

# Tuberkulose

**Stefan Winkler**

**Universitätsklinik für Innere Medizin I  
Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin**

# Global

**WHO MEMBER STATES**  
**OTHER COUNTRIES AND TERRITORIES**

**194**  
**22**

## Estimates of TB burden,<sup>a</sup> 2016

	Number (thousands)	Rate (per 100 000 population)
Mortality (excludes HIV+TB)	1 300 (1 160–1 440)	17 (16–19)
Mortality (HIV+TB only)	374 (325–427)	5 (4.4–5.7)
Incidence (includes HIV+TB)	10 400 (8 770–12 200)	140 (118–164)
Incidence (HIV+TB only)	1 030 (915–1 150)	14 (12–15)
Incidence (MDR/RR-TB) <sup>b</sup>	601 (541–664)	8.1 (7.3–8.9)

Ein Drittel der Weltbevölkerung gilt als infiziert

## KEY TB FACTS

- 10.4 million people fell ill with TB in 2015, including 1.2 million people living with HIV.
- TB was one of the top 10 causes of death worldwide in 2015, and was responsible for more deaths than HIV and malaria.  
In 2015, 1.8 million people died from TB\*, including 0.4 million among people with HIV.
- Globally in 2015, an estimated 480 000 people developed multidrug-resistant TB (MDR-TB). An additional 100 000 people with rifampicin-resistant TB also required second line treatment in 2015.

### ACHIEVEMENTS



**49 million**

lives saved  
between 2000 and 2015



**22% drop**

in TB deaths  
between 2000 and 2015

### CHALLENGES



**MDR-TB crisis**

Gaps in detection and treatment. Only one in five people needing MDR-TB treatment were enrolled on it



**Funding gap**

US\$2 billion funding shortfall for TB implementation in 2016, and over US\$1 billion for TB research

# THE END TB STRATEGY



World Health  
Organization

*Global strategy and targets for  
tuberculosis prevention, care  
and control after 2015*



<b>VISION</b>	<b>A world free of tuberculosis</b> – zero deaths, disease and suffering due to tuberculosis			
<b>GOAL</b>	<b>End the global tuberculosis epidemic</b>			
<b>INDICATORS</b>	<b>MILESTONES</b>		<b>TARGETS</b>	
	<b>2020</b>	<b>2025</b>	<b>SDG 2030</b>	<b>END TB 2035</b>
Reduction in number of TB deaths compared with 2015 (%)	35%	75%	<b>90%</b>	<b>95%</b>
Reduction in TB incidence rate compared with 2015 (%)	20% (<85/100 000)	50% (<55/100 000)	<b>80%</b> <b>(&lt;20/100 000)</b>	<b>90%</b> <b>(&lt;10/100 000)</b>
TB-affected families facing catastrophic costs due to TB (%)	Zero	Zero	<b>Zero</b>	<b>Zero</b>

**634 Fälle**  
**483 Lunge (76,1%)**  
**424 nicht in Ö geboren (66,8%, Ø 33,5 a vs. 57,3 a bei Ösis)**

# Austria

Total population at 22 September 2017 by EUROSTAT: 8 690 076

## Tuberculosis case notifications, 2016

Total number of cases	634	
Notification rate per 100 000	7.3	
New* & relapses	619	
New* & relapses notification rate per 100 000	7.1	
Pulmonary	483	(76.1%)
of which microscopy-positive	178	(36.9%)
of which laboratory confirmed	384	(79.5%)
Laboratory-confirmed TB cases	489	(77.0%)
Mean age of new native TB cases	57.3 years	
Mean age of new foreign TB cases	33.5 years	
Foreign origin of all TB cases	424	(66.8%)
New (not previously treated)	449	(70.7%)

\* Cases with unknown previous treatment included in new cases.

## Drug resistance surveillance & TB-HIV co-infection, 2016

Completeness of DRS data*	Yes	
Completeness of HIV data**	-	
Case-linked data reporting	Yes	
Cases with DST results	473	(96.7%)
Estimated RR-TB among notified pulmonary cases N, (best-low-high)	16-6-26	
Pulmonary MDR TB cases notified	14	(3.7%)
of which XDR TB cases	2	(14.3%)
Notified MDR TB	16	(3.4%)
of which XDR TB cases	2	(12.5%)
TB cases tested for HIV	-	-
HIV-positive TB cases	-	-
of these on antiretroviral therapy	-	-

\* National coverage 100% or culturing 90%, C+/All TB cases 50%, DST done for C+ 75%, EQA 95%.

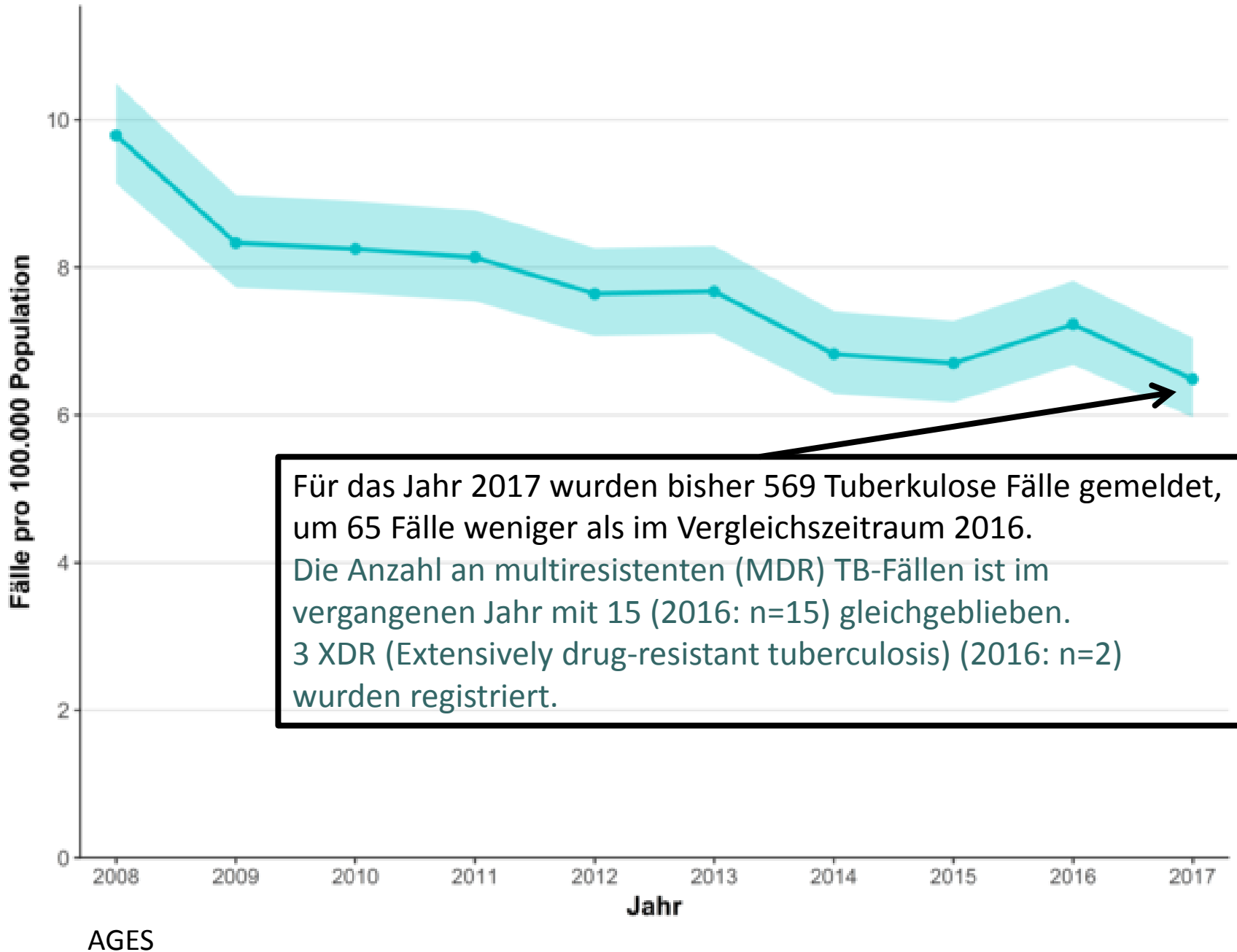
\*\* More than 50% of TB cases with reported HIV status.

## Treatment outcome monitoring

Geographical coverage	National			
	New culture positive pulmonary TB cases notified in 2015*		All MDR TB cases notified in 2014**	
Outcome cohort				
Case-linked data reporting	Yes			
Cases notified	267		20	
Success	187	(70.0%)	13	(65.0%)
Died	17	(6.4%)	0	(0.0%)
Failed	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Lost to follow-up	2	(0.7%)	1	(5.0%)
Still on treatment	27	(10.1%)	1	(5.0%)
Not evaluated	34	(12.7%)	5	(25.0%)

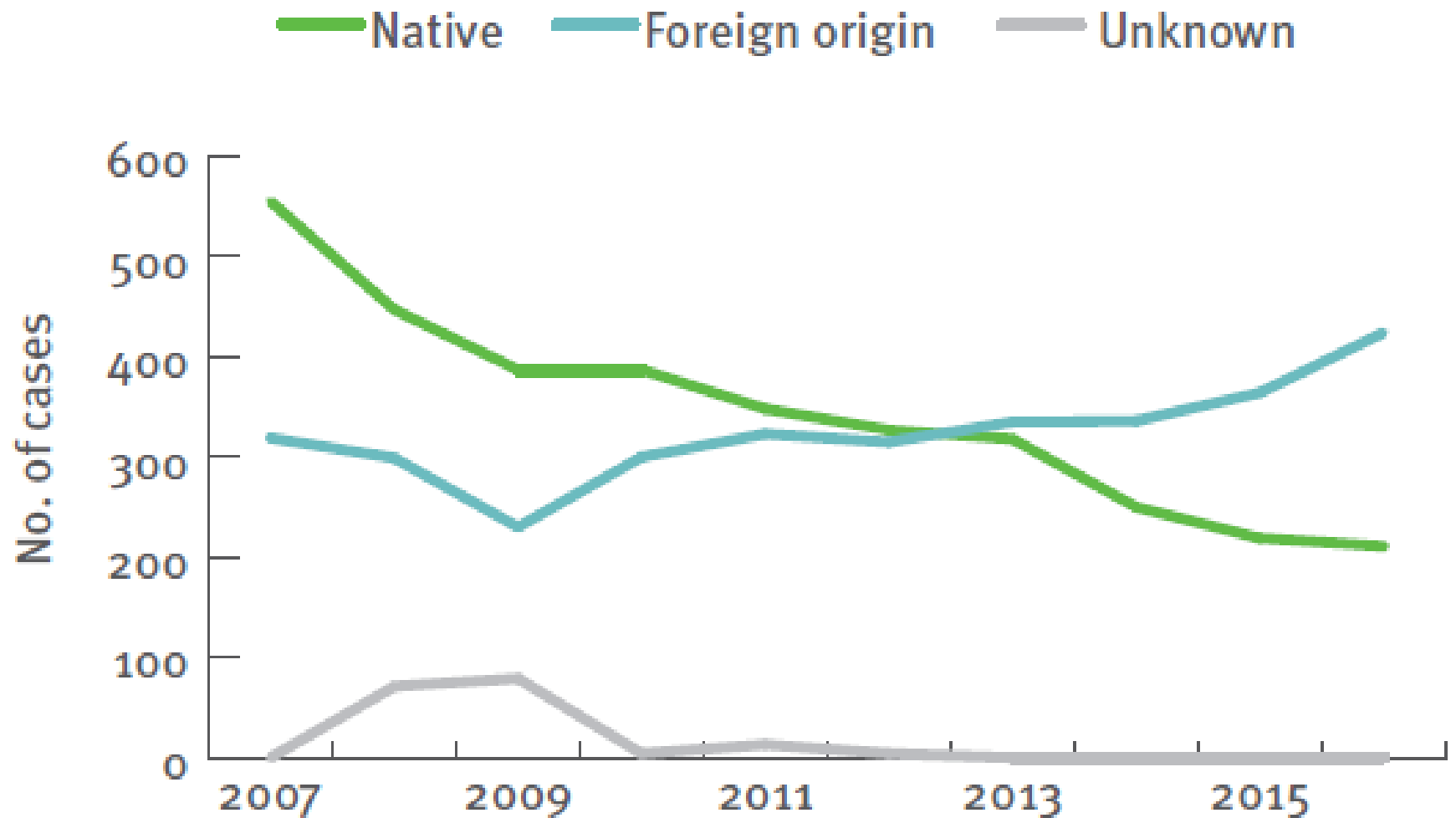
\* Treatment outcome as presented is treatment outcome after 12 months.

\*\* Treatment outcome as presented is treatment outcome after 24 months.

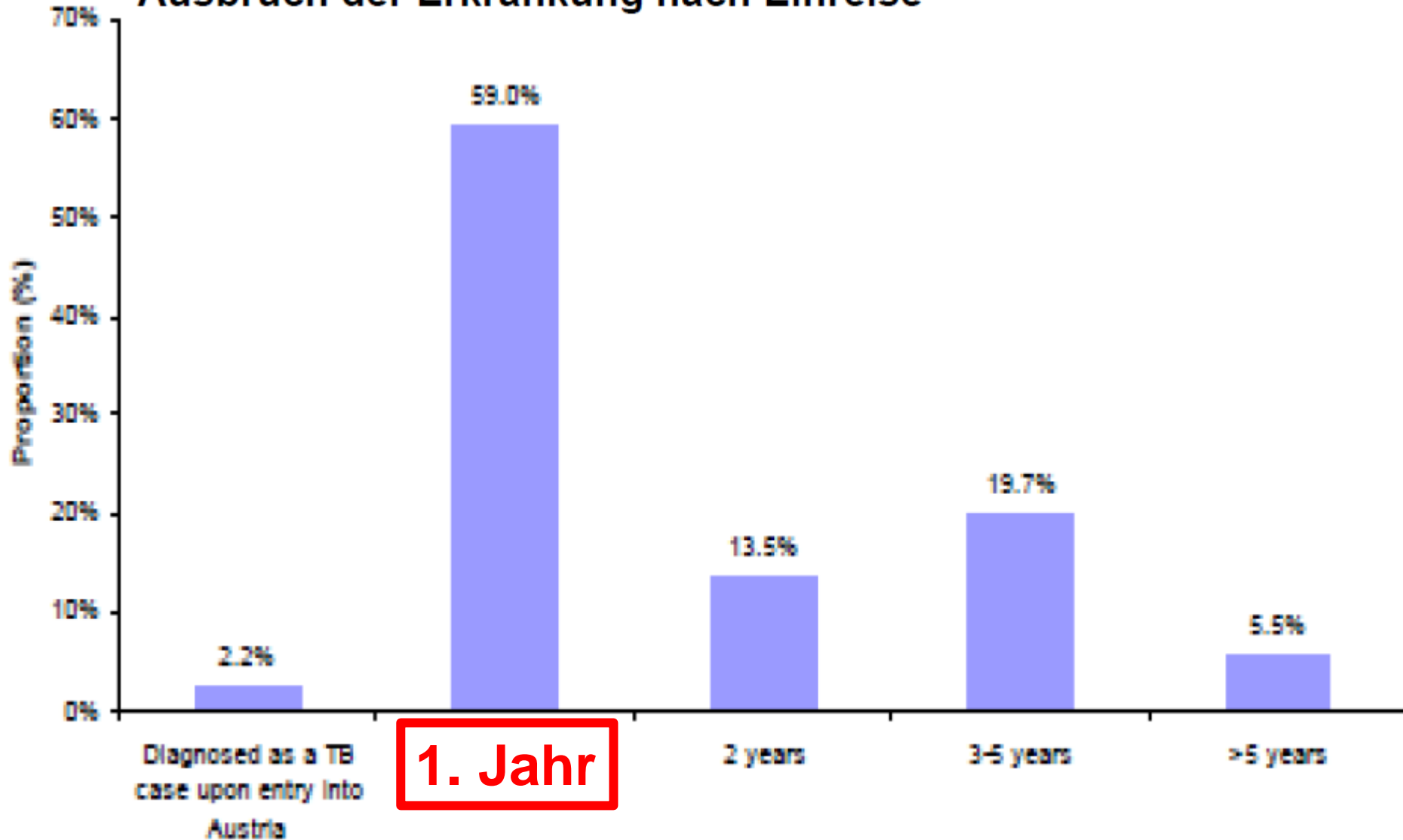


Für das Jahr 2017 wurden bisher 569 Tuberkulose Fälle gemeldet, um 65 Fälle weniger als im Vergleichszeitraum 2016. Die Anzahl an multiresistenten (MDR) TB-Fällen ist im vergangenen Jahr mit 15 (2016: n=15) gleichgeblieben. 3 XDR (Extensively drug-resistant tuberculosis) (2016: n=2) wurden registriert.

## Tuberculosis cases by geographical origin, 2007–2016



# Ausbruch der Erkrankung nach Einreise



Tuberculosis in Austria; TB-Data Analysis Report 1997-2006;  
Kuo, Indra, Allerberger et al

(Nationale Referenzzentrale für Tb)



# Tuberkulose in Deutschland: Ende des rückläufigen Trends?

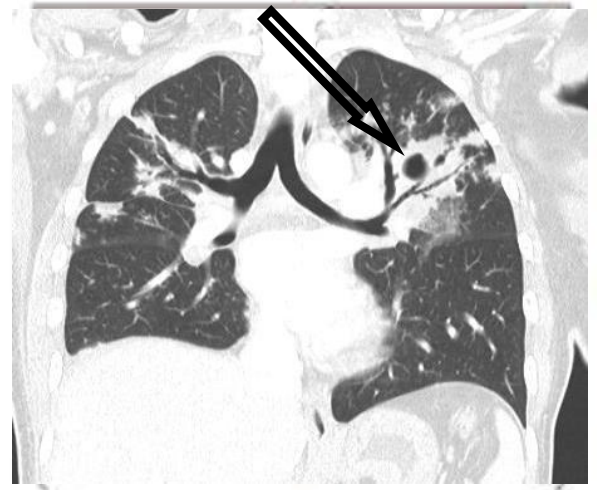
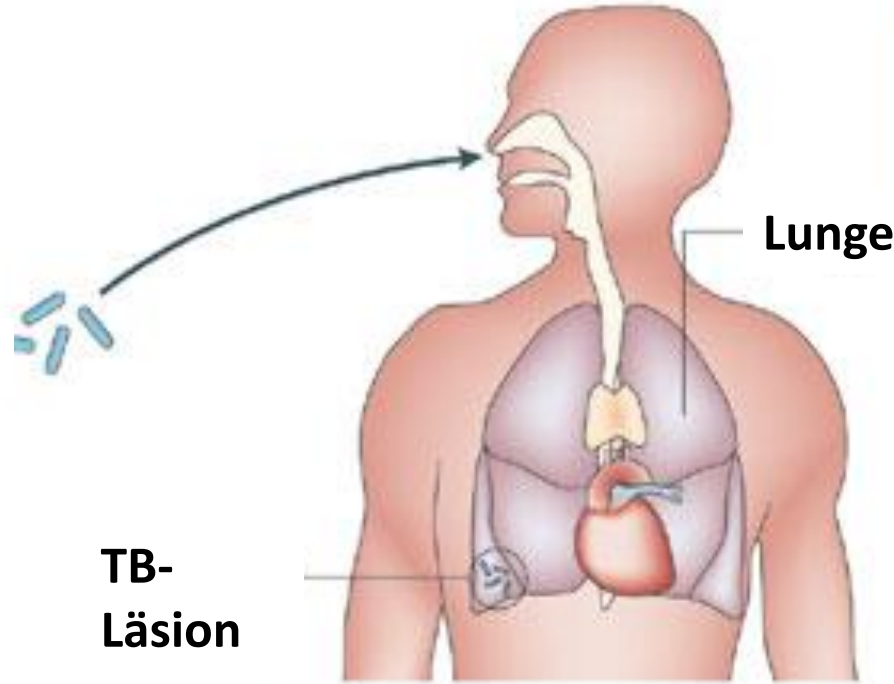
DOI 10.17886/EPIBULL-2015-014

...Übertragungen des TB-Erregers (*Mycobacterium tuberculosis*-Komplex) zwischen der einheimischen Bevölkerung und jener mit Migrationserfahrung sind selten...

Barniol et al. *BMC Infectious Diseases* 2009;9:197

kavernöse TB:  
Z/N pos. Sputum  
→ **Übertragung**

*M. tuberculosis*

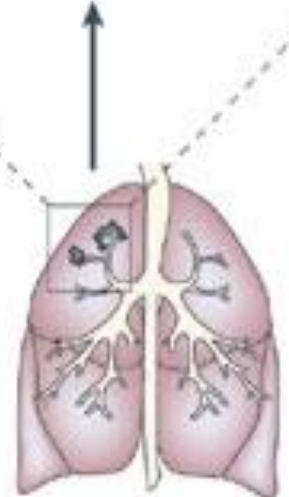


90-95% der Infizierten

5-10% der Infizierten



Reaktivierung der TB: z.B. bei Immunsuppression, **HIV**, **anti-TNF- $\alpha$** ,...

