



Vortrag Pharmazeutische Gesellschaft Zürich

11.01.2024

Benjamin Preiswerk, Leitender Arzt Infektiologie, Stadtspital Zürich



Tuberkulose – Challenge oder easy going?

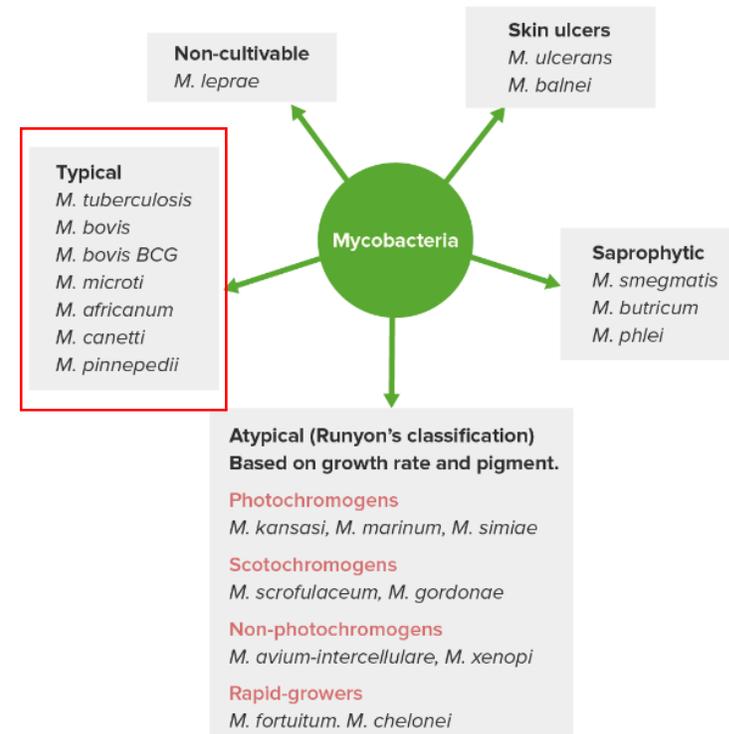
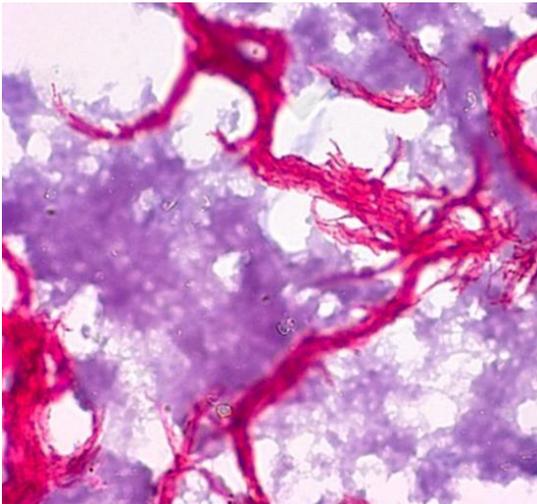
Vortrag Pharmazeutische Gesellschaft Zürich

Agenda

1. **Mikrobiologische Grundlage**
2. **Definitionen**
3. **Epidemiologie der Tuberkulose im Jahr 2024**
4. **Pathophysiologische Aspekte**
5. Ein paar Worte zur **Diagnostik**
6. **Therapie: früher und heute - Herausforderungen**

1 Mikrobiologische Grundlagen

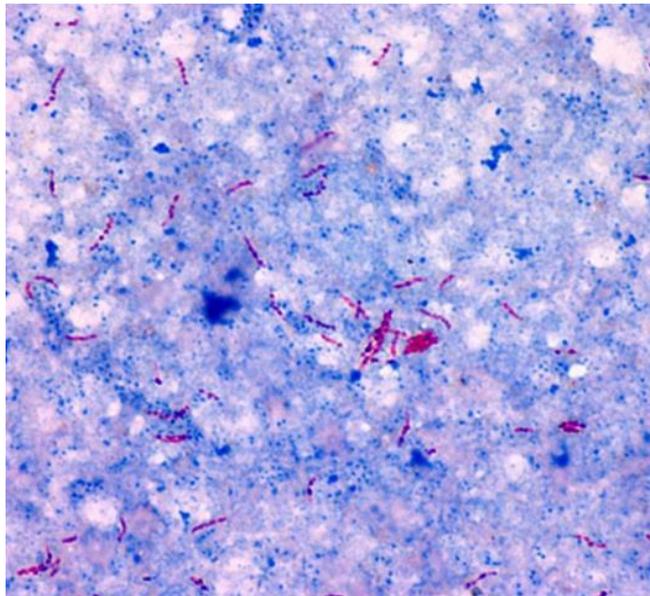
Mycobacterium tuberculosis Komplex



- **Mykolsäure** in der Zellwand ("säurefest")
- obligat aerobe Bakterien
- sehr langsames Wachstum (Generationszeit 15-20h)
- Kultur 6-12 Wo
- fakultativ intrazellulär (Makrophagen)
- kein Wachstum auf Standardmedien



Auraminfärbung
Fluoreszenzmikroskopie



Ziehl Neelsen Färbung
Lichtmikroskopie

Detektionsgrenze:

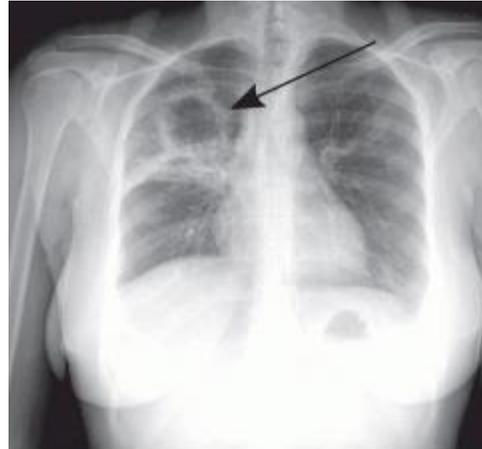
- Mikroskopie: **10'000** CFU/ml
- PCR: **15** CFU/ml
- Kultur: **1-10** CFU/ml

2 Definitionen

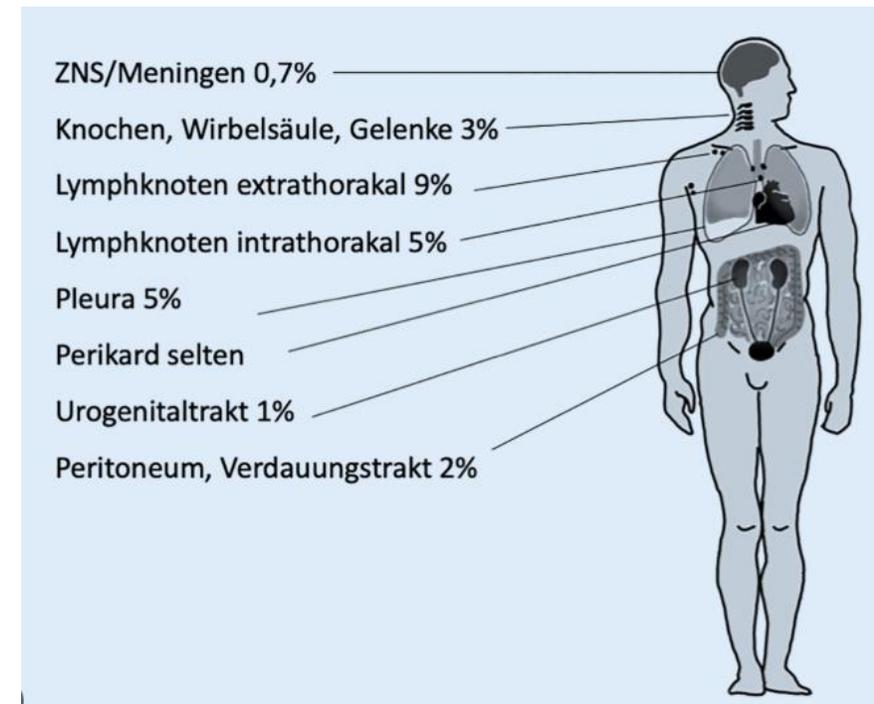
Definitionen (I)

