

Empfehlungen zur Tuberkulosetherapie – was ist neu?



Rudolf Rumetshofer
Tuberkulosestation Severin
Nationales Referenzzentrum für die Therapie
multiresistenter Tuberkulose
II. Lungeninterne Abteilung, Vorstand Sylvia Hartl
Otto Wagner Spital der Stadt Wien

Leitliniendokument

- Eine Leitlinie des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V.
- Österreichische Gesellschaft für Pneumologie
- Schweizer Gesellschaft für Pneumologie
- 19 Autoren, federführend: Tom Schaberg
- AWMF-konforme Leitlinie

Standardtherapie - Medikamente

	Dosis (mg/kg KG)	Min/Max-Dosis (mg)	Dosis bei 70kg KG in mg
Rifampicin (RMP)	10 (8-12)	450/600	600
Isoniazid (INH)	5 (4-6)	200/300	300
Pyrazinamid (PZA)	25 (20-30)	1500/2500	1750
Ethambutol (EMB)	<u>15</u> (15-25)	800/1600	1200

Initialphase	Dauer	Kontinuitätsphase	Dauer
RMP, INH, PZA EMB	2 Monate	RMP, INH	4 Monate

Eine Verkürzung der Therapie <6 Monate auch unter Einsatz von Fluorchinolonen nicht empfohlen!

Standardtherapie

- Empfehlung der Vierfachkombination
- Einnahme falls möglich nüchtern
- Tägliche Medikamenteneinnahme
- Verlängerung der Therapiedauer:
 - Bei ausgedehnter kavernöser Tb oder Keimnachweis >2 Monat:
2 Mo RMP, INH, EMB, PZA; **1 Mo** RMP, INH, PZA, **6 Mo** RMP, INH
- Fixkombinationen können eingesetzt werden
- Therapieerfolg:
 - Rezidive <5% (erste 6 Mo 78%, 12 Mo 91%)
- Aufklärung vor Therapieeinleitung
 - auch im Tuberkulosegesetz vorgesehen

Verlaufskontrollen

- Labor: Blutbild, Leberfunktionswerte, Nierenfunktionswerte
 - nach 2 und 4 Wochen und dann 4 wöchentlich
 - Bei guter Verträglichkeit kann nach 16-20 Wochen verzichtet werden
- Röntgenkontrolle oder adäquate Bildgebung
 - zumindest nach 8 Wochen und vor Therapieende
- Mikrobiologische Verlaufskontrolle
 - Mikroskopie Woche 1,2,4,8,12 Th-Ende
 - Kultur Woche 4,8,12,ThE
- Augenärztliche Kontrolle
 - Farbsehtest und Gesichtsfeld zu Beginn und alle 4 Wochen

Therapie bei einfachen Resistenzen

Monoresistenz	Initialphase	Kontinuitätsphase	Gesamtdauer
Rifampicin (RMP)	2 Mo INH, PZA, EMB, FQ*	10-18 Mo INH, EMB, FQ	12-20 Monate!
Isoniazid (INH)	2 Mo RMP, FQ, PZA, EMB	4-7 Mo RMP, FQ	6-9 Mo
Pyrazinamid (PZA)	2 Mo INH, RMP, (FQ)	7 Mo INH, RMP	9 Mo
Ethambutol (EMB)	2 Mo INH, RMP, PZA	4 Mo INH, RMP	6 Mo

* Moxifloxacin 400mg/tag; Levofloxacin 15mg/kg/KG: 750-1000mg/Tag

Therapie bei Organtuberkulose

Organ	Initialphase	Kontinuitätsphase	Anmerkungen
Pleura	2Mo RMP, INH, PZA, EMB,	4 Mo RMP, INH	Diagn. VATS, Drainage, physikalische Therapie, evtl. Dekortikation nach Therapieende
Lymphknoten	2Mo RMP, INH, PZA, EMB,	4 Mo RMP, INH	Kulturelle Diagnostik!!! Exzision zusätzlich bei besonderer Indikation; Protrahierte Verläufe und Vergrößerung unter Therapie möglich
Urogenital	2Mo RMP, INH, PZA, EMB,	4 Mo RMP, INH	Evtl. Schienung der Harnwege, Vor Chirurgie 4 Wochen Therapie! Tb, der NN → CAVE Mb. Addison
Abdomen	2Mo RMP, INH, PZA, EMB,	4 Mo RMP, INH	Bis zu 75% chirurgische Interventionen, perioperative Komplikationen und protrahierte Heilungsverläufe häufig

