

DOI 10.17590/20180618-124454-0

Francisella-tularensis-Infektionen durch Lebensmittel unwahrscheinlich

Stellungnahme Nr. 021/2018 des BfR vom 18. Juni 2018

Francisella (F.) tularensis ist ein hochpathogenes, umweltresistentes Bakterium und Erreger der Tularämie. Die Erkrankung betrifft Wildtiere wie Feldhasen und Kleinsäuger und wird umgangssprachlich als Hasenpest bezeichnet. Bei Hasen ist die Krankheit mit einer hohen Sterblichkeit verbunden. Menschen können ebenfalls an Tularämie erkranken, wobei die Krankheit durch den in Europa auftretenden Subtyp *holarctica* nach Wochen bis Monaten meist spontan heilt. Die Erkrankungszahlen in Deutschland lagen bei 41 gemeldeten Fällen im Jahr 2016. Die Infektionen sind vornehmlich auf den direkten Kontakt mit infizierten Tieren und auf Zecken- und Insektenstiche zurückzuführen.

Da mitunter auch verunreinigte Lebensmittel Tularämieausbrüche verursachen, hat das BfR die gesundheitlichen Risiken von *F. tularensis* in Lebensmitteln pflanzlichen und tierischen Ursprungs bewertet. Dabei wurde die Widerstandsfähigkeit (Tenazität) des Erregers bei der Verarbeitung von Rohstoffen berücksichtigt.

Das BfR kommt zu dem Ergebnis, dass eine Übertragung von *F. tularensis* über Lebensmittel aufgrund der geringen Erkrankungszahlen in Deutschland nach aktuellem Stand des Wissens unwahrscheinlich ist. Das Risiko, in Deutschland an einer Tularämie zu erkranken, betrifft vor allem jagende Personen, in Wald und Garten Arbeitende oder Personen, die in Endemiegebiete reisen. Die Widerstandsfähigkeit von *F. tularensis* ist dadurch charakterisiert, dass der Erreger empfindlich gegenüber Hitze und Druck ist, jedoch im sauren Milieu und bei tiefen Temperaturen überlebt.

Wie bei anderen Lebensmittelinfektionserregern lässt sich auch für *F. tularensis* das Risiko einer Übertragung über Lebensmittel durch vorbeugende hygienische Maßnahmen minimieren. Im Bereich der Lebensmittelherstellung sind dies: die Vermeidung des Eintrags von Mäusekot und infizierten Kadavern in die Produktionskette sowie die Durchführung von Dekontaminationsverfahren bei der Herstellung. Verbraucherinnen und Verbraucher können sich schützen, indem sie im Umgang mit rohem Fleisch die allgemeinen Regeln der Küchenhygiene einhalten und beispielsweise Fleisch, insbesondere professionell zerlegtes Fleisch von Feldhasen und Wildkaninchen, vor dem Verzehr stets durchgaren.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die gesundheitlichen Risiken von *Francisella (F.) tularensis* in Lebensmitteln bewertet. Dabei wurde auch die Widerstandsfähigkeit (Tenazität) des Erregers bei der Verarbeitung von pflanzlichen und vom Tier stammenden Rohstoffen berücksichtigt. Anlass der Stellungnahme war ein in der Vergangenheit gemeldeter, kleiner Tularämieausbruch nach dem Verzehr verunreinigter Lebensmittel.

		BfR-Risikoprofil: Tularämie-Infektionen durch Lebensmittel (Stellungnahme Nr. 021/2018)			
A Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung 				
B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung durch <i>F. tularensis</i> in Lebensmitteln	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Tularämie [1]	Keine Beeinträchtigung	Leichte Beeinträchtigung [reversibel]	Mittelschwere Beeinträchtigung [reversibel]	Schwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	
D Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei		Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
E Kontrollierbarkeit durch Verbraucher [2]	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 021/2018 des BfR vom 18. Juni 2018).

Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

[1] Zeile C – Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung:
Die Schwere der Beeinträchtigung kann je nach Übertragungsweg variieren.

[2] Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucher
Die Angaben in der Zeile „Kontrollierbarkeit durch Verbraucher“ sollen keine Empfehlung des BfR sein, sondern haben beschreibenden Charakter. Das BfR hat in seiner Stellungnahme Handlungsempfehlungen abgegeben: Fleisch vor dem Verzehr durchgaren.

