

Tularemie v kazuistikách

MUDr. Viktor Klementa, prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Ester Kurašová

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Tularemie je vzácné, ale potenciálně smrtelné infekční onemocnění, které se může vyskytnout u volně žijících i domácích zvířat, převážně hlodavců, a je přenosné i na člověka. Toto onemocnění by mělo být zvažováno v diferenciální diagnostice akutního horečnatého onemocnění, zejména pokud jsou přítomny rizikové faktory, jako je kontakt s volně žijícími savci nebo expozice krev sajícím členovcům. V textu níže je popsán klinický obraz, diagnostika a léčba tularemie. Následují tři kazuistiky, se kterými jsme se setkali během klinické praxe na všeobecném interním oddělení.

Klíčová slova: tularemie, infekce, zoonóza, antibiotika.

Tularemia: A series of three case reports

Tularemia is a rare but potentially fatal infectious disease that can occur in wild and domestic animals, mainly rodents, and is also transmissible to humans. This disease should be considered in the differential diagnosis of acute febrile illness, especially when risk factors such as contact with wild mammals or exposure to blood-sucking arthropods are present. The clinical picture, diagnosis, and treatment of tularemia are described in the text below. Following are three case reports encountered during clinical practice in a general internal medicine department.

Key words: tularemia, infection, zoonosis, antibiotics.

Úvod

Tularemie, neboli zaječí nemoc, je závažná zoonotická infekce způsobená aerobní a rychle se množící gramnegativní bakterií *Francisella tularensis*. K nákaze u člověka dochází po kontaktu s infikovanými zvířaty nebo bezobratlými přenašeči. Název je odvozen od kalifornského města ve stejnojmenném okrese Tulare. Mezi další synonyma patří Francisova nemoc, horečka jeleních much, králíčí horečka, nemoc lovců nutrií, nemoc divokých zajíců (yato-byo) a nemoc Ohara (1). Klinické projevy infekce způsobené bakteriemi rodu *Francisella* se mohou pohybovat od asymptomatického onemocnění až po septický šok a smrt, částečně v závislosti na virulenci infikujícího kmene, místu vstupu do organismu a stavu imunitního systému (1).

Klinický obraz

V úvodní fázi infekce dochází k rozvoji nespecifických systémových příznaků, včetně horečky, zimnice, nechutenství a celkové slabosti, které se objevují nejčastěji za tři až pět dní (rozmezí 1 až 21 dní) po expozici. Horečka často po několika dnech ustupuje, nicméně poté se rychle vrací. Mezi další nespecifické příznaky řadíme bolest hlavy, únavu, bolesti na hrudi nebo ve svalech, bolesti břicha, zvracení nebo průjem. U některých pacientů mohou tyto systémové příznaky do doby prvního vyšetření odeznít. Dále se velmi často setkáváme s místně zvětšenými lymfatickými uzlinami.

Výše popsané projevy bývají u tularemie spojené s jednou ze šesti hlavních klinických forem, které rozlišujeme podle místa vstupu infekce do organismu (2):

- ulceroglandulární

- glandulární
- okuloglandulární
- faryngeální (orofaryngeální)
- plicní
- tyfoidní

Další projevy

Sekundární kožní změny jsou časté u všech forem tularemie, nacházíme je až u poloviny případů, často jsou však přehlíženy nebo chybně diagnostikovány. Patří mezi ně nejčastěji vyrážka, která může být makulopapulární, vezikulopapulární, urtikariální, případně charakteru erythema multiforme či erythema nodosum. U tularemie byl také hlášen výskyt Sweetova syndromu, což je akutní kožní onemocnění doprovázené horečkami. Jeho typickými projevy jsou bolestivé erytemové noduly či papuly, a horečka s neutrofilii (3, 4). Běžně dostupné laboratorní testy u to-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Viktor Klementa, viktor.klementa@fnol.cz
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Med. praxi. 2022;19(3):211-214
Článek přijat redakcí: 27. 3. 2022
Článek přijat k publikaci: 5. 5. 2022

hoto infekčního onemocnění nejsou zcela specifické. Počet leukocytů může být nízký, normální nebo zvýšený. Mezi další nálezy můžeme zahrnout trombopenii, hyponatremii, abnormální jaterní testy, známky rabdomyolýzy nebo myoglobinurii s pyurií.

