

Gemeinsame Stellungnahme zur neuen Empfehlung der WHO zur Behandlung der multiresistenten und Rifampicin-resistenten Tuberkulose

Die vor Kurzem angekündigten Änderungen der Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente oder Rifampicin-resistente Tuberkuloseerreger (MDR- bzw. RR-TB) stellen eine deutliche Zäsur gegenüber dem bislang verfolgten Therapiekonzept dar.¹ Ziel dieser Stellungnahme ist es, die geänderten WHO-Empfehlungen vor dem Erscheinen des nächsten Updates der deutschen S2k-Leitlinie „Tuberkulose im Erwachsenenalter“ zeitnah zu kommentieren und für den deutschen Kontext einzuordnen.²

Die zur Verfügung stehenden Substanzen zur Behandlung der MDR-/RR-TB wurden in den neuen WHO-Empfehlungen in drei Kategorien gruppiert und, beruhend auf einer Metaanalyse von circa 13.000 Patientendaten, hinsichtlich ihrer relativen Wichtigkeit für das Behandlungsergebnis und unter Berücksichtigung der jeweiligen Nebenwirkungsprofile neu bewertet (s. Tab. 1).³ Bedaquilin und Linezolid gelten nun neben den Fluorchinolonen Levofloxacin und Moxifloxacin als priorisierte Substanzen

Groups & Steps	Medicine	
Group A: Include all three medicines	Levofloxacin <u>OR</u> Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline ^{2,3}	Bdq
	Linezolid ⁴	Lzd
Group B: Add one or both medicines	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <u>OR</u> Terizidone	Cs Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol	E
	Delamanid ^{3,5}	Dlm
	Pyrazinamide ⁶	Z
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u> Meropenem ⁷	lpm-Cln Mpm
	Amikacin (<u>OR</u> Streptomycin) ⁸	Am (S)
	Ethionamide <u>OR</u> Prothionamide ⁹	Eto Pto
	p-aminosalicylic acid ⁹	PAS

Tab. 1: Neues WHO-Klassifikationsschema für Substanzen zur Behandlung der MDR-/RR-TB (Quelle¹; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/>)

1 This table is intended to guide the design of individualized, longer MDR-TB regimens (the composition of the recommended shorter MDR-TB regimen is largely standardized; see Section 3). Medicines in Group C are ranked by decreasing order of usual preference for use subject to other considerations. The 2018 IPD-MA for longer regimens included no patients on thioacetazone (T) and too few patients on gatifloxacin (Gfb) and high-dose isoniazid (Hh) for a meaningful analysis. No recommendation on perchlozone, interferon gamma or sutezolid was possible owing to the absence of final patient treatment outcome data from appropriate studies (see Annex 10).

2 Evidence on the safety and effectiveness of Bdq beyond 6 months and below the age of 6 years was insufficient for review. Use of Bdq beyond these limits should follow best practices in "off-label" use (Z2).

3 Evidence on the concurrent use of Bdq and Dlm was insufficient for review.

4 Use of Lzd for at least 6 months was shown to increase effectiveness, although toxicity may limit use. The analysis suggested that using Lzd for the whole duration of treatment would optimise its effect (about 70% of patients on Lzd with data received it for more than 6 months and 30% for 18 months or the whole duration). No patient predictors for early cessation of Lzd could be inferred from the IPD sub-analysis.

5 Evidence on the safety and effectiveness of Dlm beyond 6 months and below the age of 3 years was insufficient for review. Use of Dlm beyond these limits should follow best practices in "off-label" use (Z2).

6 Z is only counted as an effective agent when DST results confirm susceptibility.

7 Every dose of Imp-Cln and Mpm is administered with clavulanic acid, which is only available in formulations combined with amoxicillin (Amx-Clv). Amx-Clv is not counted as an additional effective TB agent and should not be used without Imp-Cln or Mpm.

8 Am and S are only to be considered if DST results confirm susceptibility and high-quality audiology monitoring for hearing loss can be ensured. S is to be considered only if Am cannot be used (unavailable or documented resistance) and if DST results confirm susceptibility (S resistance is not detectable with 2nd line molecular line probe assays and phenotypic DST is required). Kanamycin (Km) and capreomycin (Cm) are no longer recommended for use in MDR-TB regimens.

