

Behandlung von Mycobacterielle Infektionen

Kornél Király

27.11.2019

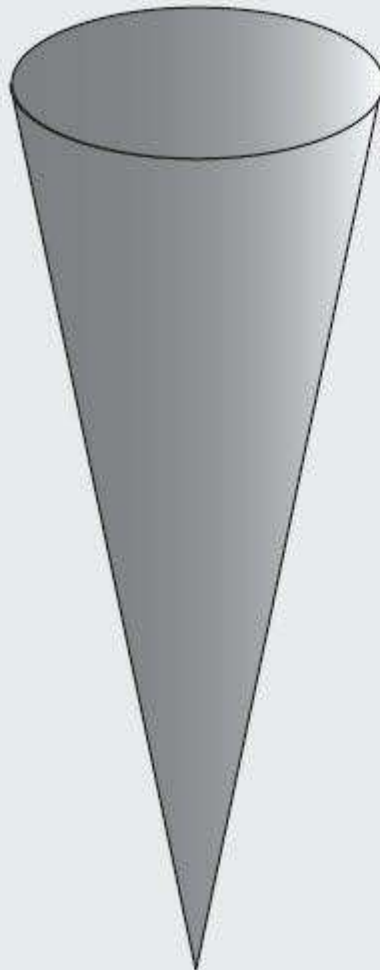
Merkmale der Mycobacteria

- Hydrophobe Zellwand
- Langsamme Wachstum (ca. 60 mal langsamer als allgemein)
- Intrazelluläre Langzeitpersistenz in Makrophagen
- Leichte Mutation zur Chemoresistenz (Mutationsrate bei 10^{-5} bis 10^{-6})
- Sauer pH-Wert in den Phagosomen
- O₂ Mangel und langsame Proliferation im Zentrum der Tuberkulome
- Hohe metabolische Aktivität bei äußere und gut belüftet Teilen

Klassifikation

- *M. tuberculosis* complex
 - ***M. tuberculosis***
 - ***M. bovis***
 - *M. africanum*
 - *M. microti*
 - *M. canetti*
 - ***M. leprae***
- Rapidly growing nontuberculous mycobacteria
 - *M. fortuitum* complex
 - ***M. fortuitum***
 - *M. peregrinum*
 - *M. porcinum*
 - *M. chelonae*
 - ***M. abscessus***
 - *M. abscessus*
 - *M. bolletii* (previous)
 - *M. smegmatis*
 - *M. mucogenicum*

