

Tuberkulose

Helmut Teschler

Ruhrlandklinik

Westdeutsches Lungenzentrum

Essen

Tuberkulose

1) Epidemiologie

2) Resistenzentwicklung

- XDR (extensively drug-resistant tuberculosis)

3) Therapie

- Standardtherapie und Optionen bei Resistenz
- Neue Antituberkulotika

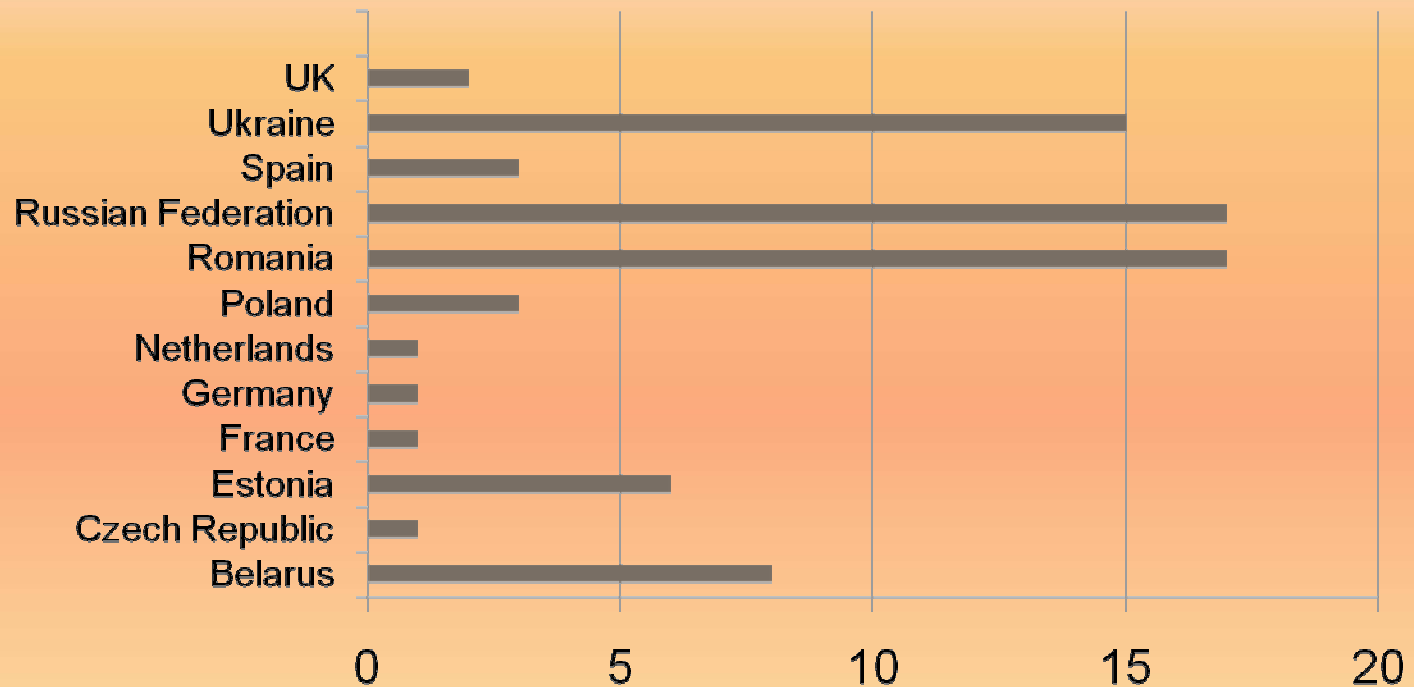
Epidemiologie: Tuberkulose weltweit (WHO 2002)

Weltbevölkerung	6,22 Milliarden
Prävalenz (Infektionen)	2 Milliarden*
Erkrankte	90 Millionen*
Jährliche Neuerkrankungen	
– Sputum mikr. (+)	3,9 Millionen*
– alle Formen	8,8 Millionen*
Jährliche Todesfälle	1,8 Millionen*
	geschätzt