9 These agents only showed effectiveness in regimens without Bdq, Lzd, Cfz or Dlm, and are thus only proposed when other options to compose a regimen are not possible.

(Gruppe A). Insgesamt sollten während der ersten sechs Monate der Therapie einer MDR-/RR-TB mindestens vier, danach mindestens drei sicher wirksame Substanzen zum Einsatz kommen. Das Aminoglykosid Amikacin (alternativ Streptomycin, beide Gruppe C) sollte nur noch als mögliche Alternative in Betracht gezogen werden, wenn eine der Substanzen aus Gruppe A und B entfallen muss und eine entsprechende Sensibilität vorliegt. Die injizierbaren Substanzen Kanamycin und Capreomycin sollen nicht länger verabreicht werden, da diese vermehrt mit Therapiever sagen und Rückfällen assoziiert waren.³

Im Zentrum der neuen WHO-Empfehlungen stehen zwei Kernaussagen:

► Für die meisten Patienten mit MDR-/RR-TB wird während des gesamten Behandlungszeitraums ein vollständig orales Antibiotikaregime favorisiert. Die optimale Therapiedauer ist nicht bekannt. Die WHO empfiehlt für alle Patienten, die nicht für das standardisierte 9- bis 12-monatige „Kurzzeitregime“ in Frage kommen, eine Therapiedauer von mindestens 18 bis 20 Monaten.

- **Kommentar für Deutschland:** Das „Kurzzeitregime“ wird in der aktuellen S2k-Leitlinie „Tuberkulose im Erwachsenenalter“ für Deutschland nicht empfohlen.²

► Vor Behandlungsbeginn einer MDR-/RR-TB sollte wann immer möglich eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und Aminoglykosiden ausgeschlossen werden. Kanamycin und Capreomycin werden für die MDR-TB-Therapie nicht länger empfohlen. Die Empfehlung für Amikacin ist eingeschränkt.

- **Kommentar für Deutschland:** Amikacin wird auch weiterhin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer MDR-/RR-TB empfohlen: wenn ein Therapieregime aus Medikamenten der Gruppen A und B nicht zusammengestellt werden kann, die Ergebnisse der Antibiotikaresistenz-Testung eine Wirksamkeit des Medikaments nahe legen und sichergestellt werden kann, dass ein engmaschiges Monitoring erfolgt, um die Entwicklung von Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen.

Während des gesamten Behandlungszeitraums ist eine engmaschige Überwachung der Patienten erforderlich. Patienten mit fehlendem Therapieansprechen oder Medikamenten-Intoleranzen sollten eine andere Therapie erhalten. Dabei ist anzumerken, dass die klassische Regel *Never add a single drug to a failing regimen* auch weiterhin gilt.

Gegenüber den bisherigen WHO-Behandlungsempfehlungen für MDR-/RR-TB ergeben sich somit einige Neuerungen. Mit Bedaquilin kommt nun erstmalig ein Medikament mit in einer randomisierten, kontrollierten Phase-IIb-Studie

nachgewiesenen Wirksamkeit als Standardtherapeutikum zum Einsatz.⁴ Ein vollständig orales Therapieregime stellt, nicht zuletzt durch den Wegfall einer Portimplantation und monatelanger intravenöser Antibiotikagaben, prinzipiell eine wesentlich geringere Belastung für die Patienten dar. Durch die Vermeidung der Aminoglykoside reduziert sich zudem das Risiko für die mit dieser Substanzklasse assoziierte Oto- und Nephrotoxizität. Dies gilt insbesondere für Gesundheitssysteme, in denen eine engmaschige Kontrolle z. B. durch Audiometrie nicht realisierbar ist. Dennoch bleiben auch im Rahmen der neuen WHO-Therapieempfehlungen diverse Herausforderungen in der Therapie der MDR-/RR-TB bestehen:

Nebenwirkungen: Das mit der höchsten Priorität versehene Linezolid (Gruppe A) führt in einer Dosis von 600 mg täglich sehr häufig in der Langzeittherapie zu relevanter Knochenmarksdepression und Polyneuropathie. Wenn das Medikament zu spät abgesetzt wird, ist die Polyneuropathie oft nicht vollständig reversibel.