Klinische Manifestationen der Tb

a) pulmonal:



b) extrapulmonal:

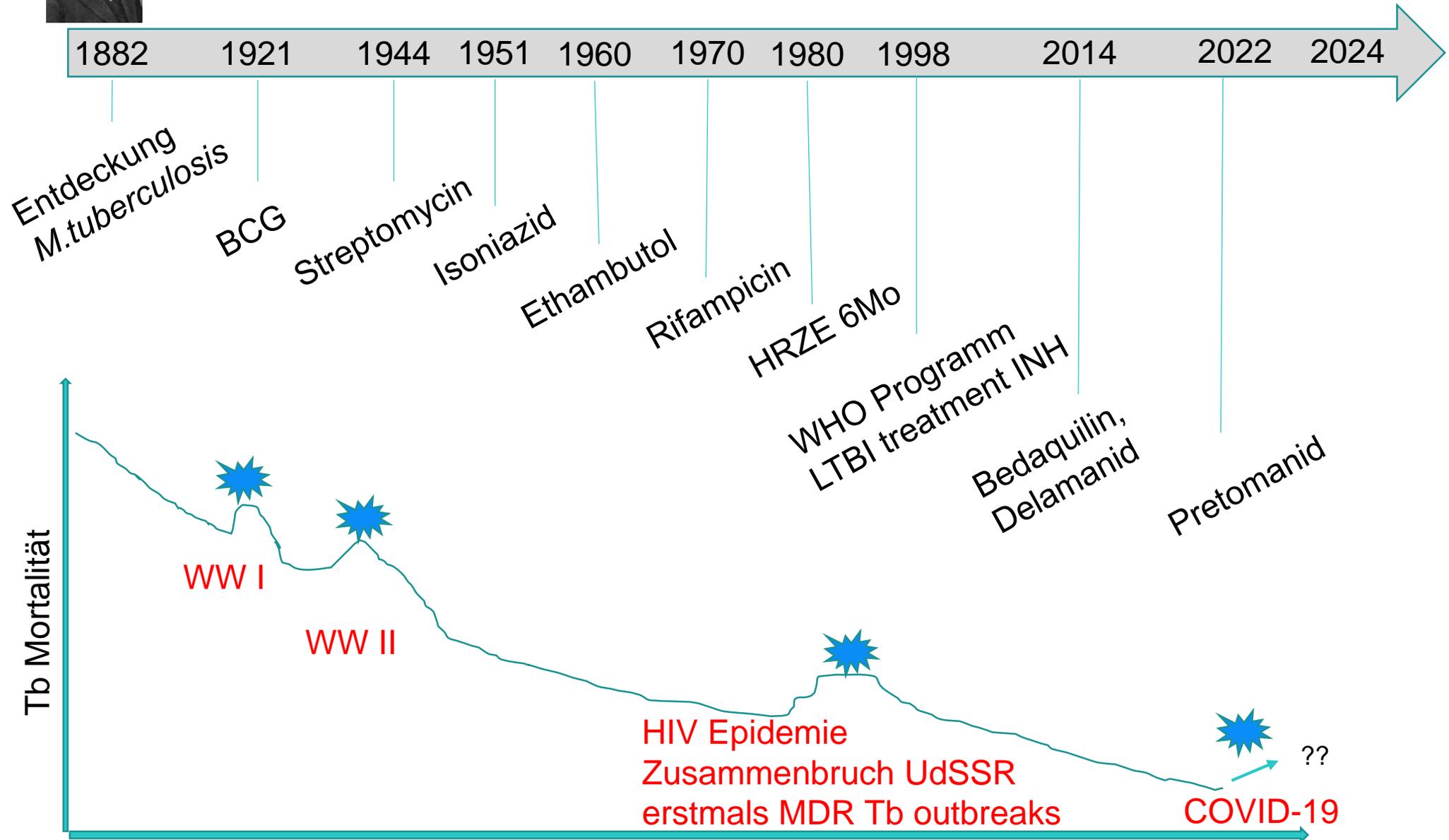


Definitionen (II)

Formen der Tb Empfindlichkeit

Form	Resistenz	Abkürzung
empfindliche Tb	pansensibel	Tb
INH Monoresistenz	Resistenz auf Isoniazid	INH-R Tb
Rifampicin Monoresistenz	Resistenz auf Rifampicin	RR-Tb
multiresistente Tb	Resistenz auf Rifampicin und Isoniazid	MDR Tb
pre-extrem- resistente Tb	MDR + Resistenz gegen FQ	pre-XDR Tb
extrem resistente Tb	pre-XDR + Resistenz auf Bedaquilin u/o Linezolid	XDR Tb