WHO-Report 2004, *Corbett et al 2003

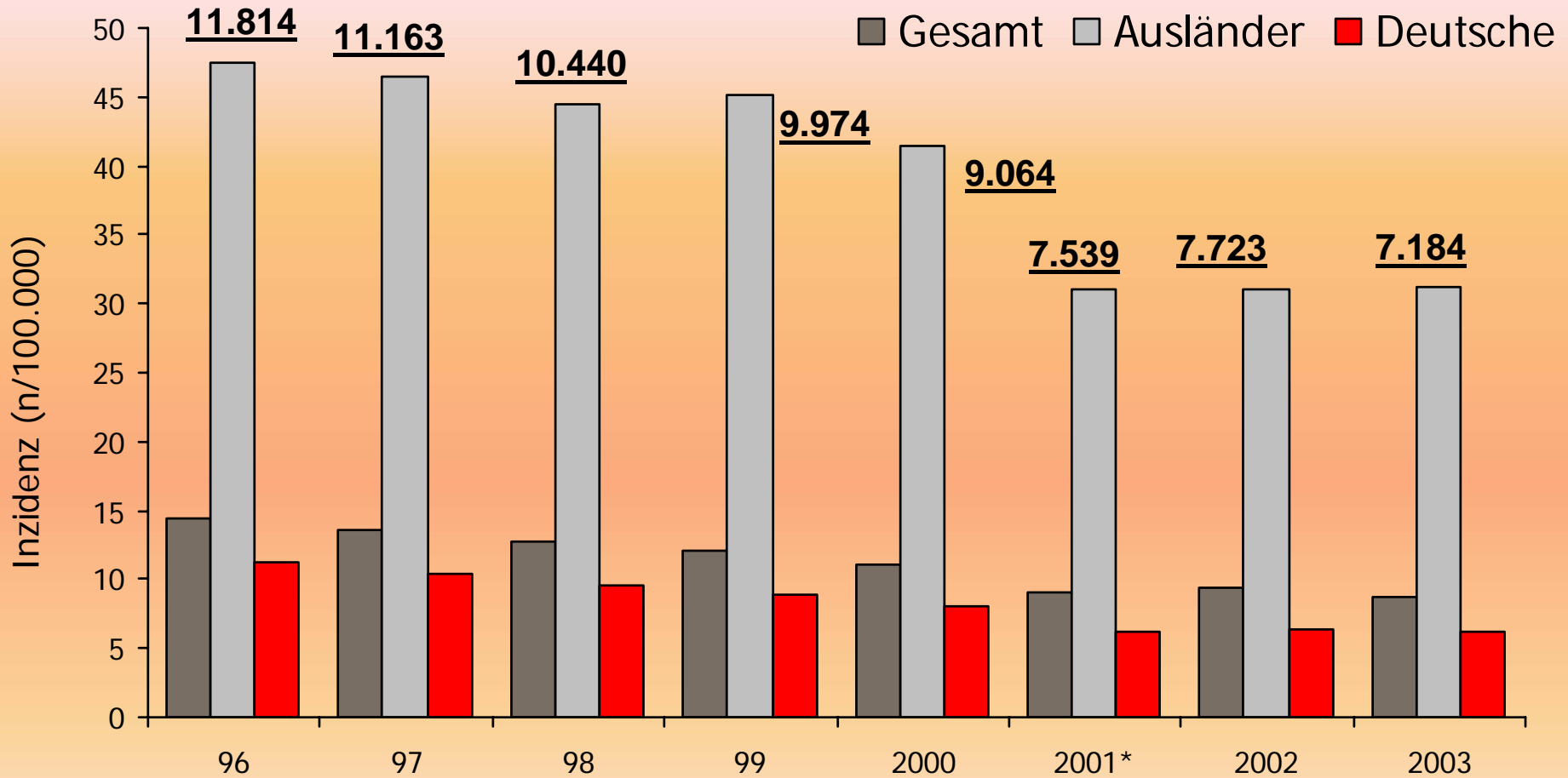
Epidemiologie: Tuberkulose - Mortalität in Europa

Todesfälle/100.000 Einwohner (2006)



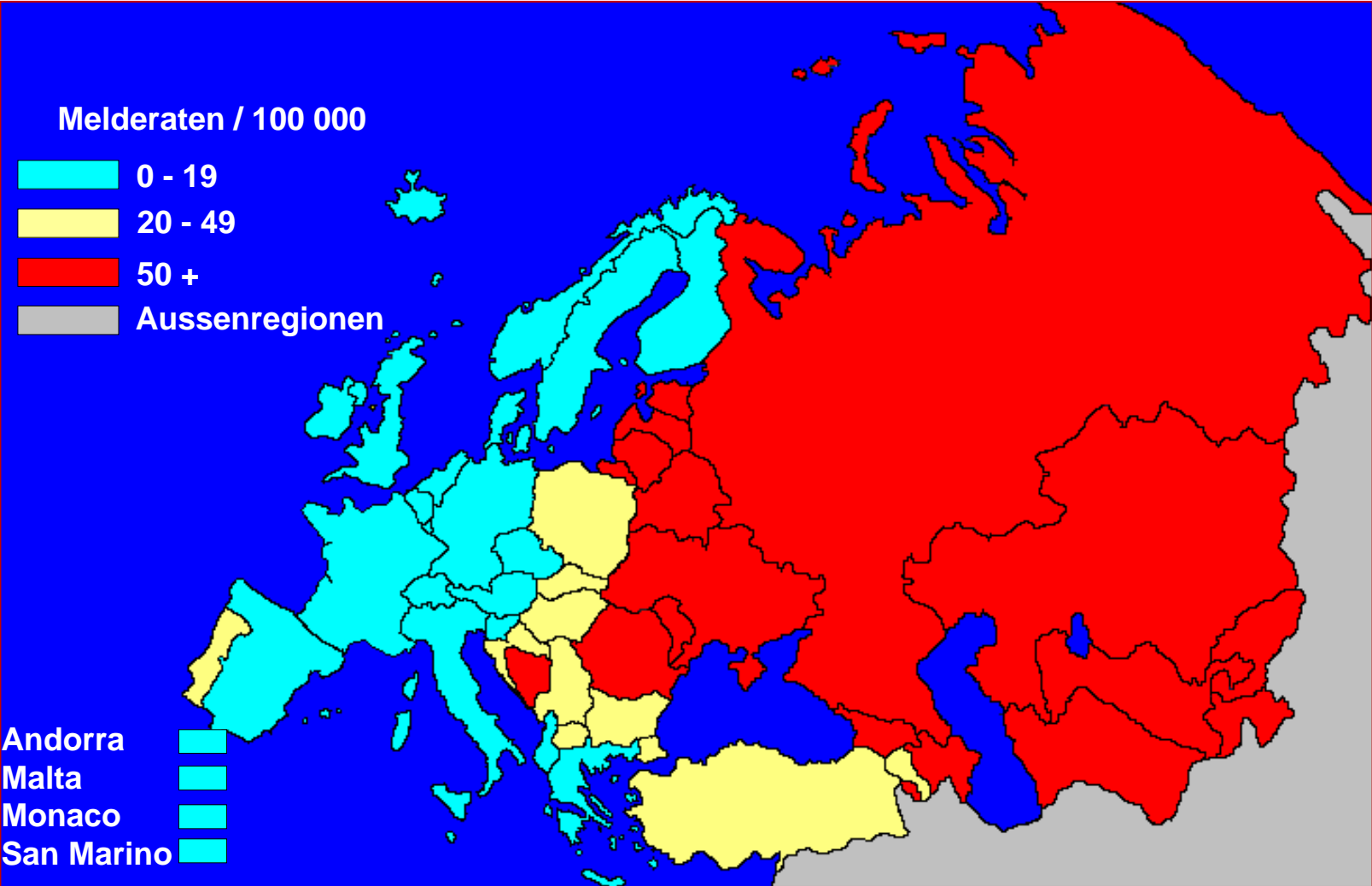
Swaziland: 277/100.000 Einwohner

Epidemiologie: Tuberkulose in Deutschland 1996-2003



•Absolutzahl: 6583 Inzidenz: 8 / 100.000 (2004)