Always a pathogen



Rarely a pathogen

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium abscessus

Mycobacterium intracellulare

Mycobacterium avium

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium terrae

Mycobacterium smegmatis

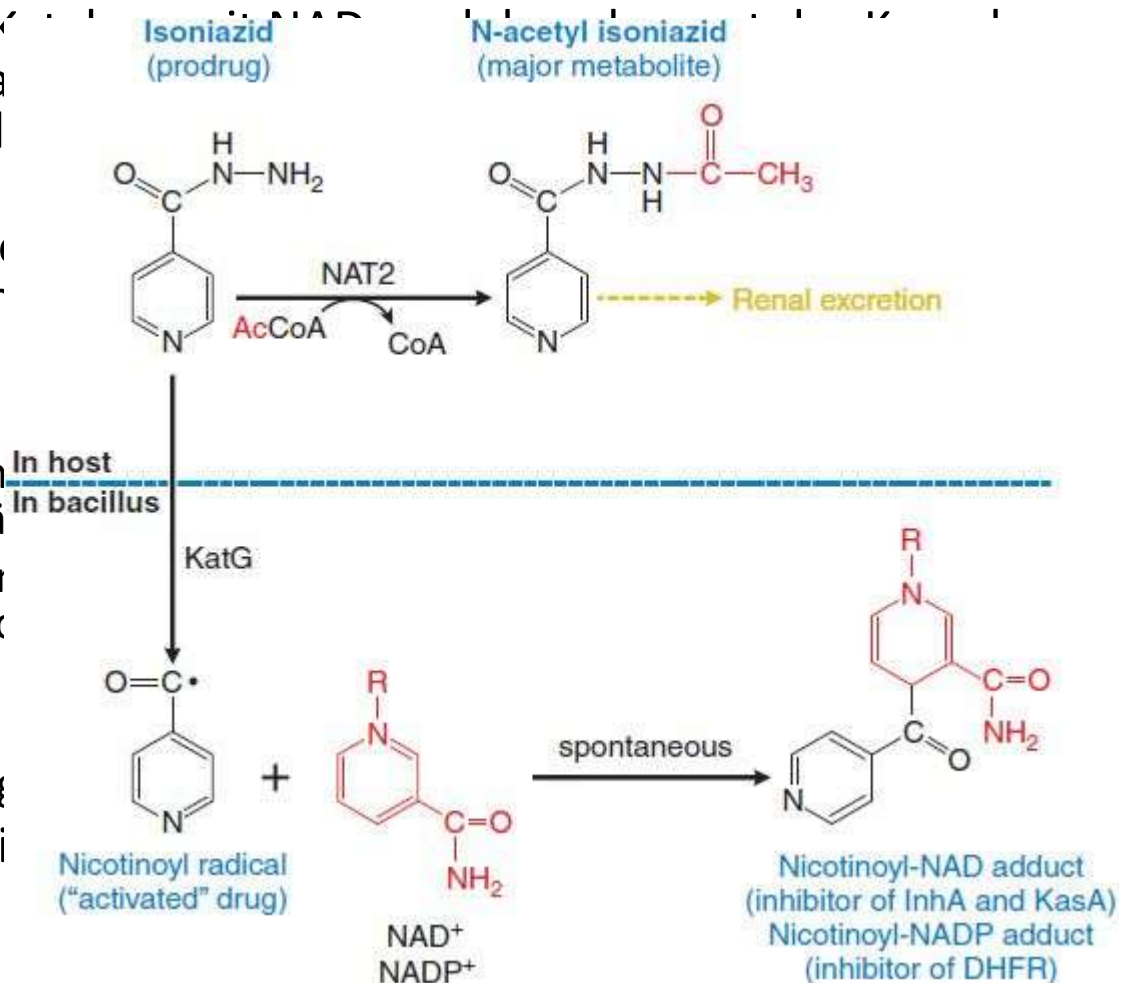
Mycobacterium gordonae

Grundlagen der Therapie

- Zu einer erfolgreichen Therapie sind die folgenden nötig:
 - Ununterbrochener Behandlung bis 6-9 Monaten (Bei komplizierte Anfälle bis 18-24 Monat)
 - Kombination 2-4 Antituberkulotika
 - Stufentherapie (2 Monaten INH-RMP-PZA-EMB dann 4 Monaten INH-RMP oder 3 Monaten INH-RMP-EMB dann 6 Monaten INH-RMP)
 - Prophylaxe: INH
- Eine Unterbrochung der Therapie führt schell zur Resistenzentwicklung (XDR – extreme drug resistance)

Antituberkulotika I. Wahl – Isoniazid (INH)

- WM: Es konjugiert durch Koenzym A (CoA) durch Acetyltransferase (NAT2), was wichtig ist. Es ist bakterizid gegen langsam proliferierende Mykobakterien.
- Kinetik: Gute Verfügbarkeit, wird durch Acetylierung inaktiviert. Halbwertszeit bei langsamen 160-180 Stunden.
- NW:
 - Hepatotoxizität. Manchmal schnelle Acetylatoren haben eine erhöhte Toxizität.
 - Neurologische Störungen (Vitamin B6). Vitamin B6 Gabe prophylaktisch.
 - (Hautreaktionen)
 - (Hämatologische Störungen)
- KI: Allergie, Leberkrankheiten



Antituberkulotika I. Wahl – Rifampicin (RMP), Rifabutin, Rifapentin

- WM: Es hemmt DNA abhängige RNA Polymerase. Es ist bakterizid auch an nahezu ruhende Mycobakteria tief in der verkäsenden Granulom. Schnelle und vollständige Kreuzresistenz zwischen die Stoffen
- Spektrum: Alle Mycobakteria, S. aureus, Meningokokken, Enterokokken, Legionella
- Kinetik: Es wird gut und schnell resorbiert. Penetriert gut ins Geweben (ZNS) und Sekräten. Meist im Leber metabolisiert (nur bei hohen Dosen nimmt renale Ausscheidung zu). Es ist ein starkes Enzyminduktor
- Indikationen: TBC, Lepra (mit Dapson o. Clofazimin), atypische Mycobakteria, Staphylokokkenendokarditis und Osteomyelitis (manchmal mit Vancomycin), Legionellose (mit Makroliden), Meningokokken Prophylaxe (Alternative: Ciprofloxacin)