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BfR)

2 Ergebnis

Insgesamt ist das Risiko, in Deutschland an einer Tularämie zu erkranken, gering. In den Jahren 2015 und 2016 wurden 34 bzw. 41 Fälle nach Infektionsschutzgesetz gemeldet (Inzidenz: 0,04–0,05/100.000 Einwohner) [Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, abgerufen am 16.01.2017]. Am häufigsten erfolgt die Infektion mit *F. tularensis* durch Direktkontakte mit infizierten Tieren bzw. deren Kadavern oder als Folge eines Zeckenstiches. Eine Übertragung von *F. tularensis* über Lebensmittel, beispielsweise durch den Verzehr von nicht ausreichend erhitztem Fleisch oder durch das Trinken von kontaminiertem Wasser, ist in Deutschland unwahrscheinlich.

Der Erreger kann aufgrund seiner Säureresistenz Reifungsprozesse in Lebensmitteln grundsätzlich überleben. Mit *F. tularensis* infizierte Tiere, welche potenziell zur Gewinnung von Lebensmitteln dienen, sind meist klinisch auffällig. Das Risiko einer Humaninfektion ist aufgrund der Durchführung der amtlichen Schlachtier- und Fleischuntersuchung daher gering. Vorsorgende hygienische Maßnahmen, wie zum Beispiel eine Vermeidung des Eintrags von Mäusekot und infizierten Kadavern in die Lebensmittelproduktion sowie das Durcherhitzen von Fleisch, minimieren das Risiko, dass sich Verbraucherinnen und Verbraucher mit *F. tularensis* infizieren.

3 Begründung

Der Erreger der Tularämie ist *F. tularensis*, ein gramnegatives, fakultativ intrazelluläres Bakterium, welches keine Sporen bildet, aber dennoch sehr umweltresistent ist, vor allem bei niedrigen Temperaturen. Es werden insgesamt vier Subspezies unterschieden: *F. tularensis* ssp. *tularensis* (Typ A), ssp. *holarctica* (Typ B), ssp. *mediasiatica* und ssp. *novicida*, wobei die beiden Erstgenannten als Humanpathogene relevant sind. Die Subspezies *tularensis* findet sich ausschließlich in Nordamerika und ist teilweise hochvirulent, während *holarctica* in nahezu der gesamten nördlichen Hemisphäre, einschließlich Europa, vorkommt und weniger virulent ist. Mögliche Reservoirs sind Feldhasen, Kleinsäuger (z. B. Nagetiere) und Arthropoden (Zecken und Stechmücken) [Maurin & Gyuranecz, 2016].

Übertragen werden kann die Infektion durch direkten Kontakt der Haut und Schleimhäute mit infektiösem Tiermaterial oder mit kontaminiertem Wasser, durch den Verzehr von nicht ausreichend erhitztem kontaminiertem (Hasen-) Fleisch oder anderen Lebensmitteln, durch das Trinken von kontaminiertem Wasser, infolge der Inhalation kontaminierter Stäube oder Aerosole oder durch Stich bzw. Biss infizierter blutsaugender Arthropoden.

Das klinische Bild der Tularämie ist abhängig vom Übertragungsweg. Bei oraler Aufnahme des Bakteriums kommt es zur massiven Schwellung submandibulärer und zervikaler Lymphknoten. Begleitend können Stomatitis, Pharyngitis und Tonsillitis auftreten. Bei sehr hohen Infektionsdosen können zusätzlich gastrointestinale Symptome auftreten (Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoen). Die orale Infektionsdosis (ID₅₀) liegt bei Verabreichung der Subspezies *tularensis* in Kapseln (sogenannter SchuS4-Stamm) bei ca. 10⁸ Bakterien [Hornick et al., 1967]. Allerdings kann die oropharyngeale Tularämie auch durch deutlich geringere Infektionsdosen hervorgerufen werden, wenn sich der Kontakt der kontaminierten Flüssigkeit mit der Schleimhaut im Mund-/Rachenraum verlängert oder durch Schleimhautläsionen. Infolge einer hämatogenen Streuung des Erregers werden bei der Subspezies *holarctica* gelegentlich Pneumonien, seltener Meningitis und Sepsis beobachtet. Bei Hautkontakt mit dem Erreger kann es zur ulzeroglandulären Form kommen, bei der Geschwüre der Haut entstehen und die regionalen Lymphknoten stark anschwellen. Die Inkubationszeit ist abhängig von der Infektionsdosis, dem Übertragungsweg und der Virulenz des Erregers und variiert zwischen 1 und 14 Tagen. Die in Europa auftretende Subspezies *holarctica* führt nur selten zu Todesfällen, meist kommt es zur Spontanheilung.