Epidemiologie: TB Melderaten pro 100.000 Bevölkerung, 2004



Zusammenfassung Epidemiologie

- 2/3 der Weltbevölkerung sind latent infiziert und jeder 10. latent infizierte entwickelt im Laufe seines Lebens eine Tuberkulose.
- Die Kombination von Tuberkulose, HIV und medizinischer Unterversorgung führt zu drastischen Mortalitätsraten.
- Derzeit ist die Tuberkuloseinzidenz in D leicht rückläufig.
- Die Tuberkuloseprävalenz ist bei Personen mit Migrationshintergrund deutlich höher.

Resistenzentwicklung: Definitionen

- Mehrfachresistenz
 - Resistenz gegenüber INH + weiteren Substanzen
 - Multiresistenz (MDR)
 - Resistenz gegenüber INH und RMP
 - „Extensively drug resistance“ (XDR)
 - MDR + FQ-Resistenz* + AG-Resistenz**
- * FQ = any member of Quinolone family
- ** AG = Kanamycin, Capreomycin or Amikacin

Resistenzentwicklung: Schlechtere Prognose?

Studie

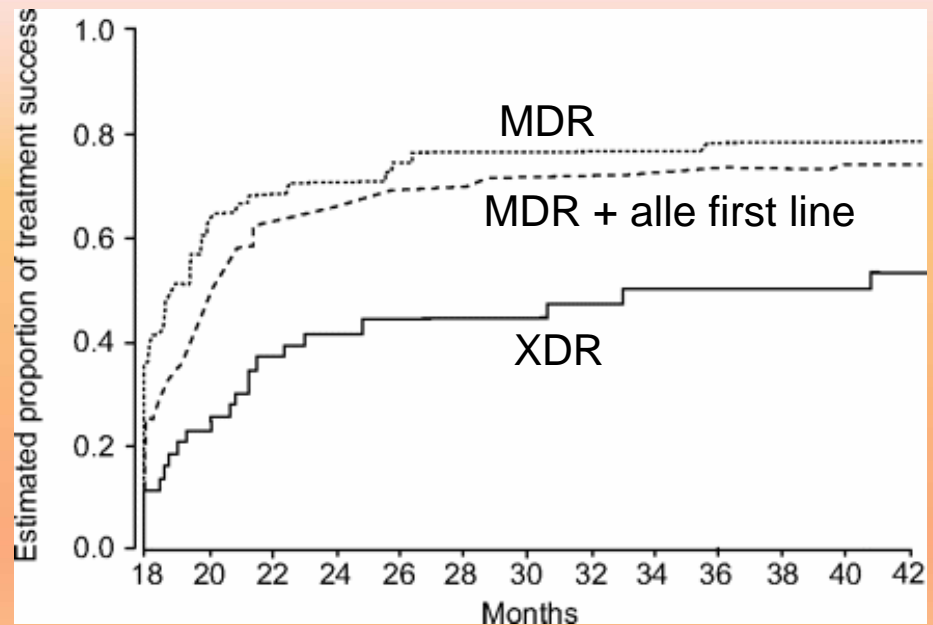
4.583 TB-Fälle aus D, I, EST, Ru
(1999-2006)

