

Hinweise zur Therapie der Lungenpest

Stand: Dezember 2017

Für den STAKOB erarbeitet von:

Torsten Feldt, Thomas Grünewald, Wolfgang Guggemoos, Katrin Heim, Caroline Isner, Frieder Pfäfflin, Katja Rothfuss, Stefan Schmiedel, Miriam Stegemann, August Stich, Timo Wolf

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 *Yersinia pestis* am Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr

Kontakt:

STAKOB Geschäftsstelle am Robert Koch-Institut

E-Mail: stakob@rki.de

Website: www.stakob.rki.de

Hinweise zur Therapie der Lungenpest

Allgemeine Hinweise

Die Pest, hervorgerufen durch das Bakterium *Yersinia pestis*, gehört zu den bedeutendsten Seuchen in der Geschichte der Menschheit. Seit dem 6. Jahrhundert hat sie weltweit deutlich mehr als 100 Millionen Todesopfer gefordert. Große Pestausbrüche gab es v.a. im Mittelalter und bis in das 19. Jahrhundert. Heute ist die Pest eine seltene Erkrankung, die vor allem in umschriebenen Endemiegebieten in einigen Ländern Afrikas, Amerikas und Asiens verbreitet ist. Manifestationsformen sind u.a. die Beulenpest, Lungenpest, Pestmeningitis und Pestsepsis.

Die Lungenpest kann als Primärerkrankung auftreten (primäre Lungenpest). Sie ist aufgrund ihrer kurzen Inkubationszeit von 1 – 7 Tagen, Übertragbarkeit durch Tröpfchen bzw. Tröpfchenkerne (Aerosole)¹ und hohen Letalität von nahezu 100%, falls unbehandelt, von Bedeutung.

Die Lungenpest kann auch in Folge anderer Formen der Pest, z. B. Beulenpest, auftreten (sekundäre Lungenpest). Die für Lungenpest typischen Symptome treten etwa 5 bis 6 Tage nach der Primärerkrankung auf.

Der Erreger *Yersinia pestis* ist ein fakultativ anaerobes, 0,5µm-3µm großes, gram-negatives, nicht-sporenbildendes, unbegeißeltes Stäbchenbakterium. *Yersinia pestis* ist gemäß der Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 466 in die Risikogruppe 3 eingestuft.

Die Lungenpest ist von Mensch zu Mensch über Tröpfcheninfektion übertragbar. Der Patient sollte deshalb bereits bei einem Verdacht isoliert und Schutzmaßnahmen bei der Patientenversorgung (Schutzkleidung, Schutzhandschuhe, Augen- und Gesichtsschutz, Atemschutz (FFP3) und Fußschutz) durchgeführt werden. Aufgrund des Übertragungspotentials sollte das Laborpersonal vor dem Eintreffen der Proben informiert werden.

Allgemeine Hinweise zur Therapie

Aufgrund des fulminanten Verlaufs einer Lungenpest und der potenziellen Ansteckungsgefahr muss im Verdachtsfall unverzüglich eine adäquate Antibiotikatherapie eingeleitet werden, auch ohne die Laborbestätigung abzuwarten! Der Tod kann bereits innerhalb von wenigen Stunden nach Auftreten der ersten Symptome eintreten. Die Therapie richtet sich grundsätzlich nach dem klinischen Bild. Wirksam gegen *Yersinia pestis* sind Aminoglykoside, Fluorchinolone, Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Doxycyclin sowie Chloramphenicol. Penicilline und andere Beta-Lactam-Antibiotika sind nicht geeignet. Antibiogramme sollten initial sowie im Verlauf einer Epidemie bei Verdacht auf Antibiotikaversagen umgehend erhoben werden. Es wurden Resistenzen gegen Streptomycin als auch Multiresistenzen gegen Tetracyclin, Chloramphenicol, Kanamycin, Streptomycin und Sulfonamide dokumentiert.