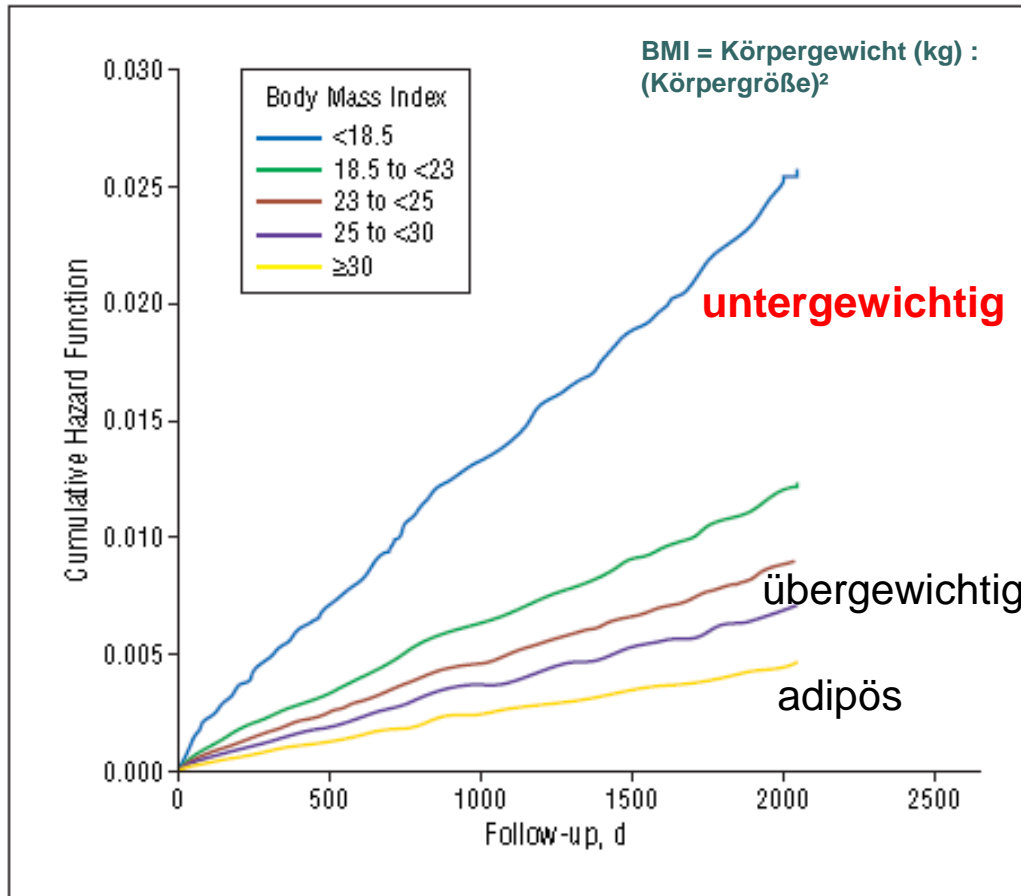


Progression zur aktiven TB

# Risikofaktoren für „aktive“ TB

Risk factor	Estimated risk of TB*
<b>High risk</b>	
AIDS	110–170
HIV infection	50–110
Transplantation (related to immunosuppressant treatment)	20–74
Silicosis	30
Chronic renal failure requiring haemodialysis	10–25
Carcinoma of head and neck	16
Recent TB infection ( $\leq 2$ years)	15
Abnormal CXR—fibronodular disease	6–19
<b>Increased risk</b>	
Treatment with glucocorticosteroids	4.9
TNF- $\alpha$ inhibitors	1.5–4
Diabetes mellitus (all types)	2.0–3.6
Underweight ( $< 90\%$ ideal body weight; for most this represents BMI $\leq 20$ )	2–3
<b>Low risk</b>	
Young age when infected (0–4 years)	2.2–5.0
Cigarette smoker (1 pack/day)	2–3
Abnormal CXR—granuloma	2
Infected person, no known risk factor, normal CXR ('low-risk reactor')	1

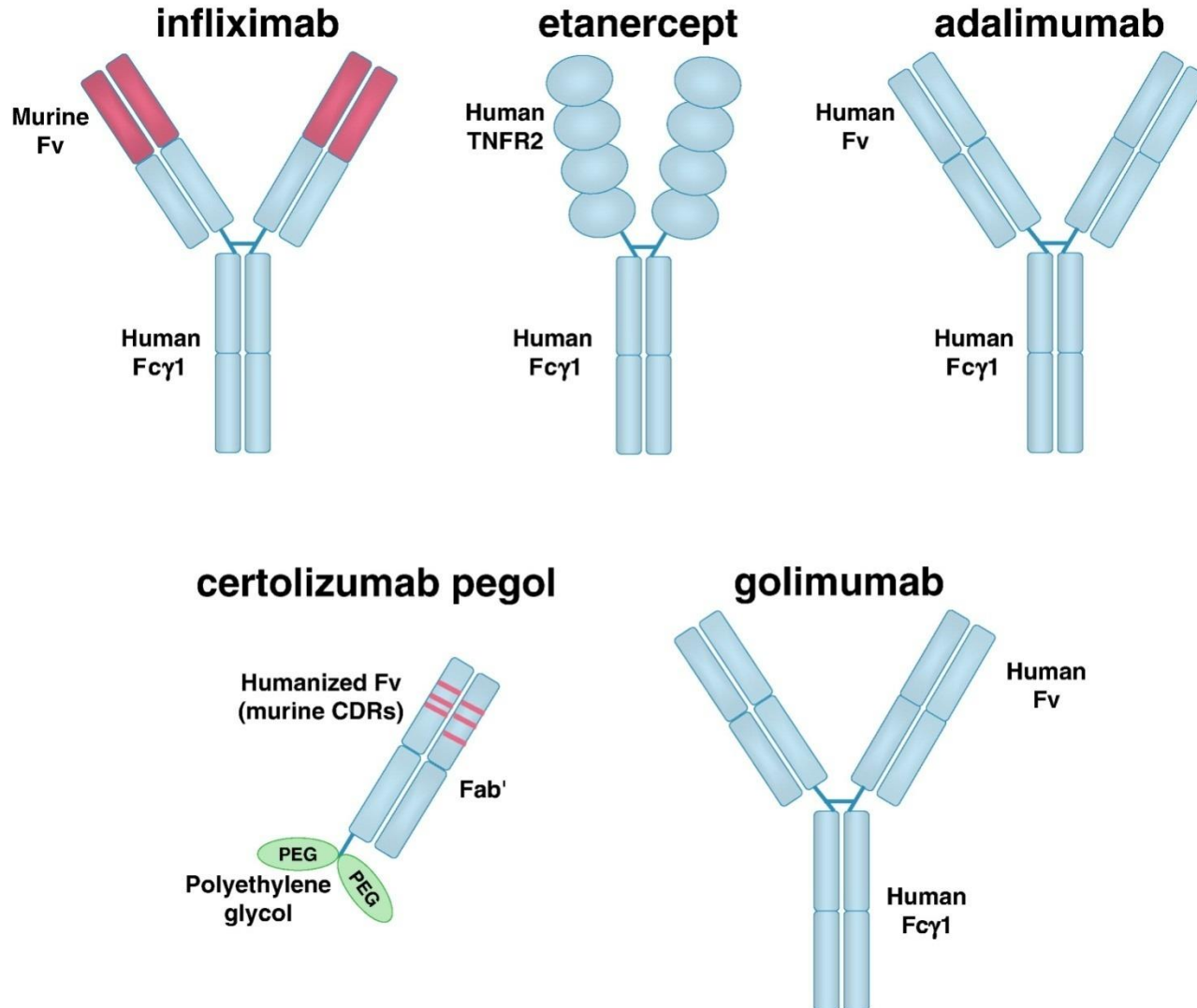
# Tuberkulose und BMI



**Figure.** Hazard function curves of active tuberculosis for different body mass index categories in the overall Cox model.

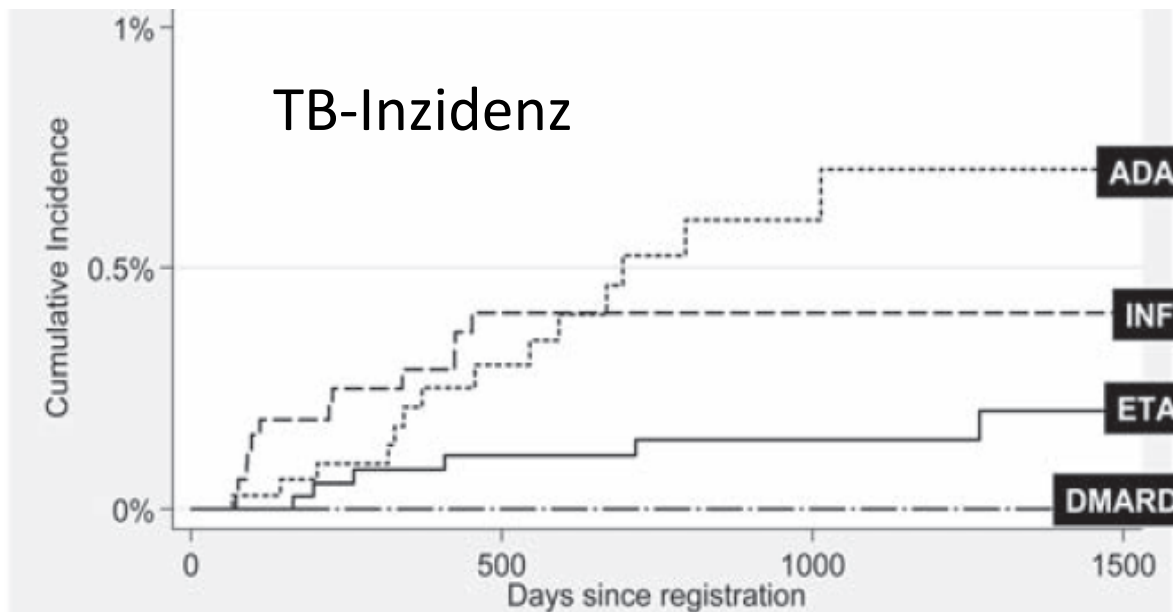
- Kohorte von 42116 Personen > 65, verfolgt über ca. 5 Jahre
- Deutlich erhöhtes TB-Risiko für normal und speziell Untergewichtige!

# Anti-TNF- $\alpha$ Therapeutika



# TB-Risiko bei rheumatoider Arthritis unter anti-TNF- $\alpha$

- British Society for Rheumatology Biologics Register -



Drug	Registration (entry to study)	1 year (365 days)	2 years (730 days)	3 years (1095 days)	4 years (1460 days)
DMARD	3232	2652	1839	742	213
ETA	3913	3474	3051	2363	1020
INF	3295	2694	1918	1392	918
ADA	3504	2457	1531	729	247

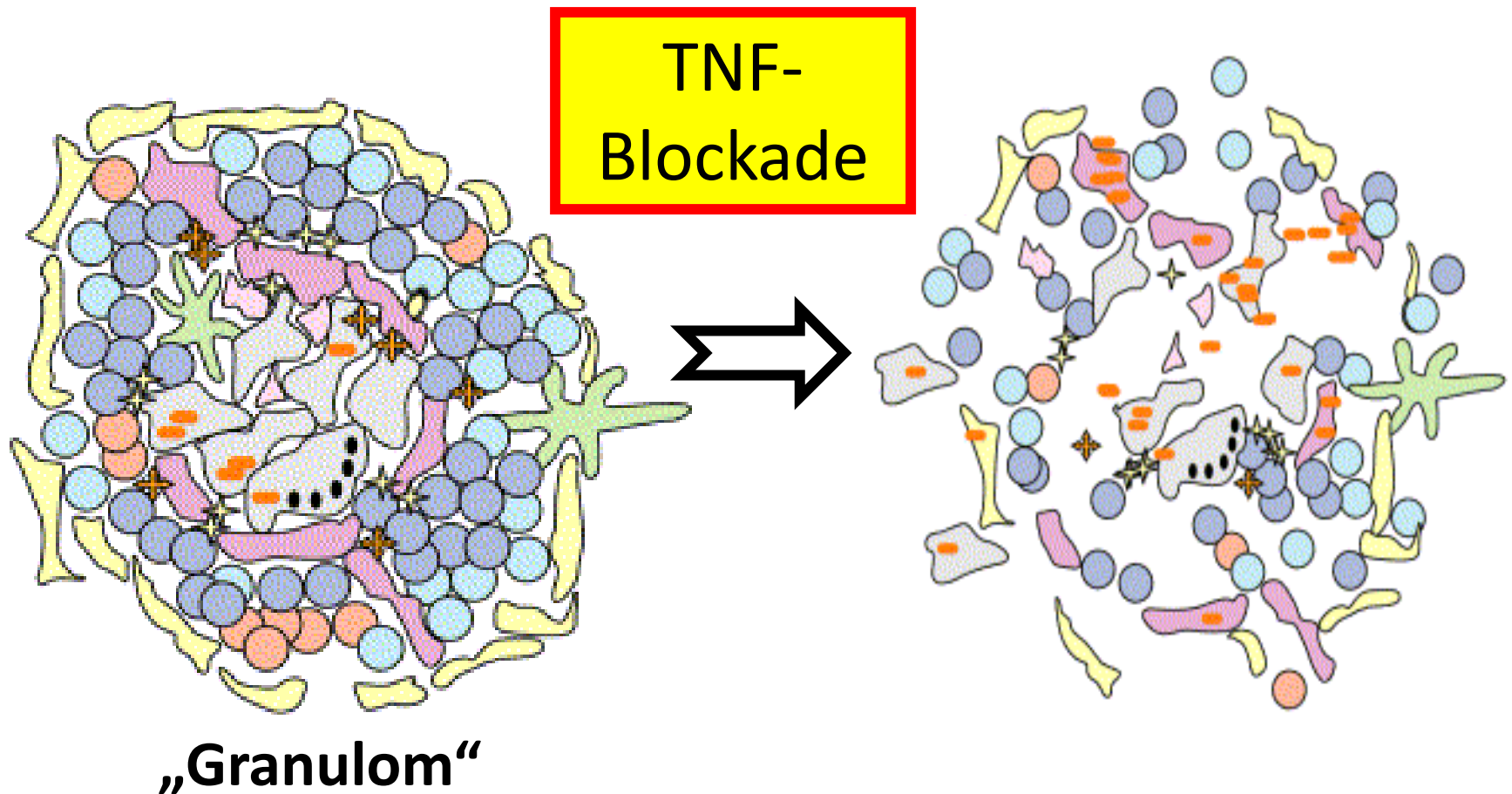
- 3-4 fach höheres TB-Risiko mit Infliximab und Adalimumab im Vergleich zu Etanercept
- Risiko $\uparrow$  im Vergleich zu DMARD
- 8 fach erhöhtes TB Risiko generell

Prävalenz und Inzidenz granulomatöser Infektionen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Behandlung mit TNF- $\alpha$ -Blockern –  
(n/100.000 Patienten)

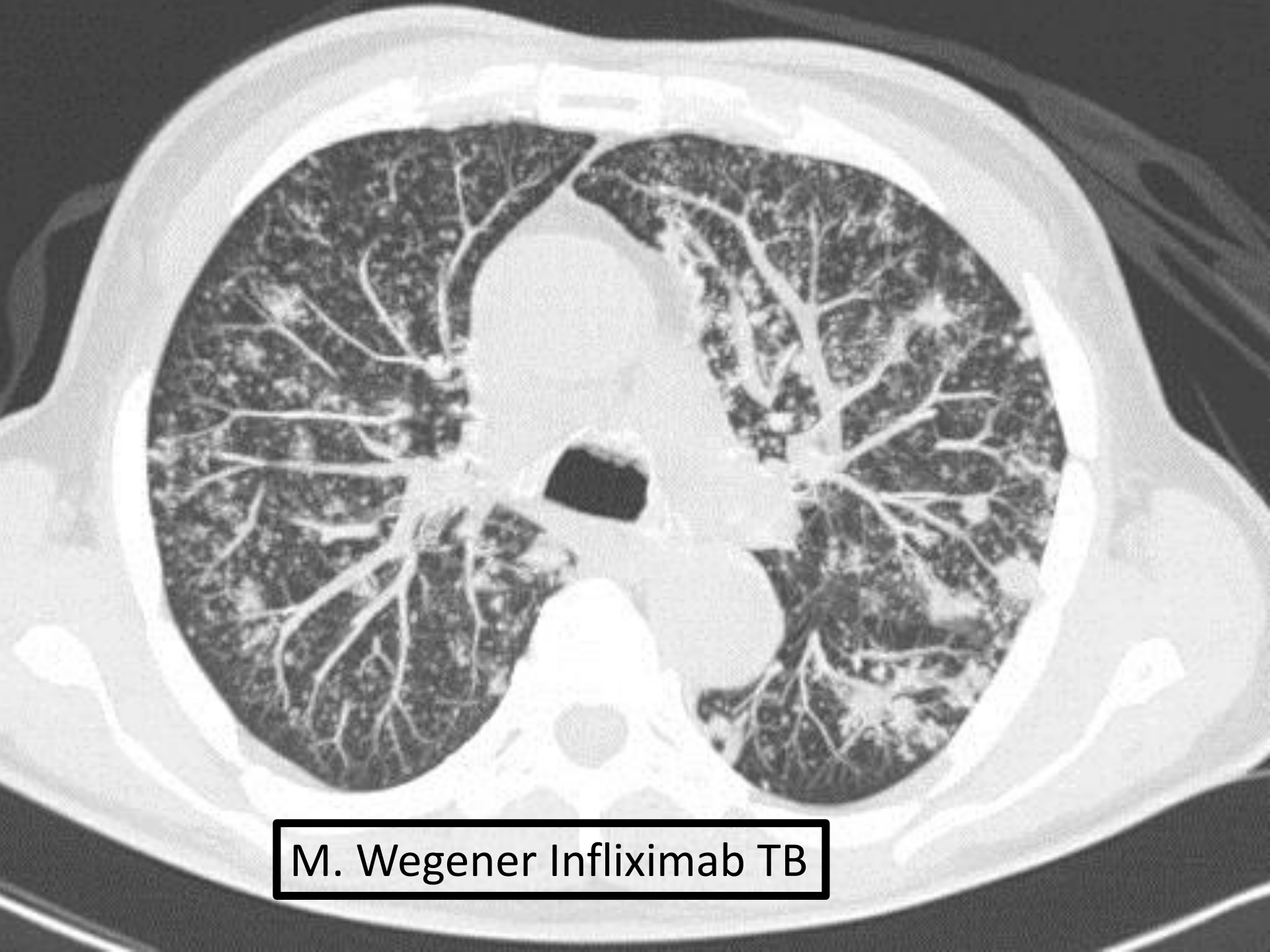
Infektion	Infliximab	Etanercept
<b>Tuberkulose</b>	<b>106 (54)</b>	<b>32 (28)</b>
Histoplasmose	37 (19)	3 (2.7)
Atypische Mykobakterien	22 (11)	7 (6.2)
Candidiasis	20 (10)	6 (5.3)
Aspergillose	17 (8.6)	7 (6.2)
Listeriose	17 (8.6)	1 (0.88)
Kryptokokkose	10 (5.1)	8 (7.1)
Coccidioidomykose	11 (5.6)	1 (0.88)
Nokardiose	7 (3.6)	1 (0.88)
Toxoplasmose	4 (2.0)	(0)
<b>Gesamt</b>	<b>255 (130)</b>	<b>68 (60)</b>

# Tuberkulose-Reaktivierung

## Wie macht das der TNF?







M. Wegener Influximab TB

# Anti-TNF- $\alpha$ Therapeutika und TB

## - Konsequenzen -

**Untersuchung auf latente und aktive TB vor anti-TNF- $\alpha$  zwingend!**

⇒ Entscheidung ob Präventivtherapie mit **Isoniazid** (300mg über 9 Monate) oder **Rifampicin** (600mg über 4 Monate)

# Untersuchung auf “latente” TB

Untersuchungsmaterial:	<b>Blut</b>
Angeforderte Untersuchung:	QuantiFERON-TB
Durchgeführte Untersuchung:	QuantiFERON-TB

<b>QuantiFERON-TB:</b>	<b>9.12 positiv</b>
------------------------	---------------------

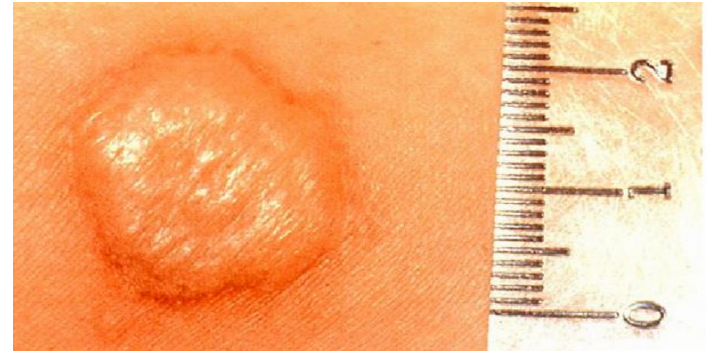
# Immundiagnose der MTB-Infektion

## - Testmethoden -

- **Mendel-Mantoux-TST**
- **QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-G-IT<sup>®</sup>) - Quiagen**
- **T-Spot-TB<sup>®</sup> - Oxford Immunotech**

# Mendel-Mantoux-Test (TST) - Limitationen

- **BCG-Impfung**
- Kontakt mit **nicht - TB – Mykobakterien**
- **Immunsuppression**
- **intersubject variability, interreader variability**
- **2 Arztbesuche** notwendig
- **Booster-Effekt:** Reaktivität bei Infizierten schwindet mit der Zeit, 1x TST als Booster für nächsten Test → der dann hoch positive TST wird im Sinne einer Neu-Infektion interpretiert