Antituberkulotika I. Wahl – Rifampicin (RMP), Rifabutin, Rifapentin

- NW: GI Störungen (Übelkeit, Anorexie, Flatulenz, Bauchschmerzen), Lebertoxizität (Enzym und manchmal Bilirubin Anstieg), Verfärbung von Sekreten. [Seltene NW: neurologische Störungen, Blutbildveränderungen, interstizielle Nephritis, hormonelle Störungen, allergische Effekte]
- KI: Schwere Lebererkrankungen, Allergie, Schwangerschaft (Relativ)
- Rifabutin ist weniger stark Enzyminduktor – meist bei HIV Therapie benutzt wo ein Induktor ungünstig wäre. Rifapentin ist lang wirkend und nur bei zweite Phase der Behandlung geeignet

Antituberkulotika I. Wahl – Ethambutol (EMB)

- WM: Es hemmt Arabinosyl-Transferase III – Bildung von Arabinogalactan und Mykolsäure. Durch Hemmung von Zellwandsynthese es ist Bakteriostatisch (Synergistisch mit INH). Gegen Tuberkulose es ist wirksam, gegen atypische Mycobakteria sehr variabel.
- Kinetik: Es hat gute Resorption und Gewebegängigkeit. Im Niere durch Filtration wird es eliminiert. (Geringe Menge metabolisiert)
- NW: Brechreiz, Gelenkschmerz, ZNS Störungen. Es kann retrobulbare (Opticus) Neuritis verursachen – Sehkontrolle regelmäßig nötig

Antituberkulotika I. Wahl – Pyrazinamid (PZA)

- WM: Es ist auch ein NAD Analog. Hemmt Mycolsäure Synthese. Es ist bakterizid. Es wirkt bei säurischen Millo besonders gut – gegen phagozytierte Mykobakterien. Es wirkt nur gegen M. tuberculosis.
- Kinetik: Es hat gute Resorption und Verteilung. Langen HWZ. Es ist im Leber metabolisiert und dann durch Niere entleert.
- NW: Leberbeschädigung. In der Niere es hemmt die Entleerung von Harnsäure, es kann zu Gicht führen. Manchmal: GI, Blutbild, Nebenniere und Schilddrüse Funktionsstörungen

Antituberkulotika I. Wahl – Streptomycin (SM)

- WM: Aminoglykosid AB. Es wirkt nur bei offene Tuberkulose, da es wirkt nur extrazellulär, bei O₂ reichen Milieu von alkalisch bis neutral pH. Gegen viele Mykobakterium Stämme bakterizid wirksam.
- Kinetik: Nur parenteral verwendbar. Meist es ist im. gegeben. Wird ausschließlich unverändert in der Niere filtriert. Die ZNS penetration ist gering.
- NW: starke Ototoxizität – intermittierende Gabe (2-3 mal pro Woche) vermindert es. Nephrotoxizität, Allergie
- Andere Aminoglykoside für Mykobakteria: Kanamycin – es ist sehr nephrotoxisch, heute wird nur selten bei SM Resistenz eingesetzt. Amikacin wird bei SM resistenz und bei atypische Mykobakteria eingesetzt (Kanamycin resitente Stämme sind oft auch Amikacin resitent.)
- Capreomycin ist Polypeptide mit gleichen WM (?) und NW. Es wirkt bei SM und Amikacin Resistenz.

Antituberkulotika II. Wahl

Ethionamid, Prothionamid (PTH)

- WM: Ähnlich zu INH. Die wirken gegen TBC, Lepra und oft gegen atypische Mykobakterien (zB. kansasii)
- NW: GI (Geschmackveränderungen), Neurologische und Psychische Störungen (Vit. B6!), Leberfunktionsstörungen

Cycloserin (CS), Terizidon

- WM: Zellwandsynthese Hemmer (Es ist ein D-Ala Analogue).
Terizidon ist ein Kondensationsprodukt von CS – Ein „Doppel-CS“.
Wirkt bei M. tuberculosis. Wegen NW nur bei multiresistenten Anfällen eingesetzt
- NW: Peripherische Neuropathie, Schwere Psychische Störungen (sedative, exzitorische, konvulsive und psychotische Reaktionen) sehr häufig

Antituberkulotika II. Wahl

Para-aminosalicylsäure (PAS)

- WM: Es ist ein PABA Analog und es hemmt Folsäure de novo Synthese. Es wirkt nur gegen M. tuberculosis, bakteristatisch. Sehr hohe Dosen (Grammen) sind nötig.
- Kinetik: Es wird als Infusion verwendet, wahrscheinlich wegen direkt Magentoxizität. Es ist schlecht Gewebe und Liquorgängig. Es wird metabolisiert und auch unverändert durch Niere exkretiert.
- NW: Allergie, GI, Knochenmarksupression