3 Epidemiologie: Tb im 21 Jahrhundert

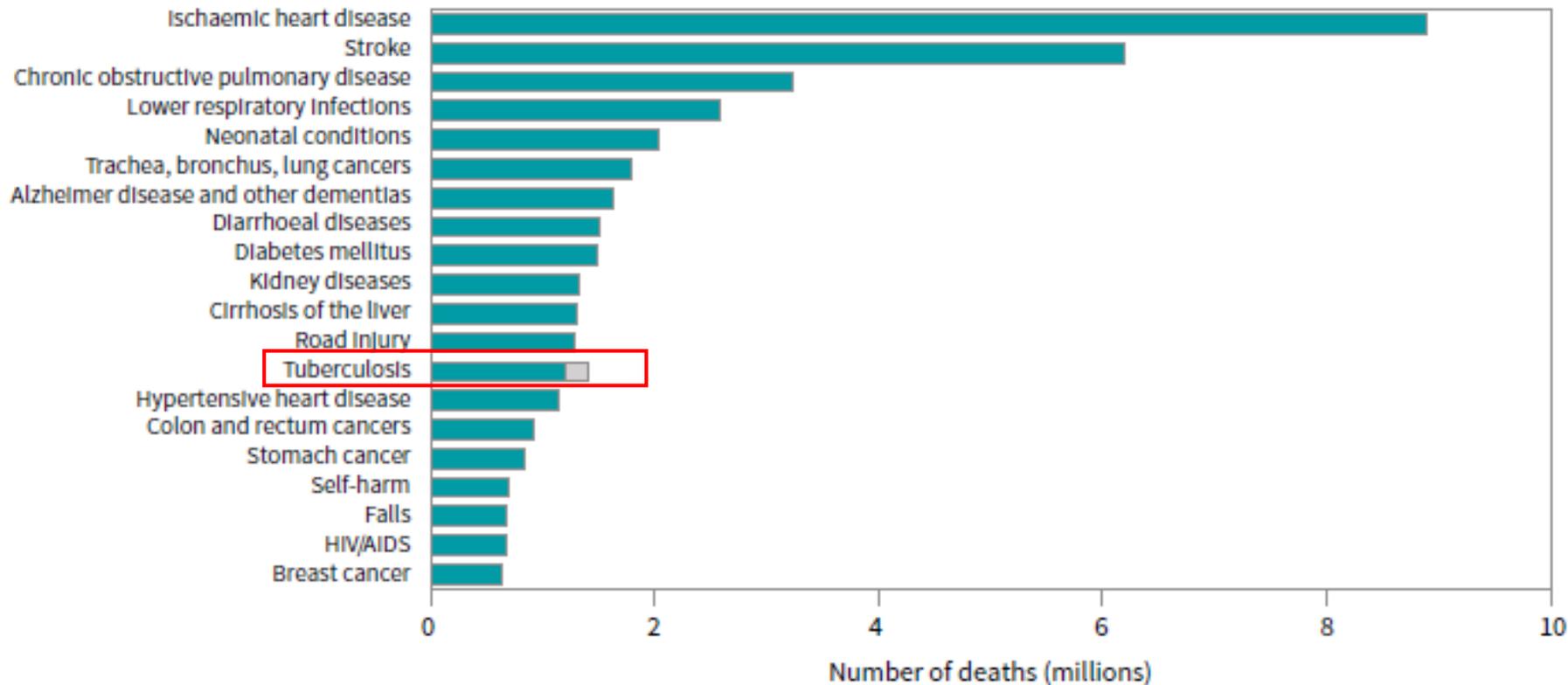


Tb Mortalität heute

Platz 13 (overall), Platz 3 (Infektionen)

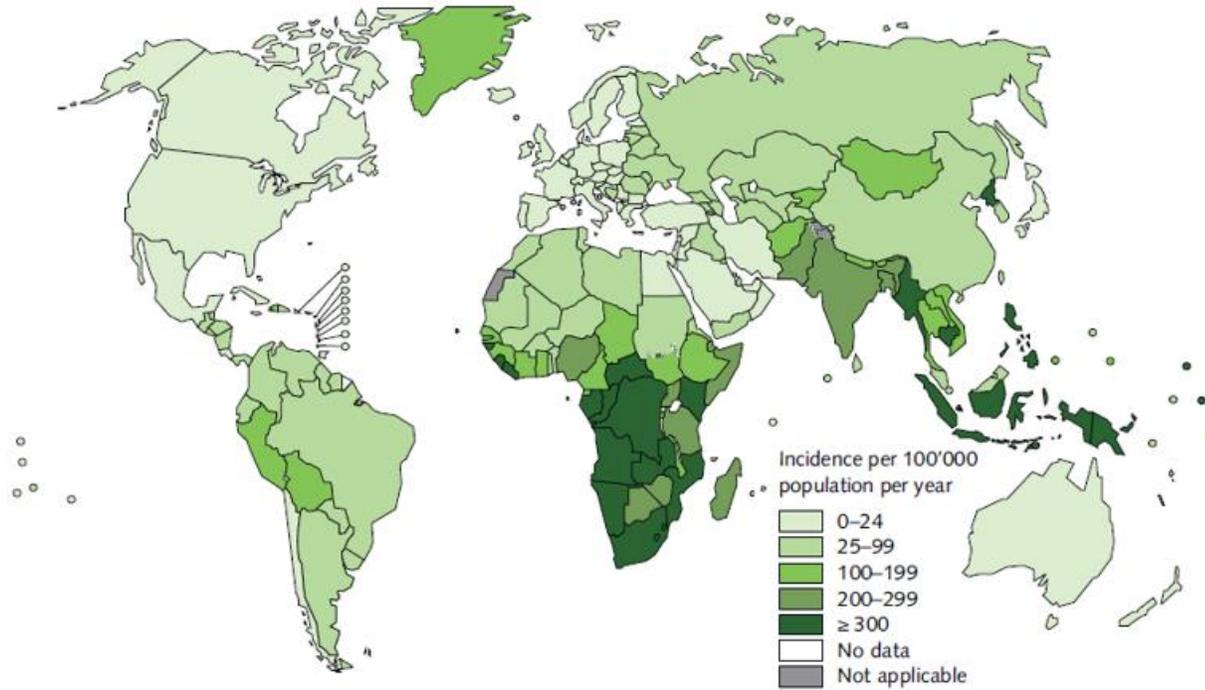
Top causes of death worldwide in 2019^{a,b}

Deaths from TB among HIV-positive people are shown in grey.



Global Tb Report WHO 2023

Tb Inzidenz weltweit



- 10.6 Mio Neuinfektionen / Jahr
- 1.6 Mio Todesfälle / Jahr

>2/3 aller Fälle weltweit in 8 Ländern:

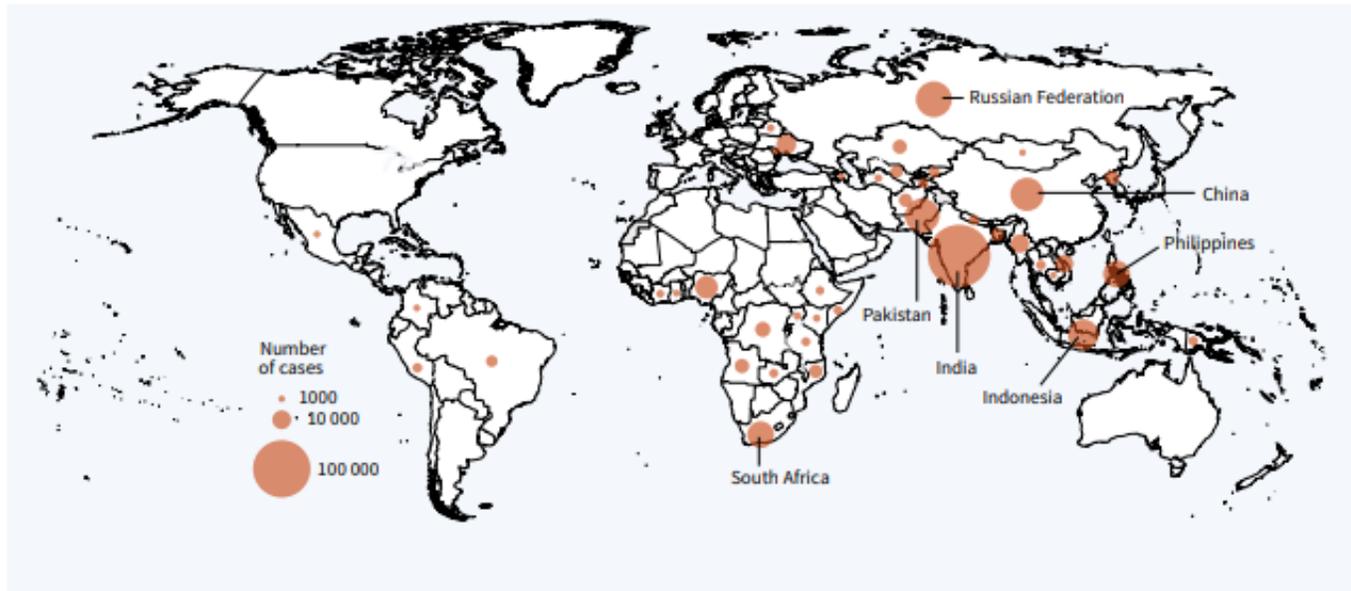
- Indien
- Indonesien
- China
- Philippinen
- Pakistan
- Nigeria
- Bangladesh
- Dem.Republik Kongo

Global Tb Report WHO 2023

Resistente Tb

Estimated incidence of MDR/RR-TB in 2021, for countries with at least 1000 incident cases

The seven countries with the highest burden in terms of numbers of MDR/RR-TB cases, and that accounted for two thirds of global MDR/RR-TB cases in 2021, are labelled.