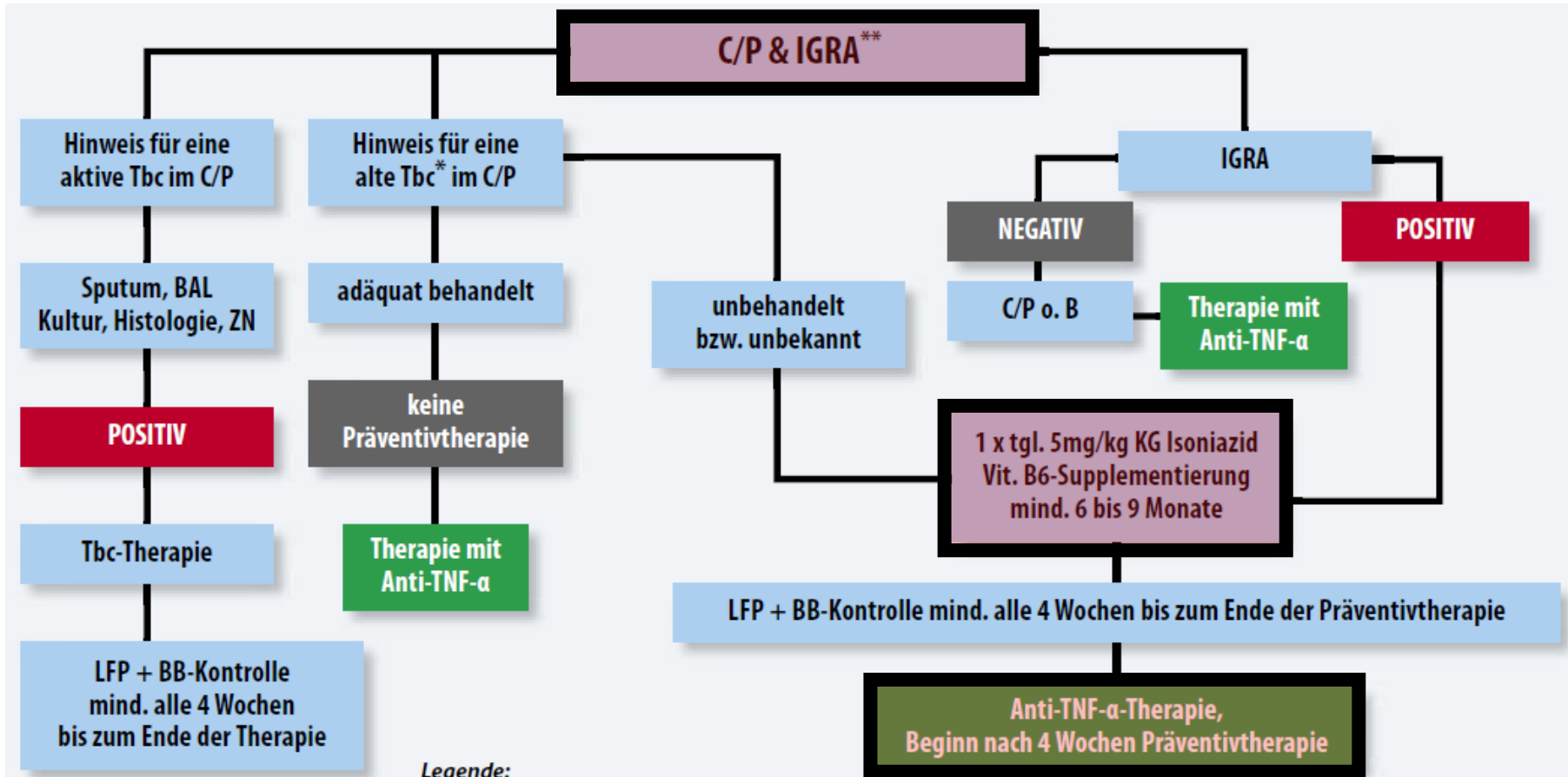


# Immundiagnose der Tuberkulose mit “**IGRAs**”

- Vollblutstimulation mit *M. tuberculosis*-spezifischen Antigenen wie early secretory antigenic target (ESAT)-6 and culture filtrate protein (CFP)-10 ± TB7.7 und anschließender Bestimmung von Interferon- $\gamma$  mit ELISA:
  - **QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-G-IT<sup>®</sup>)**
- Quantifizierung von Interferon- $\gamma$  produzierenden T Zellen mit ELISPOT:
  - **T-Spot-TB<sup>®</sup>**

# IGRA Abklärung der LTBI vor anti-TNF

## - Konsensus ÖGIT, ÖGR, ÖGDV, ÖGGH -



**Legende:**

- C/P: Röntgen Cor/Pulmo
- IGRA: Interferon Gamma Release Assay
- LFP: Leberfunktionsparameter
- BB: Blutbild
- BAL: Bronchiallavage
- ZN: Ziehl-Neelsen-Färbung

*\*) bei neg. IGRA: Immunsuppression?*

*\*\*) Ergänzt durch Anamnese mit Herkunfts- und Expositionsrisiko. Bei geplanter INH-Präventionstherapie Komorbiditäten (Leber!) und Komedikationen (Interaktionen, Lebertoxizität) beachten!*

# Diagnose der latenten *M. tuberculosis*-Infektion („LTBI“)

**Kein Nachweis der Mykobakterien**

***LTBI: longlasting immune response to MTB-  
infection***

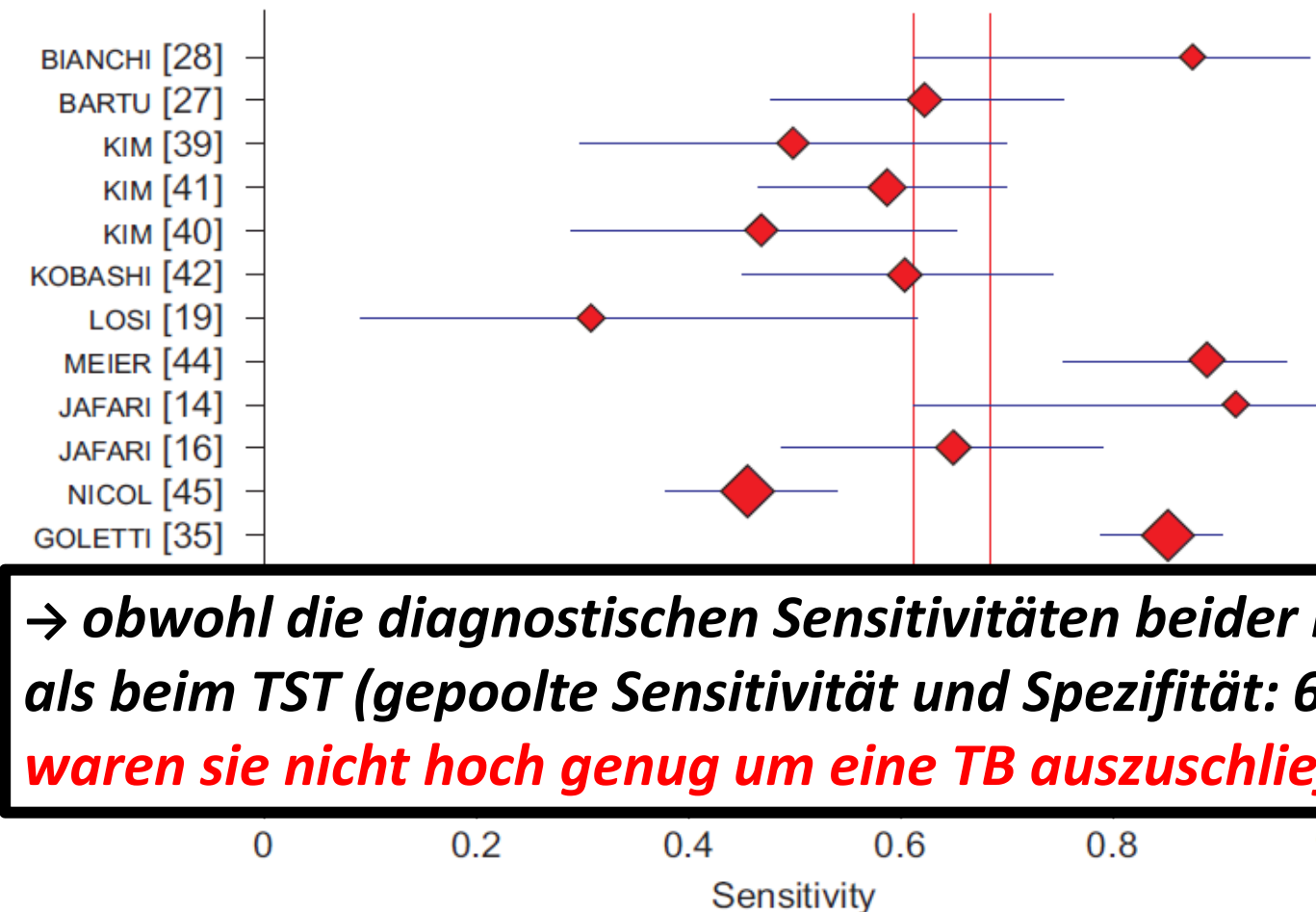
**(MTB-spezifische „effector memory  
CD4+ T cells“)**



# Interferon- $\gamma$ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis

M. Sester\*, G. Sotgiu\*, C. Lange, C. Giehl, E. Girardi, G.B. Migliori, A. Bossink, K. Dheda, R. Diel, J. Dominguez, M. Lipman, J. Nemeth, P. Ravn, S. Winkler, E. Huitric, A. Sandgren and D. Manissero

Eur Respir J 2011; 37: 100–111  
DOI: 10.1183/09031936.00114810



**→ obwohl die diagnostischen Sensitivitäten beider IGRAs höher waren als beim TST (gepoolte Sensitivität und Spezifität: 65% und 75%), waren sie nicht hoch genug um eine TB auszuschließen...**

Screening ist nicht Alles...

- Junge RA-Patientin
- Quantiferon negativ
- Beginn mit TNF-Blockade
- Nach ca. 6 Monaten:  
Husten, Nachtschweiß,  
und Gewichtsverlust

# Cave!

- Nach neg. Screening waren alle entspannt
- Patientin war aber zwischenzeitlich zuhause in Rumänien...

# Miliartuberkulose unter anti-TNF



Als Draufgabe

*...weils so schön  
bunt ist*



# Patientin:

- Warum wurde ich nicht geimpft?
- Wann darf ich wieder einen TNF-Blocker bekommen?

# Aktive Tuberkulose

## Klinische Manifestationen



634 Fälle

483 Lunge (76,1%)

424 nicht in Ö geboren (66,8%, Ø 33,5 a vs. 57,3 a bei Ösis)

# Austria

Total population at 22 September 2017 by EUROSTAT: 8 690 076

## Tuberculosis case notifications, 2016

Total number of cases	634	
Notification rate per 100 000	7.3	
New* & relapses	619	
New* & relapses notification rate per 100 000	7.1	
Pulmonary	483	(76.1%)
of which microscopy-positive	178	(36.9%)
of which laboratory confirmed	384	(79.5%)
Laboratory-confirmed TB cases	489	(77.0%)
Mean age of new native TB cases	57.3 years	
Mean age of new foreign TB cases	33.5 years	
Foreign origin of all TB cases	424	(66.8%)
New (not previously treated)	449	(70.7%)

\* Cases with unknown previous treatment included in new cases.

## Drug resistance surveillance & TB-HIV co-infection, 2016

Completeness of DRS data*	Yes	
Completeness of HIV data**	-	
Case-linked data reporting	Yes	
Cases with DST results	473	(96.7%)
Estimated RR-TB among notified pulmonary cases N, (best-low-high)	16-6-26	
Pulmonary MDR TB cases notified	14	(3.7%)
of which XDR TB cases	2	(14.3%)
Notified MDR TB	16	(3.4%)
of which XDR TB cases	2	(12.5%)
TB cases tested for HIV	-	-
HIV-positive TB cases	-	-
of these on antiretroviral therapy	-	-

\* National coverage 100% or culturing 90%, C+/All TB cases 50%, DST done for C+ 75%, EQA 95%.

\*\* More than 50% of TB cases with reported HIV status.

## Treatment outcome monitoring

Geographical coverage	National			
	New culture positive pulmonary TB cases notified in 2015*		All MDR TB cases notified in 2014**	
Outcome cohort				
Case-linked data reporting	Yes			
Cases notified	267		20	
Success	187	(70.0%)	13	(65.0%)
Died	17	(6.4%)	0	(0.0%)
Failed	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Lost to follow-up	2	(0.7%)	1	(5.0%)
Still on treatment	27	(10.1%)	1	(5.0%)
Not evaluated	34	(12.7%)	5	(25.0%)

\* Treatment outcome as presented is treatment outcome after 12 months.

\*\* Treatment outcome as presented is treatment outcome after 24 months.

# Pulmonale TB

- **Primärtuberkulose**

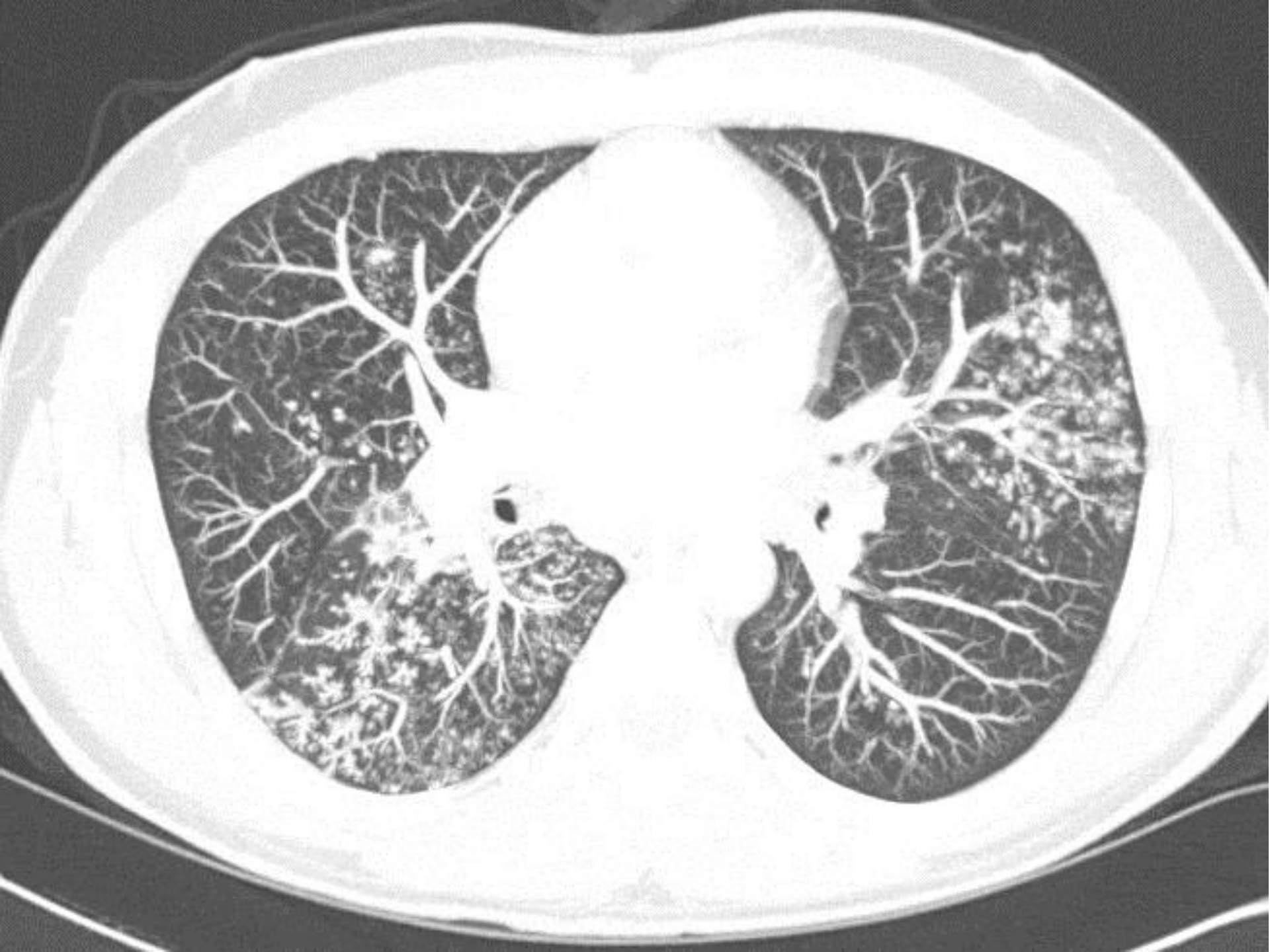
- Infiltrat +  
Lymphknotenvergrößerung

- **Postprimärtuberkulose**

- Infiltrationen, Streuherde
- Kaverne
- Tuberkulom
- Käsig Pneumonie
- Miliartuberkulose
- Pleuritis

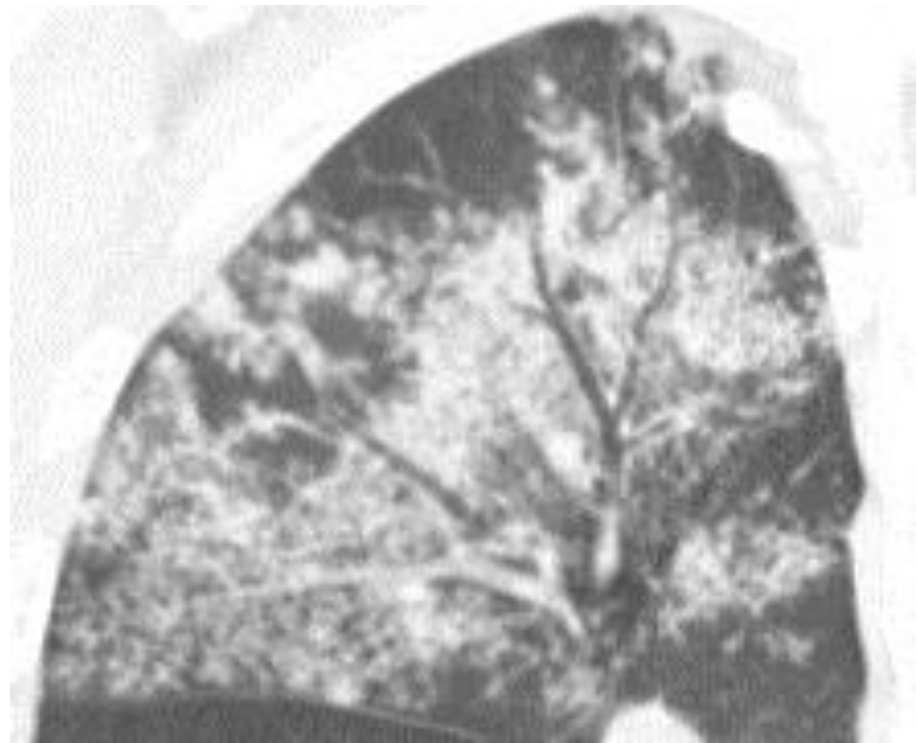






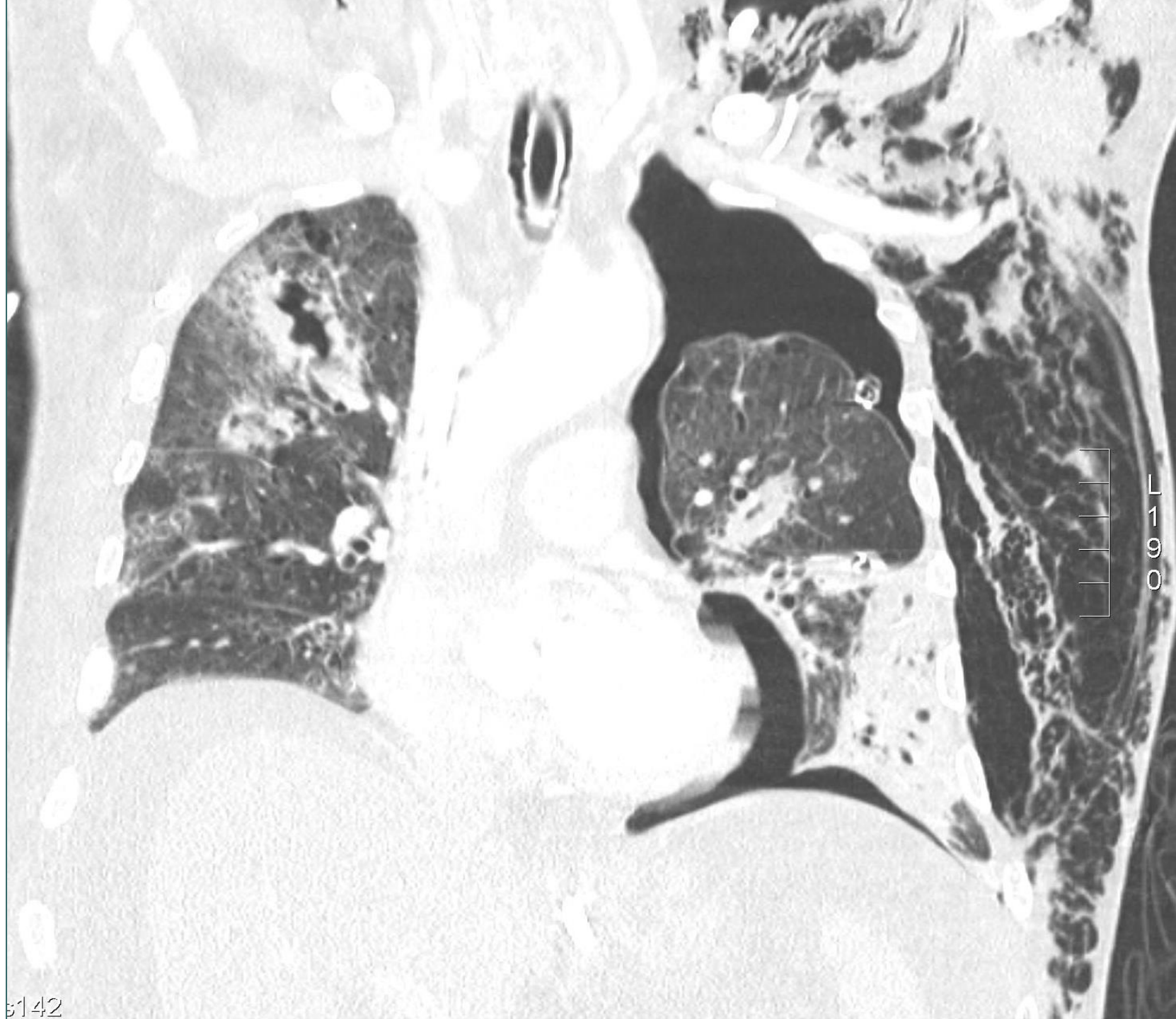


„Tree in bud“









0190









A

Untersuchungsmaterial:

**Sputum**

Mikroskopie:

**Säurefeste Stäbchen nachgewiesen**

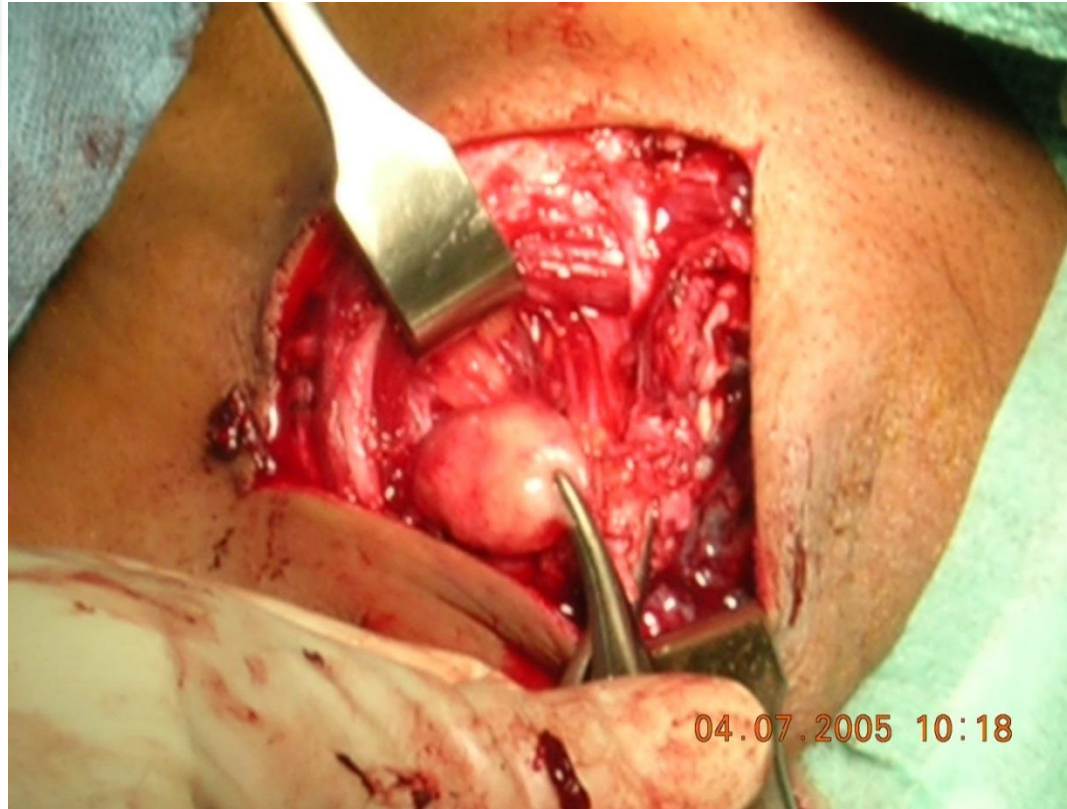
Menge: +

M. tuberculosis-Komplex-PCR:

**positiv**

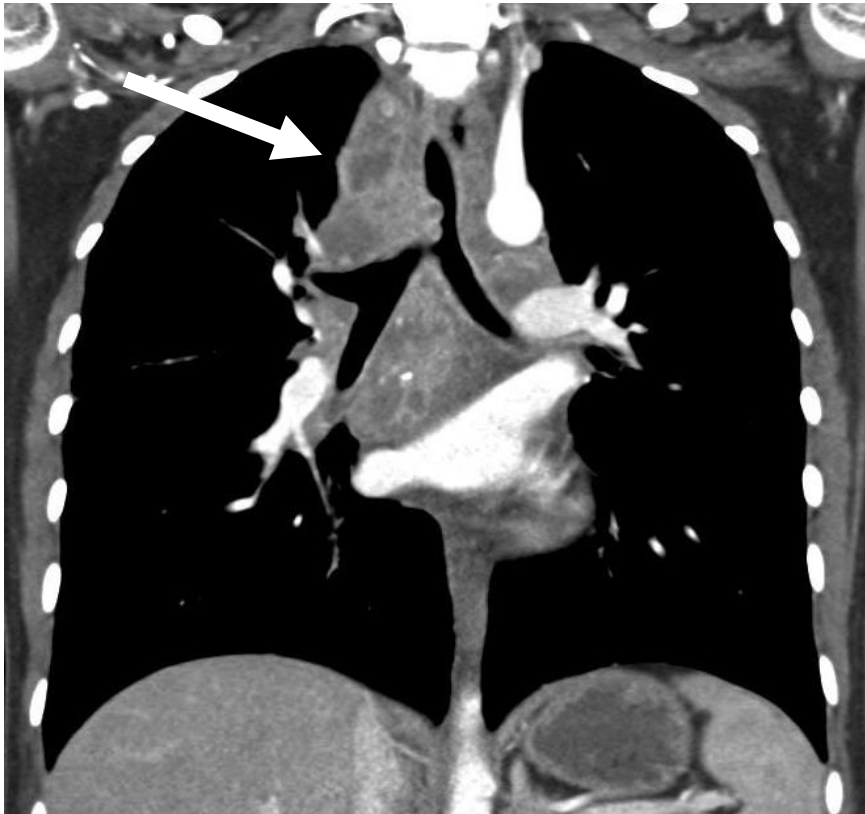
**Ergebnis der Rifampicin-Resistenzbestimmung mittels PCR direkt aus dem Material: empfindlich**

# Zervikale Lymphknoten-TB

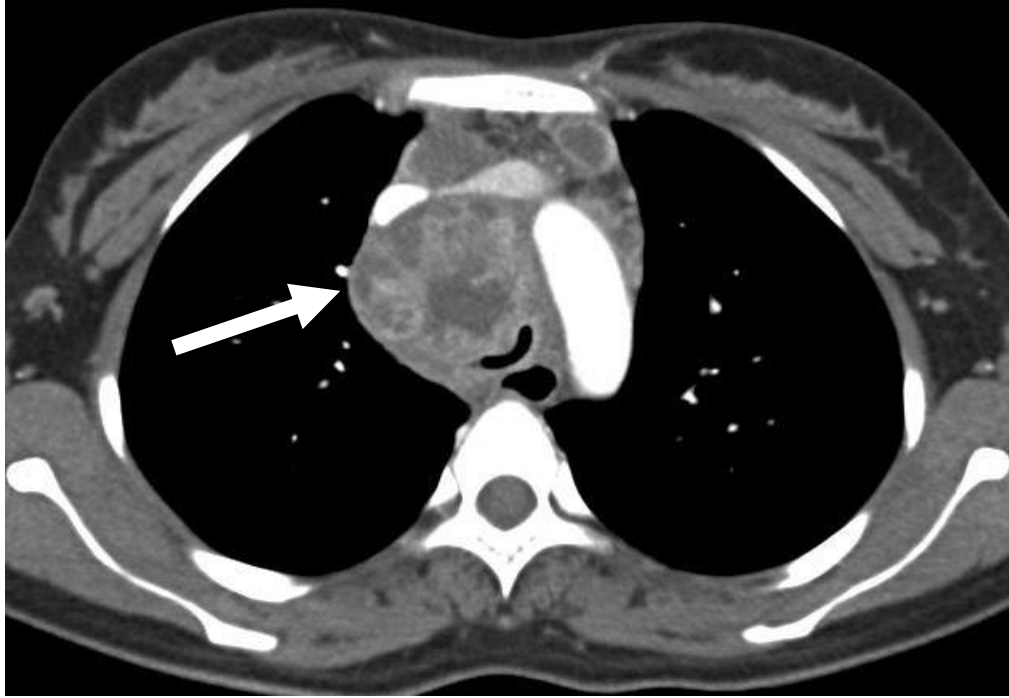


Dr. E. Stubenberger  
Abteilung für Thoraxchirurgie  
Otto Wagner Spital

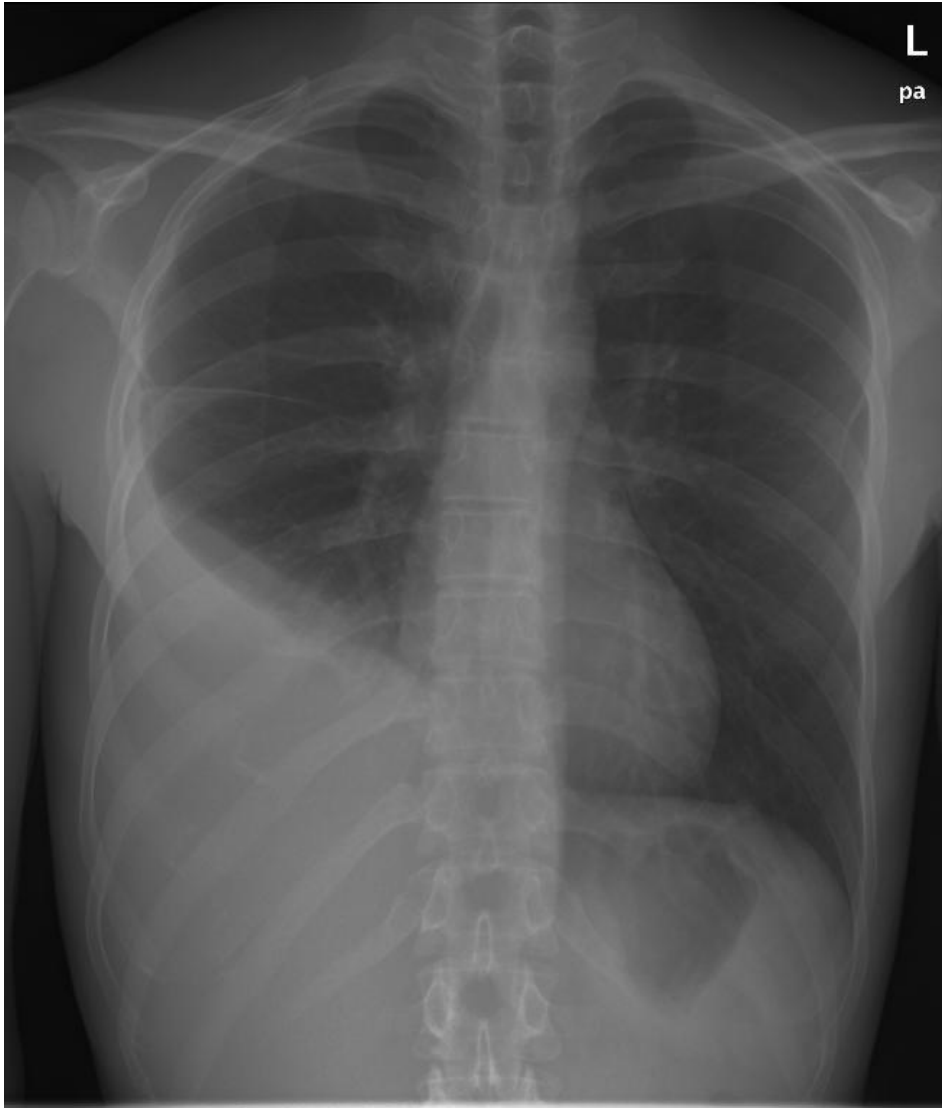
04.07.2005 10:18



20 Jahre und  
Atemnot...

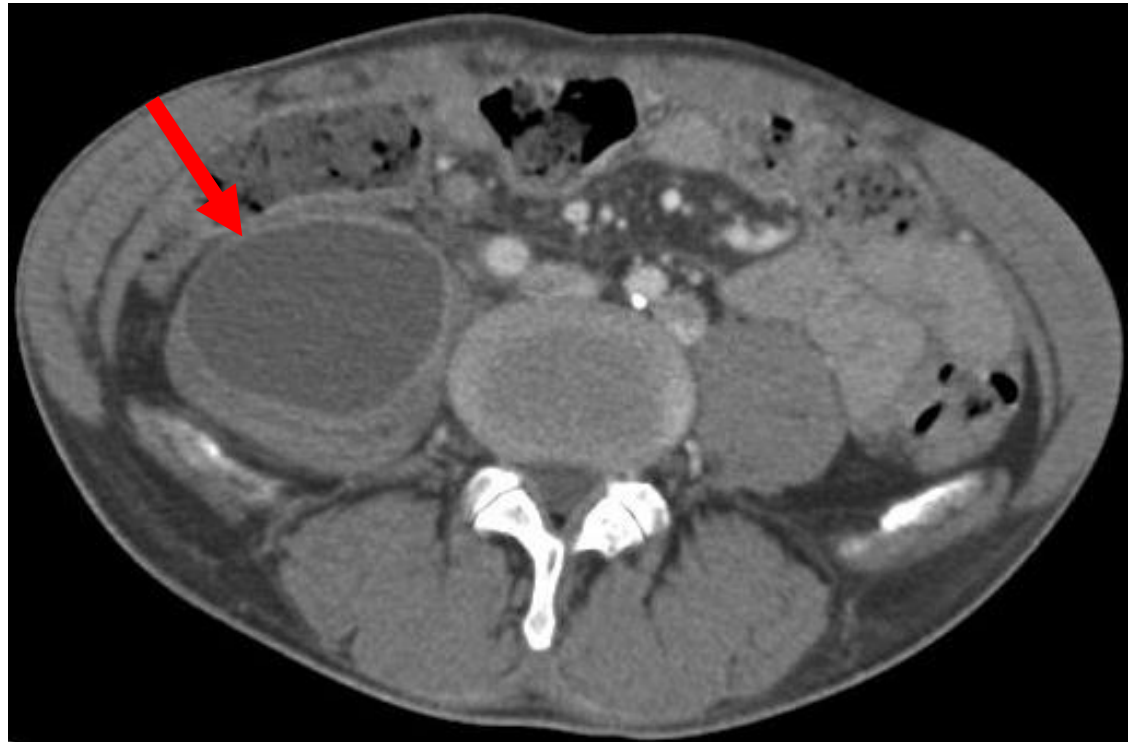
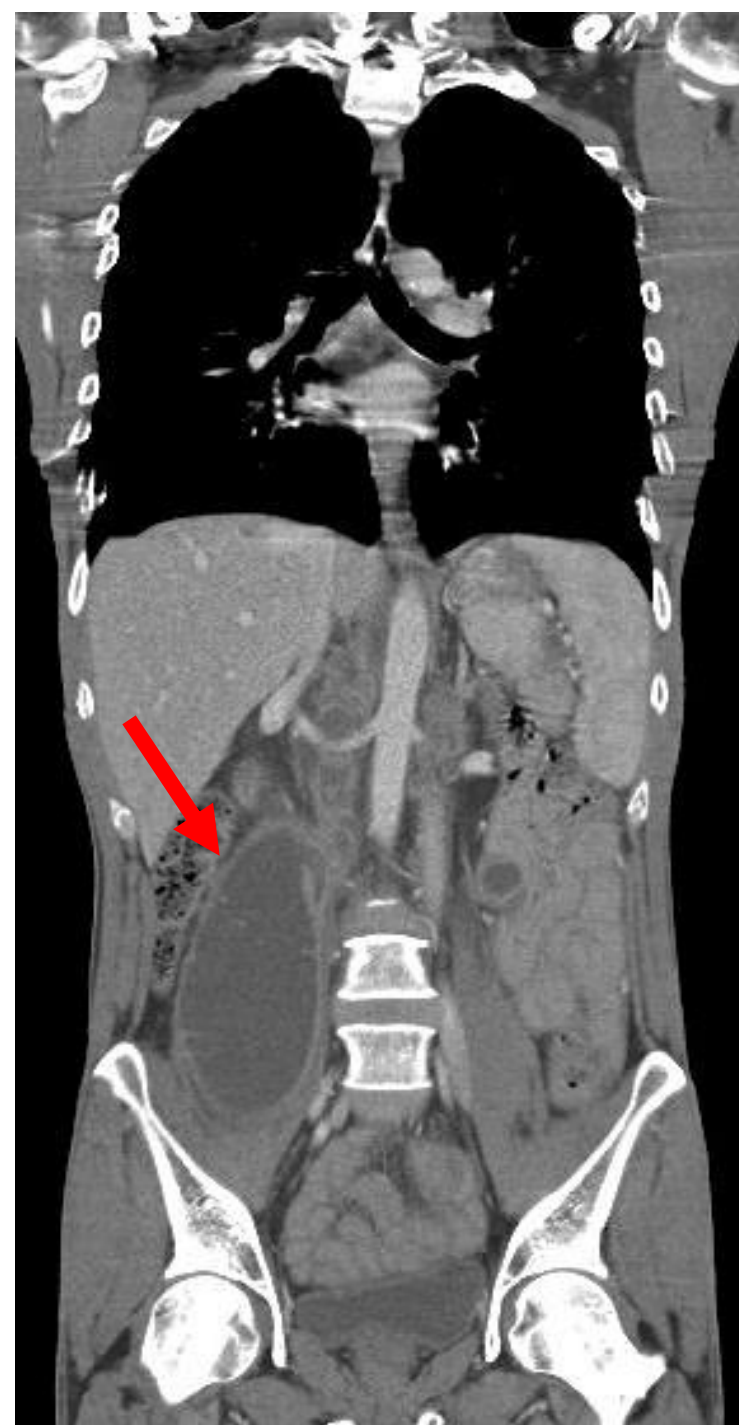