Therapie nach WHO-Empfehlungen

Ergebnisse

361 (7,9%) MDR

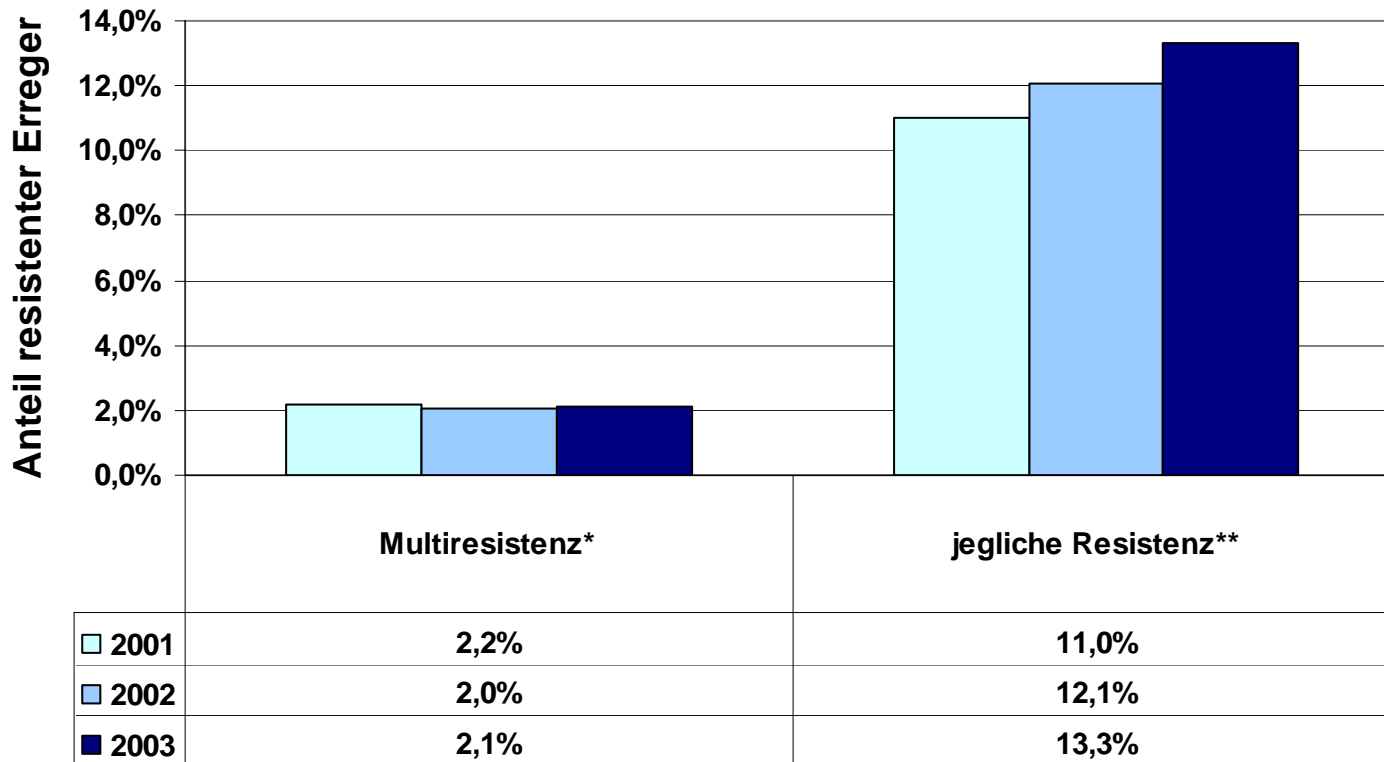
64 (1,4%) XDR



<u>Letalitätsraten:</u>	XDR	25%
	MDR+all firstline	15,3%
	MDR	12,7%

keine Resistenz <2% (Loddenkemper et al. DMW, 2000)

Resistenzentwicklung: Zunahme resistenter Stämme in D



2001 (N=4445) 2002 (N=4693) 2003 (N=4346)

Resistenzentwicklung: MDR-TB in Deutschland

Studie

4.557 TB-Fälle in 27 Kliniken
kultureller Nachweis
(2001-2004)

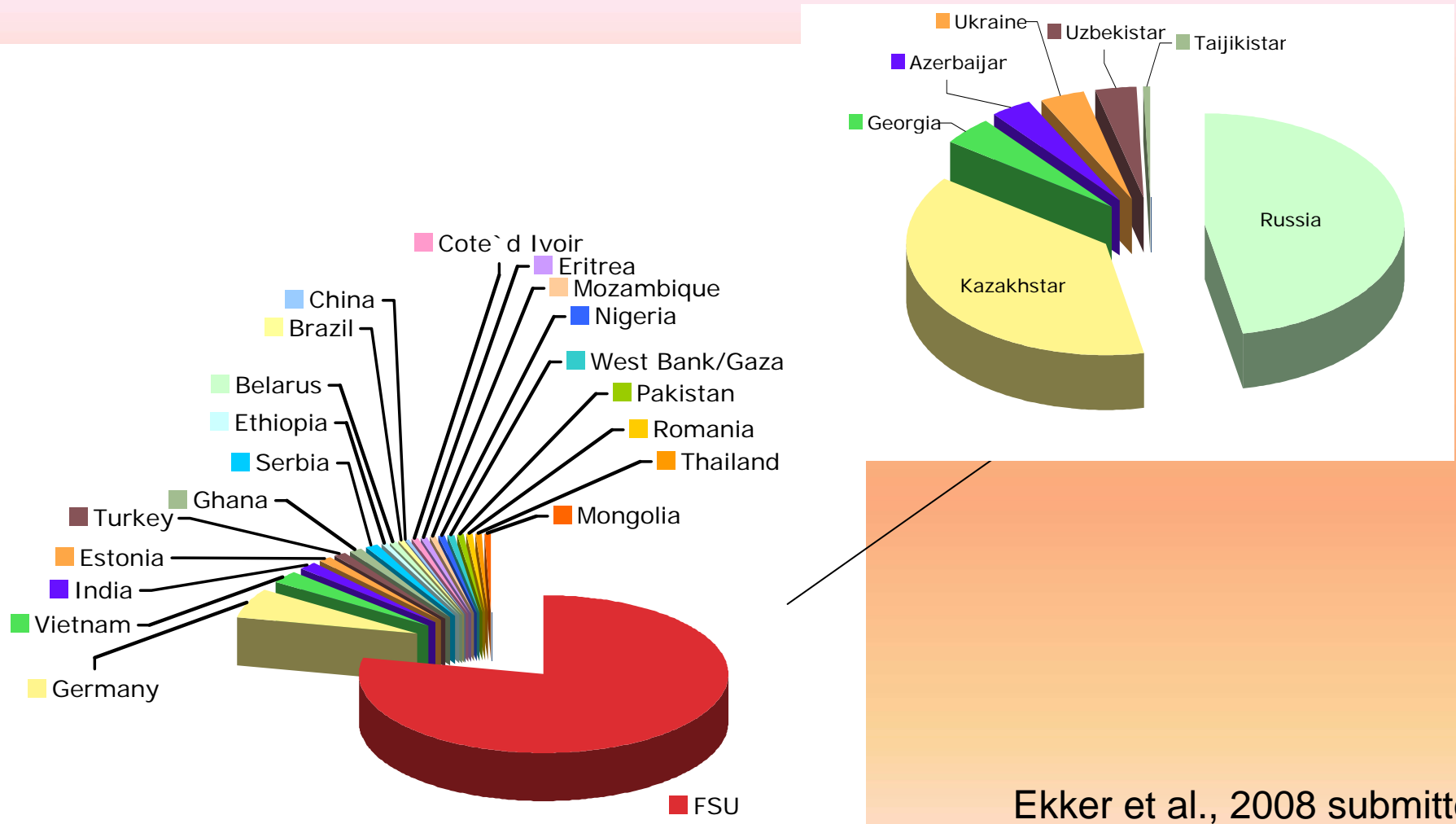
Ergebnisse

177 MDR-TB (4%)
7/177 XDR-TB

	MDR-TB n=177	XDR-TB n=7	P value
Heilung*	105/120 (87.5%)	4/5 (80%)	0,50
Liegezeit in d (mean±SD)	123.3±81.0	202±130	0,015*
Tod	14 (7.9%)	1 (14.3%)	0,45
Linezolid	69 (39%)	5(71,4%)	0,12