2/3 aller MDR Tb Fälle weltweit in 8 Ländern:

- Indien
- Philippinen
- Russland
- Indonesien
- China
- Pakistan
- Myanmar
- Nigeria

Tb in der Schweiz

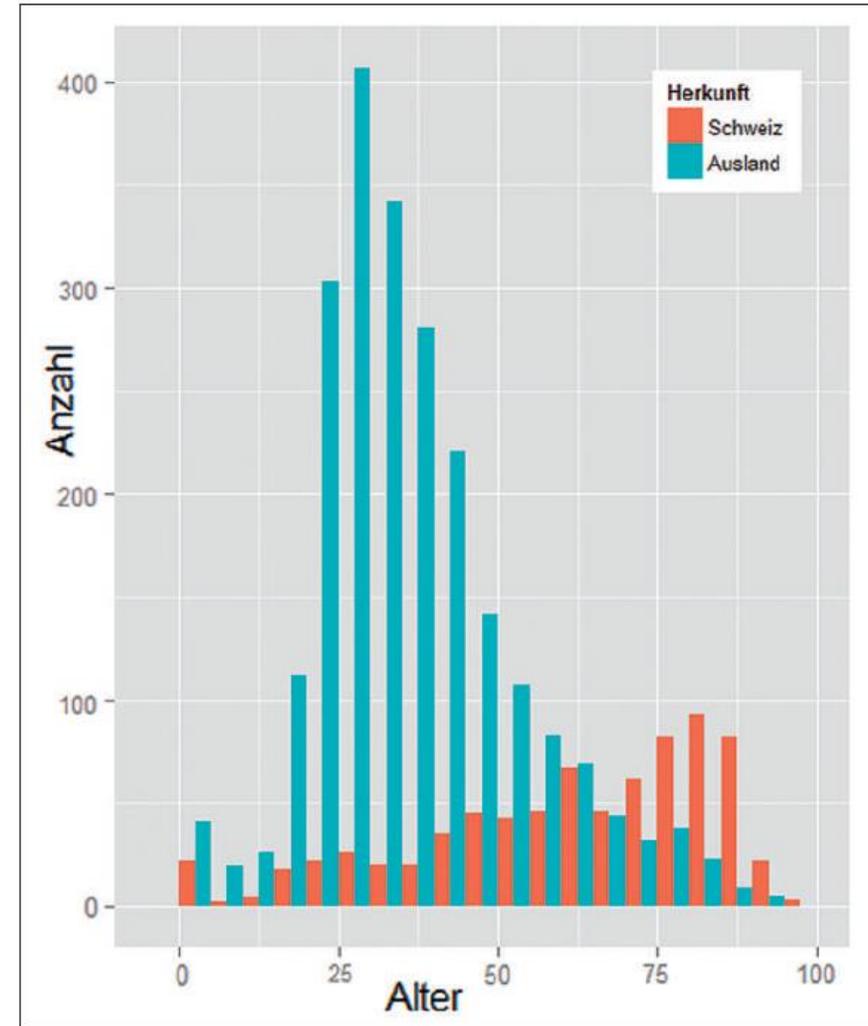
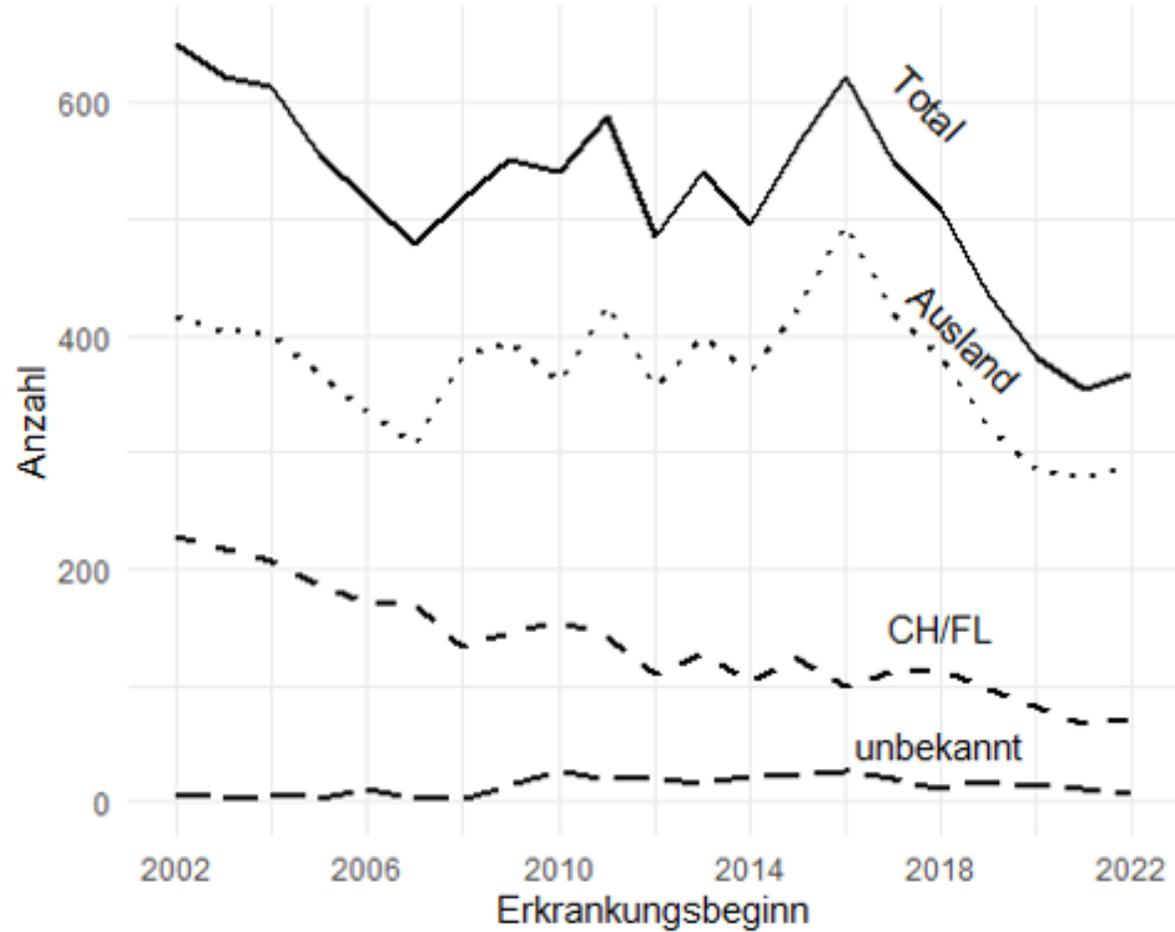
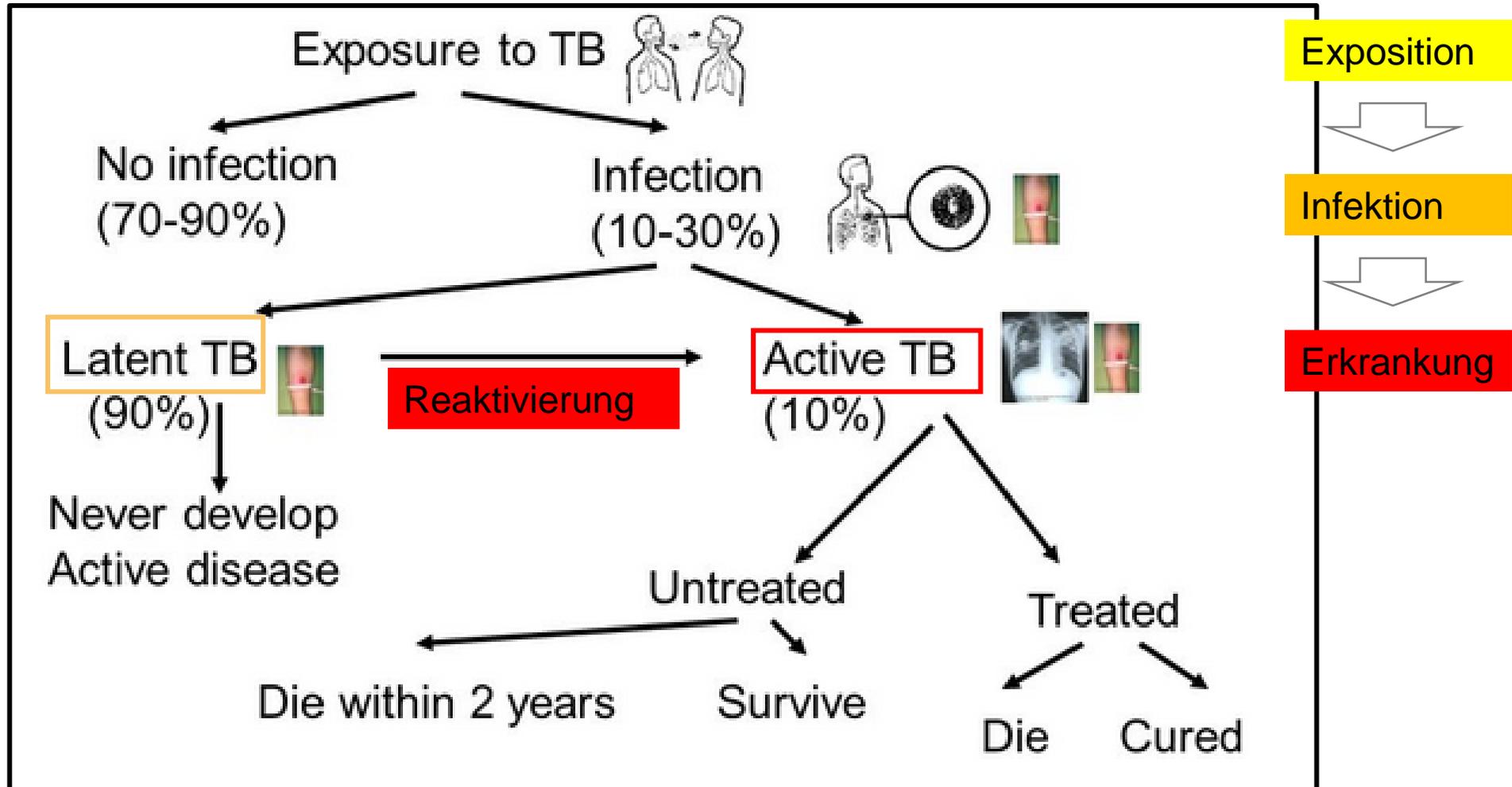