Unter Kortikosteroidzugabe keine gesichert besseren Behandlungsergebnisse

Therapie bei Organtuberkulose

Organ	Initialphase	Kontinuitätsphase	Anmerkungen
Knochen u. Gelenk	2Mo RMP, INH, PZA, EMB,	7 Mo RMP, INH	Chirurgische Intervention bei Komplikationen, Drainage bei Abszessen
Perikard	2Mo RMP, INH, PZA, EMB,	4 Mo RMP, INH	Kortikosteroide nicht mehr generell empfohlen (falls erforderlich; 60mg Prednisolon ausschleichend reduzieren über 6 Wochen) Chirurgie bei Konstriktion
ZNS	2Mo RMP, INH, PZA, SM! *	10 Mo RMP, INH	Prednisolon 40mg/Tag (wenn RMP in der Therapie), nach 2-3 Wochen um wöchtl. 10mg reduzieren
MiliarTb	2Mo RMP, INH, PZA, EMB,	4-10 Mo RMP, INH	Bei ZNS Beteiligung lange Therapiedauer! Bei resp. Partialinsuffizienz: Prednisolon Tag 1-5 2x40mg, Tag 6-10 1x40mg, Tag 11-21 1x20mg
BCGitis nach Instillation	2 Wo Levofloxacin 1x500mg	Nach Schweregrad:	2x 500mg Levofloxacin 500mg Levofloxacin + RMP, RMP, INH, EMB für 6 Monate +/- Prednisolon

* Bei nicht Verfügbarkeit von SM: Moxifloxacin (alternativ Levofloxacin oder PTH)

Stationäre Aufnahme empfohlen



- **Hämoptysen**
- Verdacht auf Lungentuberkulose mit **Resistenzen**
- Lungentuberkulose mit **respiratorischer Insuffizienz**
- Schwere extrapulmonale Tuberkulose (z.B. Knochentuberkulose mit WK-Frakturen oder ZNS-Tuberkulosen)
- Tuberkulose bei bekannten schwerwiegenden **Begleiterkrankungen**
- **psychiatrischen Begleitkrankheiten** (z.B. Demenz oder Psychosen), Alkohol- und Drogenabhängigkeit
- **Überprüfung bzw. Neueinstellung** einer begonnenen antituberkulösen Therapie bei ambulant aufgetretenen oder bei entsprechenden Vorschädigungen drohenden schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z. B. medikamentös induzierte Hepatitis oder Niereninsuffizienz)
- **Ungenügende Infrastruktur für eine ambulante Diagnosesicherung und -behandlung** (z. B. zu geringe Facharztdichte)

Eine direkt überwachte Behandlung sollte erwogen werden bei Patienten mit

- bekanntem **Missbrauch von Alkohol und Drogen** (auch in der Vorgeschichte)
- schweren **psychiatrischen Erkrankungen**
- erheblichen Gedächtnisstörungen
- disziplinarischen Problemen während des Krankenhausaufenthaltes
- Therapie bei **poly-, multi- oder extensiv-resistenten Erregern**
- **Rezidiven** nach früherer Therapie oder Therapieversagen aufgrund unzureichender Medikamenten-Einnahme
- ungünstigen Wohn- oder Unterbringungsverhältnissen, fehlendem festem Wohnsitz, Unterbringung in Gemeinschaftsunterkünften, in Alten- und Pflegeheimen, in Justizvollzugsanstalten
- Pflegebedürftigkeit
- unzureichender ambulanter Betreuungsmöglichkeit (*und/oder fehlender Krankenversicherung*)
- problematischer Verständigung