Diagnostika

Na tularemii je nutno myslet, pokud máme pacienta s klinickými příznaky, a navíc odpovídajícími epidemiologickými rizikovými faktory, které by mohly odpovídat tomuto onemocnění. Jednoznačnou diagnózu lze stanovit na podkladě sérologického vyšetření, které však vzhledem k pomalé tvorbě protilátek bývá pozitivní se značným zpožděním.

Mezi specifické klinické příznaky u tohoto onemocnění patří regionální lymfadenopatie, zejména pokud je spojena s místem inokulace, konjunktivitida doprovázená lokální lymfadenopatií, závažná faryngitida nereagující na peniciliny ani na perorální formy cefalosporinů, přetrvávající systémové horečnaté onemocnění bez jednoznačné etiologie, komunitní pneumonie, která nereaguje na standardní antibiotickou léčbu a není diagnostikována po rutinním testování. Pravděpodobnost onemocnění tularemii je o to větší, pokud je současně s těmito klinickými příznaky pozitivní také anamnéza expozice krev sajícím členovcům (včetně přísátí klíštěte) nebo jakýkoliv kontakt se zvířaty (zejména divokými). Zvýšenému riziku expozice jsou vystaveni hlavně myslivci, zemědělci, veterináři, lidé pracující v přírodě nebo v lese včetně sekáčů trávy, zpracovatelé masa nebo laboratorní pracovníci. Pravděpodobnost nákazy tularemii je rovněž dána místem pobytu pacienta, jeho aktivitami a cestovní anamnézou. Tularemie byla hlášena celosvětově, ale méně často se vyskytuje v Africe, Jižní Americe, Austrálii a Anglii (5).

Mikrobiologická diagnostika

Pokud v diferenciální diagnostice zvažujeme onemocnění tularemii, je třeba provést sérologické vyšetření ideálně co nejdříve, a poté znovu s odstupem nejméně dvou až čtyř týdnů, protože trvá nejméně dva týdny, než jsou protilátky proti *Francisella tularensis* detekovatelné. K adekvátnímu diagnostickému vzestupu titru rekonvalescentních protilátek

dochází totiž relativně pomalu. Diagnóza je potvrzena při čtyřnásobné nebo větší změně titru od počáteční sérologie do sérologie v rekonvalescenci. Za pozitivní se považují titry aglutinace 1 : 160 nebo vyšší, nebo titry mikroaglutinace 1 : 128 nebo vyšší (6). Protilátky třídy IgM i IgG se objevují společně v návaznosti na infekci a oba titry mohou zůstat zvýšené i několik let po infekci. Jeden pozitivní titr tedy podporuje diagnózu, ale může být také důsledkem staré infekce (7). Sérologická vyšetření by měla být prováděna pouze u pacientů, u kterých je diagnóza tularemie reálně možná, neměla by být používána jako screeningový test u pacientů s horečkou. Příslušné vzorky od pacienta (např. exsudát z vředu, krev, vzorky z fluktuujících nebo nekrotických lymfatických uzlin, sputum a biopsie tkání) by měly být rovněž zaslány na kultivaci se specifickými pokyny pro laboratoř, že existuje podezření na tularemii.

Další možností diagnostiky je kultivace, která je však jen zřídka kdy pozitivní. Pokud k tomu dojde, máme také jednoznačně potvrzenou diagnózu. Navíc lze dále identifikovat poddruh a testovat citlivost na antibiotika. Kultivace je však značně obtížná, protože většina rutinních pevných médií neobsahuje cystein, který mnoho kmenů *Francisella* vyžaduje pro svůj růst. Pro rychlou diagnostiku tularemie by bylo možné využít nových molekulárních metod detekce a dalších testů (např. PCR). Jejich výhoda spočívá především v rychlosti detekce, nicméně tyto testy nejsou běžně dostupné pro rutinní použití.

Léčba

Všem pacientům s podezřením na tularemii nebo s potvrzenou tularemii by měla být podána antibiotická terapie co možná nejdříve. Včasná adekvátní léčba je spojena s menší morbiditou. Od zavedení účinných antibiotik (zejména streptomycinu) se historická úmrtnost na tularemii snížila až o 60 %, u těžce nemocných pacientů s pneumonií na méně než 5 % (7, 8, 9). Mezi antibiotika s prokázanou klinickou účinností řadíme aminoglykosidy, tetracykliny, fluorochinolony a chloramfenikol s tím, že rezistence na tato antibiotika nebyla zaznamenána. U beta-laktamů se setkáváme s klinickým selháváním navzdory příznivé citlivosti in vitro (10, 11). U pacientů s těžkou

a protražovanou infekcí se zdá jako nejlepší volba přímo podání gentamicinu.