In Regionen der nördlichen Hemisphäre ist *F. tularensis* verantwortlich für verschiedene Krankheitsausbrüche. Kleinere Ausbrüche werden meist ausgelöst durch den Verzehr kontaminierter Lebensmittel, während größere Ausbrüche häufig durch kontaminiertes Wasser verursacht werden [Akalin et al., 2009; Grunow et al., 2012]. Als ursächliche Verunreinigungen in der Lebensmittelherstellung, in Lebensmittellagern bzw. in Trinkwasseranlagen werden meist infizierte Tierkörper angenommen. Insbesondere die Subspezies *holarctica* ist assoziiert mit Infektionen, welche durch Trinkwasser übertragen werden. Protozoen werden als mögliches Umweltreservoir von *F. tularensis* diskutiert, was die Überlebensfähigkeit der Bakterien in Wasser verlängern könnte [Berdal et al., 1996].

Obwohl *F. tularensis* keine Sporen ausbildet, gehört das Bakterium gemäß der Klassifikation der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zu den hochpathogenen mikrobiellen Erregern der Kategorie A und ist neben dem Milzbranderreger *Bacillus anthracis* das umweltstabilste Agens [Sinclair et al., 2008]. Die Bakterien überleben nicht nur in der Umwelt, sondern vermehren sich sogar. *F. tularensis* (LVS, *live vaccine strain*; Typ B) überlebte bei 8 °C in Leitungswasser unter Laborbedingungen mindestens 40 Tage; die Bakterien nahmen anschließend einen VBNC-Status (*viable but non culturable*) ein, so dass 65 % der primären

Bakterienpopulation auch noch nach 140 Tagen vital waren [Forsman et al., 2000]. In Endemiegebieten ist der Erreger in Oberflächenwasser und im Sediment von Seen und Flüssen über mehrere Jahre molekularbiologisch nachweisbar [Broman et al., 2011].

3.1 Epidemiologie der Tularämie in Deutschland

Mit Ausnahme importierter Infektionen sind in Deutschland natürlicherweise nur Infektionen mit der Subspezies *holarctica* zu erwarten [Kohlmann et al., 2014]. Die gemäß Infektionsschutzgesetz meldepflichtige Erkrankung trat in den letzten Jahren in Deutschland mit 20–40 Fällen jährlich vergleichsweise selten auf [RKI-Ratgeber für Ärzte, 2016]. Allerdings muss eine relativ hohe Zahl fehldiagnostizierter oder subklinischer Infektionen angenommen werden, da die Seroprävalenzraten in Deutschland in der Allgemeinbevölkerung bei 0,2–2,3 % und in Risikogruppen sogar weit höher liegen [Kohlmann et al., 2014; Splettstoesser et al., 2009]. Die meisten Fälle werden in den Bundesländern im Westen und Süden Deutschlands gemeldet und seit 2004 konnte ein Anstieg der Fallzahlen verzeichnet werden [Hestvik et al., 2015]. In Deutschland ist der Kontakt von Jägern mit infizierten Hasen ein hohes Risiko für die Infektion; weitere Risikofaktoren sind die Ausübung von Garten- und Waldarbeiten, der Konsum von Oberflächenwasser sowie Reisen in Endemiegebiete. Da direkte Tierkontakte und Zeckenstiche als Ursache der Tularämie in Deutschland die größte Bedeutung besitzen, finden sich klinisch überwiegend ulceroglanduläre und glanduläre Formen der Krankheit [Maurin & Gyuranecz, 2016]. Die oropharyngeale Form steht meist im Zusammenhang mit der Kontamination von Gewässern, was häufig zu größeren Krankheitsausbrüchen führt.

In Europa tritt die Tularämie bei Menschen saisonal gehäuft im Sommer und Frühherbst auf, während sie in Deutschland überwiegend im Winter gemeldet wird [Hestvik et al., 2015].

Es wurden zahlreiche Studien in Deutschland durchgeführt, um die Prävalenz von *F. tularensis* in verschiedenen Wildtierpopulationen zu erfassen [Hestvik et al., 2015]. Der Erregernachweis erfolgte serologisch bzw. molekularbiologisch. Demnach findet sich *F. tularensis* in 2,4 % der Feldhasen, 2,9–15 % der Mäuse und 3,1 % der Wildschweine sowie in 0–1,4 % der Zecken [Hestvik et al., 2015].