Beispiel für das schrittweise Vorgehen zum Design eines MDR/XDR-Tuberkulose-Therapieregimes

- **Schritt 1: Molekulare Charakterisierung einer RMP-Resistenz**
 - rpoB S531L Mutation → hohe MHK → kein RMP
 - rpoB H526L oder L533mut → RMP in höherer Dosierung (bis 35mg/kg KG erwägen) Serumspiegel
 - D516mut → Rifabutin evtl. möglich
 - In allen Fällen nur als 4+ (MDR) oder 5+ (XDR)
- **Schritt 2: Molekulare Charakterisierung einer INH-Resistenz**
 - katG S315T → hohe MHK → kein INH
 - Mutationen im inhA Gen → niedrigere MHK → INH 16-20mg/kgKG erwägen
- **Schritt 3: Molekulare Charakterisierung einer Fluorchinolon-Resistenz**
 - gyrA D94mut – kein FQ
 - gyrA A90mut und gyrA S91mut → phänotypische Testung → Moxi- oder Levofloxacin
- **Schritt 4: Bedaquilin**
 - Wenn Fluorchinolone nicht für die Therapie verwendet werden können, sollte Bedaquilin Teil des Therapieregimes sein.
 - Für Delamanid noch weniger Daten vorliegend

Beispiel für das schrittweise Vorgehen zum Design eines MDR/XDR-Tuberkulose-Therapieregimes

- **Schritt 5: Molekulare Charakterisierung einer Resistenz gegen injizierbare Medikamente der Nicht-Standardtherapie (Amikacin, Capreomycin und Kanamycin)**
 - rrs A1401G → Amikacin und Capreomycin nicht geeignet
 - rrs C1402T → Amikacin geeignet
- **Schritt 6: Prothionamid / Terizidon (Cycloserin) / PAS / Linezolid**
 - Mutation im Promoter des inhA Gens → kein PTH (Phänotyp. Resistenztestung abwarten)
 - PTH + PAS häufig nicht toleriert!
 - Cave NW Linezolid!
- **Schritt 7: Clofazimin / Delamanid / Meropenem + Amoxicillin/Clavulansäure**
 - Meropenem in Kombination mit Amoxicillin-Clavulansäure, Clofazimin und/oder Delamanid fall noch kein ausreichendes Regime möglich
 - Meropenem sollte 2-3 mal täglich zeitgleich mit Clavulansäure (nur als Amoxicillin-Clavulansäure im Handel) intravenös (idealerweise über einen Port) appliziert werden
- **Schritt 8: Pyrazinamid / Ethambutol**
 - wenn genotypisch und/oder phänotypisch wirksam

Chirurgische Therapie

- **keine eindeutigen evidenzbasierten Empfehlungen**
 - Operationen zur histologischen Sicherung oder Diagnosefindung
 - Operationen zur Beseitigung eines Keimreservoirs bei persistierendem Erregernachweis trotz medikamentöser Therapie und
 - Operationen bei Komplikationen einer Tuberkulose
- **Therapie des tuberkulösen Ergusses / bzw. Pleuraempyems**
 - stadienadaptierten Vorgehen
 - Thoraxdrainage
 - bei gekämmerten Ergüssen oder nicht suffizienter Drainagetherapie
→thorakoskopische Empyemausräumung mit Debridement, Frühdekortikation
 - bei bereits ausgebildeter Schwartenbildung mit Fesselung der Lunge →Indikation zur offen chirurgischen Dekortikation und Pleurektomie.
 - Wenn trotz Dekortikation und Pleurektomie keine komplette Entfaltung der Lunge
→ Indikation zur Thorakoplastik

Adjuvante Therapie

- **Physiotherapie und Ergotherapie!**
- gezielte, individuelle diätetische Maßnahmen
- Substitution mit Vitamin D bei niedrigem 25-OH-Vitamin D-Spiegel (Auch wegen Vermeidung der Sonnenexposition!)
- Psychologischer Betreuung und Psychotherapie bei posttraumatischer Belastungsstörungen, Depression

Sozialarbeit!