Terapie mírné nebo středně těžké infekce

Pro dospělé pacienty, kteří mohou být spolehlivě léčeni ambulantně, a pro hospitalizované pacienty bez závažného onemocnění je nejvhodnější počáteční perorální léčba. Antibiotikem první volby u dospělých pacientů s mírnou nebo středně těžkou infekcí je proto perorální fluorochinolon (např. ciprofloxacin). Vzhledem k jeho účinnosti s nižší pravděpodobností relapsu dáváme tomuto antibiotiku přednost před tetracyklinem, který je však druhou alternativou (12, 13). Většina publikovaných údajů o použití tetracyklinů u tularemie hodnotila tetracyklin, v současné době se však častěji používá doxycyklin, protože se podává pouze dvakrát denně a jeho účinnost je obdobná. Perorální antibiotikum může být také vhodné k dokončení léčby u pacientů, kteří dobře reagovali na počáteční parenterální léčbu. Dávkování antibiotik je uvedeno v tabulce 1.

Terapie těžké infekce

U pacientů s těžkou formou tularemie se doporučuje podávat přímo gentamicin (intramuskulárně nebo intravenózně) nebo streptomycin (intramuskulárně). Léky volby pro tyto pacienty jsou aminoglykosidy, protože s nimi existuje nejvíce úspěšných klinických zkušeností. Těžká infekce zahrnuje dlouhodobé nebo rozsáhlé systémové příznaky před zahájením léčby, sepsi s renálním selháním nebo bez něj u jakékoli formy tularemie, tyfovou tularemii a symptomatickou pneumonickou tularemii. Aminoglykosid používáme také v případě, že je empirická léčba tularemie indikována u pacientů s nejistou diagnózou, kteří vyžadují hospitalizaci. Pacienti se vzácnými komplikacemi, jako je meningitida nebo endokarditida, jsou zpočátku léčeni kombinovanou terapií, ideálně po konzultaci s odborníkem na infekční nemoci. Délka léčby aminoglykosidy je obvykle 7 až 10 dní, měla by však být přizpůsobena klinickým příznakům a symptomům, včetně ústupu horečky, a měla by být prodloužena (např. na 14 dní) u zvláště závažných případů nebo u pacientů, jejichž odpověď na léčbu je opožděná (5). Někdy

Tab. 1. Antibiotická léčba tularemie

Antibiotikum	Dávkování u dospělých	Dávkování u dětí
Mírná nebo středně závažná forma tularemie		
Doxycyklin	100 mg perorálně dvakrát denně po dobu 14 až 21 dní	Doxycyklin se k léčbě tularemie u dětí nedoporučuje
Ciprofloxacin	500 až 750 mg perorálně dvakrát denně po dobu 10 až 14 dnů	20 až 40 mg/kg denně perorálně ve dvou dávkách po dobu 10 až 14 dnů (maximální denní dávka 1,5 g)
Závažná forma tularemie		
Gentamicin	5 mg/kg denně intramuskulárně nebo intravenózně v jedné, výjimečně rozděleně ve dvou dávkách denně po dobu 7 až 10 dnů	5 mg/kg denně intramuskulárně nebo intravenózně, rozděleně každých 8 nebo 12 hodin po dobu 7 až 10 dnů
Streptomycin	10 mg/kg intramuskulárně každých 12 hodin po dobu 7 až 10 dnů (maximální denní dávka 2 g)	30 až 40 mg/kg denně intramuskulárně, v rozdělených dávkách každých 12 hodin po dobu 7 až 10 dnů (maximální denní dávka 2 g)

Doporučené dávkování antibiotik, upraveno dle uptodate.com

bývá v terapii závažné formy tularemie doporučováno využití kombinace aminoglykosidu a fluorochinolonu, nicméně se neprokázalo, že by tato léčba byla lepší než léčba samotným aminoglykosidem (13). I při adekvátní antibiotické terapii se mohou zvětšené lymfatické uzliny dále komplikovat fluktuací až tvorbou abscesu, proto je v takových případech opodstatněná jejich incize a drenáž. Operační řešení je nutné zvážit také při nálezů empyému při pneumonické tularemii.