¹ Die Lungenpest kann respiratorisch aerogen und durch Tröpfchen übertragen werden. Untersuchungen vergangener Pest-Ausbrüche legen nahe, dass die Übertragung von Mensch-zu-Mensch überwiegend durch Tröpfchen im engen Kontakt stattfindet. Die pulmonale Infektion durch Aerosole scheint in praxi die Ausnahme darzustellen.

Therapieempfehlungen zur Lungenpest liegen im deutschsprachigen Raum nicht vor, jedoch gibt es sie seitens der World Health Organization (WHO), European Medicines Agency (EMA) und Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sowie Public Health England (PHE 2017).

Labordiagnostik

Hinweise zur Labordiagnostik sind u.a. hier aufgeführt:

<https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/P/Pest/Labordiagnostik.html>

Detaillierte Hinweise zur Therapie (siehe Tabelle 1)

Streptomycin ist ein seit 1948 bewährtes Antibiotikum zur Behandlung von Beulenpest, Lungenpest und Pestsepsis. Derzeit ruht jedoch die Zulassung für Streptomycin in Deutschland und es ist somit nicht verfügbar. Das Aminoglykosid Gentamicin zeigte sich in Vergleichsstudien als ebenso effektiv und wird heute bevorzugt eingesetzt (auch bei Schwangeren und Kindern), wobei Oto- und Nephrotoxizität zu berücksichtigen sind.

Wegen der niedrigen MHK-Werte, exzellenten Bioverfügbarkeit und bakteriziden Wirksamkeit stellt Ciprofloxacin ein Erstlinienmedikament für die Behandlung der Pest dar. Alternativ zu Ciprofloxacin kann bei dessen Nicht-Verfügbarkeit oder bei einer Pest-Meningitis auch Levofloxacin verwendet werden. Das Nebenwirkungsspektrum der Fluorchinolone sollte bei der Verwendung beachtet werden.

Doxycyclin ist in der Regel gut verträglich, sollte aber bei Kindern unter 8 Jahren aufgrund möglicher Knochendefekte, Zahnverfärbungen und –defekte nicht verwendet werden. Allerdings stellen die CDC in ihren Therapieempfehlungen zur Pest heraus, dass im Falle einer lebensbedrohlichen Situation die Gabe von Antibiotika, die unter anderen Bedingungen für Kinder und Schwangere nicht indiziert sind, gerechtfertigt ist.

Chloramphenicol wiederum hat, bei potentiell ungünstigem Nebenwirkungsprofil (u.a. reversible Knochenmarksdepression) den Vorteil, dass es eine hohe Gewebspenetration aufweist – es ist daher insbesondere für Pestmeningitis, Pleuritis oder Myokarditis geeignet und kann alleinig oder in Kombination mit Aminoglykosiden verwendet werden. Chloramphenicol ist jedoch in Deutschland derzeit weder zugelassen noch verfügbar.

Bei schweren Krankheitsbildern wie Lungenpest, Pestmeningitis oder Pestsepsis sollte eine Kombinationstherapie verabreicht werden. Dies ist aus unserer Sicht erforderlich, da es sich um lebensbedrohliche Krankheitsbilder handelt, die umgehend einer effektiven Therapie bedürfen. Die in internationalen Leitlinien als Monotherapie empfohlenen Aminoglykoside wirken nur eingeschränkt in der Lunge, zudem liegt die Resistenztestung bei Therapiebeginn meist nicht vor und eine Resistenz gegenüber Aminoglykosiden ist zumindest denkbar.

Die Isolierung betroffener Patienten, die mindestens 72 Stunden lang eine nachgewiesenen wirksamen antibiotischen Therapie erhalten haben, kann nach entsprechender amtsärztlicher Anordnung aufgehoben werden.

Patienten, die klinisch gesundet sind, aber keine nachgewiesene wirksame antibiotische Therapie erhalten haben, können unter folgender Bedingung aus dem Krankenhaus entlassen werden: zweimalig fehlender Nachweis von *Yersinia pestis*, in zwei in einem Intervall von 24 bis 48 Stunden, aus dem Atemwegstrakt entnommenen Proben (Rachenspülflüssigkeit, Rachenabstrich, Tracheobronchialsekret oder bronchoalveoläre Lavage).