Dapson (Diamino-diphenyl-sulfon)

- WM: Auch PABA Analog. Es wird bei Lepra und bei atypische Mykobakteria benutzt. Es wird auch bei Dermatitis herpetiformis und bei bullösen Dermatosen eingesetzt (Wm ist hier nicht bekannt)
- Kinetik: Oral verwendbar. Es hat sehr langen HWZ (20-80 St)
- NW: Hemolyse, Hautreaktionen, Dapson-Syndrom (Fieber, Lymphknotenschwellung, Methämoglobinämie)

Antituberkulotika II. Wahl

Bedaquilin

- WM: Es hemmt bakterielle ATP-Synthase und es ist bakterizid. (Auch bei ruhende Bakterien)
- Es ist oral gegeben, wird in der Leber metabolisiert. Metabolite (schwach aktiv) hat extrem langen HWZ (7 Mo)
- Bei XDR Anfällen eingesetzt.
- NW: Arrhythmien (QT Verlängerung), Leberenzyme Anstieg

Delamanid

- WM: Mycolsäresynthesehemmer
- Es ist oral wirksam und wird in der Leber metabolisiert
- Bei XDR Anfällen eingesetzt
- NW: Arrhythmien (QT Verlängerung), Parästhesien

Clofazimin

- Es wird bei Lepra benutzt. WM unbekannt.

Antibiotika Einsetzbar bei Mykobakteria

- Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin (TBC auch)
- Linezolid (TBC auch)
- Clarithromycin, Azithromycin (Atypische)
- Doxycyclin, Minocyclin (Atypische)
- Sulphamethoxazol-Trimethoprim
- Cefoxitin, Imipenem (bei schnell wachsende!!!!!!)

Species	Initial treatment		Retreatment or resistance
	Limited disease	Cavitary/extensive disease	
MAC	Macro + rif + EMB 3x/week	Macro + rif + EMB + aminogly 3x/week	Same for macro suscept; for first 4–8 weeks of treatment (amik preferred) macro RESIST: rif (consider rbtn) + EMB amik first 3–6 months + INH; consider surgery if localized or 'debulk' disease volume
<i>Mycobacterium kansasii</i>	INH+ rif+ EMB daily; 3x/week clari regimen may be effective 9–12 months of Rx may be effective	Same regimen given daily Macro + quin + >1 drug with suscept may be effective	Same regimen given daily. Rif RESIST: INH + pyridoxine + EMB + sulf + aminogly 5–7 days/week first 2–3 months
<i>Mycobacterium xenopi</i>	Macro + rif + EMB + INH consider surgical resection	Same + aminogly first 3–6 months; quin may effective instead of INH	>3 drugs based on suscept
<i>Mycobacterium malmoense</i>	INH + rif + EMB + macro or quin; consider surgical resection	Same + macro and/or quin	>3 drugs based on suscept
<i>Mycobacterium szulgai</i>	INH + rif + PZA + EMB macro and quin may be effective	Same	>3 drugs based on suscept
RGM			
<i>Mycobacterium abscessus</i>	Consider resection + >3 drugs based on suscept (e.g., amik +cefox or imipen); use macro if suscept	Same meds; consider giving in cycles of 3–4 months with goal of symptom suppression; treat any underlying esophageal or swallowing disorder vigorously	
<i>Subsp. massiliense</i>	Macro + rif + EMB daily (or macro + quin + doxy)	Same	>3 drugs based on suscept
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	>2 drug with suscept. (macro resist is inducible; use with care if at all)	Same; consider surgery if localized or 'debulk' disease volume	>3 drugs based on suscept
<i>Mycobacterium chelonae</i>	Macro + >1 agent with suscept. If aminogly used, tobra preferred	Same	>3 drugs based on suscept

Duration of treatment will generally be 12 months after conversion of sputum and a total of 15–24 months.

See text for additional drug options and [2] for full dosing recommendations and side effects.

amik: Amikacin; aminogly: Aminoglycoside; cefox: Cefoxitin; Doxy: Doxycycline; EMB: Ethambutol; Imipen: Imipenem; INH: Isoniazid; MAC: *M. avium* complex; Macro: Macrolide (i.e., azithro: azithromycin or clari: clarithromycin); PZA: Pyrazinamide; quin: Quinolone (moxifloxacin most often); rbtn: Rifabutin; rif: Rifamycin (preferred for initial treatment); RGM: Rapidly growing mycobacteria; suscept: *In vitro* susceptibility; sulf: Sulfamethoxazole; tobra: Tobramycin.