3.2 Tenazität von *F. tularensis* in Lebensmitteln

Bei oraler Aufnahme gilt die Säureresistenz von Bakterien als relevant für eine erfolgreiche Magen-Darm-Passage und die gastrointestinale Infektion. Außerdem sind niedrige pH-Werte in der Lebensmittelproduktion für zahlreiche Reifungs- und Inaktivierungsprozesse, die Dekontamination von Lebensmitteln und für deren Konservierung entscheidend. *F. tularensis* überlebt in saurem Milieu. Wildisolate (beider humanpathogener Subspezies) sind gegenüber attenuierten Stämmen säureresistenter [Adcock et al., 2013]. Die Säureresistenz virulenter *F. tularensis*-Stämme steigt infolge eines vorangegangenen Nährstoffmangels (Inkubation in sterilisiertem, natürlichem Seewasser), wie er unter Umweltbedingungen oder in Lebensmitteln für Bakterien vorliegt, um das 150-fache an [Adcock et al., 2013]. Aber auch ohne Vorbehandlung kommt es bei *F. tularensis* (LVS) in leicht säurereduziertem Orangensaft (pH~4,2) zu keiner Keimzahlreduktion [Schlesser & Parisi, 2009].

F. tularensis überlebt in Lebensmitteln bei Temperaturen zwischen 0 und 10 °C wochenlang und bei tieferen Temperaturen sogar länger. Eingefrorenes kontaminiertes Fleisch bleibt beispielsweise monatelang infektiös [RKI-Ratgeber für Ärzte, 2016].

Demgegenüber ist *F. tularensis* (LVS) empfindlich gegenüber moderater Hitze [Day et al., 2008]. Die beispielsweise in der industriellen Herstellung von Fruchtsäften übliche Pasteuri-

sierung zur Inaktivierung der Enzyme Pectinesterase und Polygalacturonase mit 65 °C über 30 Minuten, 77 °C über 1 Minute oder 88 °C über 15 Sekunden [Francis, 2000] ist sehr wahrscheinlich ausreichend, um *F. tularensis* zuverlässig abzutöten. In einer Studie von Day et al. aus 2008 überlebte *F. tularensis* (LVS) weder in Mango-, Orangen- oder Apfelsaft noch in Säuglingsmilch Temperaturen oberhalb von 58 °C (>6-log Inaktivierung). Zwischen 45 und 55 °C blieb die Zahl überlebender Bakterien zunächst über einen kürzeren Zeitraum konstant, ehe es in der Folge zu einem exponentiellen Abfall kam [Day et al., 2008]. Ursächlich hierfür könnten eine unterschiedliche Hitzeresistenz innerhalb der Bakterienpopulation, eine mögliche Adaptation der Erreger an die Hitze, eine Verklumpung der Bakterienzellen oder protektive Effekte abgetöteter Bakterien sein. In Säuglingsmilch scheint *F. tularensis* besser vor Hitzeeinwirkungen geschützt als in Apfelsaft, was wahrscheinlich auf den neutraleren pH-Wert zurückzuführen ist [Day et al., 2008].

Neben der Erhitzung von Lebensmitteln werden alternative Dekontaminationsverfahren, wie beispielsweise die Hochdruckbehandlung, für die Keimzahlreduktion genutzt. Bei einem Druck von 500 Megapascal (MPa) über zwei Minuten wird *F. tularensis* (LVS) in säurereduziertem Orangensaft unabhängig von der Temperatur (10 bzw. 25 °C) inaktiviert (Reduktion der Keimzahlbelastung ≥ 5 -log-Stufen) [Schlesser & Parisi, 2009]. Die Hochdruckpasteurisation (*High Pressure Processing*, HPP) für tiefgefrorene Früchte oder Gemüse erfolgt typischerweise bei 600 MPa über 2–3 Minuten, sodass eine entsprechende Anwendung bei Fruchtsäften pathogene Bakterien abtötet.

F. tularensis überlebt als Kontaminante in Milchpulver zwölf Wochen in Raumluft, trockener Luft und Stickstoff [Day et al., 2009]. Die höchsten Überlebensraten fanden sich bei trockener Lagerung, während Raumluft zum größten Verlust lebensfähiger Bakterien im Lebensmittel führte, was auf die Zellmembran- und DNA-Schäden durch Einwirkung von Sauerstoffradikalen zurückgeführt werden kann.

