

Typische und atypische Mykobakterien

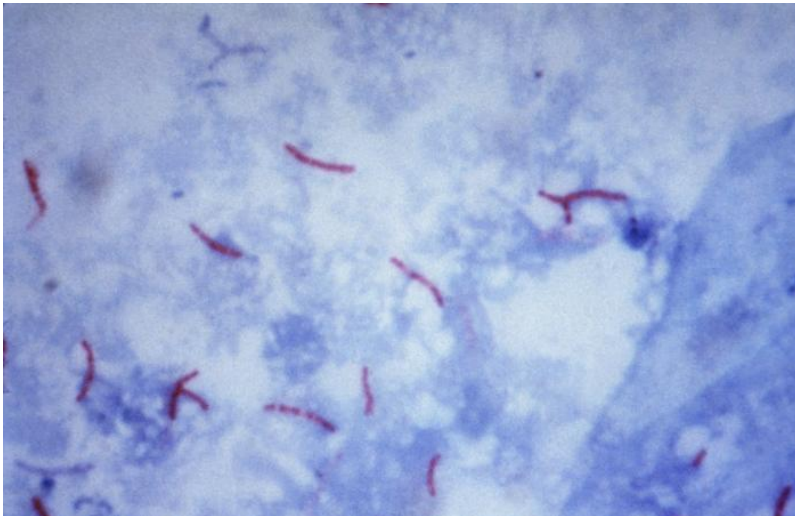
Bystanders or bad boys

11. Summer School Pädiatrische Pneumologie
Amrum 2016



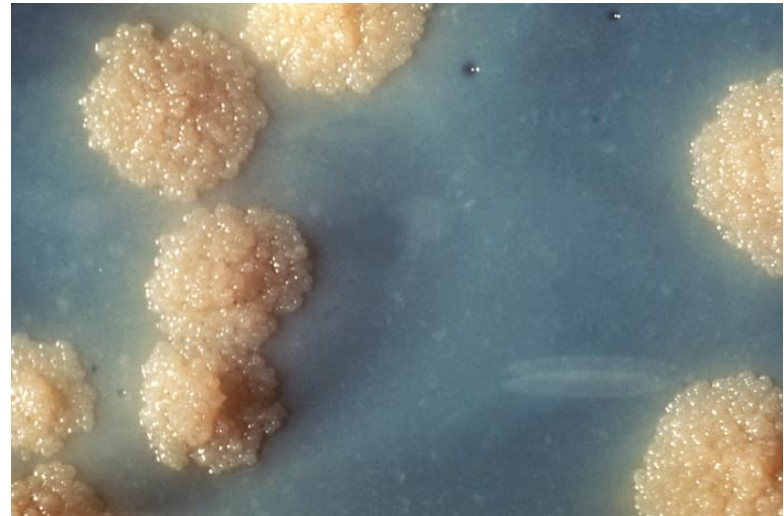
Mykobakterien

- Ubiquitär vorhanden (ca. 200 Spezies)
- Aerobe, grampositive Bakterien mit lipidreicher Zellschicht (Mykolsäuren)
- Mehrzahl der Spezies nicht auf Wirt angewiesen, chemoorganotroph
- Seit Jahrtausenden auch als Pathogene beschrieben (ägyptische Mumien, weißer Tod)
- Steigendes Interesse und Detektion v.a. atypischer Spezies seit ca. 20 Jahren



www.pathmicro.med.sc.edu

Säurefeste Stäbchen (Ziehl Neelsen Färbung)



www.redorbit.com

M. Tuberculosis auf Löwenstein -Jensen Nährboden

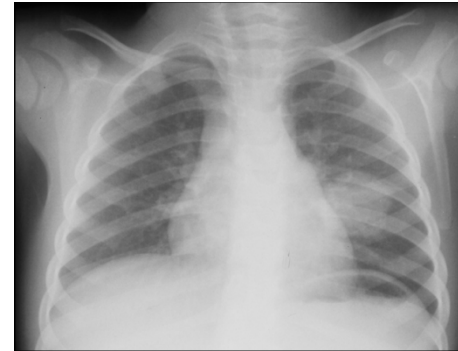
Typische und atypische Mykobakterien

Typische Mykobakterien

1. Mycobacterium tuberculosis-Komplex (Erreger der Tuberkulose)

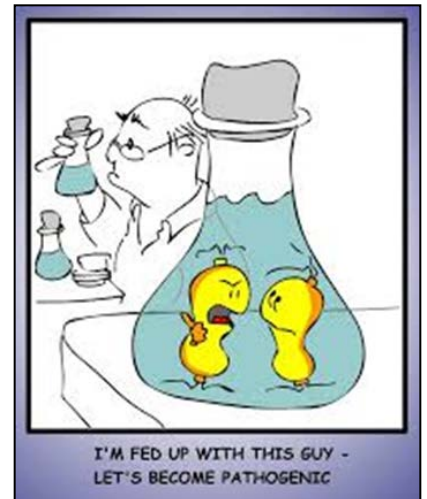
- *M. tuberculosis*
- *M. bovis*
- *M. microti*
- *M. africanum* u.a.

2. *Mycobacterium leprae* (Erreger der Lepra)



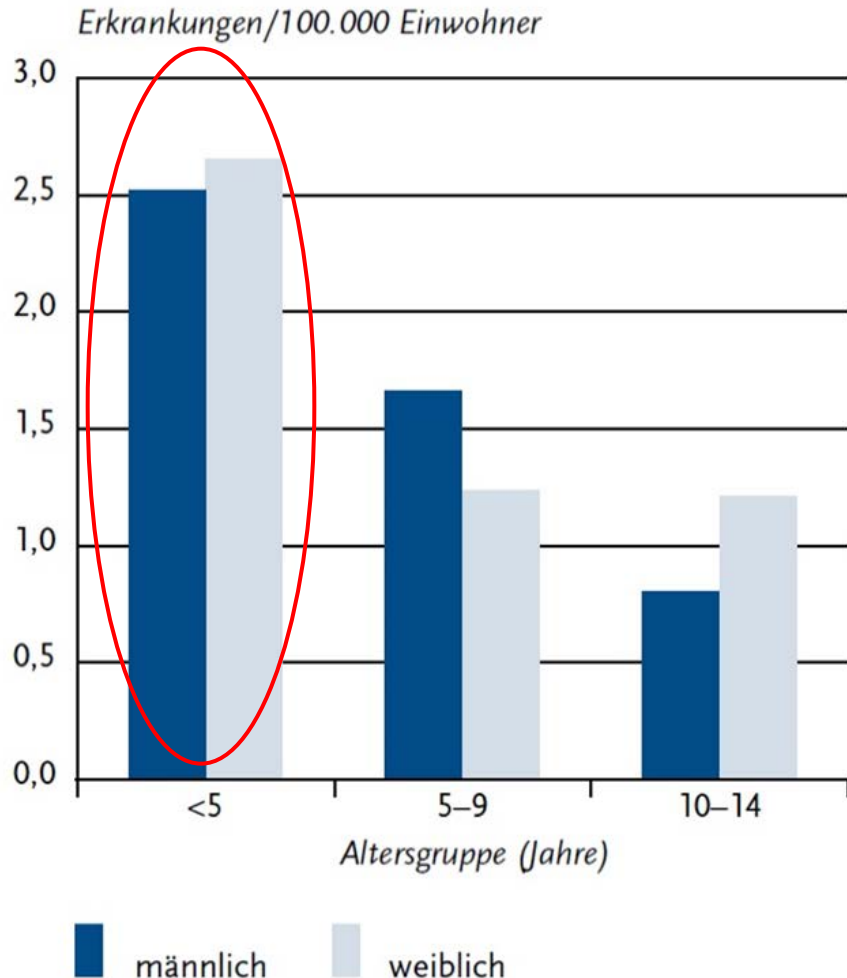
Atypische Mykobakterien

- MOTT: Mycobacteria other than tuberculosis
- NTM: non- tuberculous mycobacteria
- > 150 Spezies bekannt
- Umweltkeime: Vorkommen u.a. in Erde und Wasser, Pflanzen, Tieren (Vögel)
- fakultativ pathogen