Tabelle 1. Therapie der Lungenpest

Eine Expertenberatung vor Anwendung ist dringend empfohlen.

Die in Folge genannten Antibiotika sind für die Therapie der Lungenpest in Deutschland teilweise nicht zugelassen. Es handelt sich dann um einen Off-Label-Use, über den ausdrücklich aufgeklärt werden muss.

Patientenkategorie	Therapie
Erwachsene, einschließlich Schwangeren ¹ (Therapiedauer: 10-14 Tage)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wahl Gentamicin 5-7 mg/kg KG i.v.⁷ 1 x täglich <u>plus</u> Ciprofloxacin 750 mg p.o.^{4,5,6} 2 x täglich 2. Wahl : Gentamicin 5-7 mg/kg KG i.v.⁷ 1 x täglich <u>plus</u> Doxycyclin Erstdosis einmalig 200 mg p.o.^{3,6} , gefolgt von 100 mg p.o. 2 x täglich 3. Wahl: Ciprofloxacin 750 mg p.o.^{4,6} 2 x täglich.
Kinder (>1 Monat) ² (Therapiedauer: 10-14 Tage)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wahl: Gentamicin 5-7 mg/kg KG i.v.⁷ 1 x täglich <u>plus</u> Ciprofloxacin 15 mg/kg KG p.o.^{4,6} 2 x täglich 2. Wahl: Gentamicin 5-7 mg/kg KG i.v.⁷ 1 x täglich <u>plus</u> Doxycyclin³ > 8. Lebensjahr und > 45kg: 100 mg i.v. 2 x täglich; > 8. Lebensjahr und < 45kg, bzw. < 8 Jahre: 2,2 mg/kg KG i.v. 2 x täglich (max. 200 mg /Tag) 3. Wahl: Ciprofloxacin 15 mg/kg p.o.⁶ 2 x täglich

Andere wirksame Antibiotika zur Therapie einer schwerwiegenden Infektion mit *Yersinia pestis*, die jedoch nach derzeitigem Stand in Deutschland nicht bzw. nur schwer verfügbar sind, wären:

- Streptomycin 2g i.m. 1 x täglich (kann mit Ciprofloxacin kombiniert werden)
- Chloramphenicol 50mg/kg KG/Tag p.o. oder i.v., ¼ der Tagesdosis alle 6 Stunden⁸

¹Bei Schwangeren sind die o.a. Antibiotika kontraindiziert. In lebensbedrohlichen Situationen kann jedoch die Gabe gerechtfertigt sein. Zu Ciprofloxacin legen bzgl. Schwangerschaft Erfahrungen nahe, dass dieses Antibiotikum unter den genannten am wenigsten problematisch ist. Aktuelle Einschätzungen zur Antibiotikagabe während der Schwangerschaft und Stillzeit können abgerufen werden unter: www.embryotox.de.

² Bei Kindern ist die Datenlage bzgl. Antibiotika sehr eingeschränkt. Die Gabe von Doxycyclin ist bei Kindern vor dem vollendeten achten Lebensjahr kontraindiziert. Ciprofloxacin ist bei Kindern für schwere Infektionen zugelassen. In lebensbedrohlichen Situationen kann die Gabe von Ciprofloxacin oder Doxycyclin gerechtfertigt sein, wobei hier Ciprofloxacin der Vorzug gegeben werden sollte. Ciprofloxacin ist auch als Saft erhältlich. Die Datenlage für Sulfamethoxazol/Trimethoprim ist nicht konsistent. Von einer Anwendung zur Therapie bei Lungenpest wird daher abgeraten.

³ Zum zügigen Erreichen des wirksamen Spiegels von Doxycyclin sollte initial eine Aufsättigungsdosis erfolgen: (i) bei Erwachsenen 1 x 200 mg p.o. und nach 12 Stunden weitere 100 mg p.o. Danach wie in der Tabelle angegeben weitere Therapie mit 2 x täglich 100 mg; (ii) Kinder über 8 Jahren und über 45kg können eine Aufsättigungsdosis wie Erwachsene erhalten; bei geringerem Gewicht bzw. jüngerem Alter ist die hier verfügbare Datenlage unzureichend.