# Pleuritis, Pericarditis, Peritonitis





# Muskuloskeletale TB „kalter Abszeß“

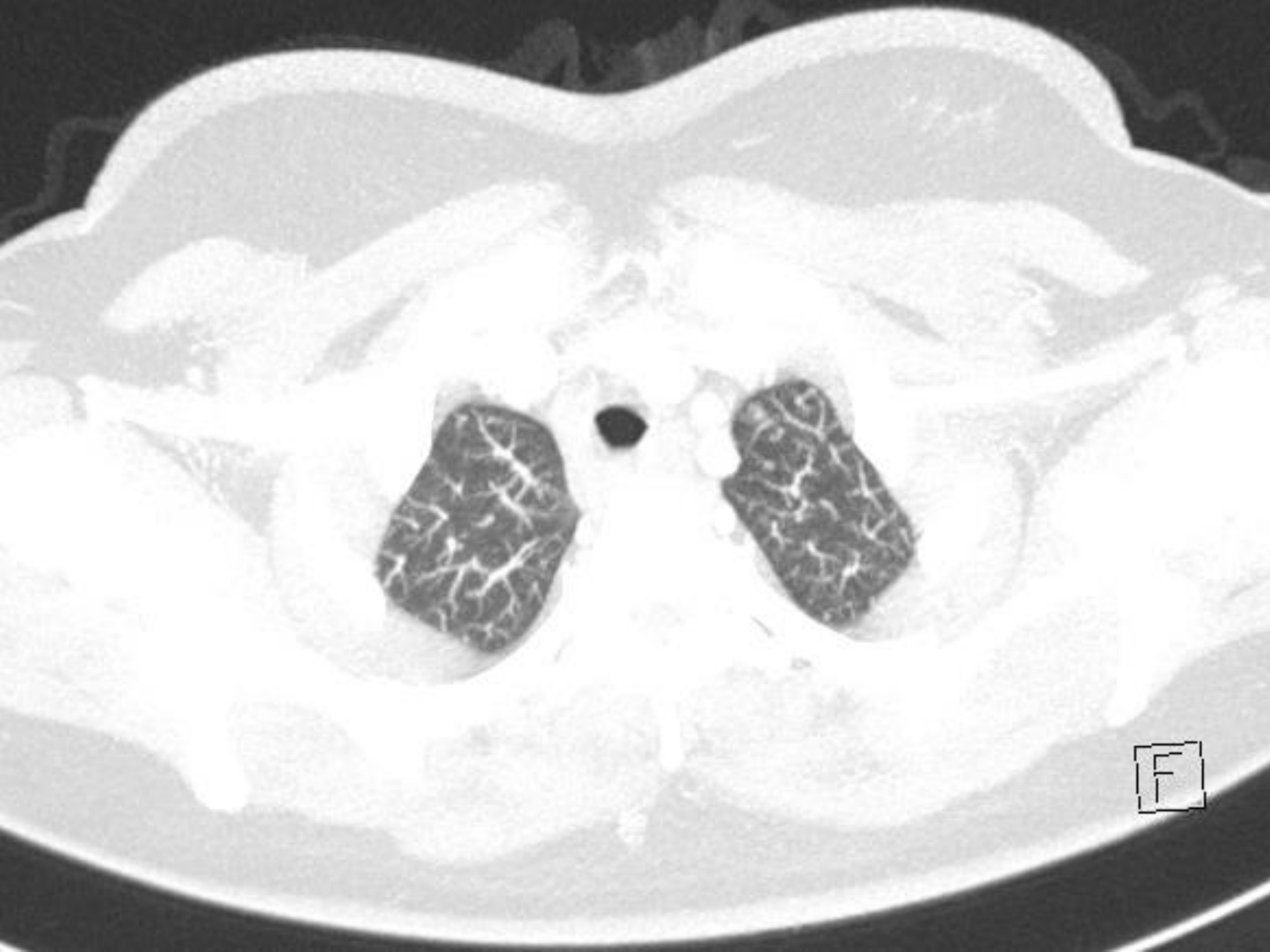






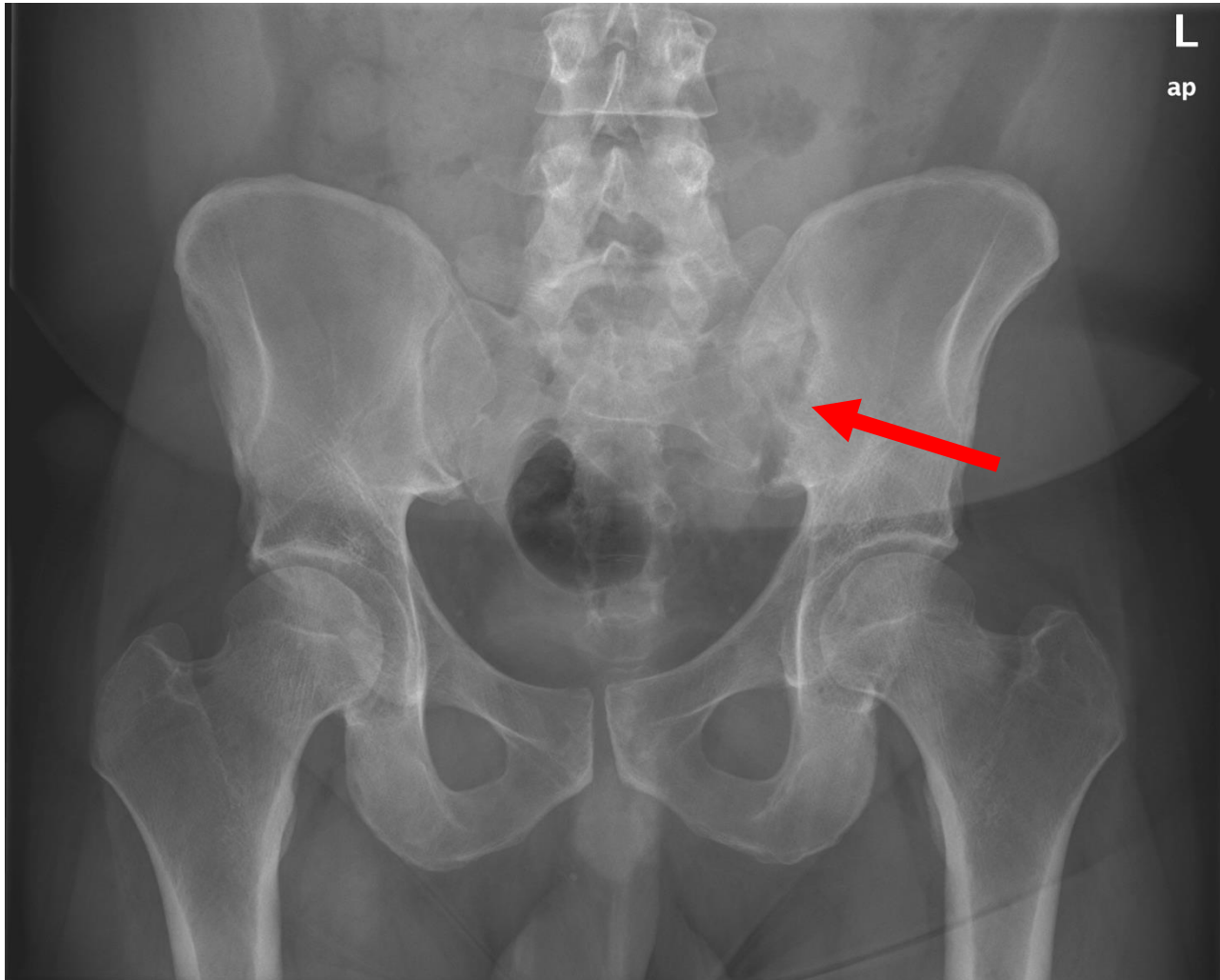




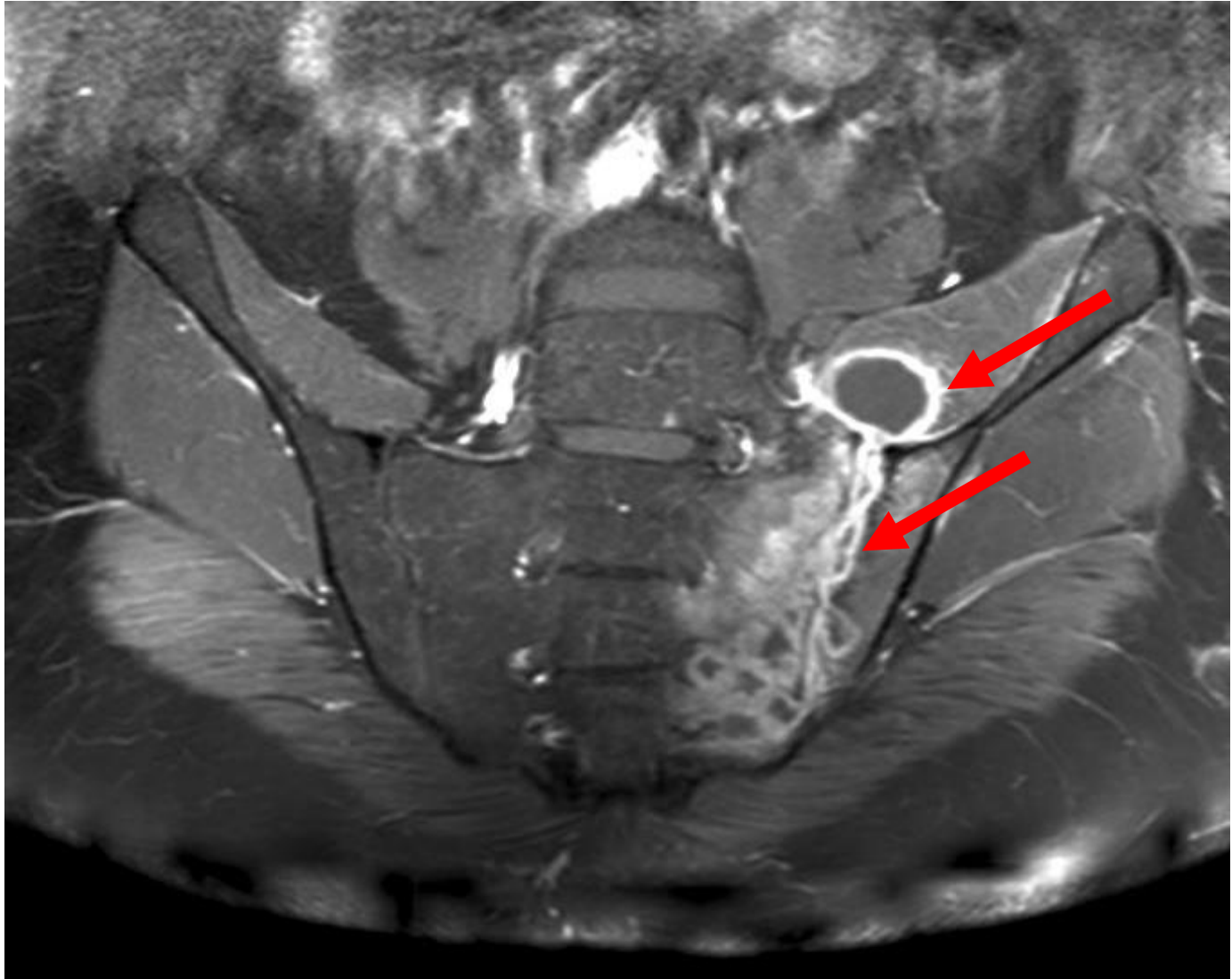


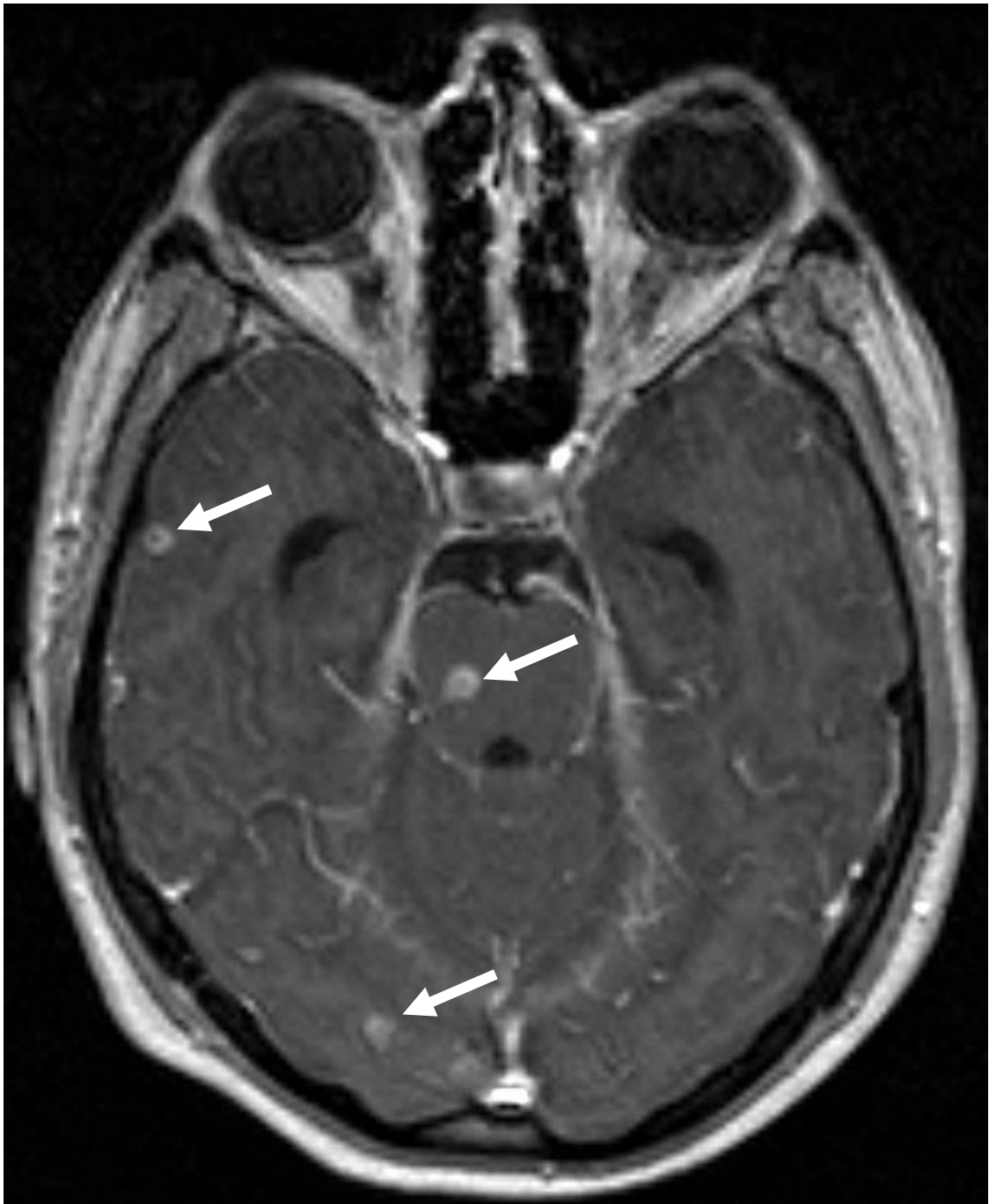
F

# Unilaterale Sakroileitis...



# Unilaterale Sakroileitis: MRT





TB-  
Meningoencephalitis

# Liquor

## Liquor

Liquor-Farbe

farblos

Liquor-Trübung

klar

Zellzahl (Liquor)

1488

0-12/3

Angabe der Zellzahl pro Drittelzellen.

gemischtes Zellbild mit überwiegend Neutrophilen Granulozyten (ca 80%) und Lymphozyten(ca.15%)

Cytologie-Liquor

wurde an Prof. Budka

weitergeleitet (5520)

Glukose (Liquor)

25.6

mg/dl

> 50% des Serumwertes mg/dl

Laktat (Liquor)

5.56

+

0-2.1

mmol/l

Protein, ges. (Liquor)

149

+

18-43

mg/dl

## Serum

Glucose (Serum)

126

+

76-110

mg/dl

Eiweiß, gesamt (Serum)

67.8

65-85

g/l

Albumin (Serum)

41.7

34-48

g/l

C-reakt. Protein CRP (Serum)

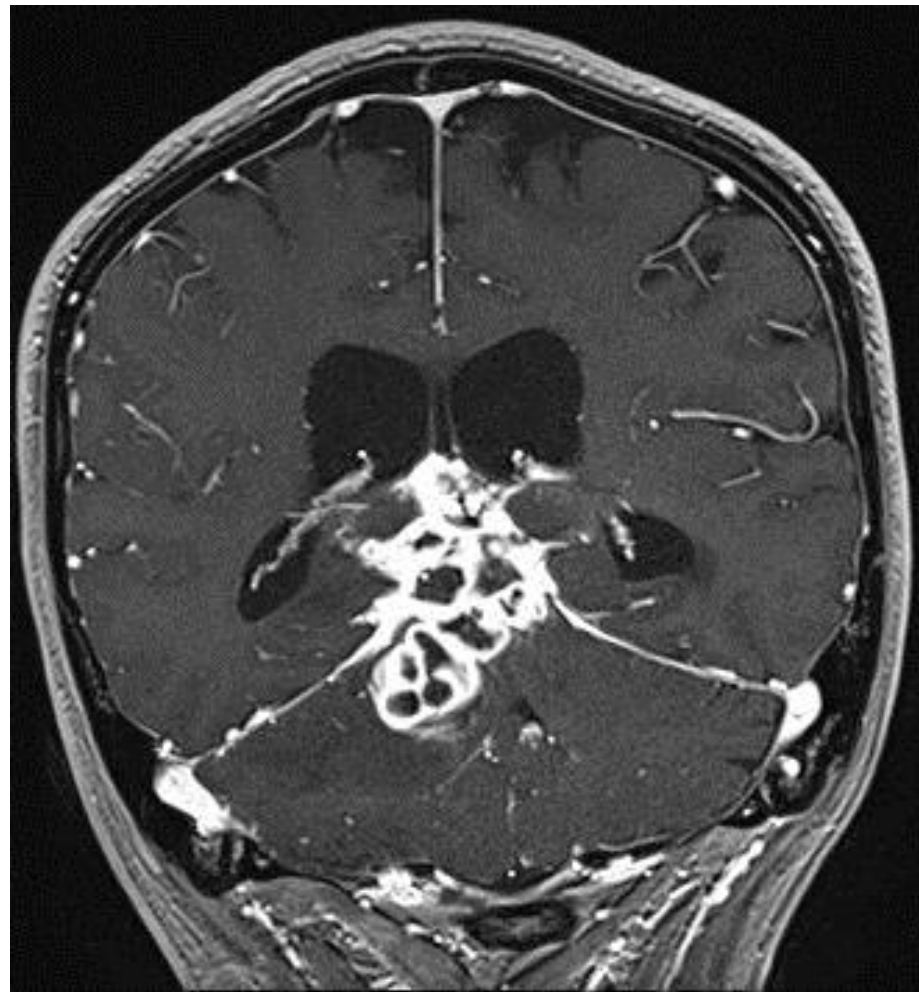
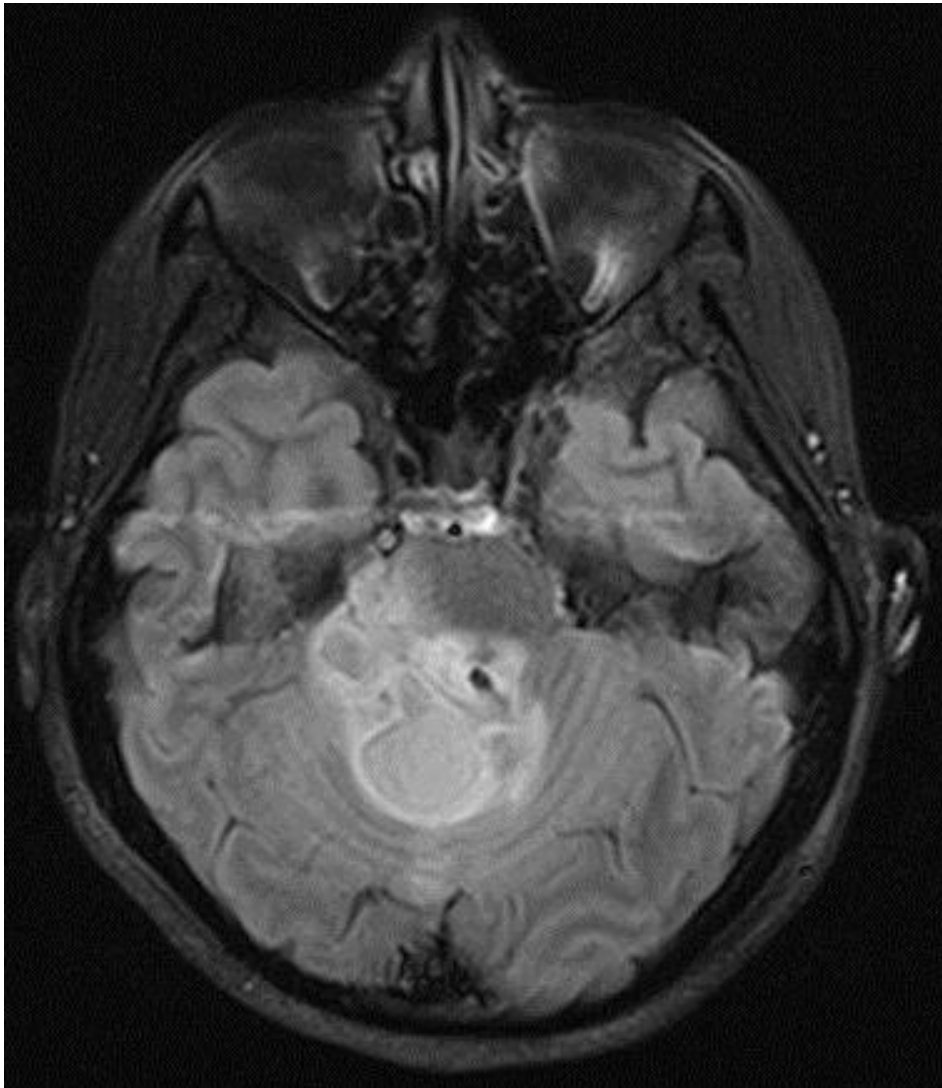
0.19