Abbildung 2: Altersverteilung der gemeldeten Tuberkulosefälle in der Schweiz, 2008 bis 2013.

Altpeter E, BAG Jahresbericht 2022

4 Pathophysiologische Aspekte

Ansteckung / Pathophysiologie der Tb



5 Ein paar Worte zur Diagnostik

Tb Diagnostik

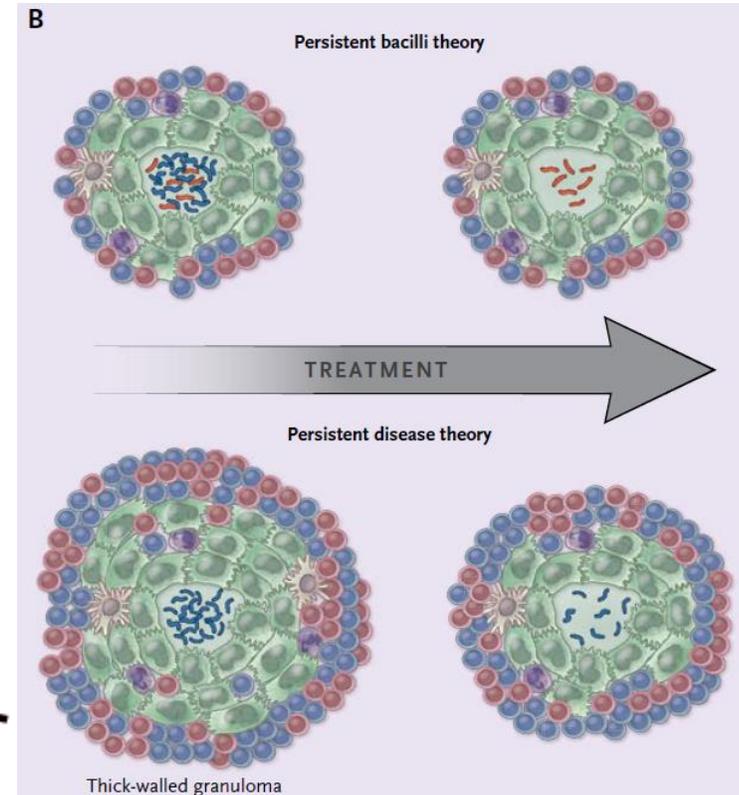
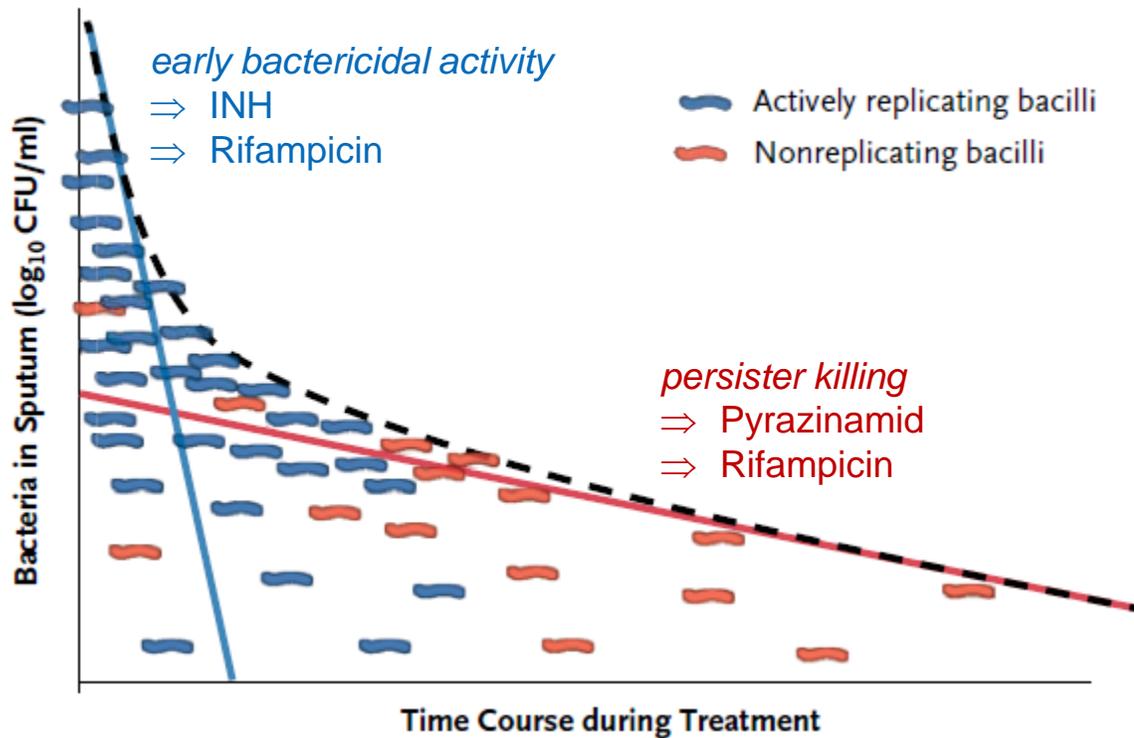
Je nach Stadium unterschiedlich:

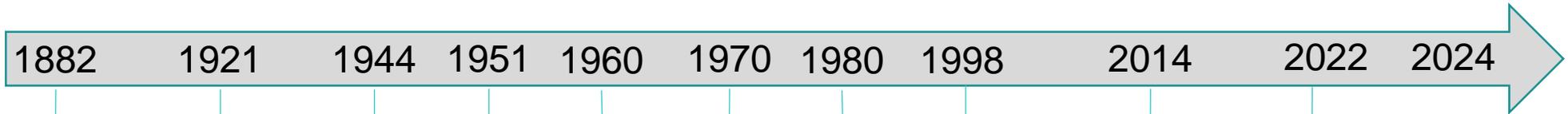
	Situation	Diagnostik	Test
Exposition	Exposition	-	-
↓			
Infektion	asymptomatisch (<i>latente Tb</i>)	immunologisch	Mantoux Test, Quantiferon
↓			
Erkrankung	Symptome (Husten, B-Symptome etc) (<i>aktive Tb</i>)	mikrobiologisch	Mikroskopie, PCR, Kultur, Radiologie

6 Therapie früher und heute

Herausforderungen der Tb Therapie

Warum dauert die Therapie der Tb so lange?





1882
Entdeckung
M.tuberculosis

1921
BCG

1944
Streptomycin

1951
Isoniazid

1960
Ethambutol

1970
Rifampicin

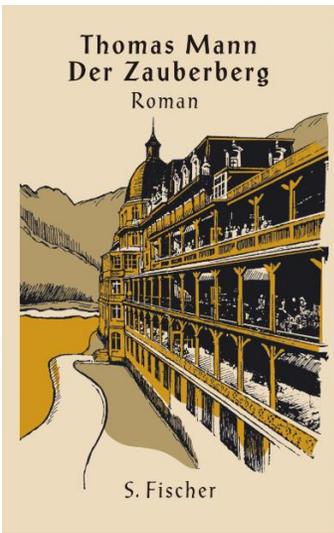
1980
HRZE 6Mo

1998
WHO Programm
LTBI treatment INH

2014
Bedaquilin,
Delamanid

2022
Pretomanid

2024



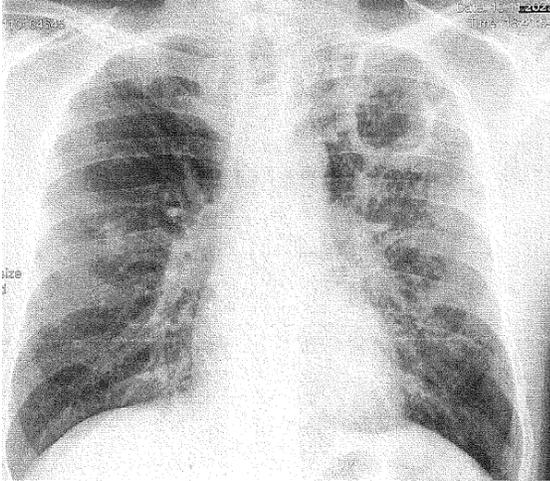
prä-antibiotische Ära
case fatality rate:

- Sputum+ **70%**
- Sputum-, Kultur+ **20%**

2016
case fatality rate:

- sensible Tb **0(-15) %**
- MDR Tb **40-70%**
- XDR **60-80%**

Tb Therapie Erwachsene: state of the art 2024



	1	2	3	4	5	6
H						
R						
Z						
E						



Monitoring	baseline	alle 4 Wo
Farbsehen	x	(x)
Polyneuropathie-Screening	x	x
Leberwerte	x	x

Tb Therapie bei Kindern* 2024: kürzer ist möglich

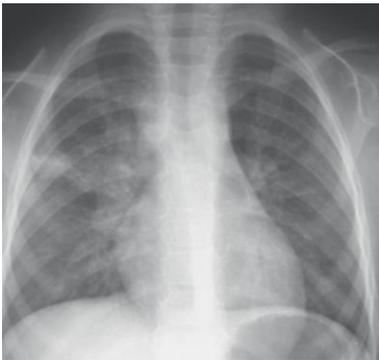


	1	2	3	4	5	6
H						
R						
Z						
E						

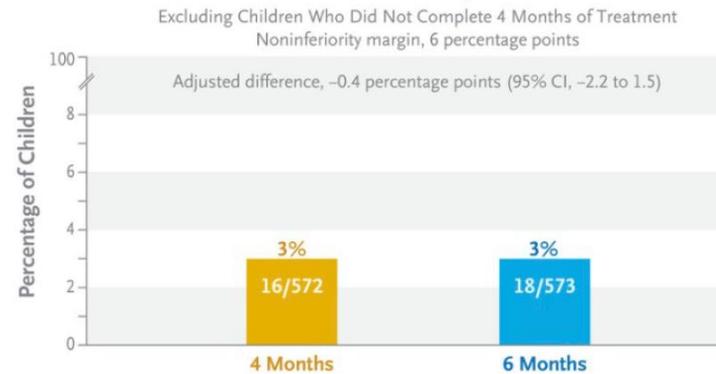
	1	2	3	4	5	6
H						
R						
Z						
E						

*unkompliziert:

- pulmonal
- keine Kaverne
- nur 1 Lungenlappen
- kein Pleuraerguss
- kein miliars Muster



Unfavorable Status by 72 Weeks



Turkova A et al. NEJM 2022 Mar 10;386(10):911-922

Was sind unsere heutigen Challenges ?

