsia massiliae were recently shown to cause the classical form of tick-borne spotted fever. The sixth indigenous species in Germany, Rickettsia sp. RpA4, has not yet been associated with any human disease. The most important rickettsioses imported to Germany by travelers are African tick bite fever and Mediterranean spotted fever.

Conclusions: Modern molecular biological techniques have enabled the detection of a number of rickettsial species in Germany. The medical importance of these illnesses in Germany remains to be determined. In travel medicine, imported rickettsioses play a role that should not be underestimated.

Dtsch Arztebl Int 2009; 106(20): 348–54
 DOI: 10.3238/arztebl.2009.0348

Key words: rickettsiosis, molecular biology, parasitosis, tick bite, head lice



The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de