< 1

mg/dl

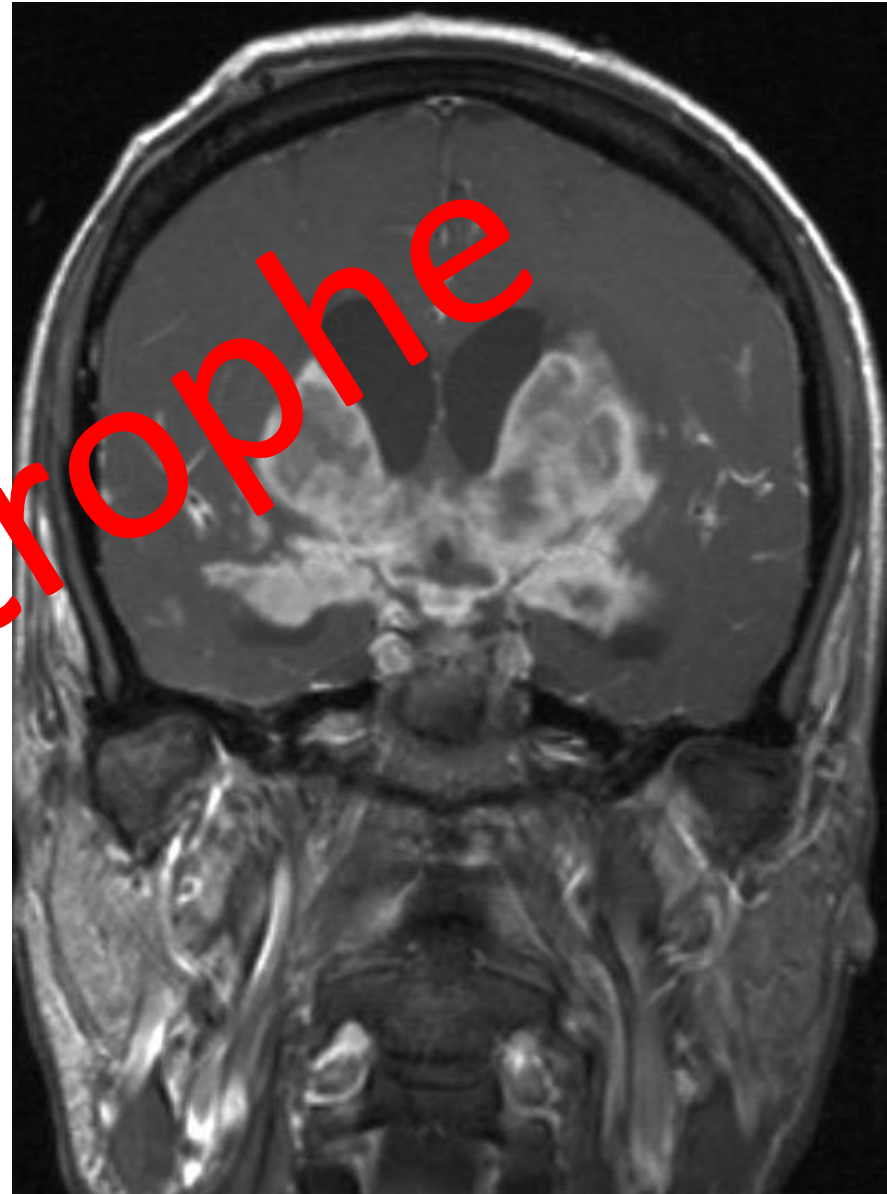
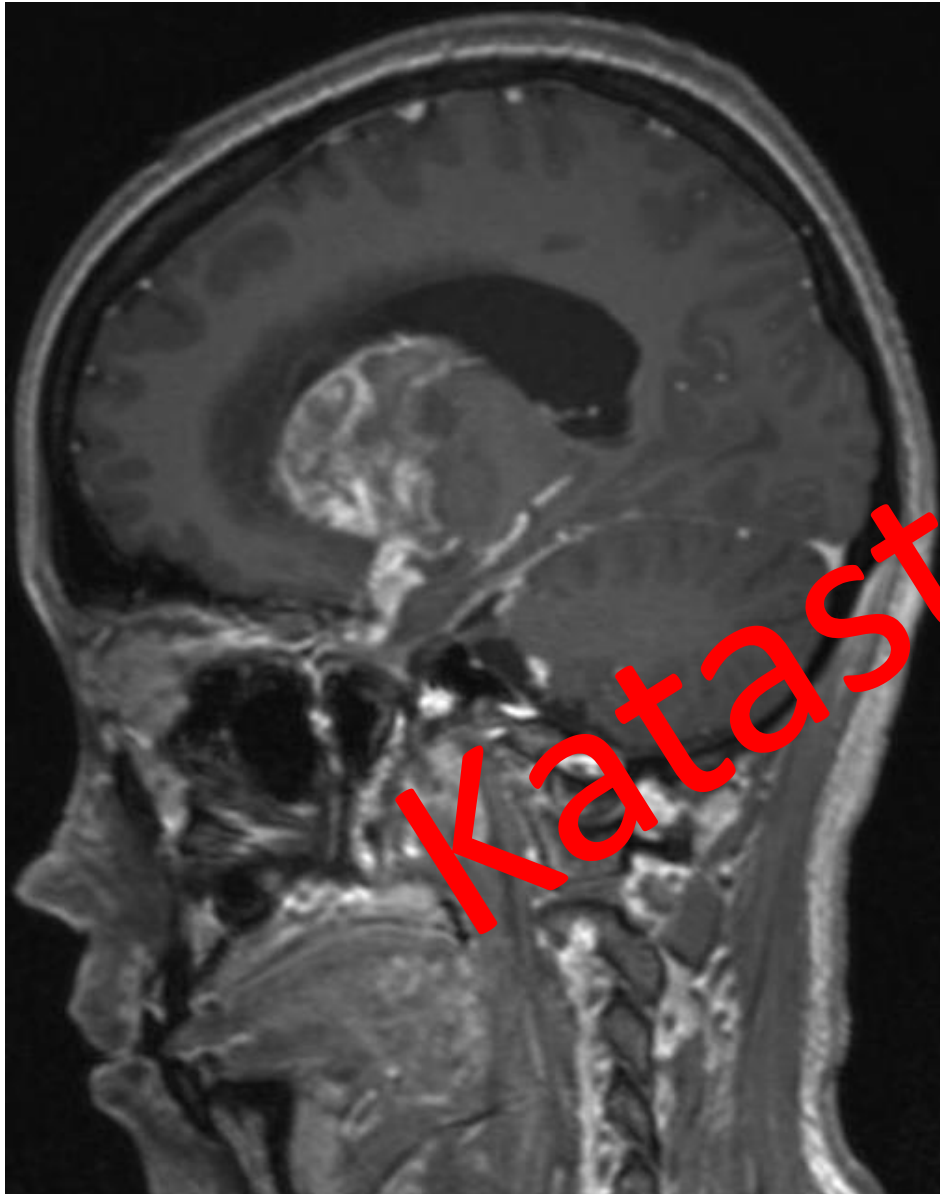


# TB- Meningoencephalitis



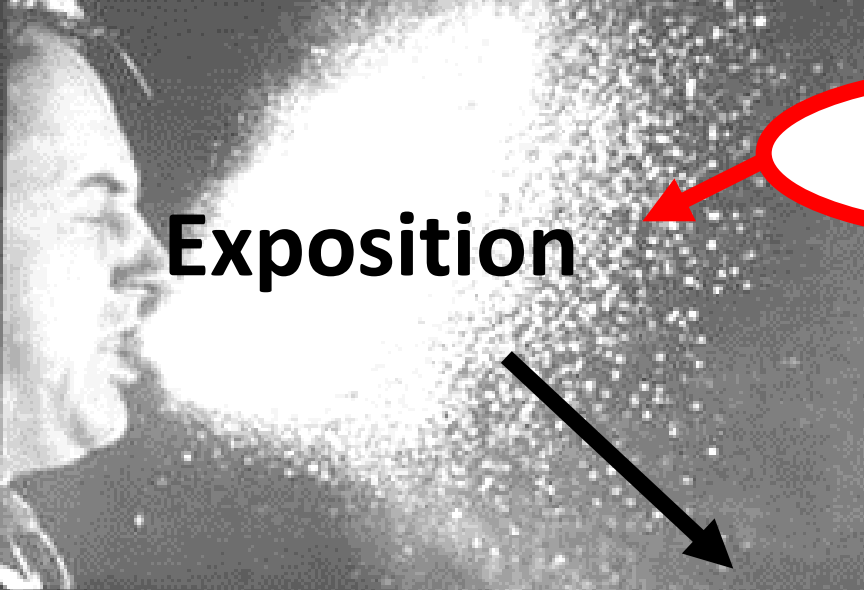


# TB - Meningoenzephalitis



Katastrophe

Diagnostik...



**Exposition**

**Anamnese**

**Tuberkulintest  
Interferon- $\gamma$ -Assay**

**Infektion**



**Erkrankung**

**Klinik  
Radiologie  
Mycobakteriologie  
Molekularbiologie  
Histologie, Zytologie,...**

Genügt das Lungenröntgen?

# Scoring systems using chest radiographic features for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults: A systematic review

Lancelot M Pinto<sup>1,2</sup>, Madhukar Pai<sup>1,2</sup>, Keertan Dheda<sup>3</sup>, Kevin Schwartzman<sup>1,4</sup>, Dick Menzies<sup>1,2,4</sup>, Karen R Steingart<sup>5</sup>

- Oberlappeninfiltrate und Kavernen waren signifikant mit TB assoziiert
- Sensitivitäten der „scoring systems“ waren hoch (median 96%, IQR 93-98%), die Spezifitäten aber niedrig (median 46%, IQR 35-50%)

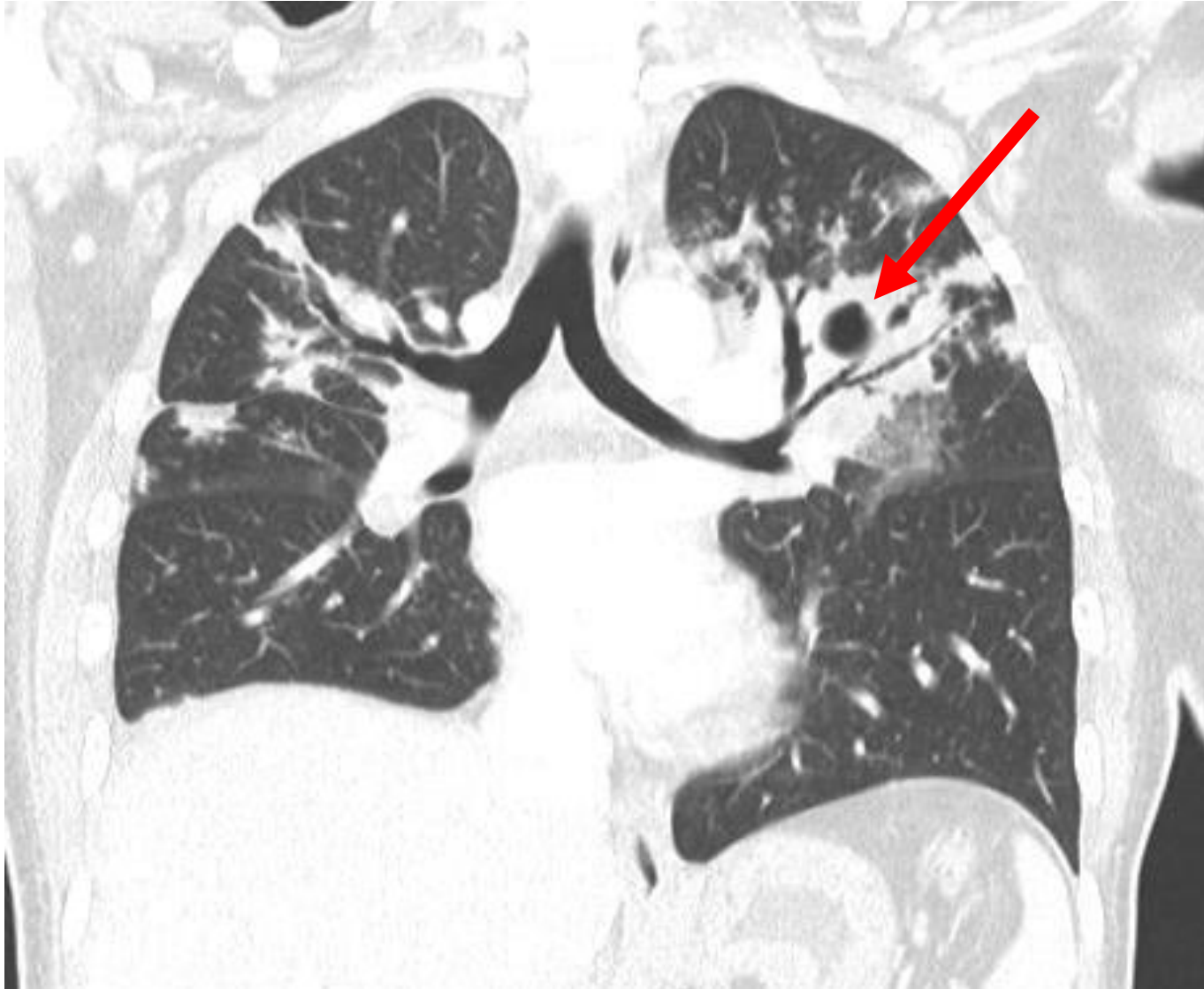
→ Scoring Systems nicht geeignet um eine TB nachzuweisen...

Genügt die Computertomographie?



Alveolarzellkarzinom

# „Einfache“ TB-Diagnose: Sputum positiv





Untersuchungsmaterial: **Sputum**

Gewünschte Untersuchung(en) :

Färbung Ziehl-Neelsen

Materialabnahme am 26-11-2013

**Säurefeste Stäbchen: nachgewiesen**

Bemerkung:

2+ säurefeste Stäbchen

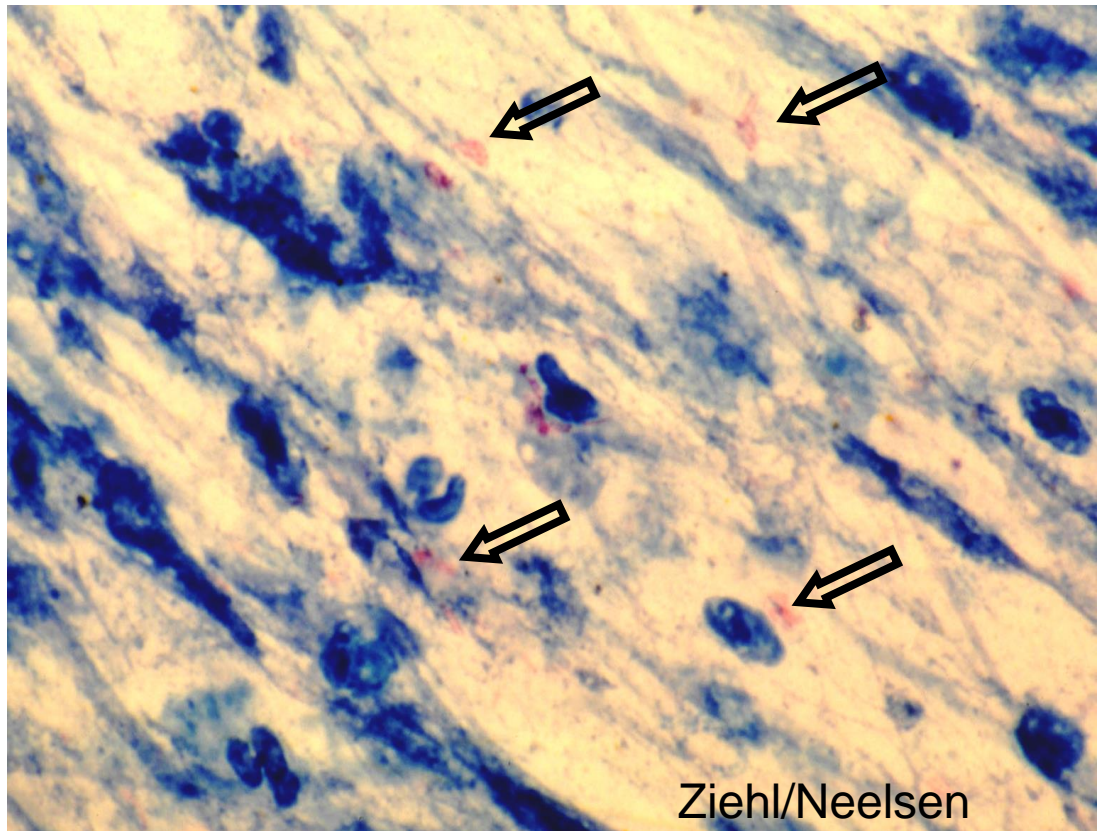
**Befundkommentar:**

M. tuberculosis Komplex-PCR direkt aus dem Material: positiv

Ergebnis der Rifampicin-Resistenzbestimmung mittels PCR: empfindlich

# Detektion von säurefesten Stäbchen im Sputum

- 2-3 Proben von 2-3 unterschiedlichen Tagen
- **Sensitivität:**  
34-80%  
(> 5000 Keime/ml)
- Bes. bei kavernöser Erkrankung



# Kulturelle Diagnose der TB

- Solides Medium  
(Löwenstein-Jensen oder Middlebrook):  
6-8 Wochen Inkubation bis zur Klassifizierung  
als negativ
- Flüssigmedia, kombiniert mit  
DNA-Nachweis (bei Sputum pos.):  
< 2 Wochen bis zum Nachweis

***...es dauert***

# Kulturelle Diagnose der TB

- **Sensitivität: 80-93%**  
**Spezifität: 98%**
- Spezies-identifizierung
- Resistenztestung
- Genotypisierung für epidemiologische Fragestellungen

# Molekulare Diagnose der TB

	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Referenz</b>
<b>Sputum</b>	66%	82%	<i>J Clin Microbiol</i> 2003;41:3233
<b>Liquor</b>	56% (46-66)	98% (97-99)	<i>Lancet Infect Dis</i> 2003;3:633
<b>Pleuraerguss</b>	62% (43-77)	98% (96-98)	<i>BMC Infect Dis</i> 2004;4:6

# „Schwierige“ TB-Diagnose

- TB bei Kindern
- Sputum-negative TB
- Extrapulmonale TB

Alternative Möglichkeit der Diagnose  
der aktiven TB  
(außer Ziehl-Neelsen/Kultur/PCR)?

# Immundiagnose der aktiven TB

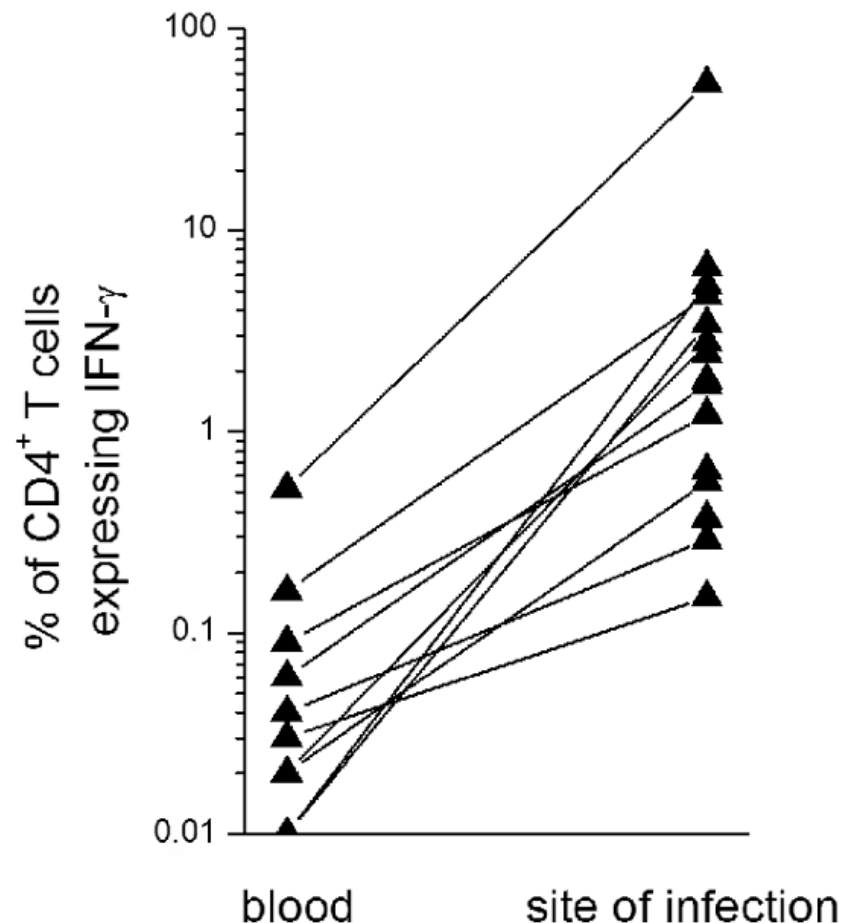
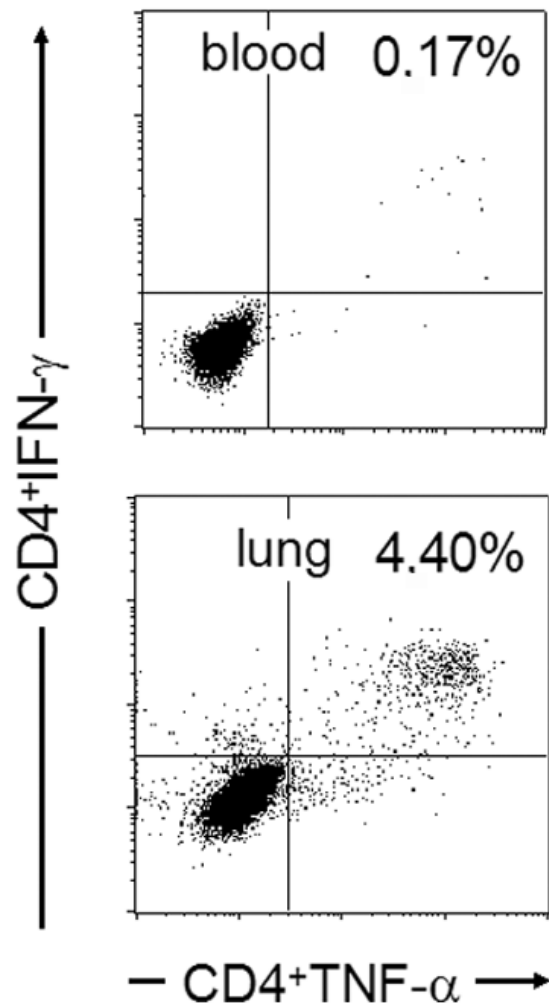
*Prinzip:*

Anreicherung von *M. tuberculosis* -spezifischen T  
Zellen am Ort der  
Erkrankung...