- **Kommentar für Deutschland:** Die optimale Dosis, bei der in der Therapie mit Linezolid eine ausreichende Wirksamkeit mit wenigen Nebenwirkungen erzielt wird, ist nicht bekannt. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen behandeln manche Zentren mit 300 mg täglich, während andere Zentren die Tagesdosis von 600 mg bei engmaschiger Kontrolle der Nebenwirkungen wählen.^{5,6}

Resistenz-Surveillance: Für einige der in Tabelle 1 (s. S. 101) genannten Substanzen existiert keine standardisierte Methodik zur phänotypischen Resistenzprüfung. Die Ursachen hierfür sind einerseits technisch begründet, wie zum Beispiel durch die Substanzinstabilität der Carbapeneme (Gruppe C). Andererseits fehlen Grenzwerte für die Kategorisierung in „sensibel“ oder „resistent“ komplett oder sind wissenschaftlich nicht ausreichend belegt. Dies betrifft insbesondere die wichtigen Gruppe B Substanzen Cycloserin/Terizidon sowie para-Aminosalicylsäure (PAS, Gruppe C).⁷

Schließlich werden nach ersten Berichten aus dem Jahr 2015 inzwischen auch in Deutschland Tuberkuloseerreger mit erworbenen Resistenzen gegenüber neuen Substanzen wie Bedaquilin (Gruppe A) und Delamanid (Gruppe C) isoliert.⁸ Eine verschärfende Problematik ist die Kreuzresistenz von Clofazimin (Gruppe B) und Bedaquilin z. B. durch Mutationen im Regulatorgen *Rvo678*, die wir in verschiedenen MDR-Stämmen beobachten konnten.⁹

- **Kommentar für Deutschland:** Wir empfehlen eine umfassende phänotypische Resistenztestung aller MDR-Stämme des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes (Goldstandard). Um möglichst rasch Informationen über das Resistenzprofil eines Stammes zu erhalten, sollte zusätzlich eine unverzügliche genotypische Testung auf resistenzvermittelnde Mutationen erfolgen. Dies ist mittels zielgerichteter Nuk-

leinsäure-Amplifikationsverfahren oder über eine vollständige Sequenzierung des Erregergenoms realisierbar. Das [Nationale Referenzzentrum \(NRZ\) für Mykobakterien](#) führt die Genomsequenzierung von MDR-TB Isolaten kostenfrei durch. Alle MDR-TB Stämme sollten daher am NRZ zweituntersucht werden. Dadurch können auch epidemiologische Zusammenhänge schneller aufgeklärt werden.

Zusammenfassung

Die S2k-Leitlinie zur Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenenalter behält auch weiterhin Gültigkeit.² Vor dem Hintergrund der neuen WHO-Empfehlungen ergeben sich jedoch im Hinblick auf die Behandlung der MDR-/RR-TB folgende Ergänzungen:

1. Einleitung einer 5-fach-Therapie bestehend aus Bedaquilin, Linezolid, Levo- oder Moxifloxacin, Clofazimin und Terizidon nach molekularbiologischem Nachweis einer Rifampicin-Resistenz und fehlendem Nachweis von Fluorchinolon-Resistenzen (*gyrA* Gen Position 90, 91 und 94 Wildtyp).
2. Im Fall eines molekularbiologischen Nachweises einer Fluorchinolon-Resistenz: Implantation eines intravenösen Portsystems und initiale Therapie mit Bedaquilin, Linezolid, Clofazimin, Terizidon, Amikacin oder Meropenem/Amoxicillin-Clavulansäure.
3. Gegebenenfalls Anpassung der Therapie nach Verfügbarkeit der umfassenden genotypischen und später phänotypischen Resistenztestung mit dem Ziel, mindestens fünf wirksame Substanzen initial zu verabreichen. Die Wahl zusätzlicher Medikamente erfolgt in Abhängigkeit der Ergebnisse der Resistenztestung: Pyrazinamid, Protionamid, Delamanid, PAS, Ethambutol, Carbapenem, Amikacin.

Trotz scheinbarer Vereinfachung der von der WHO vorgeschlagenen Therapiekombinationen bleiben klinisch-infektiologische bzw. -pneumologische und labordiagnostische Expertise auch künftig unerlässlich für die erfolgreiche Behandlung der MDR-/RR-TB. Betroffene Patienten sollten daher ausschließlich in erfahrenen Zentren diagnostisch abgeklärt, behandelt und überwacht werden. Während der ambulanten Phase der Therapie sollte eine engmaschige Rücksprache mit einem solchen Zentrum erfolgen.

