

Hinweise zur Therapie der Tularämie

Stand: Februar 2016

Nächste Überprüfung: 2019

Unter Mitwirkung von:

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)

Konsiliarlabor für Tularämie

Kontakt:

STAKOB Geschäftsstelle am Robert Koch-Institut

E-Mail: stakob@rki.de

Website: www.stakob.rki.de



Hinweise zur Therapie der Tularämie

Allgemeine Hinweise

Tularämie ist eine relativ seltene, fast ausschließlich auf der nördlichen Hemisphäre vorkommende Zoonose, verursacht durch das gramnegative aerobe Stäbchen *Francisella tularensis*. Der Erreger weist ein sehr breites Wirtsspektrum auf. In Deutschland wird Tularämie meist durch den Kontakt mit infizierten Hasen oder Kaninchen übertragen. Eine Infektion kann auch über Vektoren wie Bremsen, Mücken und Zecken, oder über kontaminiertes Wasser, Lebensmittel oder Stäube erfolgen. Die Schwere des Krankheitsverlaufs und die Art der Manifestation sind unter anderem abhängig von der Subspezies, dem Infektionsweg sowie vom Zeitpunkt des Therapiebeginns. Unbehandelt kann die Krankheit bis zu 60% Letalität aufweisen. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung ist nicht bekannt.

Ausführliche Informationen finden sich im RKI-Ratgeber zu Tularämie ([www.rki.de->-Infektionsschutz->-RKI-Ratgeber für Ärzte](http://www.rki.de->-Infektionsschutz->-RKI-Ratgeber-für-Ärzte)).

Allgemeine Hinweise zur Therapie

Um einen schweren Krankheitsverlauf und Komplikationen zu vermeiden ist eine frühzeitige Therapie essentiell. Die Therapie richtet sich grundsätzlich nach dem klinischen Bild. Generell ist die Resistenzentwicklung bzw. die Wirksamkeit der Antibiotika nicht von der Subspezies abhängig. Wirksam gegen *F. tularensis* sind Aminoglykoside, Fluorchinolone, Tetracycline, Chloramphenicol und Rifampicin. Penicilline und andere Beta-Lactam-Antibiotika sind wirkungslos. Vor Ausschluss von Resistenzen sollte die Behandlung nicht mit Makrolidantibiotika erfolgen, da Makrolid-resistente Stämme der Subspezies *holarctica* besonders in Nord- aber auch in Mitteleuropa einschließlich Deutschland und der Schweiz nachgewiesen wurden.

Prospektive und randomisierte Studien zur Behandlung der Tularämie liegen bei der eher sporadisch auftretenden Erkrankung nicht vor. Die zugrundeliegenden Studien haben deutliche methodische Defizite. Britische¹ und WHO-Leitlinien² bezeichnen aufgrund älterer Studien Aminoglykosid-Antibiotika (v. a. Streptomycin und Gentamicin) für Erwachsene und Kinder als Mittel der Wahl.

Detaillierte Hinweise zur Therapie

Wegen der niedrigsten MHK-Werte, exzellenten Bioverfügbarkeit und bakteriziden Wirksamkeit bei geringer Nebenwirkungsrate stellen Fluorchinolone, insbesondere Ciprofloxacin, die Erstlinienmedikamente für die Behandlung der Tularämie dar. Bei einer leichten Form kann Ciprofloxacin als Monotherapie, auch oral, eingesetzt werden. Dies empfehlen auch die zuletzt im Jahr 2008 revidierten finnischen Leitlinien.

¹ <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/TularemiaDR/Guidance/> (Zugriff 20.11.2015).

² http://www.who.int/csr/resources/publications/deliberate/WHO_CDS_EPR_2007_7/en/ (Zugriff 20.11.2015).

Bei der Behandlung der schweren Tularämie bestehen die längsten Erfahrungen mit Aminoglykosiden, welche eine sehr gute Heilungsrate vorweisen. Im Tierexperiment war Streptomycin effektiver als Gentamicin (Mason et al., 1980), wird jedoch wegen der hohen Nebenwirkungsrate (v. a. Ototoxizität) in Deutschland nicht mehr eingesetzt. Gentamicin hat eine schlechte Gewebe- und Liquorpenetration. Bei schweren Verläufen sollte die Therapie daher mit Gentamicin in Kombination mit Ciprofloxacin erfolgen. Es sollte immer eine schnelle Resistenzprüfung erfolgen und ggf. die Therapie entsprechend angepasst werden.

Tetracycline und Chloramphenicol haben wegen ihrer bakteriostatischen Wirkung eine erhöhte Rückfallrate (Enderlin et al., 1994) und stellen somit nur Mittel der zweiten Wahl dar. Um einen Rückfall zu verhindern sollten sie für mindestens 14 Tage eingenommen werden. Doxycyclin ist unter den Tetracyclinen das bevorzugte Medikament. Chloramphenicol hat seltene aber schwerwiegende Nebenwirkungen, hat aber den Vorteil einer guten Liquorpenetration und kann als Therapie der Meningitis von Nutzen sein.

Der Einsatz von Rifampicin als Monotherapie ist auf Grund einer potentiellen Resistenzentwicklung nicht empfohlen. Die Substanz bietet sich aber als Kombinationspartner mit Ciprofloxacin bei sehr schweren Verläufen auf Grund ihrer hohen in vitro Wirksamkeit an.

Die Behandlung in der Schwangerschaft ist problematisch, da die empfohlenen Substanzen potentiell embryotoxisch (FDA Gruppe C) sind und deren Einsatz in der Schwangerschaft nicht zugelassen ist bzw. nur bei strenger Indikationsstellung empfohlen wird. Weltweit sind nur wenige Fälle von Tularämie in der Schwangerschaft publiziert worden (Ata et al., 2013). Makrolide sind nur nach Resistenztestung einzusetzen. Der Einsatz von Ciprofloxacin und Gentamicin entspricht einer ärztlichen Abwägung der Risiken für Mutter und Kind.