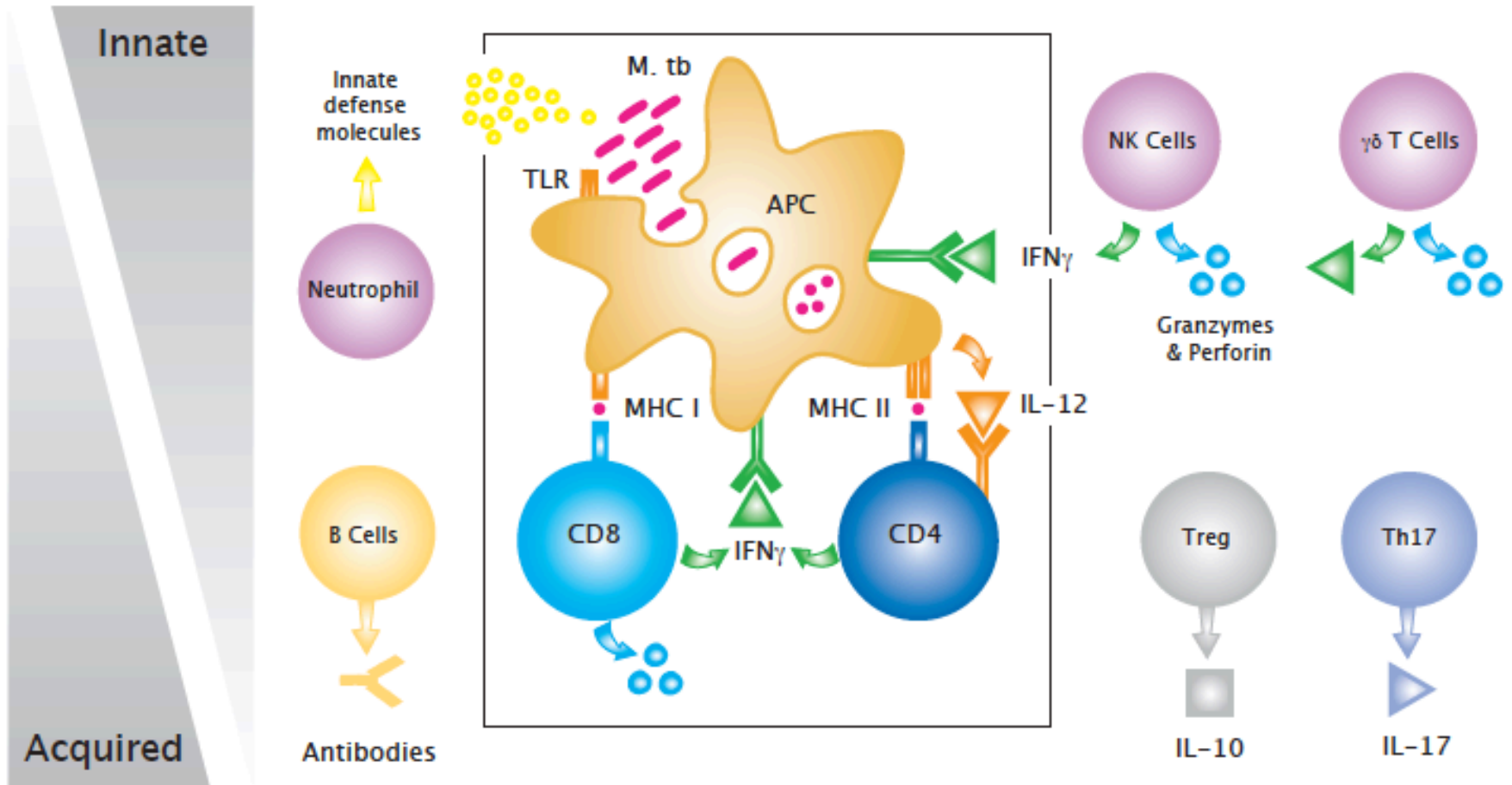
Risikofaktor Alter

Tuberkulose bei Kindern, Erkrankungen pro 100.000 Kinder nach Altersgruppe und Geschlecht (N=178)



- Oft sehr enger Kontakt zu erkrankten Erwachsenen
- Infektionsrisiko 60-80% bei Haushaltskontakten

Schlüsselmechanismen der immunol. Kontrolle von Mykobakterien (M.tb)



© Hugh Gifford

Angeborenes Immunsystem bei Kindern

Antimicrobielle Peptide, Proteine, TLR's

Reduzierte TLR-Antwort in Kindern < 3J.

Caron et al, Neonatology 2010

Levy et al, Nat Immunol 2011

Collectins, Komplement und Komplement Rezeptor

Alterabhängige Konzentrationen

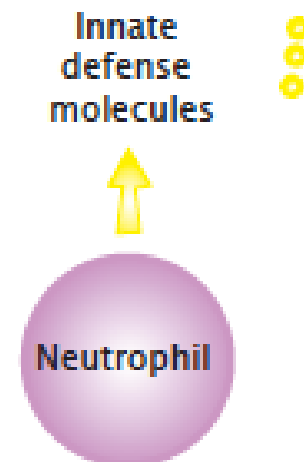
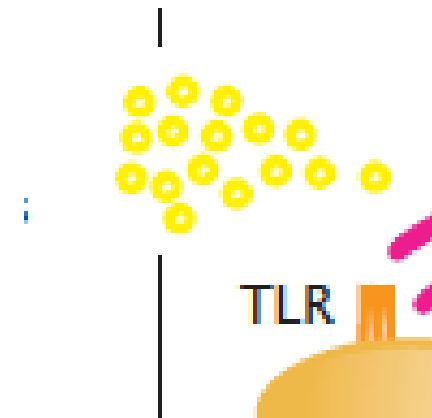
Cosar et al, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. 2008

Neutrophile

Martineau et al

J Clin Invest. 2010

J Immunol. 2014



Antigenpräsentation bei Kindern

Macrophagen:

Eingeschränkte Phagozytenfunktion

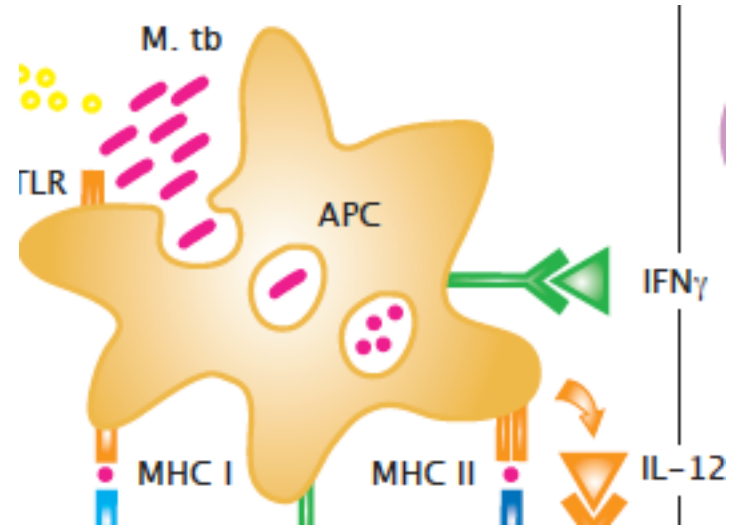
Smith et al, J. Pediatr. 1997

Dendritische Zellen:

Weniger zirkulierende DC's,

Reduzierte funktionale Kapazität

Upham et al, Infect. Immun. 2006



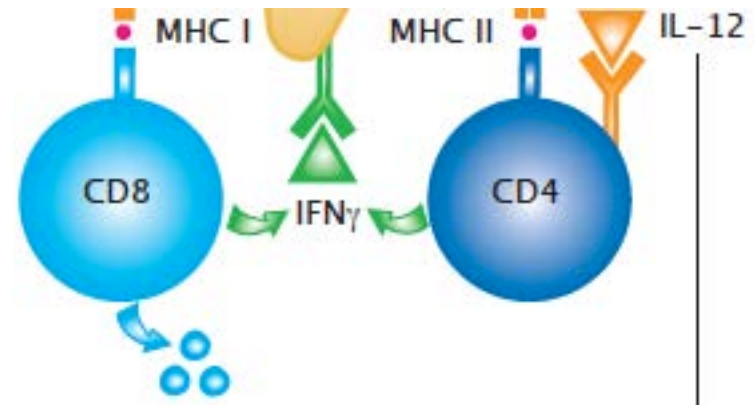
Adaptive Immunsystem bei Kindern

CD4 T Zellen:

Reduzierte AG-spezifische
Zytokinproduktion

Swaminathan S et al, Clin. Infect. Dis. 1999

Hughes MD et al, J. Infect. Dis. 2002



**Immunologische Marker sind in
unterschiedlichen Altersgruppen
variabel auswertbar**

HIV Peptide im Vergleich zu Erwachsenen

Luzuriaga et al, J. Immunol. 1995

Wichtig u.a. im Kontext der TB Diagnostik

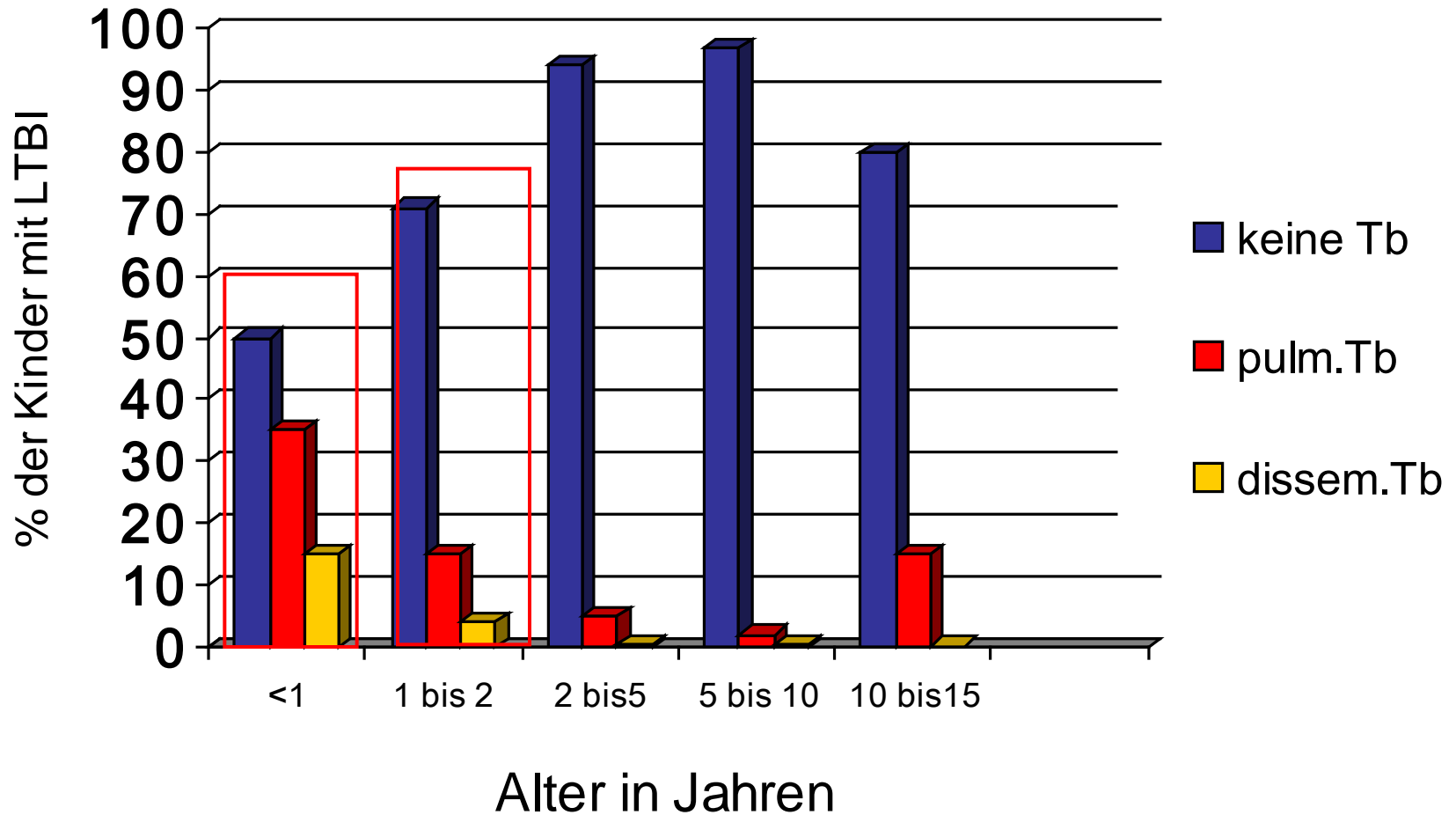
Tena et al, JID 2003

Kampmann et al, I&I 2004

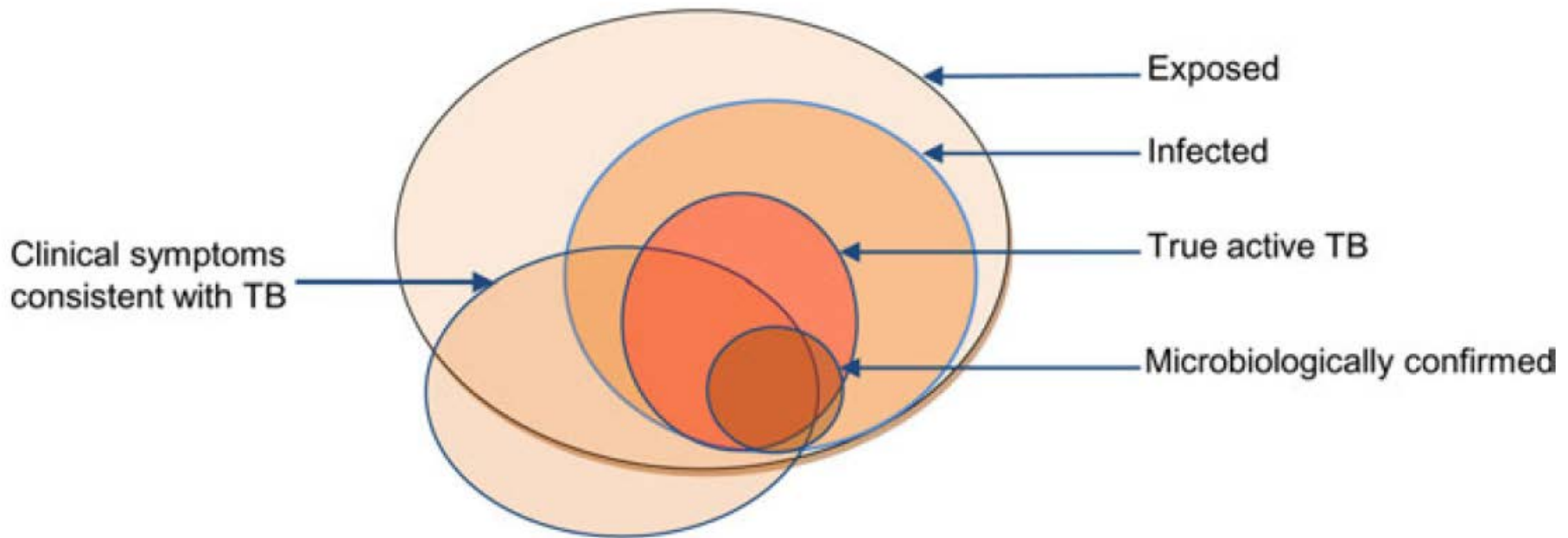
Kampmann et al, AIDS 2006, Kampmann et al ERJ 2009

Tena-Coki NG et al, AJRCCM 2010

Risiko disseminierter Infektionen

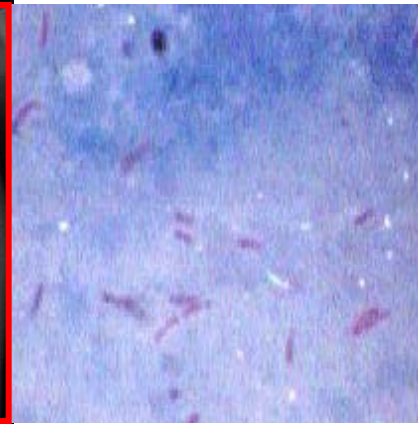
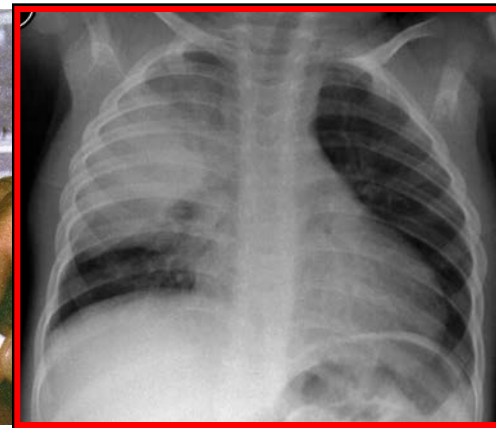


Klinik der Tuberkuloseinfektion (-erkrankung)



