

Hinweise zur Therapie der Tularämie

Stand: Oktober 2021

Für den STAKOB erarbeitet durch die AG Therapie

Unter Mitwirkung von:

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (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 RKI

nächste Aktualisierung: 2024

Kontakt:

STAKOB Geschäftsstelle am Robert Koch-Institut

E-Mail: stakob@rki.de

Website: www.stakob.de

Hinweise zur Therapie der Tularämie

Allgemeine Hinweise

Tularämie ist eine relativ seltene, fast ausschließlich auf der nördlichen Hemisphäre vorkommende Zoonose, verursacht durch die verschiedene Subspezies des gramnegativen, aeroben, polymorphen Bakteriums *Francisella (F.) tularensis*. Der Erreger weist ein sehr breites Wirtsspektrum auf. In Deutschland wird Tularämie meist durch den Kontakt mit infizierten Hasen, Kaninchen oder anderen erkrankten Nagetieren (z.B. Mäusen und Eichhörnchen) übertragen. Eine Infektion kann auch durch einen Stich oder Biss von infizierten Vektoren wie Zecken, Mücken und Bremsen oder durch Aufnahme kontaminierten Wassers, Verzehr kontaminierter Lebensmittel oder Inhalation von kontaminiertem Staub oder Aerosolen erfolgen. Der Schweregrad der Erkrankung und die Art der Manifestation sind abhängig von der Virulenz des Erregerstammes, Infektionsdosis, Infektionsweg sowie vom Zeitpunkt des Therapiebeginns. Der klinische Verdacht ist unspezifisch und erfordert eine Laborbestätigung. In Europa wurde bisher aus klinischen Isolaten nur *F. tularensis* subspezies *holarctica* (Typ B) nachgewiesen, hingegen kommen in Nordamerika sowohl *F. tularensis* subspezies *holarctica* und subspezies *tularensis* (Typ A) vor. *F. tularensis* subspezies *tularensis* ist meist virulenter, so dass die Krankheit unbehandelt je nach Subtyp eine Letalität von bis zu 30% aufweisen kann. Daher ist eine Subspezies-Differenzierung auch in Hinblick auf die Therapie wichtig. 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) [RKI - Infektionskrankheiten A-Z - Tularämie](#)).

Allgemeine Hinweise zur Therapie

Eine frühzeitige laborbestätigte Diagnosestellung und damit Therapieeinleitung reduziert das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf und Komplikationen. Die Therapie der Wahl bei *F. tularensis*-Infektion besteht aus Aminoglykosiden, Fluorchinolonen und Tetracyclinen. Penicilline und andere Beta-Lactam-Antibiotika sind wirkungslos. Der Einsatz von Makroliden, beispielsweise bei Schwangeren, kann bei Vorliegen bestimmter Subspezies (z.B. Typ B biovar 1 strain) erwogen werden, ihr Einsatz hat jedoch einen geringen Stellenwert. Es sollte Rücksprache mit einem Referenzzentrum gehalten werden und ggf. eine Resistenzprüfung angestrebt und die Therapie entsprechend angepasst werden. Dadurch soll die Therapieeinleitung jedoch nicht verzögert werden. Makrolid-resistente Stämme der *F. tularensis* subspezies *holarctica* treten besonders in Nord- aber auch in Mitteleuropa einschließlich Deutschland und der Schweiz auf. Eine Sequenzierung der Probe kann zum Beispiel auch bei nicht-europäischer Herkunft sinnvoll sein und sollte mit dem Referenzzentrum besprochen werden.

In Abhängigkeit des Schweregrads der Erkrankung ist eine intravenöse Initialtherapie bei schwerer Erkrankung, bzw. eine orale Initialtherapie bei milder bis moderater Erkrankung empfohlen.

Bei schweren Therapieverläufen oder verspätetem Therapiebeginn können auch längere Therapiedauern notwendig werden (Dennis et al., 2001, Wetzstein et al., 2019), ansonsten kann es auch zu über Monate rezidivierenden Krankheitsverläufen kommen.

Prospektive und randomisierte Studien zur Behandlung der Tularämie liegen aufgrund des eher sporadischen Auftretens der Erkrankung nicht vor. Empfehlungen aus britischen¹ und WHO-Leitlinien² beinhalten die Gabe von Aminoglykosiden (v. a. Streptomycin und Gentamicin) auf Grundlage teilweise bereits älterer Studien.

Detallierte Hinweise zur Therapie

Fluorchinolone, insbesondere Ciprofloxacin, stellen die Therapie der Wahl für die Behandlung der Tularämie dar. Vor dem Hintergrund der erheblichen Morbidität und Mortalität, mit der schwere Verlaufsformen der Tularämie verbunden sind, sowie der Unwirksamkeit der Betalaktam-Antibiotika, wird der Erstlinienrang der Fluorchinolone bei mildem bis moderaten Verlauf auch durch das Nebenwirkungspotential dieser Substanzklasse nicht eingeschränkt. Aufgrund der guten Bioverfügbarkeit und meist ausreichender Suszeptibilität ist in der finnischen EBM Leitlinie die orale Gabe empfohlen. Aktuellere Studiendaten konnten eine gute Wirksamkeit einer Monotherapie mit Doxycyclin über mindestens 14 Tage zeigen (ab einem Alter >8 Jahre), wobei v.a. bei ausgeprägter Lymphadenopathie und/oder bei Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention an Lymphknoten eine prolongierte Therapie notwendig ist (Rojas-Moreno et al., 2018; Darmon-Curti et al., 2020). Somit ist Doxycyclin als wertvolle Alternative mit einem guten Nebenwirkungsprofil anzusehen.