Někdy může dojít i k relapsu onemocnění, který bývá častější, pokud v léčbě používáme tetracykliny a terapie těmito antibiotiky je kratší než 14 dní. Pokud byl původně použit doxycyklin, lze jej použít znovu, ale již po delší dobu (např. 21 dní). Je také možné pacienta léčit aminoglykosidem nebo fluorochinolonom.

Kazuistika č. 1

V první kazuistice popisujeme případ 61letého muže, u kterého se rozvinuly nespecifické příznaky infekčního onemocnění – intermitentní horečky, zimnice s třesavkou, bolesti kloubů, svalů, celková slabost a únava. Dále si stěžoval na zvětšenou a bolestivou mízní uzlinu v levé axile, která byla velikosti 3 × 2 cm a drobnou ulceraci (2 × 3 mm) na thenaru levé ruky, která byla povleklá hnědou krustou. Z pečlivého odběru anamnézy jsme zjistili, že pacient pracuje jako lesník, navíc před asi 10 dny stahoval přejetého zajíce. Ostatní anamnestická data a další fyzikální vyšetření byla bez zásadních patologií. Dle laboratorních výsledků nalezena jen mírná elevace C-reaktivního proteinu (CRP – 32,7 mg/l), ostatní nálezy byly bez zásadních patologií.

Po provedení ultrazvukového vyšetření (UZ) zvětšené uzliny v levé axile bylo přistoupeno k její punkci s následným cytologickým vyšetřením – popsána reaktivní hyperplázie tkáně. V diferenciální diagnostice bylo myšleno mimo jiné na borreliózu, infekční mononukleózu, toxoplazmózu, všechna sérologická vyšetření včetně tularemie však byla negativní. Vzhledem k anamnéze ukazující na možnost tularemie byl pacient již vstupně léčen kombinací co-amoxiklavu s gentamicinem. Při této terapii došlo k ústupu klinických příznaků a zřejmé regresi zvětšení uzliny (1,5 × 1 cm), která se stává nebolestivou, normalizuje se také CRP. Pacient byl předán do ambulantní péče, za další dva týdny byla odebrána kontrolní sérologie na tularemii, výsledek s již výrazně zvýšeným titrem protilátek, kdy hodnota aglutinace byla 1 : 320. Pacient však nadále bez obtíží, celkový klinický stav následně uzavřen jako ulceroglandulární forma tularemie.

Kazuistika č. 2

Druhá kazuistika se týká 59leté ženy přicházející na interní ambulanci pro několik dní trvající horečky se zimnicí, celkovou slabostí a schváceností. Navíc si všimla bolestivé a zvětšené uzliny v levém třísele a malého zarudnutí na vnitřní straně levého stehna. Negovala zvětšení jiných mízních uzlin, byla bez kožní afekce v okolí anu či genitálu, přisátí klíštěte si nebyla vědoma. Anamnesticky byla bez jiných obtíží, při fyzikálním vyšetření byla nalezena zvětšená uzlina v levém třísele (3 × 1,5 cm), která byla palpačně bolestivá. Bylo uzavřeno jako febrilní stav s lymfadenitidou, byl odebrán biologický materiál