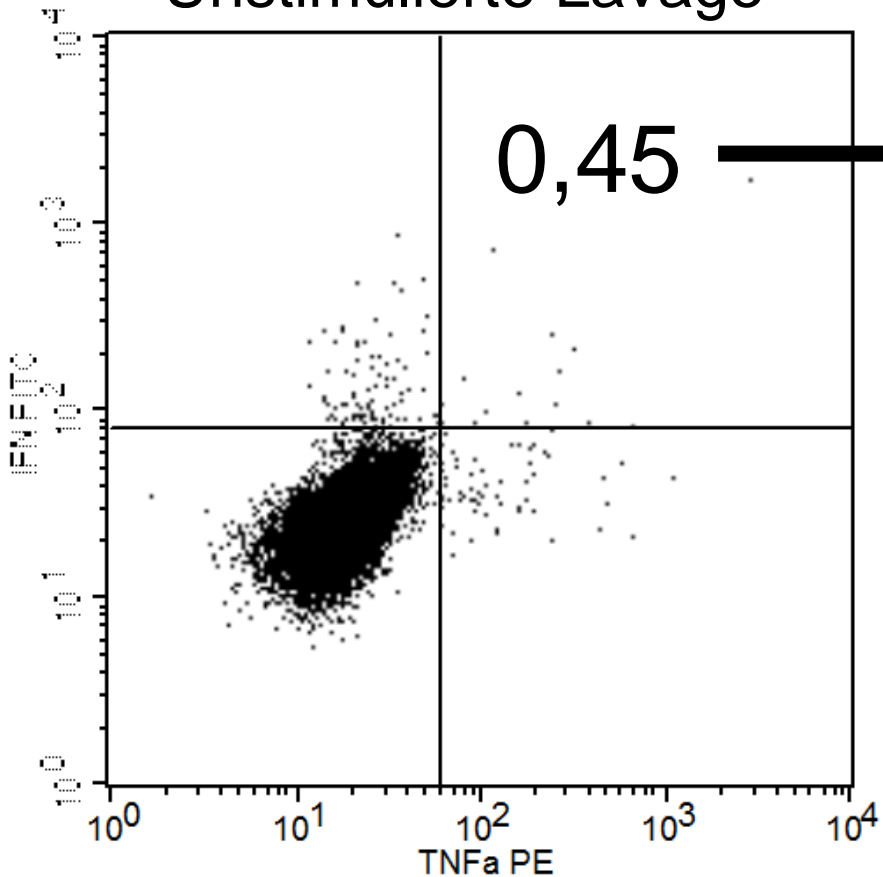
## Recruitment of *Mycobacterium tuberculosis* specific CD4<sup>+</sup> T cells to the site of infection for diagnosis of active tuberculosis

J. Nemeth<sup>1,2</sup>, H.-M. Winkler<sup>1</sup>, R. H. Zwick<sup>3</sup>, R. Rumetshofer<sup>3</sup>, P. Schenk<sup>4</sup>, O. C. Burghuber<sup>3</sup>, W. Graninger<sup>1</sup>, M. Ramharter<sup>1</sup> & S. Winkler<sup>1</sup>

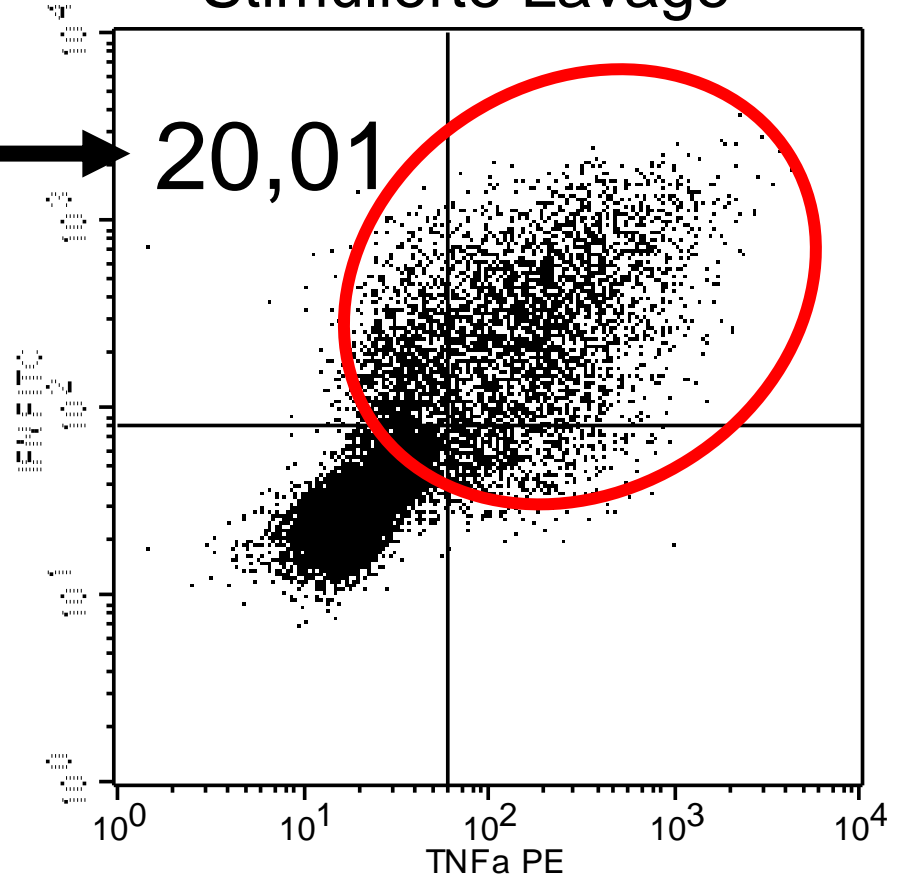


Quad	Events	% Gated	% Total	Quad	Events	% Gated	% Total
UL	91	0.26	<del>0.00</del>	UL	259	5.04	1.38
UR	14	0.04	<del>0.01</del>	UR	14	12.08	3.30
LL	34776	99.55	31.76	LL	35847	79.99	21.84
LR	51	0.15	0.05	LR	1293	2.89	0.79

Unstimulierte Lavage



Stimulierte Lavage



Therapie

# TB-Therapie

		2 Monate	4 Monate
<b>Standard- Therapie (WHO)</b>	„2 wichtigsten“	<b>Isoniazid (INH)</b> <b>Rifampicin (RFA)</b>	<b>INH</b> <b>RFA</b>
		Pyrazinamid Ethambutol	

+ Vit B6

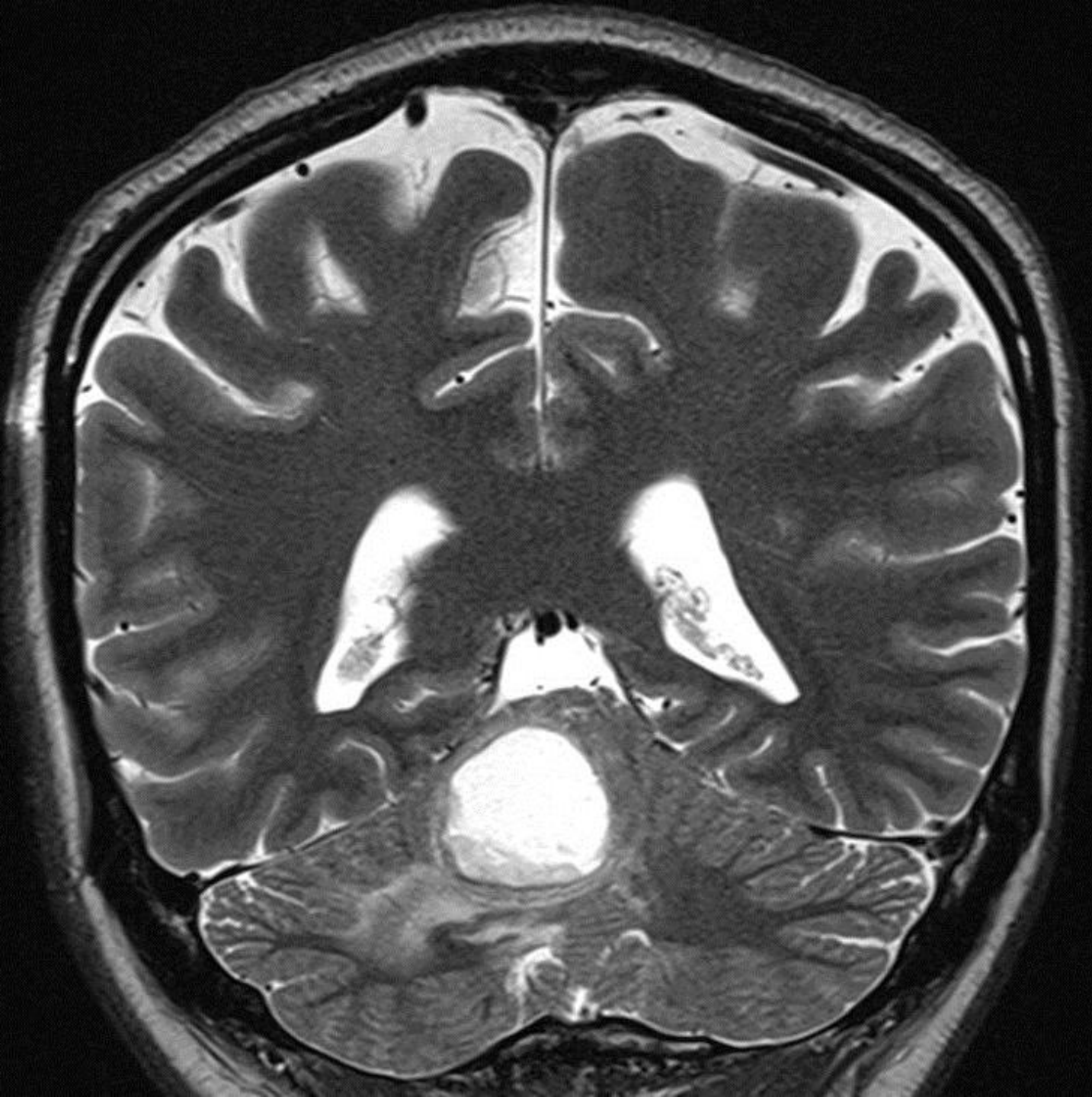
+ Vit D („the sunshine cure“)

## Nebenwirkungen der Standardmedikamente

	<b>häufig</b>	<b>selten</b>
Isoniazid	<b>Transaminasenerhöhung,</b> Akne	Hepatitis, cutane NW, <b>Polyneuropathie</b>
Rifampicin	<b>Transaminasenerhöhung,</b> Cholestase, <b>Rotfärbung</b> von Körperflüssigkeiten	Hepatitis, cutane NW, Übelkeit, Thrombopenie, Fieber, Flu-like- Syndrom
Pyrazinamid	<b>Transaminasenerhöhung,</b> Übelkeit, Erbrechen, <b>Flush- Syndrom,</b> Myopathie, Arthralgie, <b>Hyperuricämie</b>	Hepatitis, cutane NW
Ethambutol		<b>Retrobulbäre Neuritis,</b> Arthralgie, Hyperuricämie

# Verlaufsuntersuchungen

- Labor: BB, Leber,- Nierenwerte  
nach 2 und 4 Wochen, dann 4 wöchentlich
- Röntgenkontrolle nach 8 Wochen und vor Therapieende
- Mikrobiologie
  - Mikroskopie nach 1,2,4,8, 12 Wochen
  - Kultur nach 4, 8 und 12 Wochen
- Augenärztliche Kontrolle zu Beginn und alle 4 Wochen (Gesichtsfeld und Farbsehtest)



Neuro-TB  
Therapie

	Standard daily dose for adults	Estimated ratio of CSF to plasma concentration	Comments
Isoniazid	300 mg	80–90%	Essential drug; good CSF penetration throughout treatment
Rifampicin	450 mg (weight <50 kg) or 600 mg (weight ≥50 kg)	10–20%	Essential drug, despite relatively poor CSF penetration; higher doses might improve effectiveness
Pyrazinamide	1.5 g (weight <50 kg) or 2.0 g (weight ≥50 kg)	90–100%	Excellent CSF penetration throughout treatment
Ethambutol	15 mg/kg	20–30%	Poor CSF penetration once meningeal inflammation resolves
Streptomycin	15 mg/kg (1 g maximum)	10–20%	Poor CSF penetration once meningeal inflammation resolves
Kanamycin	15 mg/kg	10–20%	Poor CSF penetration once meningeal inflammation resolves
Amikacin	15–20 mg/kg	10–20%	Poor CSF penetration once meningeal inflammation resolves
Moxifloxacin	400 mg	70–80%	Good CSF penetration
Levofloxacin	1000 mg	70–80%	Good CSF penetration
p-Aminosalicylic acid	10–12 g	No data	Probably very poor CSF penetration unless meninges are inflamed
Ethionamide or protionamide	15–20 mg/kg (1 g maximum)	80–90%	Good CSF penetration
Cycloserine	10–15 mg/kg	80–90%	Good CSF penetration
Linezolid	1200 mg	40–70%	Variable interindividual CSF pharmacokinetics
Capreomycin	15–20 mg/kg	No data	..

Table 4: CSF penetration of first-line and second-line antituberculosis drugs<sup>82-85</sup>

**Therapiedauer:  
9-12 Monate**

**Lancet Neurol 2013;  
12: 999-1010**



# Cortison?

**Kinder**                      **Erwachsene**

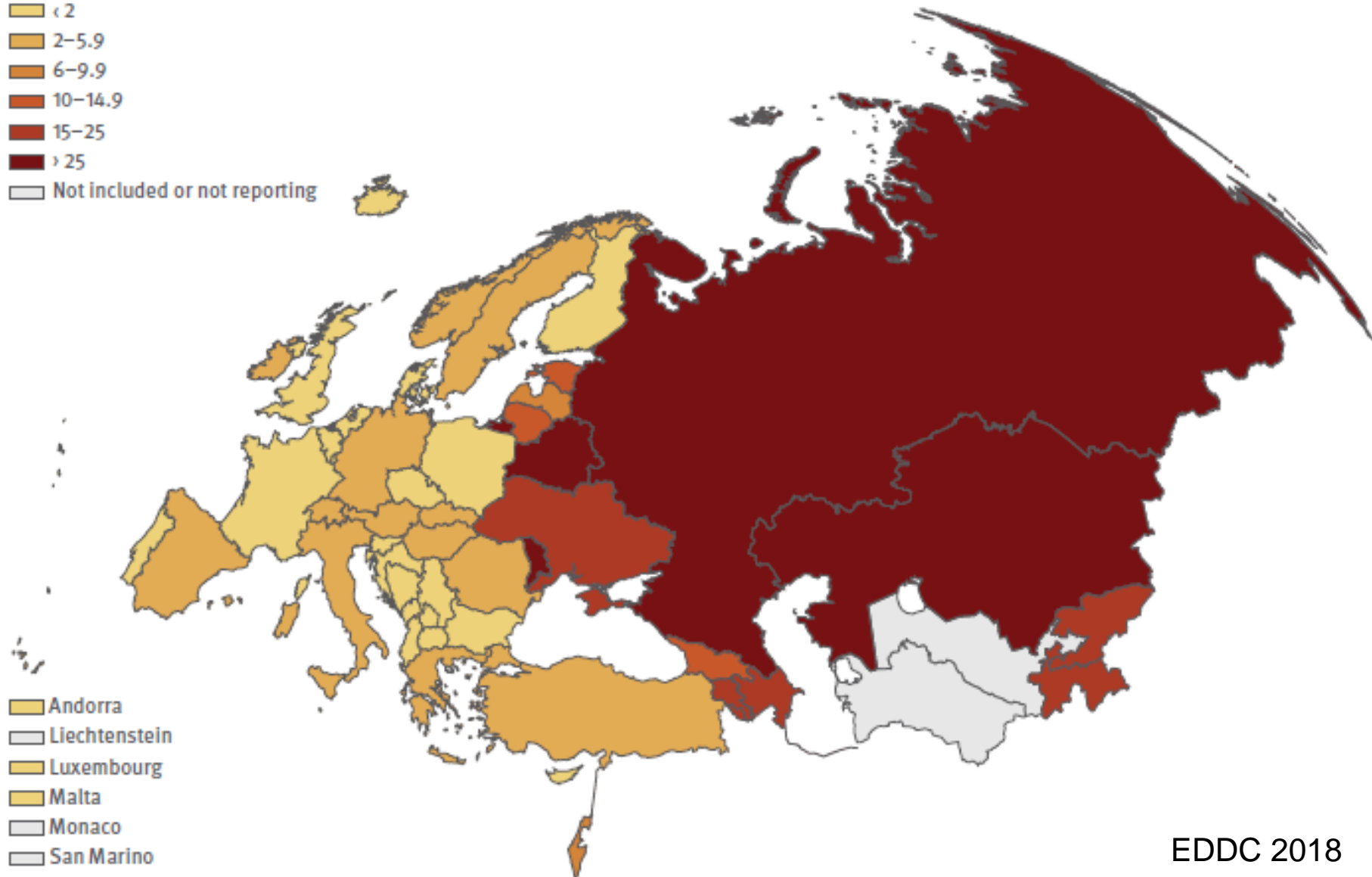
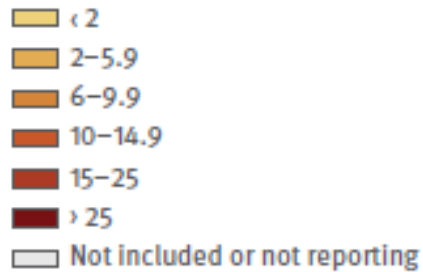
Prednisolone	4 mg/kg*	2.5 mg/kg*	Intravenous initially, then switch to oral when safe to do so	4 weeks then reduce to stop over 4 weeks
Dexamethasone	0.6 mg/kg*	0.4 mg/kg*	Intravenous initially, then switch to oral when safe to do so	Reducing each week to stop over 6–8 weeks

Mortalitätsverminderung um 30%

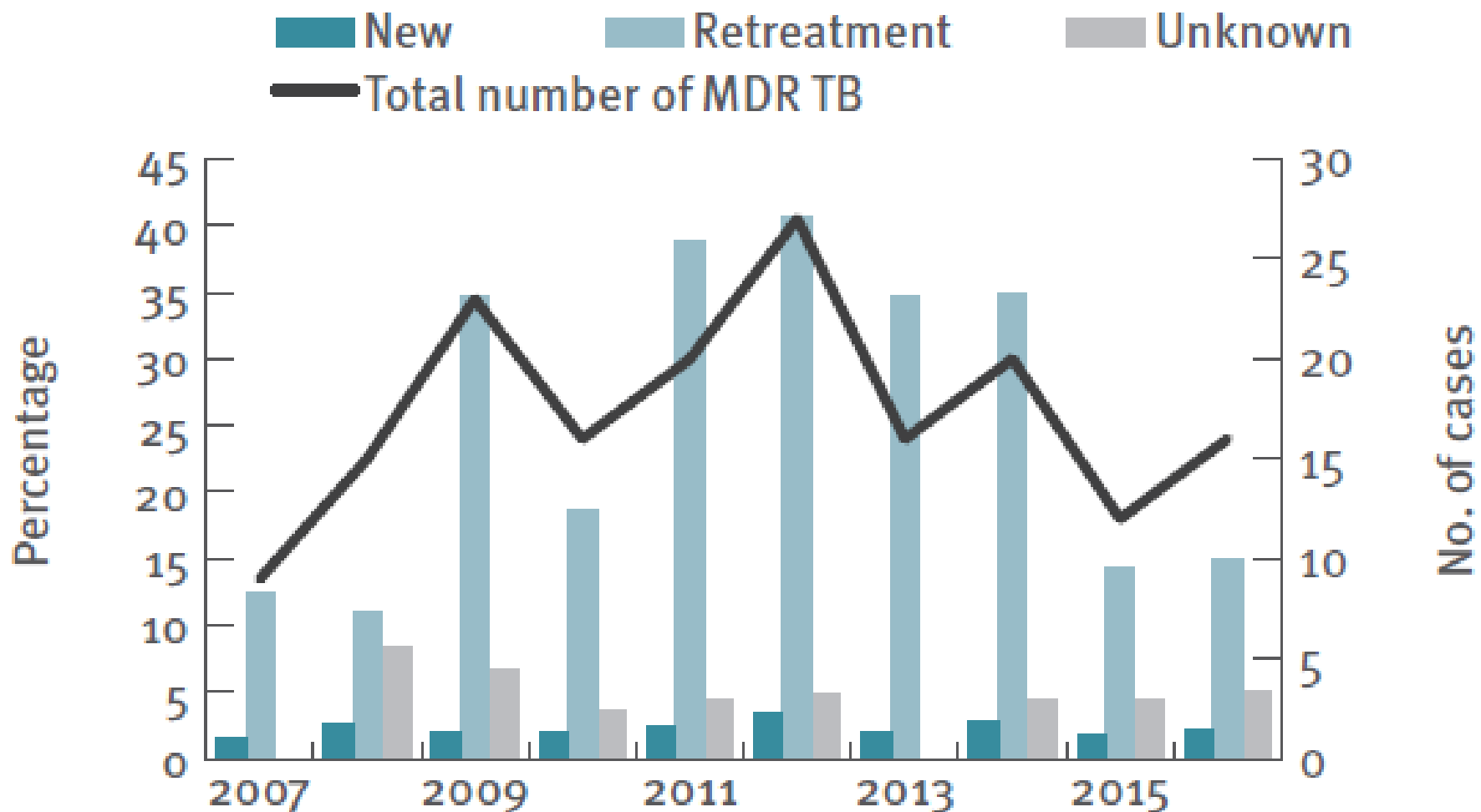
# MDR und XDR...Definition

		MDR	XDR
1st-line	„2 wichtigsten“	<b>INH</b> <b>RFA</b>	<b>INH</b> <b>RFA</b>
Medikament		PZA Ethambutol	PZA Ethambutol
2nd-line	„2 wichtigsten“	„injizierbare“ Quinolone	<b>„Injizierbare“</b> <b>Quinolone</b>
Medikamente		Linezolid Cycloserin PAS	Linezolid Cycloserin PAS