Challenge 1: Nebenwirkungen

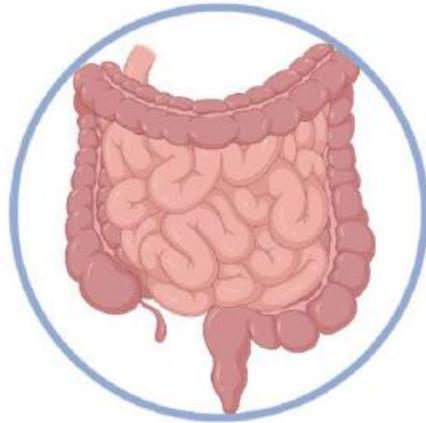
WHO	Drug	Adverse Drug Effect - AE	concentration dependent ?
PS	Rifampicin	hepatotoxicity, GI-toxicity disturbance/nause/vomiting	yes
	Isoniazid	hepatotoxicity , Neuropathie	likely
	Pyrazinamide	hepatotoxicity , Arthralgie	no (std doses)
	Ethambutol	ocular neuritis	likely
A	Fluoroquinolones	QTc prolongation tendinites, aortic dissection	yes unknown
	Bedaquiline	QTc prolongation	yes (metabolite M2)
	Linezolid	peripheral neuropathy/ myelosuppression, Lactatazidose	yes
B	Clofazimine	QTc prolongation	yes
	Cycloserine/ Terizidone	neurotoxicity peripheral neuropathy	likely yes

Massnahmen?

- ..
- ev. Einnahme mit (kleiner) Mahlzeit
- ev. Antiemetikum
- Pause
- Dosisreduktion
- Substanzwechsel
- Vitamin B6
- regelmässig EKG
- Elektrolytmonitoring
- ..

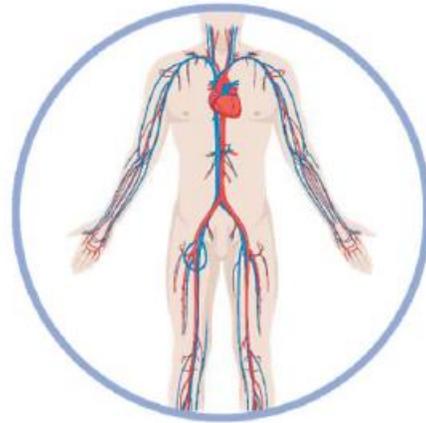
Challenge 2: Variabilität in "ADME"

* beeinflussbar



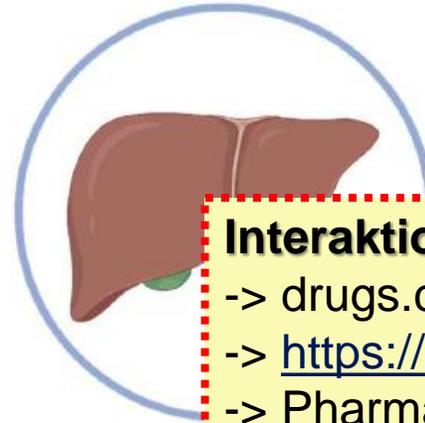
Absorption

- * With or w/o food
- * Questionable adherence
- Pathophysiological state and comorbidity



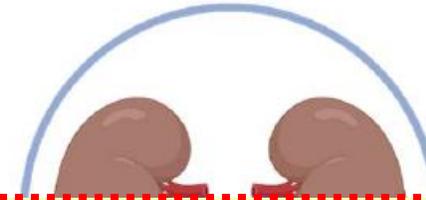
Distribution

- Body fat
- Malnutrition
- Obese/underweight patients



Metabolism

- * Drug-drug interactions
- Pharmacogenetics
- Pathophysiological state and comorbidity



Excretion

- Dialysis
- Age
- Pathophysiological state and comorbidity

Interaktions-Check essentiell!

-> [drugs.com](https://www.drugs.com)

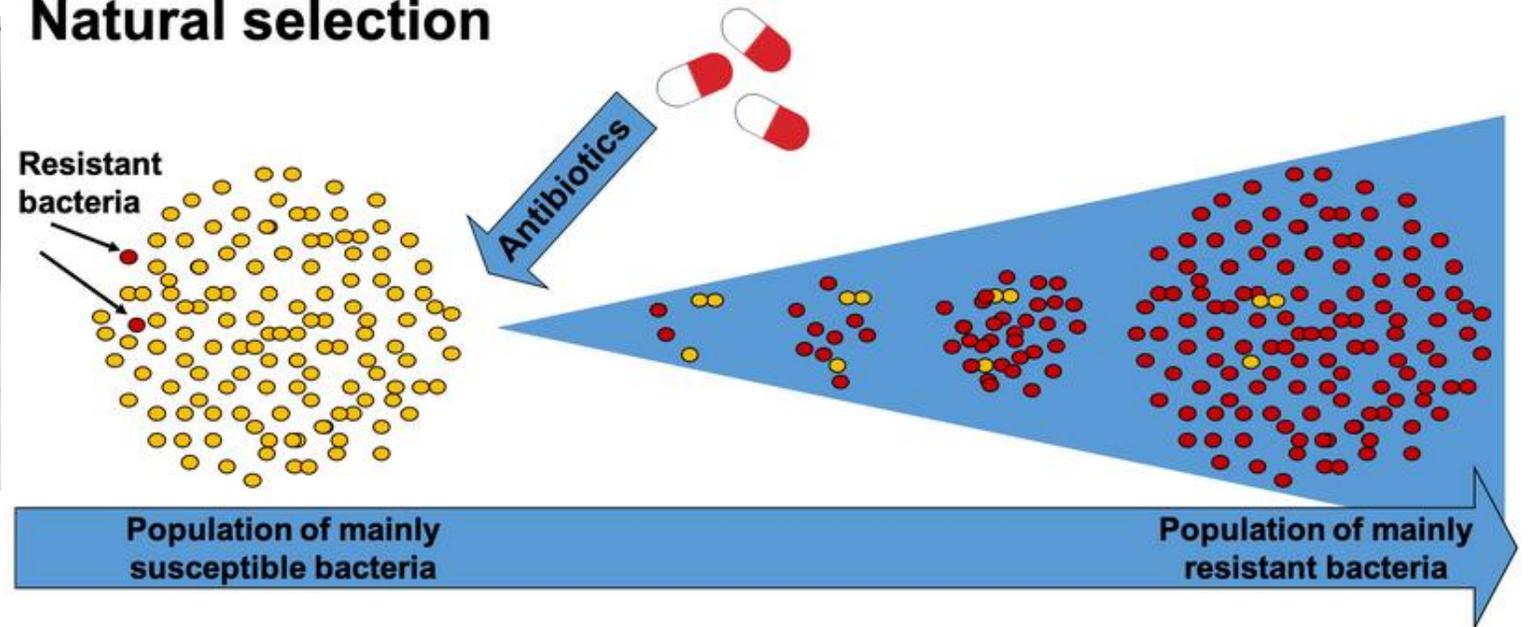
-> <https://www.hiv-druginteractions.org/>

-> Pharmakologisches Konsil..

Challenge 3: Resistenzselektion (I)

ATTB	Range of proportion of resistant cells at 4xMIC	N resistant Mtb cell in cavitory lung (10^8 cell)
Streptomycin	10^{-6} to 10^{-7}	100
Isoniazid	10^{-5} to 10^{-6}	1000
Rifampicin	10^{-7} to 10^{-8}	10
Ofloxacin	10^{-7} to 10^{-8}	10
Bedaquiline	10^{-7} to 10^{-8}	10

Natural selection



Challenge MDR-Tb Therapie (bisher..)