Sozialarbeiterische Betreuung dringend empfohlen

Ernährung

- Fluorchinolone nicht zusammen (Mindestabstand 2h) mit Milch und Milchprodukten, mineralischen Antazida oder anderen Arzneimitteln mit zwei- oder dreiwertigen Ionen (wie Eisen, Zink, Calcium, oder Aluminium)
- Bei komplexen Störungen der Nahrungsaufnahme und -verwertung zusätzliche hochkalorische Trinknahrung, parenterale Kalorienzufuhr oder Nahrungszufuhr über eine perkutane Gastrostomie erwägen.

Palliative Therapie

- Es besteht kein Konsens, die Tuberkulose-Therapie fortzusetzen, wenn nach Therapieversagen und trotz Ausschöpfung aller Möglichkeiten eine voraussichtlich kurative Therapie nicht mehr möglich ist. In diesem Fall soll eine palliative Versorgung des Patienten erwogen und geplant werden
- Der Zugang zu Angeboten der Palliativmedizin und eine Sterbebegleitung sollen jedem Patienten zur Verfügung stehen
- Konsequenter Infektionsschutz darf dabei nicht vernachlässigt werden

Tuberkulose und HIV

- Interaktionen der Rifamycine mit antiretroviraler Therapie →
 - Dolutegravir und Raltegravir lassen sich mit RIF kombinieren!
(Verdoppelung der IntegraseStrangtransferInhibitoren-Dosis)
 - Rifabutin in weiteren Kombinationen
- Verlängerung der Tb Therapie bei Pat. ohne ART oder schlechtem Ansprechen auf 9-12 Monate!
- Frühe ART (innerhalb 2 Wochen) bei CD4+ Zellen<50
- Bei CD4+>220 IRIS und NW abwägen
- Überwachung der therapeutischen Medikamentenspiegel in Einzelfällen (Therapieversagen, MDR-Tb)

Therapeutisches Drug-Monitoring

Bestimmung der Serumspiegel von Tuberkulosemedikamenten

- Beeinflusst werden die Serumspiegel unter anderem
 - vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme im Verhältnis zur Einnahme der Medikamente,
 - von der Einnahme weiterer Medikamente,
 - von Begleiterkrankungen (z. B. HIV, Diabetes)
 - und von individuellen Besonderheiten, die Auswirkungen auf die Pharmakokinetik haben
- Spiegelbestimmung vor allem
 - bei der Behandlung multiresistenter Tuberkulose,
 - bei HIV-TB-Koinfektion,
 - bei Risiken für Aufnahmestörungen oder medikamentöse Interaktionen (z. B. Niereninsuffizienz, Dialysepatienten, Peritonealdialysepatienten, kritisch kranken Patienten und bei Diabetes mellitus)
 - bei erhöhtem Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Präventive Chemo-Therapie

- Nachweis der Latenten Tuberkuloseinfektion (LTBI) durch Haut- oder Bluttest
- Risiko nach LTBI zu erkranken beträgt ca. 10%, 5% in den ersten 2 Jahren nach Infektion
- Präventive Therapie kann dieses Risiko minimieren
- Therapie immer freiwillig
- Indiziert bei:
 - Enger Kontakt zu gesicherter Tuberkulose , vor Einleitung einer TNF alpha-Blocker, HIV-Infektion, schwerwiegende Grundkrankheiten (Diabetes, maligne Lymphome, Leukämie..), Schwangere wenn Infekt kurz zurückliegt, vor Organtransplantation

Wirkstoff	Dosierung	Therapiedauer
INH	5mg/kgKG	9 Monate
RMP	600mg	4 Monate
INH+RMP	Analog Monotherapie	3-4 Monate
INH+ Rifapentin	Jeweils 900mg 1x/wo	12 Wochen

Zusammengefasst:

- Standardtherapie konsequent!
- Im Zweifel Therapiedauer verlängern!
- Sozialarbeit, Ernährung, Physiotherapie
- Molekularbiologie zur Therapieentscheidung
- Drugmonitoring etablieren