Ekker et al., 2008 submitted

Resistenzentwicklung: Migrationshintergrund bei MDR-TB, D



Ekker et al., 2008 submitted

Zusammenfassung Resistenz

- Resistenz ist selbst unter guter medizinischer Versorgung mit einer schlechteren Prognose assoziiert.
- Insbesondere bei Patienten aus Russland und Kasachstan muss mit einer MDR-TB Infektionen gerechnet werden.
- Es gibt XDR-Tuberkulose in Deutschland.

Diagnostik: aktive Tuberkulose (Erregernachweis)

- Material:

- Sammelsputum, BAL
- Magennüchternsekret
- Kehlkopfabstrich, Urin, Liquor

- Verfahren:

- Mikroskopie (ZN-Färbung, „säurefeste Stäbchen) bis 10^4 – 10^5 /ml, unspezifisch
- Kultur (3-6 Wochen)
- PCR: schnell, kein Standard, Sensitivät schlechter als Kultur

- HIV Test!

Therapie: Aktive Tuberkulose – Empfehlungen (D und WHO)

Tuberkulose- erkrankung	Initial-Phase Kombination	Dauer Monate	Kontinuitäts- phase Kombination	Dauer Monate	Gesamt- dauer Monate
pulmonal/ thorakal	H, R, Z, E	2	H, R	4	6
extra- thorakal	H, R, Z, (E)	2	H, R	4	6
Meningitis	H, R, Z, E	2	H, R	10	12

Warum ist TB so schwer zu behandeln? Besonderheit der Mykobakterien

- Hohe Mutationsrate schnelle Resistenzentwicklung
- Lipid-haltige Zellwand

Therapie: Rezidivrisiko bei verschiedenen Schemata

- 12183 Patienten
- Standardtherapien: Täglich, Intermittierend 3 x Woche, 6 und 9 Monate
- Rezidivrate nach 30 Monaten: 0,9% (n= 113)
- Risikofaktoren für Rezidiv
- Intermittierende Therapie: OR 3.9 (1.78-8.63)
- Kavernen: OR 2.4 (1.14-5.05)

Chang et al. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 1124-1130

Therapie: MDR-TB

Resistenz gegen	Substanzen	Dauer
• H+S	R, Z, E, Amikacin	12 Monate
• H+R+/-S	Z, E, PTH, Fluorchinolon Amikacin, Terizidon	18-24 Monate
• H+R+E+/-S	Z, PTH, Fluorchinolon Amikacin, Terizidon, PAS	Konversion +24 Monate
• H+R+Z+/-S	E, PTH, Fluorchinolon Amikacin, Terizidon, PAS	Konversion +24 Monate
• H+R+Z+E+/-S	PTH, Fluorchinolon Amikacin, Terizidon, PAS	Konversion +24 Monate

Therapie: MDR-TB: Generelle Empfehlung (WHO, ATS, CDC, IDSA)

- 1) Bei Therapieversagen mindestens 3 neue Substanzen, idealerweise nach Resistogramm, davon mindestens eine parenteral.
- 2) Bis 18-24 Monate nach kultureller Sputumkonversion behandeln.
- 3) Tägliche Therapie, idealerweise DOT.
- 4) Initialphase (3 Monate): Ethionamid, FQ, Aminoglycoside, EMB, PZA
Konsolidierungsphase (18 Monate n. SK): Ethionamid, FQ, EMB