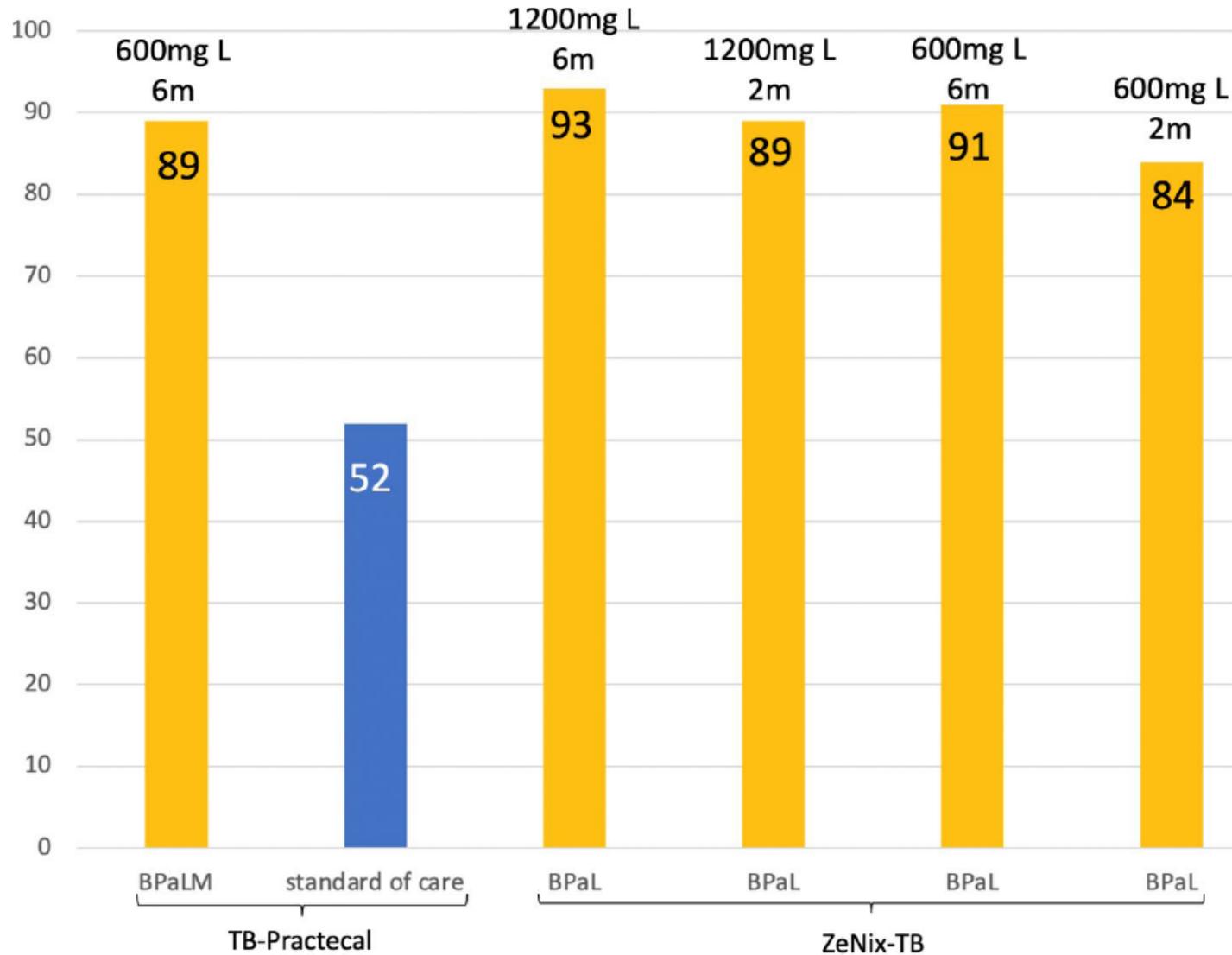
Gruppe	bis 2016
A	Amikacin Capreomycin Kanamycin Streptomycin
B	Gatifloxacin Levofloxacin Moxifloxacin Ofloxacin
C	Ethionamid/Prothionamid Cycloserin PAS
D	Clofazimin Linezolid CoAmoxicillin Imipenem





MDR Tb 2024: neue, einfachere, effizientere Therapien

Therapie-Erfolg



"BPaL(M)"

6 Mo	p.o.
B	Bedaquilin
Pa	Pretomanid
L	Linezolid
M	Moxifloxacin

bisher

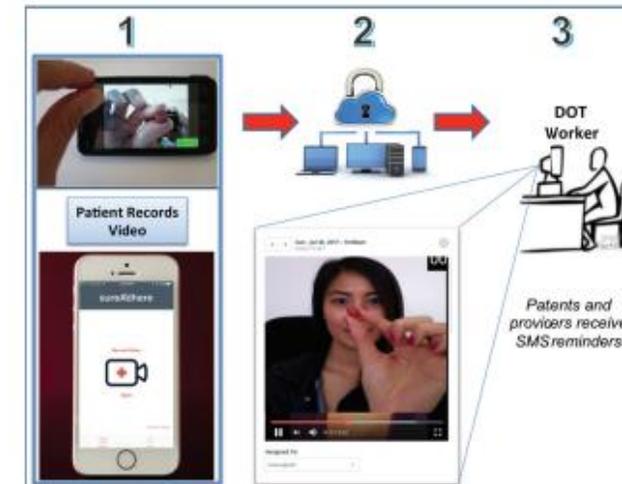
18-24 Mo	po+iv
5 oder mehr Substanzen	inkl. Aminoglykoside

Conradie F et al. NEJM 2022;387:810-823
Nyang'wa BT et al. NEJM 2022;387:2331-2343

Adhärenz Optimierung

Möglichkeiten:

1. DOT **t**äglich
2. DOT **w**öchentlich
3. engmaschige **B**egleitung durch TB Zentrum Lunge
4. engmaschige **K**ontrollen in der Sprechstunde
5. Medikamentenbehälter mit **e**lektronischem **Z**ählmechanismus
6. VOT (**v**ideo assisted **t**reatment)





Therapeutisches Drug Monitoring

Indikationen:

1. Medikamente mit **engem therapeutischem Fenster** (Aminoglykoside)
2. **schwierig zu behandelnde** Patienten
 1. sehr adipös
 2. sehr kachektisch
 3. Leber- / Niereninsuffizienz
 4. Interaktionen mit CoMedikationen
3. Tuberkulose mit **verminderter Empfindlichkeit / resistente** Tuberkulose
4. **ungenügendes klinisches Ansprechen**
 1. Sputum kulturell nach 8 Wo noch positiv
 2. Relapse
5. Patienten mit **zweifelhafter Compliance**



Take home message

1. **Epidemiologie:** Tb weltweit weiterhin grosses Problem, CH stabil bis rückläufig, 75% bei Migranten 
2. **Diagnostik Tb:** gezielt nach Stadium, zwingend mit Resistenztestung 
3. **Therapie:** Erwachsene weiterhin 6 Mo, Kinder unkompliziert neu 4 Mo, MDR Tb Therapie wurde revolutioniert ("all oral") 
4. Häufige Challenges im Alltag: **Nebenwirkungen, Adhärenz, Interaktionen, Gefahr Resistenzselektion** 

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Fragen?

Benjamin.Preiswerk@stadtspital.ch