Literatur

1. WHO: Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Geneva, Switzerland: 2018
2. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, et al.: S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. Pneumologie [Internet] 2017;71(06):325–97. Available from: www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-105954
3. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N, Ahuja SD, et al.: Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet (London, England) [Internet] 2018;392(10150):821–34. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30215381
4. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al.: Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. N Engl J Med [Internet] 2014;371(8):723–32. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25140958

5. Zhang X, Falagas ME, Vardakas KZ, et al.: Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Thorac Dis* [Internet] 2015;7(4):603–15. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25973226
6. Weiss T, Schönfeld N, Otto-Knapp R, et al.: Low minimal inhibitory concentrations of linezolid against multidrug-resistant tuberculosis strains. *Eur Respir J* [Internet] 2015;45(1):285–7. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25552739
7. WHO: Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. Geneva, Switzerland: 2018
8. Bloemberg G V, Keller PM, Stucki D, et al. Acquired Resistance to Bedaquiline and Delamanid in Therapy for Tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet] 2015;373(20):1986–8. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559594
9. Pölsfuss S, Hofmann-Thiel S, Merker M, et al.: Emergence of low level delamanid and bedaquiline resistance during extremely drug resistant tuberculosis treatment. *Clin Infect Dis* [Internet] 2019; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciz074/5305974>
- ¹ PD. Dr. Florian Maurer | ^{2,3} Prof. Dr. Torsten Bauer | ^{2,4} Prof. Dr. Roland Diel | ^{2,3} Dr. Brit Häcker | ^{1,5} Prof. Dr. Dr. h. c. Christoph Lange | ^{1,5} Prof. Dr. Stefan Niemann | ² Dr. Ralf Otto-Knapp | ^{2,3} Dr. Nicolas Schönfeld
- Alle Autoren haben mit gleichen Anteilen zu diesem Artikel beigetragen
- ¹ NRZ für Mykobakterien, FZ Borstel, Leibniz Lungenzentrum, Borstel
² Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der TB (DZK e.V.), Berlin
³ Klinik für Pneumologie, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin
⁴ LungenClinic Großhansdorf, Großhansdorf
⁵ Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)
- Korrespondenz: fmaurer@fz-borstel.de
- Vorgeschlagene Zitierweise:
 Maurer FP, Bauer T, Diel R, Häcker B, Lange C, Niemann S, Otto-Knapp R, Schönfeld N: Gemeinsame Stellungnahme zur neuen Empfehlung der WHO zur Behandlung der multiresistenten und Rifampicin-resistenten Tuberkulose.
Epid Bull 2019;11/12:101–103 | DOI 10.25646/5941

Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien

Institution: Diagnostische Mykobakteriologie, Molekulare und experimentelle Mykobakteriologie, Forschungszentrum Borstel
 Parkallee 18
 23845 Borstel

Homepage: <https://fz-borstel.de/index.php/de/sitemap/nationales-referenzzentrum-fuer-mykobakterien-prof-dr-stefan-niemann-komm#innercontent>

Leitung: Prof. Dr. Stefan Niemann (kommissarischer Leiter)
 PD Dr. med. Florian Maurer (stell. Leiter)

Telefon: +49 (0)4537 188–2110
 Fax: +49 (0)4537 188–3110
 E-Mail: nrz@fz-borstel.de
sniemann@fz-borstel.de

Leistungsangebot

- Beratung zu Fragen der Diagnostik und der Resistenzbestimmung von Mykobakterien, speziell von multiresistenten (MDR) und extrem resistenten Stämmen;
- Beratung zum Fallmanagement von Tuberkulose Erkrankungen und atypischen Mykobakteriosen;
- Beratung zu Fragen der epidemiologischen Untersuchung von Ausbrüchen und longitudinalen Studien;
- Primärisolierung von Mykobakterien mit festen und flüssigen Nährmedien. Schneller Nachweis von Tuberkulosebakterien durch molekularbiologische Verfahren z. B. GenXpert oder „Line Probe Assays“;
- Differenzierung von Mykobakterien mit molekularbiologischen Methoden;