Therapie: MDR-TB - Fluorochinolone sind effektiv

Studie

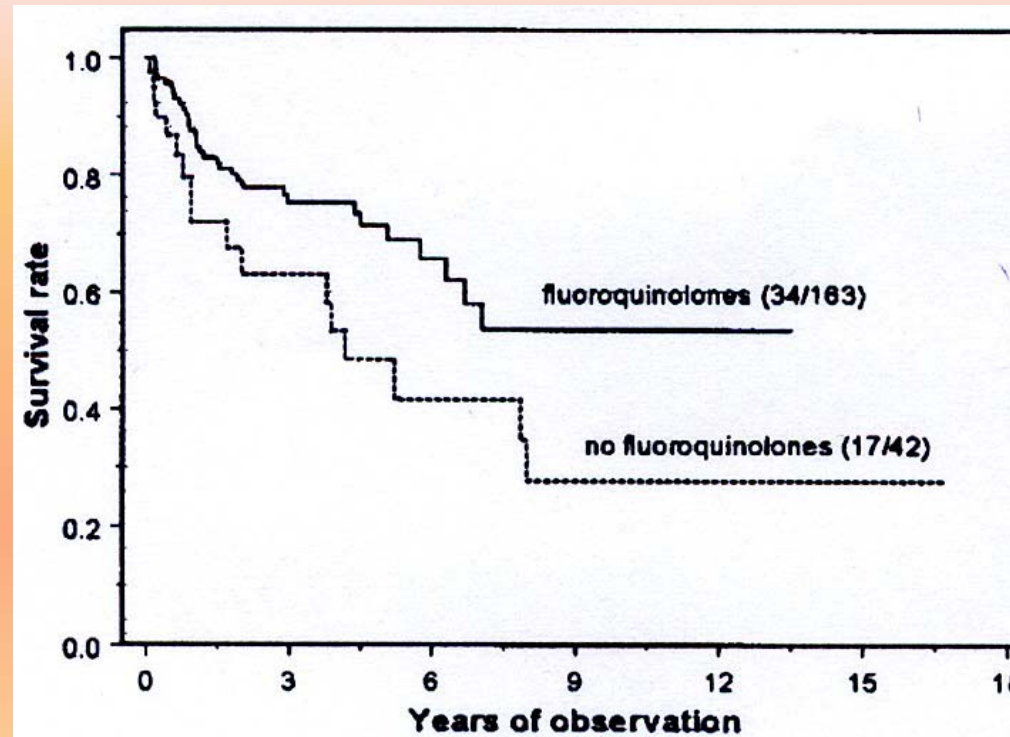
n=205, Resistenzen gegen 6
Medikamente

Therapie

- 4,2 Jahre Krankheitsdauer
- 3-10 Medikamente, +/- OP

OR für Erfolg

- FQ: 8,31 (Alter > 50 Jahre)
- Operation: 4,23



Chan et al. AJRCCM 2004

Therapie: Welches Fluorochinolon ?

WM: Hemmung der DNA-Gyrase
(keine Kreuzresistenz mit anderen Klassen)

Fluorochinolon	MHK (mg/l)	Cmax (mg/l)	Cmax/MHK
Ciprofloxacin	2.0	1,5	1-2
Levofloxacin	2.0	6,21	5-7
Moxifloxacin	0,12 – 0,5	4,34	9