4 Handlungsrahmen/ Maßnahmen

Als zusätzliche Option für eine effektive Risikominimierung stehen vorbeugende hygienische Maßnahmen. Im Bereich der Lebensmittelherstellung betrifft dies die obligatorische Vermeidung des Eintrags von Mäusekot und infizierten Kadavern in die Produktionskette sowie die Durchführung von Dekontaminationsverfahren wie Erhitzen und Hochdruckbehandlung. Verbraucherinnen und Verbraucher können sich schützen, indem sie im Umgang mit rohem Fleisch die allgemeinen Regeln der Küchenhygiene einhalten und beispielsweise Fleisch, insbesondere professionell zerlegtes Fleisch von Feldhasen und Wildkaninchen, vor dem Verzehr stets durchgaren.

Referenzen

1. Adcock NJ, Morris BJ, Rice EW. Acid resistance in *Francisella tularensis*. *Microbiologyopen*. 2014; 3(1): 133–8.
2. Akalin H, Helvacı S, Gedikoğlu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(5): 547–51.
3. Broman T, Thelaus J, Andersson AC, Backman S, Wikstrom P, Larsson E, Granberg M, Karlsson L, Back E, Eliasson H, Mattsson R, Sjostedt A, Forsman M. Molecular Detection of persistent *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* in natural waters. *Int J Microbiol*. 2011; pii: 851946. doi: 10.

4. Day JB, Nguyen H, Sharma SK, Al-Khaldi SF, Hao YY. Effect of dehydrated storage on the survival of *Francisella tularensis* in infant formula. *Food Microbiol.* 2009; 26(8): 932–5.
5. Day JB, Trujillo S, Hao YY, Whiting RC. Thermal resistance of *Francisella tularensis* in infant formula and fruit juices. *J Food Prot.* 2008; 71(11): 2208–12.
6. Forsman M, Henningson EW, Larsson E, Johansson T, Sandstrom G. *Francisella tularensis* does not manifest virulence in viable but non-culturable state. *FEMS Microbiol Ecol.* 2000; 31(3): 217–224.
7. Francis, F. J. 2000. Thermal processing of food. In F. J. Francis (ed.), *Food science and technology*, 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc., New York.
8. Grunow R, Kalaveshi A, Kuhn A, Mulliqi-Osmani G, Ramadan N. Surveillance of tularaemia in Kosovo, 2001 to 2010. *Euro Surveill.* 2012; 17(28).
9. Hestvik G, Warns-Petit E, Smith LA, Fox NJ, Uhlhorn H, Artois M, Hannant D, Hutchings MR, Mattsson R, Yon L, Gavier-Widen D. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiol Infect.* 2015; 143(10): 2137–60.
10. Hornick RB, Dawkins AT, Eigelsbach HT, Tulis JJ. Oral tularemia vaccine in man. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda).* 1966; 6: 11–4.
11. Kaysser P, Seibold E, Matz-Rensing K, Pfeffer M, Essbauer S, Splettstoesser WD. Re-emergence of tularemia in Germany: presence of *Francisella tularensis* in different rodent species in endemic areas. *BMC Infect Dis.* 2008; 8: 157.
12. Kohlmann R, Geis G, Gatermann SG. [Tularemia in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014; 139(27): 1417–22.
13. Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(1): 113–24.
14. RKI-Ratgeber für Ärzte: Tularämie. *Epidemiologisches Bulletin* 29. März 2016, Nr. 12.
15. Schlessler JE, Parisi B. Inactivation of *Yersinia pseudotuberculosis* 197 and *Francisella tularensis* LVS in beverages by high pressure processing. *J Food Prot.* 2009; 72(1): 165–8.
16. Sinclair R, Boone SA, Greenberg D, Keim P, Gerba CP. Persistence of category A select agents in the environment. *Appl Environ Microbiol.* 2008; 74(3): 555–63.
17. Splettstoesser WD, Piechotowski I, Buckendahl A, Frangoulidis D, Kaysser P, Kratzer W, Kimmig P, Seibold E, Brockmann SO. Tularemia in Germany: the tip of the iceberg? *Epidemiol Infect.* 2009; 137(5): 736–43.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema Lebensmittelhygiene

[A-Z-Index Lebensmittelhygiene](#)

[Merkblatt „Verbrauchertipps: Schutz vor Lebensmittelinfektionen im Privathaushalt“](#)

Presseinformation vom 26.07.2016 – Milzbrand, Hasenpest und Brucellose: Wie kann der Schutz der Bevölkerung vor hochpathogenen Erregern in Lebensmitteln verbessert werden?: www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2016/28/milzbrand_hasenpest_und_brucellose_wie_kann_der_schutz_der_bevoelkerung_vor_hochpathogenen_erregern_in_lebensmitteln_verbessert_werden_-198084.html



„Stellungnahmen-App“ des BfR

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.