Chloramphenicol steht in der praktischen Anwendung aufgrund Toxizitäten und eingeschränkter Verfügbarkeit hinter den anderen Therapieoptionen zurück.

Bei der Behandlung der schweren Tularämie besteht die größte Erfahrung mit dem Einsatz von Aminoglykosiden welche eine sehr gute Heilungsrate aufweisen. 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. In diesen Fällen sollte eine Beratung über ein STAKOB Behandlungszentrum ([RKI - Behandlungszentren](#)) erfolgen.

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

Die Behandlung in Schwangerschaft und Stillzeit 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 können hier nach Rücksprache mit einem Referenzzentrum und

¹ <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukqwa/20120901120926/http://www.hpa.nhs.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/TularemiaDR/> (Zugriff 06.05.2021)

² http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43793/9789241547376_eng.pdf (Zugriff 06.05.2021)

ggf. nach Resistenztestung eingesetzt werden. Der Einsatz von Ciprofloxacin und Gentamicin entspricht einer ärztlichen Abwägung der Risiken für Mutter und Kind.

Auch bei Kindern stellen Gentamicin und Ciprofloxacin die bevorzugte Therapie der Tularämie dar und ihr Einsatz sollte immer unter Abwägung der Risiken erfolgen.

Bei progredienter Lymphknotenschwellung, intranodaler Nekrose oder persistierender Fistelung ist häufiger eine chirurgische Intervention notwendig.

Patientenkategorie	Therapie
Erwachsene	<p>Bevorzugte Therapie:</p> <p><i>Milder bis moderater Verlauf/ambulant:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacin 500mg PO 2x tgl. für 10-14 Tage - Doxycyclin 100mg PO 2x tgl. für 14-21 Tage <p><i>Schwerer Verlauf/Hospitalisation:¹</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
Kinder (>1 Monat)	<p>Bevorzugte Therapie:</p> <p><i>Milder bis moderater 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:¹</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
Immunsupprimierte	Gleiche Therapie wie oben; Therapiedauer mindestens 14 Tage oder länger wegen erhöhter Rezidivgefahr.

Tabelle 1: Therapie-Optionen

¹Kontaktaufnahme mit STAKOB Behandlungszentrum empfohlen

Möglichkeit einer Postexpositionsprophylaxe

Sollte, z.B. im Falle eines bioterroristischen Angriffs mit *F. tularensis*, eine Postexpositionsprophylaxe angezeigt sein, so sind Ciprofloxacin und Doxycyclin am besten geeignet. Da im Rahmen eines bioterroristischen Angriffs potentiell mit dem Einsatz hochresistenter Erregerstämme zu rechnen ist, sollte auch in diesem Fall immer eine schnelle Resistenzprüfung, ggf. auch durch molekularbiologische Verfahren, erfolgen. Weitere Indikationen für eine Postexpositionsprophylaxe können in der frühen Inkubationszeit z.B. Exposition von Laborpersonal, Anwesenden bei Autopsien oder Erregerkontakt über nicht-intakte Haut, Schleimhaut oder infektiöse Aerosole darstellen.

Später in der Inkubationszeit oder bei niedrigem Risikokontakt ist aus klinischer Sicht i.d.R. ein Monitoring klinischer Symptome ausreichend. Bezogen auf eine berufliche Exposition/V. a. auf eine Berufskrankheit können serologische Kontrollen erforderlich sein.

Patientenkategorie	Postexpositionsprophylaxe
Erwachsene und Schwangere	<ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacin 500mg PO 2x tgl. für 14 Tage - Doxycyclin 100mg PO 2x tgl. für 14 Tage
Kinder:	<ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacin 15mg/kg PO 2x tgl. (maximale Einzeldosis von 500mg – nicht mehr als 1g /Tag) für 14 Tage

Tabelle 2: Postexpositionsprophylaxe

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.
- Caspar Y, Maurin M. *Francisella tularensis* Susceptibility to Antibiotics: A Comprehensive Review of the Data Obtained In vitro and in Animal Models. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:122. Published 2017 Apr 11. doi:10.3389/fcimb.2017.00122
- 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.
- Darmon-Curti A, Darmon F, Edouard S, et al. Tularemia: A Case Series of Patients Diagnosed at the National Reference Center for Rickettsioses From 2008 to 2017. *Open Forum of Infectious Disease.* 2020;7(11):ofaa440.
- 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; 2018.
- 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.
- Keim et al. Molecular epidemiology, evolution, and ecology of *Francisella*. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1105:30-66
- 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.
- Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jan;16(1):113-124. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00355-2. PMID: 26738841.
- 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.

Rojas-Moreno C, Bhartee H, Vasudevan A, et al. Tetracyclines for Treatment of Tularemia: A Case Series. *Open Forum of Infectious Disease*. 2018;5(9):ofy176.

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.

Wetzstein N, Kärcher I, Küpper-Tetzel CP, Kann G, Hogardt M, Jozsa K, Jacob D, Grunow R, Just-Nübling G, Wolf T. Clinical characteristics in a sentinel case as well as in a cluster of tularemia patients associated with grape harvest. *Int J Infect Dis*. 2019 Jul;84:116-120. doi: 10.1016/j.ijid.2019.04.031. Epub 2019 May 6. PMID: 31071480.