MDR-Therapie: Moxifloxacin, ähnlich effektiv wie INH

Studie

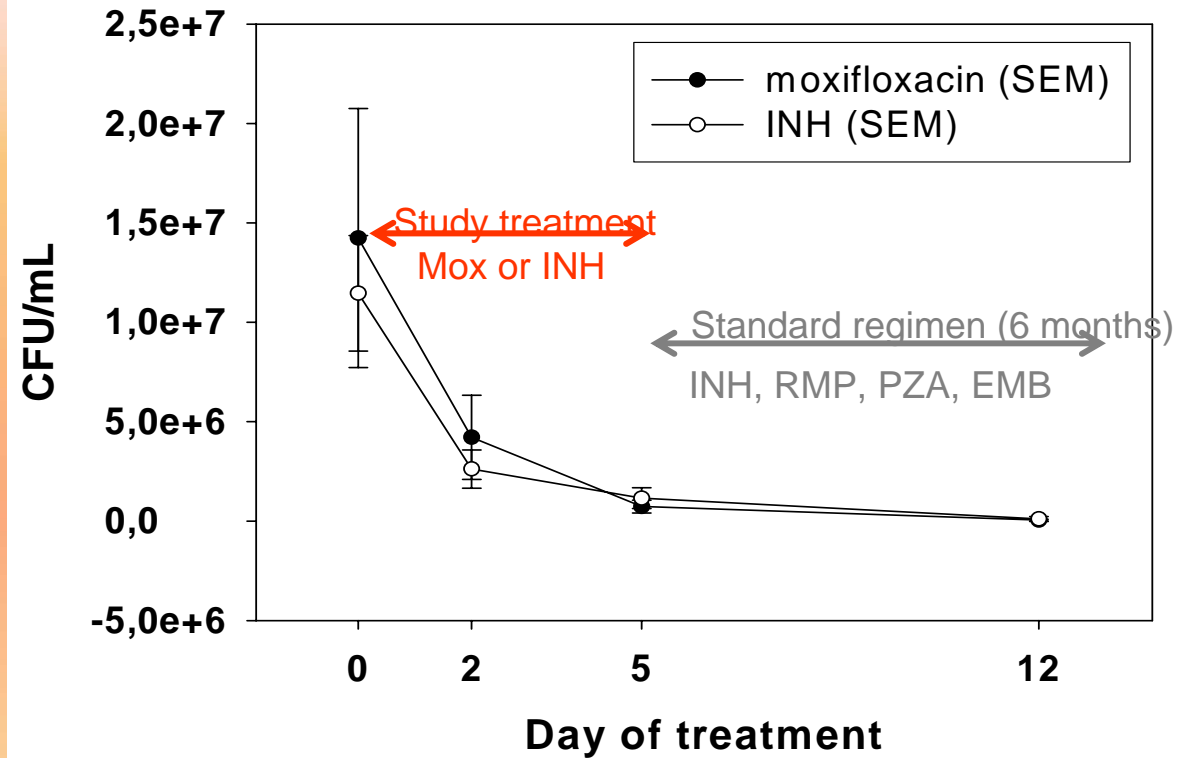
offen, randomisiert
n=17

Therapie

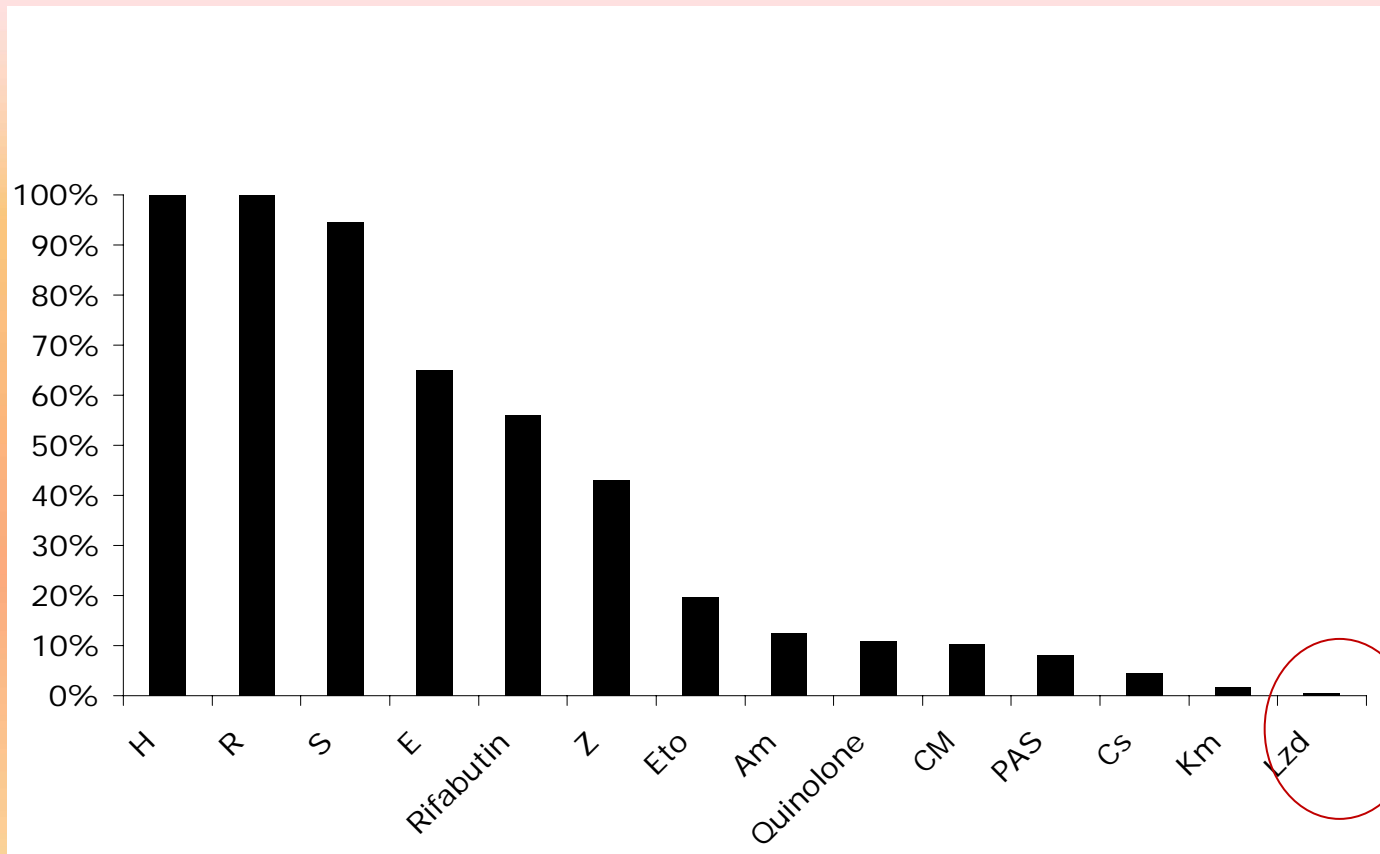
INH 6mg/KG/d
Moxifloxacin 400mg/d

Zielparameter

Early bactericidal activity



Therapie: XDR-TB - Linezolid?



Ekker et al., 2008 submitted

Therapie: Linezolid ist effektiv und toxisch

Studie

8 Patienten mit MDR-TB und 3 x Therapieversagen

Therapie

Linezolid (600mg, 1-0-0) + 3 weitere Substanzen

Ergebnisse

Sputumkonversion 82 Tage (Median)

2 Patienten mit optischer Neuropathie (nach 8 und 9 Monaten)

2 Patienten mit irreversibler Polyneuropathie (nach 15 und 18 Monaten)

Zusammenfassung

- Bei sinkender Inzidenz von TBC in der deutschen Bevölkerung zunehmend Probleme mit importierter TBC (Resistenzen), v.a. aus Osteuropa
- MDR und insbesondere XDR sind mit einer schlechteren Prognose behaftet, hier spielt auch die chirurgische Sanierung wieder eine Rolle.
- Bei MDR scheint der Einsatz von FQ (Moxifloxacin) und bei XDR der off label Einsatz von Linezolid vorteilhaft.
- Neue Antituberkulotika werden dringend benötigt, ein vielversprechende Target ist die ATP-Synthetase.

Ergänzungen: Tuberkulose

- Größte Neuerung in der TBC-Diagnostik sind Interferon-Tests, die zwischen Impfung und latenter Infektion unterscheiden können.
- Hinsichtlich der Epidemiologie gibt es in den letzten Jahren eine Zunahme an multi-resistenter TBC (multi-drug resistance = MDR, definiert als Resistenz gegen die bislang die wichtigsten Antituberkulotika Isoniazid und Rifampicin), v.a. bedingt durch Migranten aus den ehemaligen GUS-Staaten. Erste Fälle von XDR (extensive drug resistance, definiert als MDR+Resistenz gegen Fluorochinolone und mindestens eines der drei injizierbaren second-line Antituberkulotika [Capreomycin, Kanamycin, Amikacin]) in Deutschland sind beschrieben.
- Der empirische Einsatz von Fluorochinolonen bei V.a. CAP (Moxifloxacin ist das wirksamste Fluorochinolon gegen TB, Pletz et al., Antimicrob Agents Chemother, 2003) kann den Nachweis von Mykobakterien verhindern und die TB-Diagnosestellung verzögern .

Latente Tuberkulose (LTBI)

- Definition:

- Infektion mit *M. tuberculosis* mit Persistenz vitaler Bakterien ohne Organbefund bzw. ohne Erkrankung

- Bedeutung:

- Risiko von 10% für Entwicklung einer aktiven TB, insbesondere innerhalb der ersten 2 Jahre nach Kontakt
- Risiko erhöht bei Immunsuppression (u.a. iatrogen bei Therapie mit TNF-AT)

Diagnostik: latente TBC (Nachweis der Immunreaktion)

- Positiv nach Exposition

- länger als 30 Tage zurückliegend
- beweist Infektion (latente Tuberkulose), nicht Erkrankung

- Verfahren

- Stempelttest (Tine): obsolet
- Mendel-Mantoux (10 TE, Chiron)
- Interferon gamma Release Assays (IGRA)

LTBI: Diagnostik-Tuberkulin-Hauttest

Anlegen streng intrakutan!