Vor allem bei Kindern unter 3 Jahren fehlen oft typische Symptome wie Husten, Nachtschweiß, Gewichtsverlust (Sensitivität ca. 50%, Spezifität 40-50%)

Diagnostische Möglichkeiten



Anamnese, Klinik

Immunologie
(Tuberkulin-
Haut Test /IGRAs)

Röntgen Thorax Bakteriologie

Risikofaktoren Exposition und Immundefekt (Screening)

1. Hat Ihr Kind Kontakt zu Tuberkulose gehabt?
2. Ist jemand aus Ihrer Familie in einem Land mit hoher Tbc-Häufigkeit geboren oder hat sich (innerhalb der letzten 2 Jahre) für längere Zeit in einem solchen Land aufgehalten?
3. Hat Ihr Kind regelmäßig Kontakt mit Erwachsenen, die ein hohes Tbc-Risiko haben (z.B. Obdachlose, Drogenkonsumenten)?
4. Hat Ihr Kind einen Immundefekt/ eine HIV-Infektion?

Eine Tuberkulose-Testung sollte erfolgen wenn eine oder mehrere Fragen positiv beantwortet werden (**Sensitivität 85%, Spezifität 86%, negativer prädiktiver Wert 99%**)



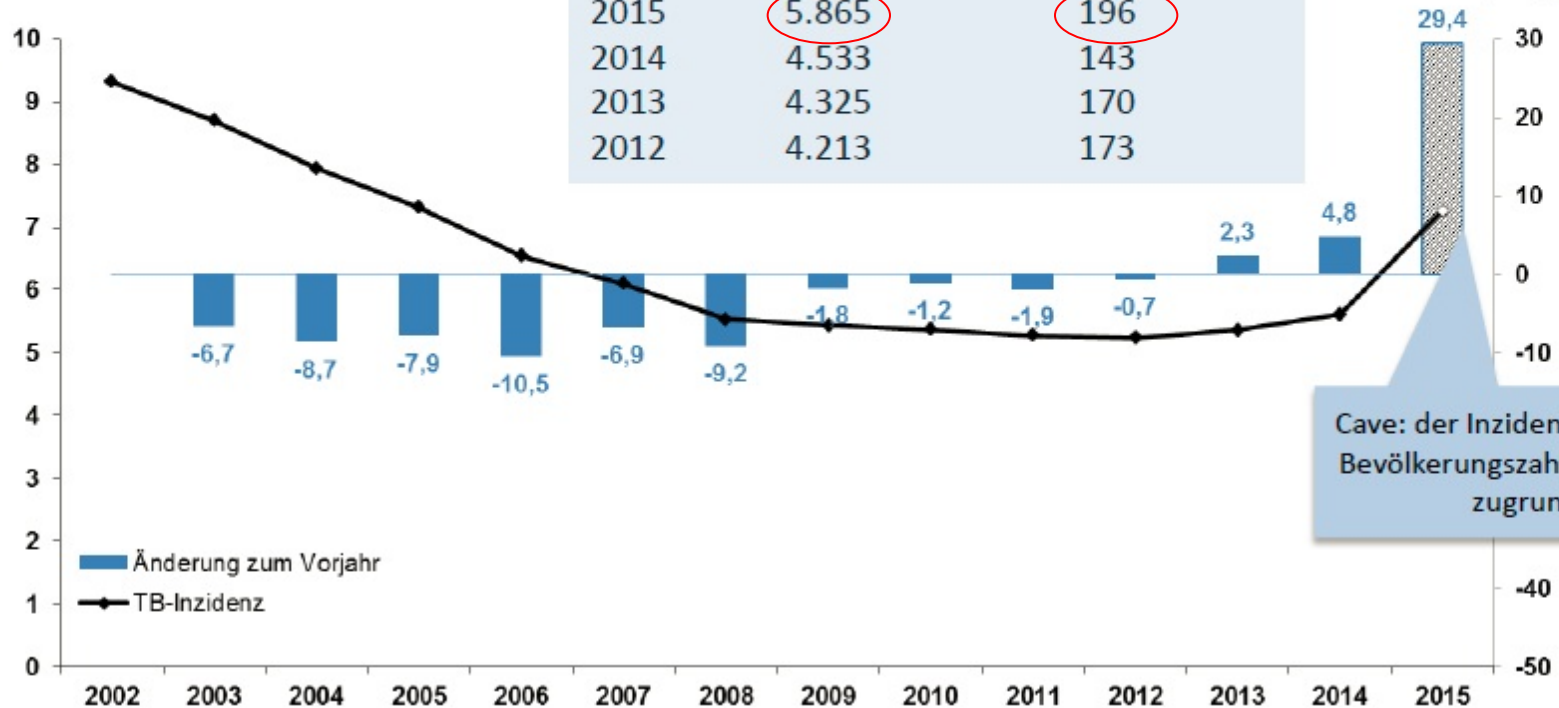
Meldeinzidenz der Tuberkulose in Deutschland, 2002-2015 (Datenstand 1.3.2016)