⁴ Bei einer Pestmeningitis sollte in jedem Fall eine Kombinationstherapie erfolgen. Hier sollte der Kombination Gentamicin 5-7 mg/kg KG i.v. 1 x täglich und Levofloxacin 500 mg p.o./i.v. 2 x täglich der Vorzug gegeben werden. Ciprofloxacin ist bei Pestmeningitis nachrangig aufgrund der im Vergleich zu Levofloxacin geringeren ZNS-Gängigkeit.

⁵ Bei besserer Verfügbarkeit kann bei Erwachsenen auch Levofloxacin als Alternative zu Ciprofloxacin gegeben werden (500mg p.o. 2 x täglich). Es ist von einer gleichwertigen Wirksamkeit auszugehen.

⁶ Im Falle von Schwierigkeiten bei der Medikamenteneinnahme bzw. Resorptionsstörungen (z.B. voluminöse wässrige Diarrhoe) sollte Ciprofloxacin 400mg i.v. 3 x täglich bzw. Doxycyclin 100mg i.v. 2 x täglich anstatt der oralen Verabreichung gegeben werden.

⁷ Bei der Gabe von Aminoglykosiden sind die Nierenfunktionsparameter und der Talspiegel (vor der 3. Gabe) im Verlauf regelmäßig zu kontrollieren.

⁸ Bei der Gabe von Chloramphenicol sollte insbesondere im Falle einer vorbestehenden Leber – und/oder Niereninsuffizienz eine Spiegelbestimmung erfolgen, wobei Spiegel zwischen 5 und 20 µg/mL angestrebt werden sollten.

Weiterführende Hinweise zur Postexpositionsprophylaxe (s. Tabelle 2)

Eine Postexpositionsprophylaxe (PEP) sollte nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse so schnell wie möglich, spätestens 24 Stunden nach Exposition, über einen Zeitraum von 7 Tagen gegeben werden. Indiziert für die Postexpositionsprophylaxe sind Personen mit hohem Expositionsrisiko.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass es für besonders infektionsgefährdetes Personal die Möglichkeit einer Präexpositionsprophylaxe (PrEP) gibt. Empfehlungen zur PrEP sind Bestandteil der arbeitsmedizinischen Vorsorge und liegen in der Verantwortung des Arbeitgebers.

Tabelle 2. Postexpositionsprophylaxe der Lungenpest

Eine Expertenberatung vor Anwendung ist dringend empfohlen.

Die in Folge genannten Antibiotika sind für die Postexpositionsprophylaxe der Lungenpest in Deutschland nicht zugelassen. Es handelt sich um einen Off-Label-Use, über den ausdrücklich aufgeklärt werden muss.

Patientenkategorie	Postexpositionsprophylaxe (PEP)
Erwachsene, einschließlich Schwangeren ¹ PEP-Dauer: 7 Tage	1. Wahl: Ciprofloxacin ² 500mg p.o. 2 x täglich oder Doxycyclin 200mg p.o. 1 x täglich bzw. Doxycyclin 100mg p.o. 2 x täglich 2. Wahl: Sulfamethoxazol/Trimethoprim 800mg* p.o. 2 x täglich
Kinder ³ PEP-Dauer: 7 Tage	1. Wahl: Ciprofloxacin 20mg/kg KG p.o. 2 x täglich (max. Tagesgesamtdosis 1g) 2. Wahl: Doxycyclin > 8 Jahre und > 45kg: 100 mg p.o. 2 x täglich > 8 Jahre und < 45kg bzw. < 8 Jahre : 2,2 mg/kg KG p.o. 2 x täglich (max. 200 mg/Tag) 3. Wahl: Sulfamethoxazol/Trimethoprim > 6 Wochen: 25mg/kg KG* p.o. 2 x täglich * Bezogen auf die Sulfamethoxazol-Komponente
Impfung	Ein Impfstoff ist nicht verfügbar.