**Standard-Test: 0,1 ml 2 TU PPD
RT 23 SSI Kopenhagen**

**AbleSEN (72 hrs):
Induration tasten,
markieren, messen,
dokumentieren.
Rötung irrelevant!**



Bläschenbildung in ca. 1-2%.

Neue INF- γ -Test-Technologie

*PPD = purified protein derivate

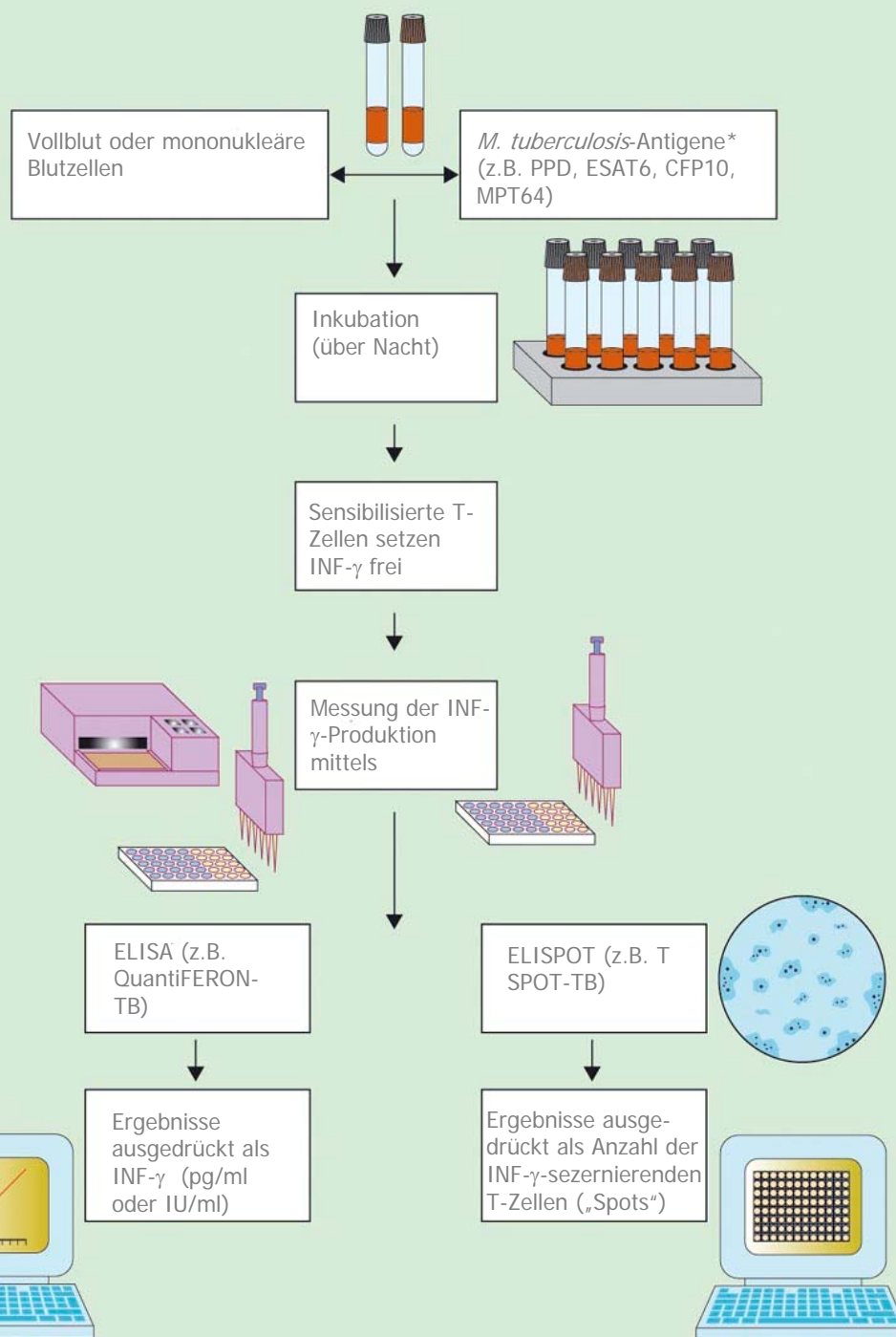
ESAT6 = early secreted antigenic target 6 kD protein

CFP10 = culture filtrate protein 10

- keine Interaktion mit BCG-Impfung

- FDA zugelassen

nach *Lancet Infect Dis* 2004;Vol. 4:761-7



LTBI: Spezifität der IGRA

MTB-Komplex	Antigene		"Umwelt"- Mykobakterien	Antigene	
	ESAT	CFP		ESAT	CFP
M tuberculosis	+	+	M abcessus	-	-
M africanum	+	+	M avium	-	-
M bovis	+	+	M branderi	-	-
BCG substrain			M celatum	-	-
gothenburg	-	-	M chelonae	-	-
moreau	-	-	M fortuitum	-	-
tice	-	-	M gordonii	-	-
tokyo	-	-	M intracellulare	-	-
danish	-	-	M kansasii	+	+
glaxo	-	-	M malmoense	-	-
montreal	-	-	M marinum	+	+
pasteur	-	-	M oenavense	-	-
			M scrofulaceum	-	-
			M smegmatis	-	-
			M szulgai	+	+
			M terrae	-	-
			M vaccae	-	-
			M xenopi	-	-

LTBI: Latente Tuberkulose – deutsche Empfehlungen

- Rationale:

- 5-10% entwickeln eine aktive TBC
- Höchstes Risiko innerhalb von 2Jahren postexpositionell
- Individuelle Abwägung anhand von Risikofaktoren und Indurationsgröße
- Unbedingt vor Therapie mit TNF-Antagonisten

- Regime:

- 9 Monate INH oder 4 Monate RMP

Schaberg et al. Pneumologie. 2004. 58(4): 255-270