na kulturační vyšetření, byla zahájena léčba co-amoxiklavem. Při kontrolním ambulantním vyšetření s odstupem jednoho týdne byl klinický stav stacionární, bez tendence ke zlepšení, přetrvával jeden kožní infiltrát s drobnou exkoriací na vnitřní straně levého stehna. Při ultrazvukovém vyšetření levého třísla byly nalezeny 4 reaktivní mízní uzliny velikosti až 2,5 cm. Byla odebrána řada vzorků na mikrobiologické vyšetření, všechny výsledky včetně sérologie na infekci bakterií *Francisella tularensis*. Nadále byl stav hodnocen jako lymfadenitida levého třísla, vzhledem k tomu, že empirická antibiotická terapie byla bez zásadního efektu, byla doporučena změna antibiotik na azitromycin v kombinaci s ciprofloxacinem. Při další ambulantní kontrole s odstupem jednoho týdne přetrvávala bolestivost uzlin v levém třísele, nicméně pacientka se již cítila lépe, byla afebrilní, slabost a únava již také postupně ustoupily. Dle ultrazvukového vyšetření levého třísla přetrvával nález výrazné lymfadenitidy, největší ložisko 33 × 14 mm, provedena aspirace tenkou jehlou (FNAB – fine needle aspiration biopsy) – odsáto 6 ml husté, bělavé tekutiny charakteru hnisu. Mikrobiologické vyšetření punktu bylo kompletně negativní, dle cytologie známky akutního hnisavého zánětu. Nadále jsme pokračovali v terapii ciprofloxacinem. Za dalších osm dní se pacientka dostavila na ambulantní kontrolu, celkový klinický stav se nadále zlepšoval, subjektivní obtíže odezněly. Opět byla provedena FNAB, odsáto 4 ml hnisavého obsahu, současně byla ukončena antibiotická terapie ciprofloxacinem, který jsme podávali celkem 14 dní. Při následující kontrole jsme provedli kontrolní UZ vyšetření, při kterém popsáno výrazné zmenšení tříselných lymfatických uzlin, již bez detekce tekutiny, která by byla vhodná k odsátí. Vzhledem k anamnéze a celkovému průběhu s dobrou reakcí na antibiotickou terapii byly odebrány kontrolní vzorky na mikrobiologické vyšetření. Nyní již nalezena výrazná pozitivita titru protilátek proti *Francisella tularensis* (titr aglutinace 1 : 160). Klinický stav uzavřen jako ulceroglandulární forma tularemie s odeznělou hnisavou lymfadenitidou v levém třísele, s opakovanými punkcemi s evakuací hnisu.

Kazuistika č. 3

V této kazuistice popisujeme případ 43leté ženy, která přichází na naši interní kliniku k došetření krčního uzlinového syndromu, u kterého se několik týdnů nedařilo stanovit správnou diagnózu a nastavit adekvátní léčbu. Zpočátku se objevily nespecifické příznaky jako horečky do 39 °C, zimnice, silné bolesti v krku, jednostranný otok levé tonzily, která měla bělavý povlak. Klinický stav byl praktickým lékařem uzavřen jako angína, nasazen co-amoxiklav, týdenní léčba však byla bez efektu. Následně provedena kontrola na ORL, stav hodnocen jako pseudomembranózní tonzilitida, změna terapie na cefuroxim-axetil. Stěr z krku neprokázal patologické agens, přetrvávala zvýšená hodnota CRP (kolem 80 mg/l), při další kontrole ve spádové ambulanci nasazen isoprinosin, jehož indikace pro nás nebyla zcela zřejmá. Pracovní diagnóza byla změněna na možnou infekční mononukleózu, nicméně sérologie na toto onemocnění vyšla také negativně. V dalším týdnu došlo k postupnému zhoršování obtíží, k výsevu celotělové makulózní vyrážky – ve spádové interní ambulanci hodnoceno jako Sweetův syndrom, přidalo se výrazné zvětšení uzlin na krku, nejvíce submandibulárně vlevo, silná únava, nevolnost, bolesti svalů a kloubů, v laboratorním nálezu byl zaznamenán další nárůst hladiny CRP a leukocytózy, proto rozhodnuto o nasazení klaritromycinu. V tento okamžik byla pacientka odeslána na naši interní kliniku k celkovému došetření. V rámci

diferenciální diagnostiky byly provedeny odběry na imunologická vyšetření, pomýšeno bylo také na možnost onkologické diagnózy, v neposlední řadě jsme odebrali vzorky na mikrobiologické vyšetření, vzhledem k anamnéze a klinickým obtížím pomýšeno mimo jiné i na tularemii. Doplněn UZ a následně CT (výpočetní tomografie) krku, kde radiologové popsali lymfadenopatii krku vlevo s nálezem paketu uzlin submandibulárně velikosti 21 × 16 × 30 mm, některé uzliny byly se známkami částečné kolikvace. Po domluvě s ORL konziliářem byla provedena biopsie levé tonzily a exstirpace uzliny vlevo na krku. Dle histopatologického vyšetření šlo o granulomatózní zánět, bez známek případných nádorových struktur. Dle vstupně odebraných vzorků na mikrobiologické vyšetření byl prokázán vysoký titr protilátek (hodnota aglutinace 1 : 320) proti *Francisella tularensis*. Tento sérologický nález společně s histopatologickým vyšetřením a současně s anamnestickými obtížemi byl plně kompatibilní s diagnózou tularemie. Proto pacientka zaléčena dvojkombinací gentamicinu a doxycyklinu. Klinický stav se postupně výrazně zlepšil, příznaky onemocnění odeznívaly, s odstupem několika týdnů došlo k dalšímu zmenšování krčních lymfatických uzlin. Klinický stav byl uzavřen jako orofaryngeální forma tularemie.