Erkrankungen/100.000 Einwohner

Fallzahlen

	<i>Erwachsene</i>	<i>Kinder <15J.</i>
2015	5.865	196
2014	4.533	143
2013	4.325	170
2012	4.213	173

Änderung im Vergleich zum Vorjahr (%)

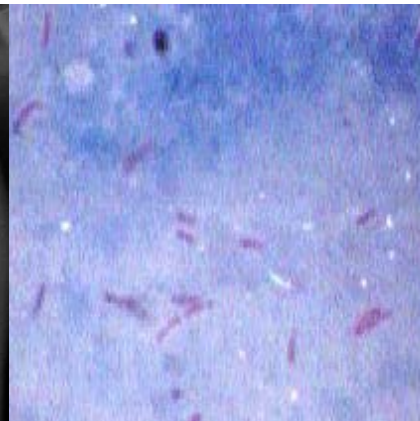
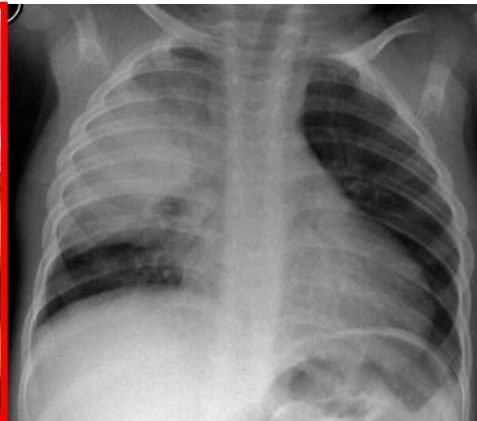


Cave: der Inzidenz liegen noch Bevölkerungszahlen von 2014 zugrunde

Migrationshintergrund

Risiko für TB Erkrankung bei Kindern um Faktor **26** erhöht

Diagnostische Möglichkeiten



Anamnese



**Negativ
prädiktiver
Wert 99,8%**

Immunologische Tests Röntgen Thorax Bakteriologie

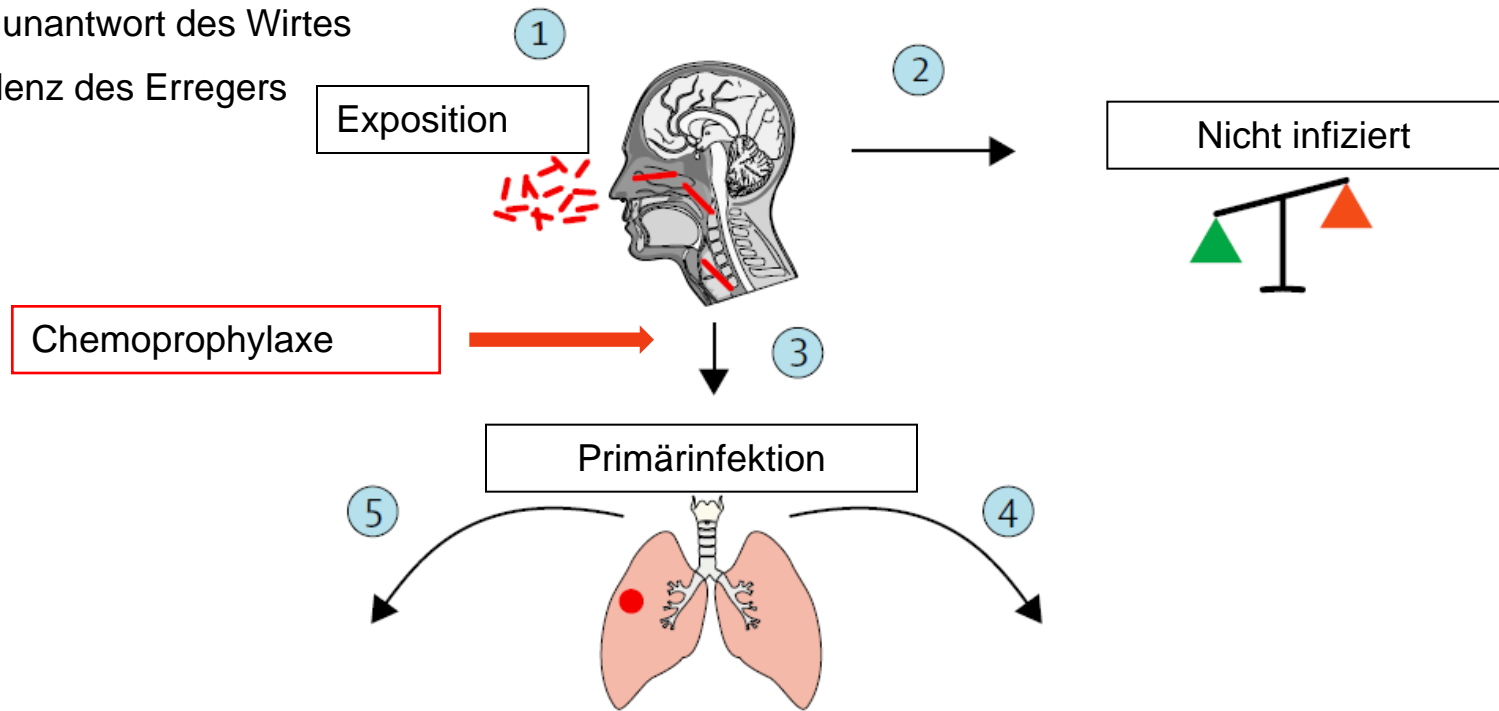
J.K.

- Großmutter offene Tuberkulose
- 4 Monate alt
- am Heimatort kein Tuberkulosestest, da Kind zu jung und Kontakt zur Großmutter kurz (ca. 3h)
- kein Medikament erhalten (keine Chemoprophylaxe)
- klinisch unauffällig