# Neue TB-Erkrankungen mit MDR-TB 2016

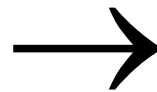


## MDR TB cases by previous treatment history, 2007–2016

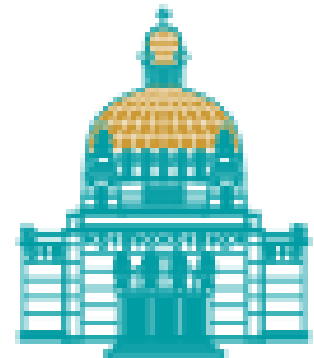


# Therapieprinzipien der MDR-TB

- 5 und mehr Medikamente in der Initialtherapie lt. Resistenztestung
- Therapiedauer **18-24 Monate!!**
- zumindest ein parenterales AB initial
- **Fluorchinolone!**



OTTO-WAGNER-SPITAL



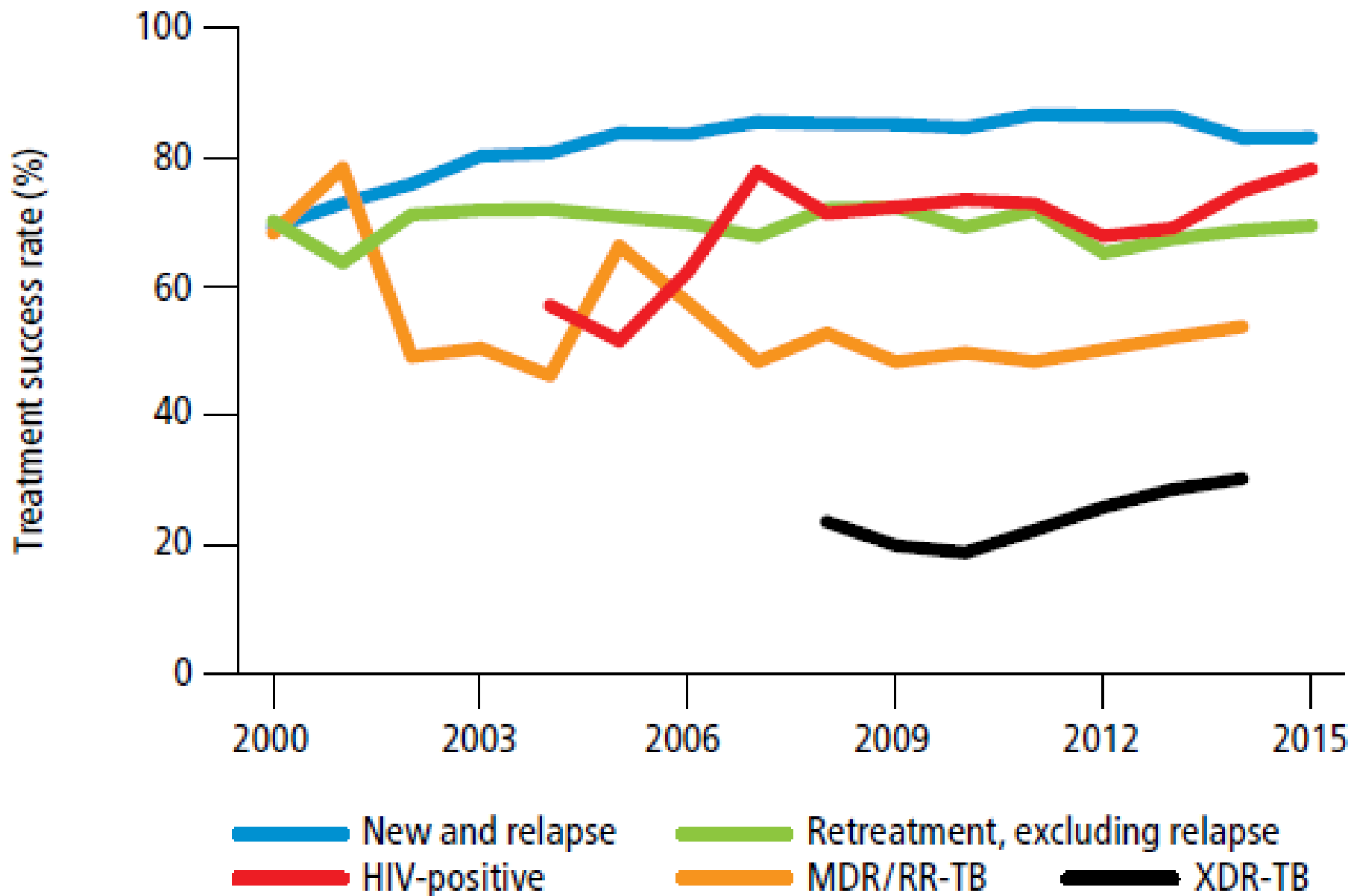
UND PFLEGEZENTRUM

# Tuberkulostatika der 2. Reihe

- **Fluorchinolone**
  - Moxifloxacin (Avelox<sup>®</sup>),
  - Levofloxacin (Tavanic<sup>®</sup>)
- **Aminoglykoside**
  - Capreomycin (Capastat<sup>®</sup>), Amikacin (Biklin<sup>®</sup>)
- **Protionamid (Peteha<sup>®</sup>)**
- **Paraaminosalicylsäure (PAS-Fatol<sup>®</sup>)**
- **Linezolid (Zyvoxid<sup>®</sup>)**
- **Rifabutin (Mycabutin<sup>®</sup>)**
- **Cycloserin/Terizidon (Terizidon<sup>®</sup>)**

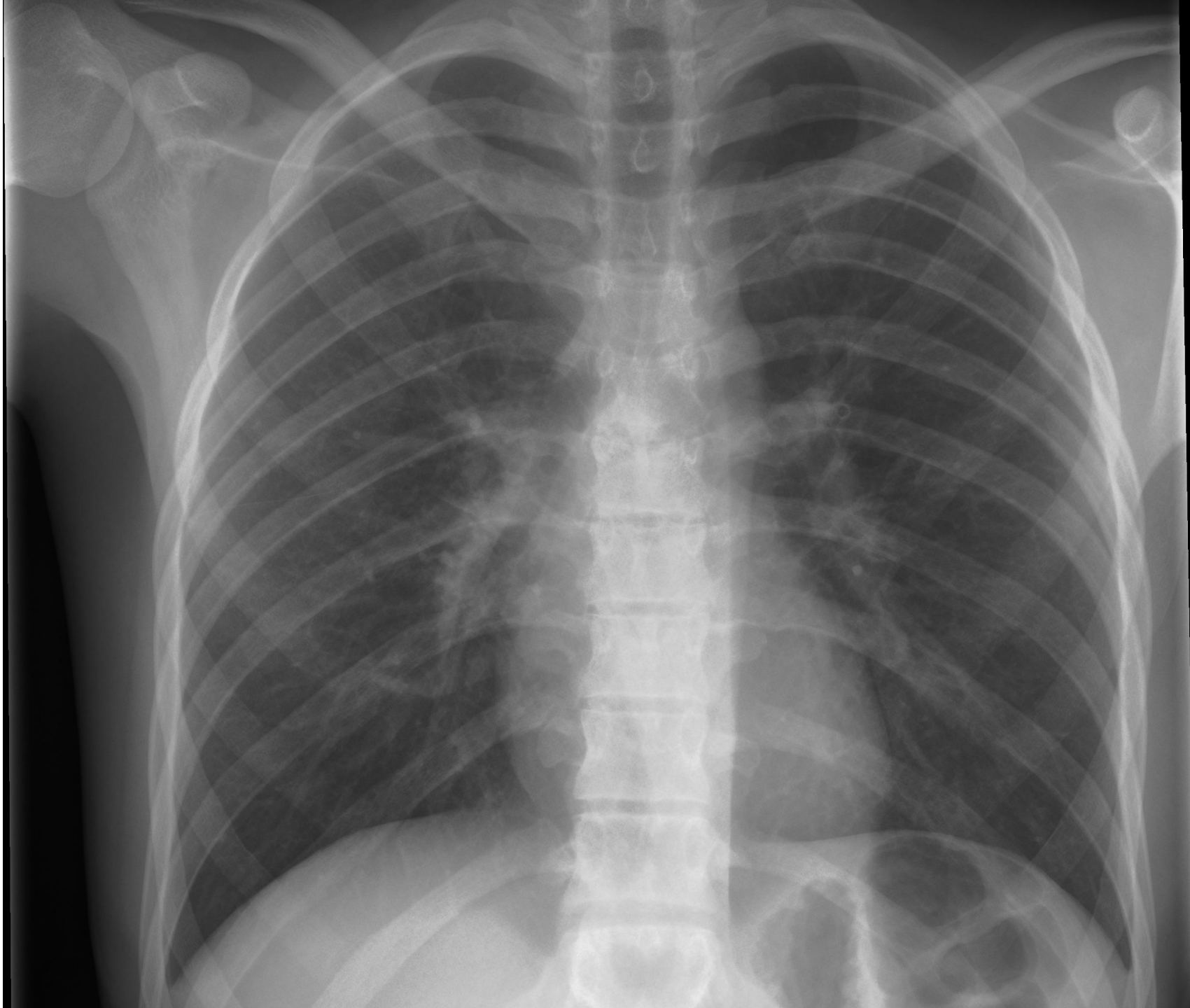
# Neue Medikamente

- **Sirturo<sup>®</sup> - Bedaquiline - TMC-207**
  - Diarylquinolin, greift an der ATP-Synthase an und unterbricht die Energiegewinnung der Tuberkulose-Bakterien
  - Janssen Pharma
  - zwei Wochen täglich 400 Milligramm erhalten, danach dreimal wöchentlich 200 Milligramm
  - CAVE: EKG!!
- **Deltyba<sup>®</sup> - Delamanid (OPC-67683)**
  - nitro-dihydro-imidazooxazole Derivat
  - Otsuka Pharmaceutical Co.
  - 2x tgl 100mg
  - CAVE: EKG!!





- Pat., 19 Jahre
- Asylwerber aus Somalia
- Seit > 1Jahr in Österreich
- Zunehmend Husten, Schwäche, dann auch Fieber bei einem BMI von knapp 17



## QuantiFERON-TB:

---

**TB Antigen 1(TB1)**

**1.66 IE/ml positiv**

*Positiv : IE/ml  $\geq 0,35$*

**TB Antigen 2(TB2)**

**1.36 IE/ml positiv**

*Positiv : IE/ml  $\geq 0,35$*

---

*Infektion mit *M. tuberculosis* wahrscheinlich.*

# Sputum

---

Mikroskopie:

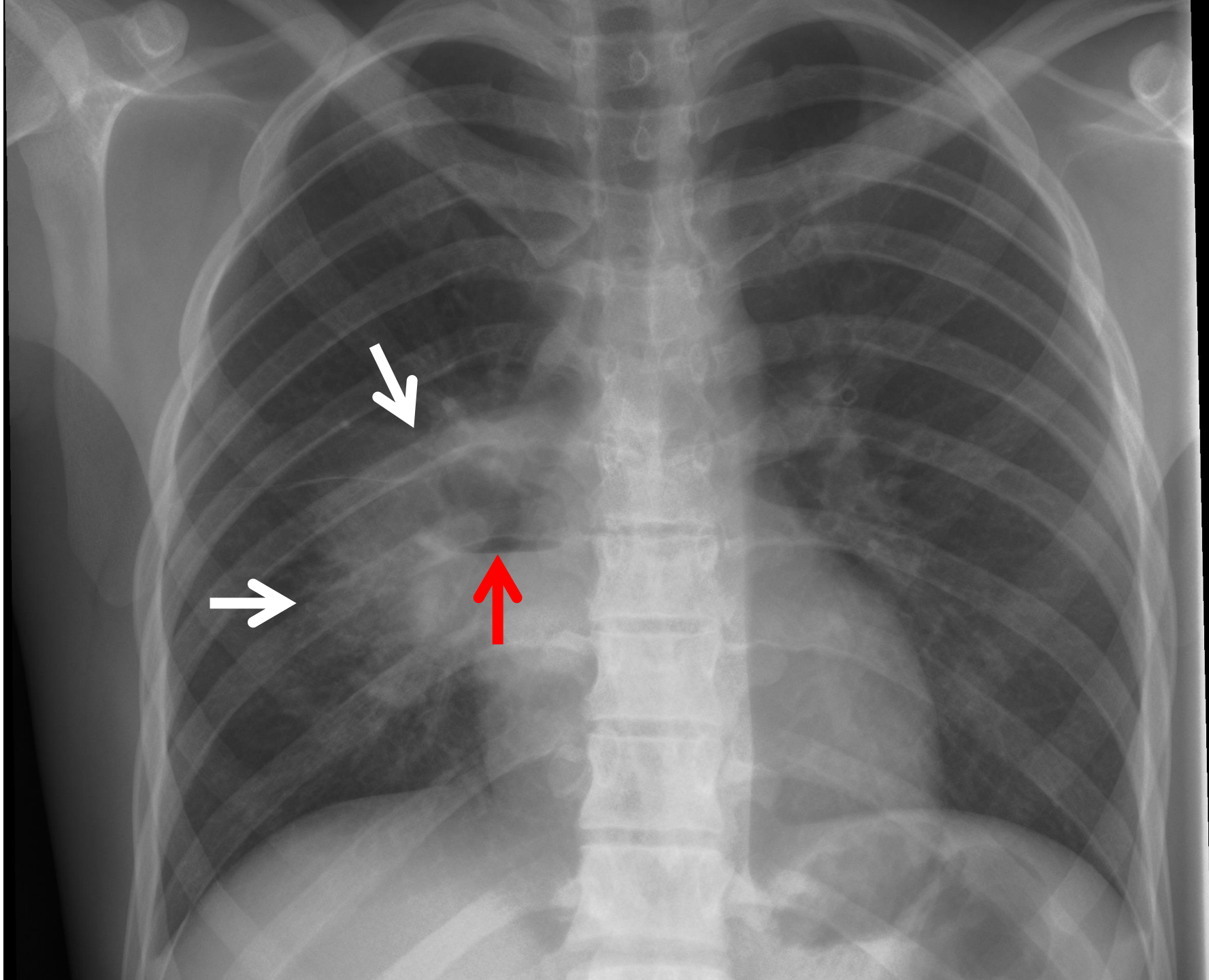
**Säurefeste Stäbchen nicht nachgewiesen**

M. tuberculosis-Komplex-PCR:

**negativ**

---

Wenige Tage später...



# Labor I

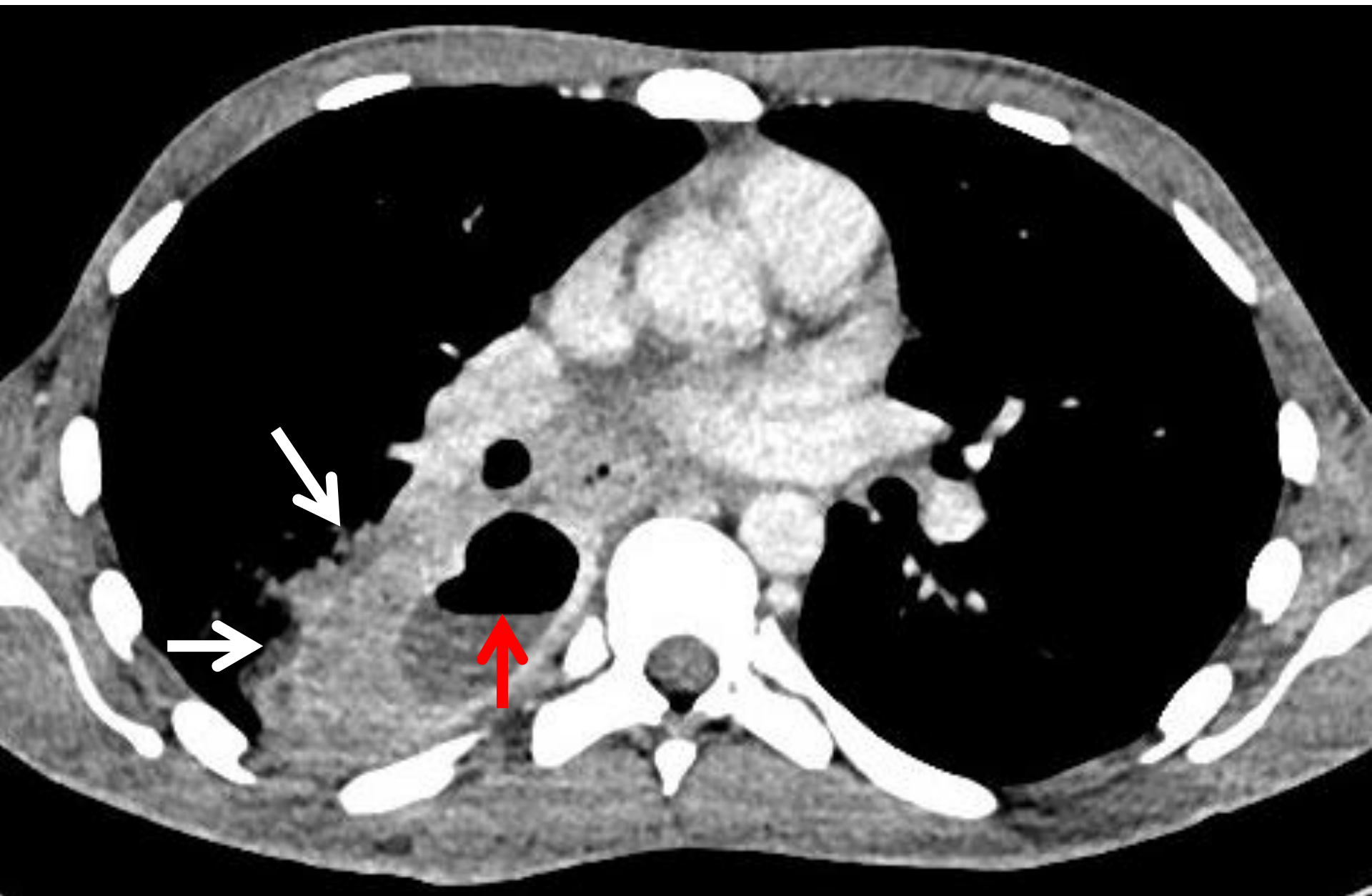
Erythrozyten	↓	3.7	4.4 - 5.8	T/L
Hämoglobin	↓	10.7	13.5 - 18.0	g/dL
Hämatokrit	↓	32.5	40.0 - 52.0	%
Mittleres Zellvolumen (MCV)		88.3	78.0 - 98.0	fL
Mittleres Zellhämoglobin (MCH)		29.1	27.0 - 33.0	pg
Mittlere korpuskuläre Hämoglobin Konzentration (MCHC)		32.9	30.0 - 36.0	g/dL
Erythrozyten Verteilungsbreite		13.0	11.0 - 16.0	%
Thrombozyten	↑	560	150 - 350	G/L
Mittleres Thrombozytenvolumen		8.7	7.0 - 13.0	fL
Leukozyten	↑	16.37	4.0 - 10.0	G/L

# Labor II

Kreatinin	↓	0.62	0.70 - 1.20	mg/dL
Harnstoff - N		6.7	6 - 20	mg/dL
Harnsäure	↓	2.5	3.4 - 7.0	mg/dL
Gesamt Bilirubin		0.38	0.0 - 1.2	mg/dL
Eiweiß, gesamt		77.5	64 - 83	g/L
Albumin	↓	30.9	35 - 52	g/L
Cholinesterase	↓	3.92	5.32 - 12.92	kU/L
Alkalische Phosphatase		109	40 - 130	U/L
ASAT (GOT)		32	< 50	U/L
ALAT (GPT)		28	< 50	U/L
Gamma - GT	↑	66	< 60	U/L
LDH	↑	292	< 250	U/L
CK	↑	285	< 190	U/L
CK - MB		11.5	< 25	U/L
C-reaktives Protein CRP	↑	16.33	< 0.5	mg/dL







# Labor nach 3 Tagen Unasyn iv

Erythrozyten	↓	4.0	4.4 - 5.8	T/L
Hämoglobin	↓	11.5	13.5 - 18.0	g/dL
Hämatokrit	↓	36.3	40.0 - 52.0	%
Mittleres Zellvolumen (MCV)		91.4	78.0 - 98.0	fL
Mittleres Zellhämoglobin (MCH)		29.0	27.0 - 33.0	pg
Mittlere korpuskuläre Hämoglobin Konzentration (MCHC)		31.7	30.0 - 36.0	g/dL
Erythrozyten Verteilungsbreite		13.6	11.0 - 16.0	%
Thrombozyten	↑	655	150 - 350	G/L
Mittleres Thrombozytenvolumen		8.7	7.0 - 13.0	fL
Leukozyten	↑	11.67	4.0 - 10.0	G/L
C-reaktives Protein CRP	↑	2.10	< 0.5	mg/dL

Diagnose:  
*„gewöhnlicher“* Lungenabszeß

# Sputum

Mikroskopie:

**Säurefeste Stäbchen nicht nachgewiesen**

M. tuberculosis-Komplex-PCR:

**negativ**

Kulturergebnis:

## Mycobacterium tuberculosis Komplex

*Mycobacterium tuberculosis*

*Ergebnis der Rifampicin-Resistenzbestimmung mittels PCR: empfindlich*

*Ergebnis der Isoniazid-Resistenzbestimmung mittels PCR: empfindlich*

Antibiogramm	
Moxifloxacin	+
Ethambutol	+
Rifampicin	+
Isoniacid	+
Pyrazinamid	+

**Danke**