Závěr

Tularemie je závažná zoonotická infekce, která se projevuje často nespecificky,

nejčastěji jako celková slabost s horečkou, zimnicí, mohou se přidávat bolesti hlavy a malátnost. Tyto příznaky jsou spojené s jednou ze šesti hlavních forem tularemie s tím, že nejčastěji se můžeme setkat s formou ulceroglandulární. Podezření na toto onemocnění by mělo být větší při pozitivní anamnéze epidemiologických rizikových faktorů včetně expozice divokým zvířatům nebo kousnutí hmyzem. Musíme také myslet na to, že laboratorní potvrzení bývá opožděné, vzhledem k tomu, že pozitivního titru protilátek je u pacienta v séru dosaženo nejdříve po více než dvou týdnech. Proto se počáteční diagnóza často stanoví presumptivně. Základem terapie tularemie je antimikrobiální léčba, u pacientů s prokázanou tularemíi nebo s podezřením na ni by měla být zahájena okamžitě. Doplnková léčba závažných stavů zahrnuje případnou incizi nebo drenáž abscedujících lymfatických uzlin. Velmi důležitým opatřením k minimalizaci rizika infekce je prevence, která zahrnuje preventivní strategii chování, s minimalizací rizika expozice (např. vyhýbání se nemocným nebo mrtvým zvířatům, používání ochranných pomůcek při stahování zvěře z kůže, prevence kousnutí klíštětem nebo hmyzem). Pro klinickou praxi je potřeba v neposlední řadě zmínit, že správná a důkladná anamnéza je polovinou diagnózy.

Podpořeno grantem IGA_LF_2022_03
a MZ ČR RVO FNOL-0098892

LITERATURA

1. Auwaerter PG, Penn RL. *Francisella tularensis* (Tularemia). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed, Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds), Elsevier, Philadelphia; 2015. p. 2759.
2. Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, et al. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine* (Baltimore). 1985;64:251.
3. Eliasson H, Bäck E. Tularaemia in an emergent area in Sweden: an analysis of 234 cases in five years. *Scand J Infect, Dis*. 2007;39:880.
4. Polat M, Karapinar T, Sirmatel F. Dermatological aspects of tularaemia: a study of 168 cases. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43:770.
5. Penn RL. Tularemia: Clinical manifestations, diagnosis, tre-

- atment, and prevention 2020; DOI: <https://www.uptodate.com/contents/tularemia-clinical-manifestations-diagnosis-treatment-and-prevention?csi=19373312-8693-4d4c-b928-436ac157da72&source=contentShare>.
6. Peterson JM, Schrieffer ME. *Francisella*. In: Manual of Clinical Microbiology, 11th ed, Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, et al (Eds), American Society for Microbiology Press, Washington, DC; 2015. p. 851
7. Tärnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:378.
8. Thomas LD, Schaffner W. Tularemia pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24:43.
9. Scofield RH, Lopez EJ, McNabb SJ. Tularemia pneumonia in Oklahoma, 1982-1987. *J Okla State Med Assoc*. 1992;85:165.

10. Sutera V, Hoarau G, Renesto P, et al. In vitro and in vivo evaluation of fluoroquinolone resistance associated with DNA gyrase mutations in *Francisella tularensis*, including in tularaemia patients with treatment failure. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50:377.
11. Cross JT, Jacobs RF. Tularemia: treatment failures with outpatient use of ceftriaxone. *Clin Infect, Dis*. 1993;17:976.
12. Meric M, Willke A, Finke EJ, et al. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS*. 2008;116:66.
13. Eliasson H, Broman T, Forsman M, Bäck E. Tularemia: current epidemiology and disease management. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:289.