Gentamicin und Ciprofloxacin stellen auch bei Kindern die bevorzugte Therapie der Tularämie dar und ihr Einsatz sollte immer unter Abwägung der Risiken erfolgen. Doxycyclin als Mittel der zweiten Wahl ist bei Kindern wegen unerwünschter Wirkungen auf Knochen- und Zahnentwicklung problematisch.

Sollte, z.B. im Falle eines bioterroristischen Angriffs, nach Prüfung der Lage eine Postexpositionsprophylaxe angezeigt sein, so sind Ciprofloxacin und Doxycyclin am besten geeignet. Da im Rahmen eines bioterroristischen Angriffs potentiell hochresistente Erreger eingesetzt werden könnten, sollte auch in diesem Fall immer eine schnelle Resistenzprüfung erfolgen.

Patientenkategorie	Therapie
Erwachsene und Schwangere	<p>Bevorzugte Therapie:</p> <p><i>Leichter Verlauf:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacin 500mg PO 2x tgl. für 10-14 Tage <p><i>Schwerer Verlauf/Hospitalisation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gentamicin 5mg/kg IV 1x tgl. und Ciprofloxacin 500mg PO 2x tgl. oder 400mg IV 2x tgl. für 10-14 Tage <p>Alternative Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doxycyclin 100mg PO 2x tgl. für 14-21 Tage - Chloramphenicol 15 mg/kg IV 4x tgl. für 14-21 Tage
Kinder (>1 Monat)	<p>Bevorzugte Therapie:</p> <p><i>Leichter Verlauf:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacin 15mg/kg PO oder IV 2x tgl. (maximale Einzeldosis von 500mg – nicht mehr als 1g/Tag) für 10-14 Tage <p><i>Schwerer Verlauf/Hospitalisation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gentamicin 5mg/kg IV 1x tgl. für 10-14 Tage und Ciprofloxacin 15mg/kg PO oder IV 2x tgl. (maximale Einzeldosis von 500mg – nicht mehr als 1g/Tag) für 10-14 Tage <p>Alternative Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chloramphenicol 15 mg/kg IV 4x tgl. für 14-21 Tage
Immunsupprimierte	Gleiche Therapie wie oben; Therapiedauer mindestens 14 Tage oder länger wegen erhöhter Rezidivgefahr.
Postexpositionsprophylaxe (z.B. nach bioterroristischem Angriff)	<p>Erwachsene und Schwangere:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacin 500mg PO 2x tgl. für 14 Tage - Doxycyclin 100mg PO 2x tgl. für 14 Tage <p>Kinder:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacin 15mg/kg PO 2x tgl. (maximale Einzeldosis von 500mg – nicht mehr als 1g /Tag) für 14 Tage - Doxycyclin (nur als Mittel zweiter Wahl) - <45kg 2,2mg/kg PO 2x tgl. für 14 Tage - ≥45kg 100mg PO 2x tgl. für 14 Tage
Impfung	Ein Impfstoff ist in Deutschland nicht zugelassen.

Quellenverzeichnis und weitere Literatur

Ata N et al. Tularemia during pregnancy. *Infection* 2013; 41:753–756.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tularemia - Missouri, 2000-2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009; 58:744–748.

Chocarro A, Gonzalez A, Garcia I. Treatment of tularemia with ciprofloxacin. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31:623.

Cross JT, Jacobs RF. Tularemia: treatment failures with outpatient use of ceftriaxone. *Clinical Infectious Diseases* 1993; 17:976–980.

Dennis DT et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *Journal of the American Medical Association* 2001; 285:2763–73.

Enderlin G et al. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 19:42–47.

Finnish Medical Society Duodecim. Tularaemia. In: *EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine* [Internet]. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. John Wiley & Sons; Apr 27 2008.

Johansson A et al. Ciprofloxacin for treatment of tularemia in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000; 19:449–453.

Johansson A et al. Ciprofloxacin for treatment of tularemia. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:267–268.

Jounio U, Renko M, Uhari M. An outbreak of holarctica-type tularemia in pediatric patients. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2010; 29:160-162.

Kohlmann R, Geis G, Gatermann SG. Die Tularämie in Deutschland. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2014; 1390:1417–1422.

Limaye AP, Hooper CJ. Treatment of tularemia with fluoroquinolones: two cases and review. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29:922–924.

Mason WL et al. Treatment of tularemia, including pulmonary tularemia, with gentamicin. *American Review of Respiratory Disease* 1980; 121:39–45.

Meric M et al. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica* 2008; 116:66-73.

Overholt EL et al. An analysis of forty-two cases of laboratory-acquired tularemia. Treatment with broad-spectrum antibiotics. *American Journal of Medicine* 1961; 30:785–806.

Syrjälä H, Schildt R, Raisainen S. In vitro susceptibility of *Francisella tularensis* to fluoroquinolones and treatment of tularemia with norfloxacin and ciprofloxacin. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1991; 10:68–70.

Tärnvik A, Berglund L. Tularemia. *European Respiratory Journal* 2003; 21:361–373.

Tärnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularaemia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; 1105:378–404.

Hinweis

Der STAKOB veröffentlicht als unabhängiges Gremium eigenverantwortlich Stellungnahmen zu klinischen Fragestellungen bei hochkontagiösen und lebensbedrohlichen Erkrankungen. Die Stellungnahmen beruhen auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand, Informationen renommierter Gesundheitsinstitutionen und den Erfahrungswerten des STAKOB. Ihre Anwendbarkeit ist individuell zu prüfen.