▲ = Immunantwort des Wirtes

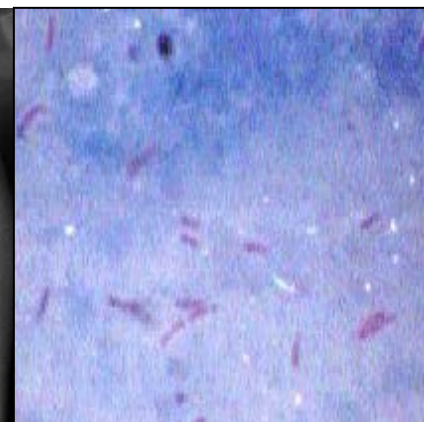
▲ = Virulenz des Erregers



Risikofaktoren

- Alter
- Immunologischer Status
- Exposition

Diagnostische Möglichkeiten

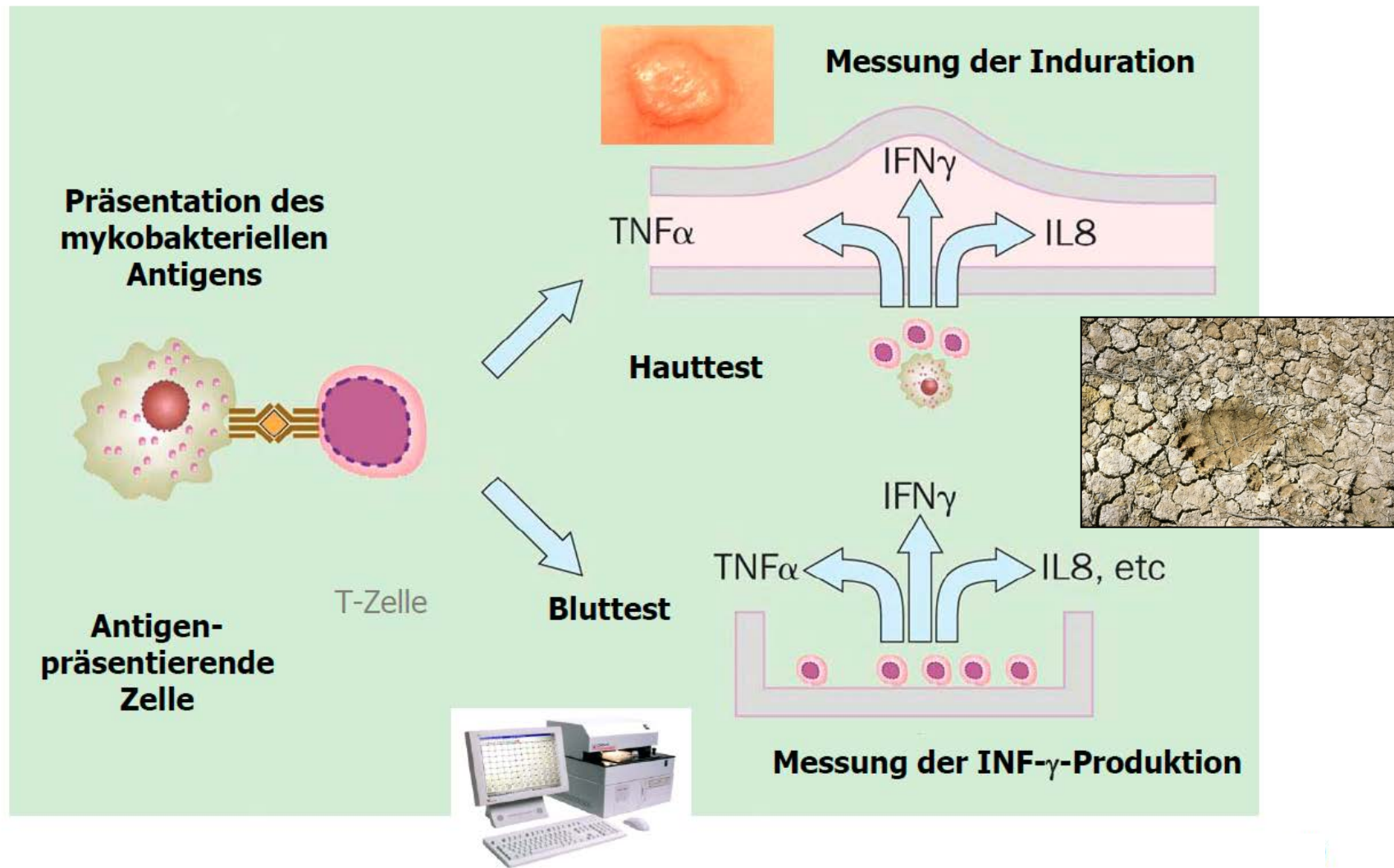


Anamnese, Klinik

Immunologie
(Tuberkulin-
Haut Test /IGRAs)

Röntgen Thorax Bakteriologie

Mechanismen der immunologischen Tb Tests



„Inkubationszeit“ für *M. tuberculosis* Infektion 6-8 Wochen

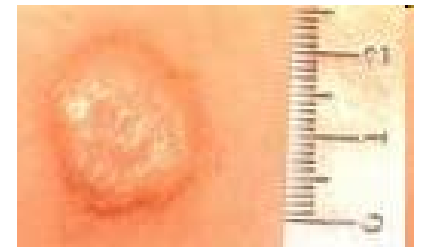
Tuberkulin Hauttest (THT) bei Kindern

**RT23 Statens Serum, 0,1 ml (2IU) intrakutan,
Ablesen nach 48-72h**

**Kinder mit aktuellem Kontakt zu infektiöser TB:
Induration >5 mm**

**Kinder im Flüchtlingscreening unabhängig vom
Impfstatus: >10 mm**

(bei 230.000 BCG geimpften Kindern nur 2,6% falsch positiv)



Stellungnahme des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose
Lieferengpass Tuberkulin PPD RT 23 SSI: Empfehlungen zum Einsatz anderer diagnostischer Möglichkeiten

Alternativen zum Tuberkulin PPD RT23 SSI:

- ▶ In der individualmedizinischen Diagnostik bei Kleinkindern und Vorschulkindern bis 5 Jahren: Durchführung eines tuberkulosespezifischen Interferon-Gamma-Tests (T-Spot.TB oder Quantiferon) oder/und Anwendung eines im Ausland zugelassenen Tuberkulins (z. B. Tubersol®), Einzelimport nach § 73 Abs. 3 Arzneimittelgesetz
- ▶ In der individualmedizinischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 15 Jahren: Durchführung eines tuberkulosespezifischen Interferon-Gamma-Tests (T-Spot.TB oder Quantiferon)
- ▶ Im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen wegen Kontakt zu Tuberkulose durch den Öffentlichen Gesundheitsdienst oder bei Untersuchungen von Kindern jeder Altersgruppe im Rahmen des Asylverfahrens: Durchführung eines tuberkulosespezifischen Interferon-Gamma-Tests (T-Spot.TB oder Quantiferon)

Diagnostik – TST und IGRA im Vergleich

Variable	TST	IGRA
Kreuzreaktion mit BCG	ja	nein
Kreuzreaktion mit NTM**	ja	selten*
Sensitivität	55--83%	52%--94%
Spezifität	70--92%	90--100%
Erforderliche Vorstellungen	2	1
Kosten	niedrig	hoch
Trainiertes Personal	ja	weniger
Risiko der Boosterung	ja	nein
Diskriminierung aktiver vs. LTBI	nein	nein

**NTM: Nichttuberkulöse Mykobakterien

*mögliche Kreuzreaktionen mit:
M. kansasii, M. szulgai, M. marinum, M. flavescens

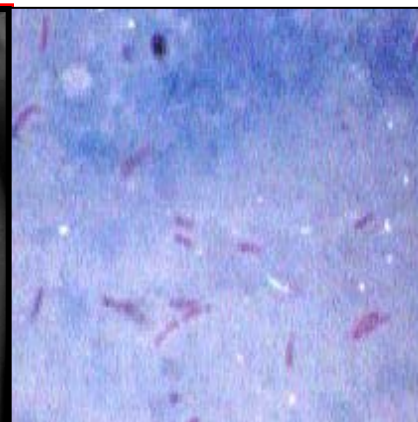
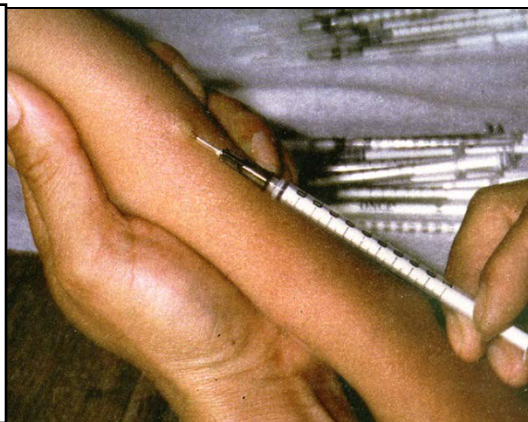
Zusammenfassung immunologische Diagnostik