- Empfindlichkeitsprüfung von Erst- und Zweitangmedikamenten von Tuberkulosebakterien mit konventionellen (Fest- und Flüssigmedien) und molekularbiologische Verfahren (PCR-Sequenzierung von Target Genen, Genomsequenzierung);
- Quantitative Resistenztestung zur MIC Bestimmung;
- Empfindlichkeitsprüfung von ausgewählten nicht-tuberkulösen Mykobakterien (schnellwachsende und langsamwachsende Spezies);
- Molekularbiologische Typisierung z. B. mittels 24-Loci-MIRU-VNTR (*mycobacterial interspersed repetitive units – variable number of tandem repeats*), Spoligotyping und Genomanalyse zur Analyse von Laborkontaminationen, Ausbrüchen oder epidemiologischen Studien;
- Genomanalyse mittels *Next-Generations-Sequencing*-Verfahren;
- Stammsammlung und Ausgabe von Referenzstämmen: Eine umfangreiche Stammsammlung annähernd aller Mykobakterien Spezies ist vorhanden. Auf Anforderung werden Stämme (keine ATCC-Stämme) versandt

Hinweis

Das zu untersuchende Material sollte, mit Ausnahme von Gewebeproben, Magensaft und Blut, ohne Zusätze versandt werden. Für Magensaft werden Versandröhrchen mit Phosphatpuffer zur Verfügung gestellt. Gewebeproben und Abstriche sollten in ca. 1 ml physiologische Kochsalzlösung gegeben werden. Für die Untersuchung von Venenblut werden 5 ml Citrat- oder Heparinblut benötigt. Alle Materialien können ungekühlt verschickt werden. Bei speziellen diagnostischen Anforderungen empfiehlt sich eine vorherige Absprache mit dem Laboratorium.

Hinweis auf die PAE-Ausschreibung

Die Ausschreibung für die Stellen für die diesjährige Kohorte in der Postgraduiertenausbildung für angewandte Epidemiologie (PAE, deutsches FETP) ist auf der Internetseite des Robert Koch-Instituts (RKI) erschienen.

Die Ausbildung richtet sich an Wissenschaftler/-innen aus dem humanmedizinischen Bereich, die epidemiologische Methoden für den Infektionsschutz im Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) einsetzen wollen.

Alle Ausbildungsinhalte sind an der Praxis orientiert und darauf ausgerichtet, im konkreten Fall die geeigneten Maßnahmen für die Prävention und Kontrolle von Infektionskrankheiten zu ermitteln und umzusetzen. Inhaltliche Schwerpunkte sind dabei die Untersuchung von Infektionsausbrüchen in Zusammenarbeit mit den zuständigen Stellen des ÖGD, das Auswerten von Daten aus der infektionsepidemiologischen Überwachung (Surveillance), die Evaluation von Surveillance-Systemen sowie die Entwicklung und Durchführung von anwendungsbezogenen infektionsepidemiologischen Forschungsprojekten.

Die Teilnehmer werden entweder für zwei Jahre in eine der zuständigen Behörden in den Bundesländern abgeordnet oder sind in der Abteilung für Infektionsepidemiologie am RKI tätig.

Die Bewerber/-innen sollten eine praktische Tätigkeit im Bereich Public Health in Deutschland oder Europa anstreben. Bewerber/-innen, die zurzeit im Bereich des Öffentlichen Gesundheitswesens auf lokaler oder Landesebene tätig sind und für die Zeit der Weiterbildung von ihrem Dienstherrn freigestellt werden, werden bei entsprechender Qualifikation bevorzugt berücksichtigt.

Teilnehmer/-innen der PAE haben die Möglichkeit, sich für einen in das Ausbildungsprogramm integrierten *Master of Science in Applied Epidemiology* (MSAE) einzuschreiben, der in Kooperation mit der Charité angeboten wird. Die Regelstudienzeit beträgt zwei Jahre (120 ECTS-Leistungspunkte).

Bewerbungsfrist ist der **20. März 2019**, Beginn der Ausbildung ist am 11. September 2019.

Nähere Informationen zum Ausbildungsprogramm finden sich unter:

- ▶ www.rki.de/pae
- ▶ https://www.rki.de/DE/Content/Service/Stellen/Angebote/2019/41_19.html