¹Bei Schwangeren sind die o.a. Antibiotika kontraindiziert. In lebensbedrohlichen Situationen kann jedoch die Gabe gerechtfertigt sein. Zu Ciprofloxacin legen bzgl. Schwangerschaft Erfahrungen nahe, dass dieses Antibiotikum unter den genannten am wenigsten problematisch ist. Aktuelle Einschätzungen zur Antibiotikagabe während der Schwangerschaft und Stillzeit können abgerufen werden unter: www.embryotox.de

²Anstelle von Ciprofloxacin kann zur PEP bei Erwachsenen auch Levofloxacin 500mg p.o. 1 x täglich gegeben werden. Es kann von einer gleichwertigen Wirksamkeit ausgegangen werden.

³Bei Kindern ist die Datenlage bzgl. Antibiotika sehr eingeschränkt. Die Gabe von Doxycyclin ist bei Kindern vor dem vollendeten achten Lebensjahr kontraindiziert. Ciprofloxacin ist bei Kindern für schwere Infektionen zugelassen. Im Falle eines hohen Expositionsrisikos kann die Gabe von Ciprofloxacin oder Doxycyclin gerechtfertigt sein, wobei hier Ciprofloxacin der Vorzug gegeben werden sollte. Vor der Gabe von Doxycyclin und Ciprofloxacin ist eine sorgfältige Aufklärung über die Risiken vorzunehmen. Ciprofloxacin ist auch als Saft erhältlich. Die Datenlage zur Wirksamkeit von Sulfamethoxazol/Trimethoprim zur Postexpositionsprophylaxe bei Lungenpest ist nicht konsistent.

Quellenverzeichnis und weitere Literatur

AFSSAPS (2008): Fiche thérapeutique "Peste"

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f107e465449b9a9f9f34b7c161fc1791.pdf

abgerufen am 22.11.2017

CDC (2000): Plague as a biological Weapon: Medical and Public Health Management

<https://emergency.cdc.gov/agent/plague/plague-biological-weapon-abstract.pdf>

abgerufen am 22.11.2017

CDC (2015): Recommended antibiotic treatment for plague,

http://www.cdc.gov/plague/resources/Recommended-antibiotics-for-plague_revision-Aug-2015_Final-%2800000002%29.pdf

abgerufen am 22.11.2017

Dembek, Z. F. (2008): Medical Textbook of Biological Warfare, Dept. of the Army

Dennis, D. T., et al. (1999): WHO/CDS/CSR/EDC/99.2 Plague Manual. World Health Organization Communicable Disease Surveillance and Response.

EMA (2007): "EMA/CPMP Guidance document on use of medicinal products"

EMA (2010): EMA plague treatment guidelines,

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/08/WC500095413.pdf,

abgerufen am 22.11.2017

Frean et al. (1996) : In vitro activities of 14 antibiotics against 100 human isolates of Yersinia Pestis from a southern African plague focus. Antimicrob. Agents Chemother. Vol. 40 no. 11 2646-2647.

Galimand, M., et al. (1997): Multidrug resistance in Yersinia pestis mediated by a transferable plasmid. The New England journal of medicine 337(10): 677-680.

MIQ (2008): MIQ Standards. Hochpathogene Erreger - Biologische Kampfstoffe Teil II: 131-139.

Russel (1998): Efficacy of doxycycline and ciprofloxacin against experimental Yersinia pestis infection. J. Antimicrob. Chemother. doi: 10.1093/jac/41.2.301.

WHO (1999): WHO plague treatment guidelines,

http://www.who.int/csr/resources/publications/plague/WHO_CDS_CSR_EDC_99_2_EN/en/,

abgerufen am 22.11.2017

Public Health England (2017): Plague: Interim guidance for clinicians in England managing suspected cases

<https://www.gov.uk/guidance/plague-epidemiology-outbreaks-and-guidance>

abgerufen am 22.11.2017

Pest in Madagaskar: Fluss-Schema für Ärzte, Verdachtsabklärung und Maßnahmen

http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/P/Pest/Flussschema_Verdachtsabklaerung.html

abgerufen am 22.11.2017

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.