- Sensitivität 60-90% für THT& IGRA
- Diskordanz THT/IGRA 5-10%
- Säuglinge: 5-10% inkonklusive Tests
- falsch negative Ergebnisse nach Virusinfekten, Lebendimpfungen (4 Wochen)



Ein negatives Testergebnis schliesst eine Infektion nicht aus
Keiner der Tests unterscheidet zwischen latenter und aktiver TB

Diagnostische Möglichkeiten



Anamnese, Klinik



**Negativ
prädiktiver
Wert 99,8%**

**Immunologie
(THT /IGRAs)**



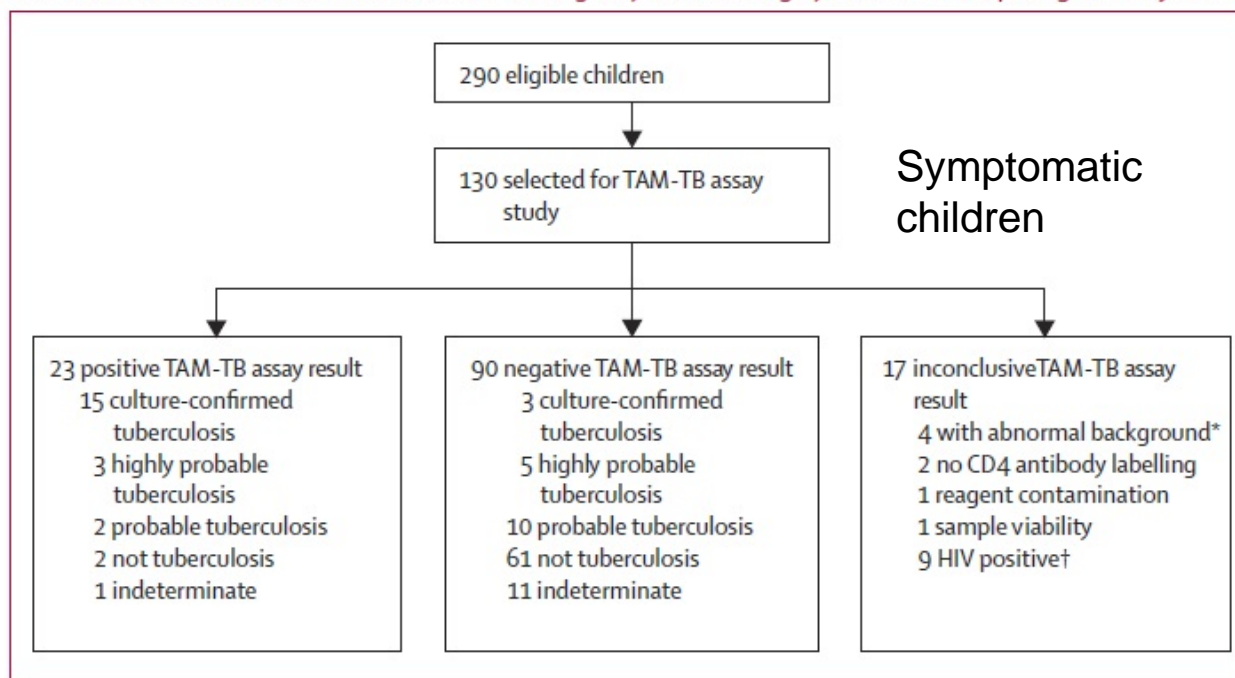
**mäßige
Sens./Spez.**

Röntgen Thorax

Bakteriologie

Assessment of the novel T-cell activation marker–tuberculosis assay for diagnosis of active tuberculosis in children: a prospective proof-of-concept study

Damien Portevin, Felicien Moukambi, Petra Clowes, Asli Bauer, Mkunde Chachage, Nyanda E Ntinginya, Elirehema Mfinanga, Khadija Said,



Lancet Infect Dis 2014;
14: 931–38

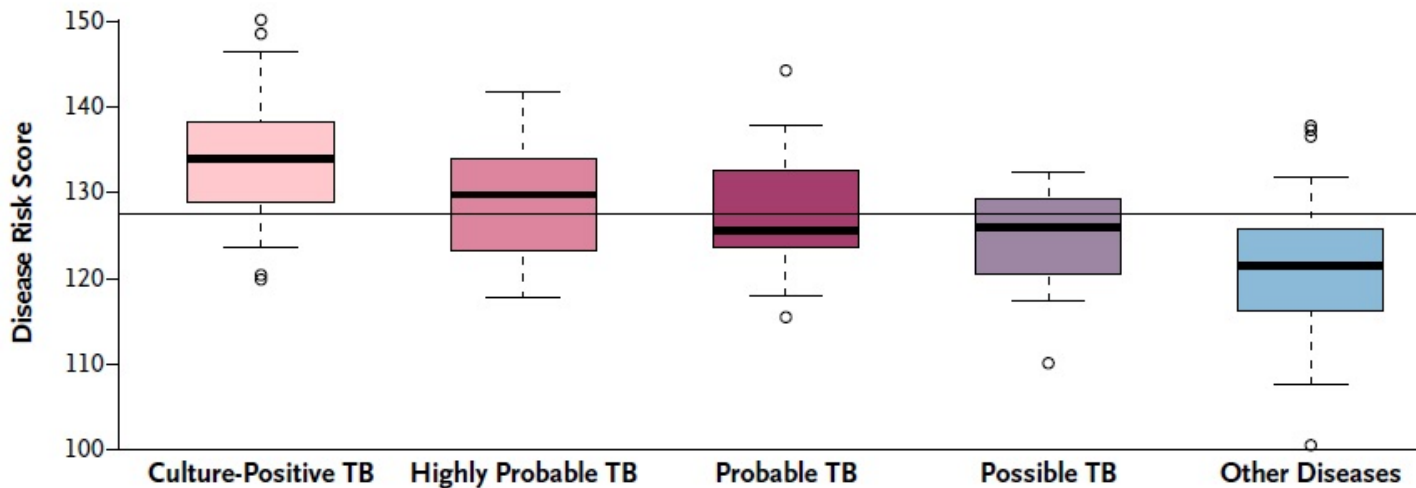
Published Online
September 1, 2014

- CD27 Expression in IFN produzierenden *M.tb* spezifischen CD 4 Lymphozyten
- Sensitivität 83%, Spezifität 97% für kulturell positive TB, PPV 75%
- 17 (13%) nicht auswertbare Tests (HIV, Alter)
- Bei kulturell negativen Kindern unklare Sensitivität

Diagnosis of Childhood Tuberculosis and Host RNA Expression in Africa

Suzanne T. Anderson, Ph.D., M.R.C.P.C.H., Myrsini Kaforou, M.Phil.,

- n= ca. 3000 Kinder von 0-15 Jahren
- Differenzierung Tb von anderen Erkrankungen durch Nachweis spezifischer RNA Expressionsmuster im Blut (disease risk score)
- Sensitivität und Spezifität 83% in Bezug auf kulturell gesicherte Tb



A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study



Daniel E Zak*, Adam Penn-Nicholson*, Thomas J Scriba*, Ethan Thompson†, Sara Suliman†, Lynn M Amon, Hassan Mahomed, Mzwandile Erasmus, Wendy Whatney, Gregory D Hussey, Deborah Abrahams, Fazlin Kafaar, Tony Hawkrige, Suzanne Verver, E Jane Hughes, Martin Ota, Jayne Sutherland, Rawleigh Howe, Hazel M Dockrell, W Henry Boom, Bonnie Thiel, Tom H M Ottenhoff, Harriet Mayanja-Kizza, Amelia C Crampin, Katrina Downing, Mark Hatherill, Joe Valvo, Smitha Shankar, Shreemanta K Parida, Stefan H E Kaufmann, Gerhard Walzl, Alan Aderem, Willem A Hanekom, for the ACS and G6-74 cohort study groups‡

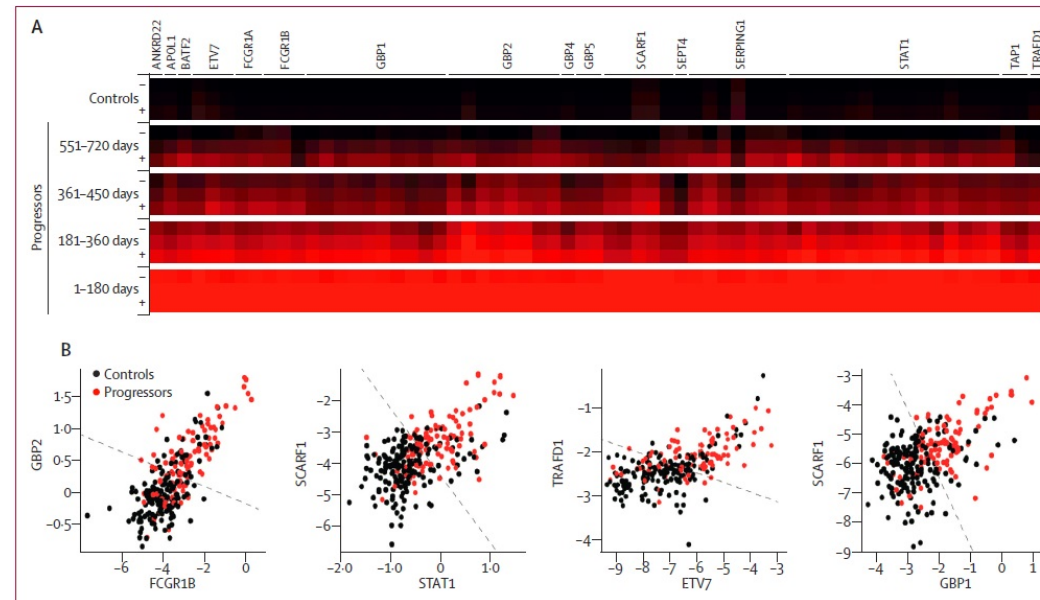
Lancet 03/2016

Summary

Background Identification of blood biomarkers that prospectively predict progression of *Mycobacterium tuberculosis* infection to tuberculosis disease might lead to interventions that combat the tuberculosis epidemic. We aimed to assess whether global gene expression measured in whole blood of healthy people allowed identification of prospective signatures of risk of active tuberculosis disease.

Published Online
March 23, 2016
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01316-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01316-1)
See Online/Comment

- Zwei Kohorten (SA, Gambia) (n=6263/4466) 12-18 J. mit TB Infektion
- Follow up 2 Jahre
- Identifikation einer 16 RNA Gensignatur
- Risiko der Progression zu TB Erkrankung Sensitivität 66/53%, Spezifität 80/82%



J. K. 4 Monate später...



- Tuberkulin Hauttest blasig (!)
- Interferon Gamma Release Assay (Quantiferon® -TB Gold In-Tube) positiv
- weiter asymptomatisch
- Röntgenbild: unauffällig



Diagnose: Latente Tuberkuloseinfektion

▲ = Immunantwort des Wirtes

▲ = Virulenz des Erregers

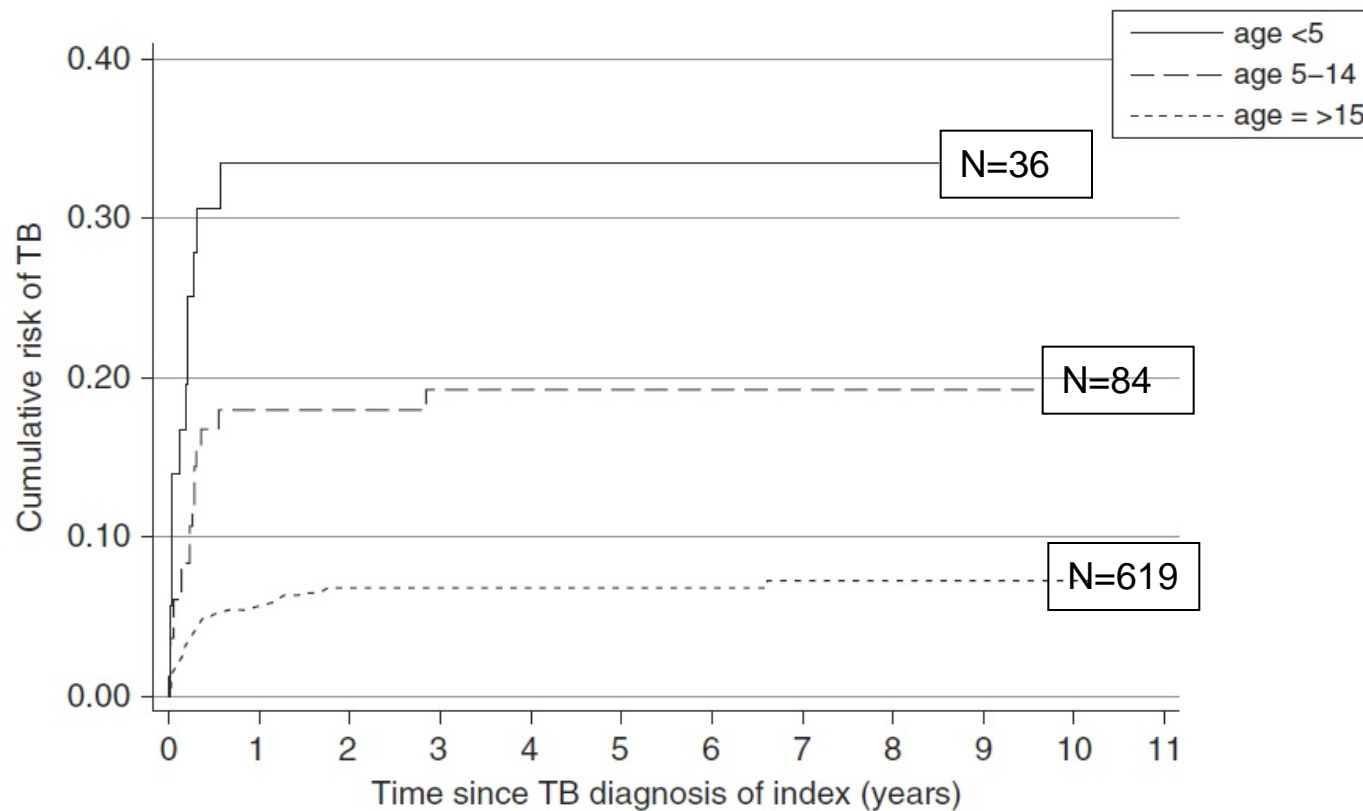


Risk of Tuberculosis after Recent Exposure

A 10-Year Follow-up Study of Contacts in Amsterdam

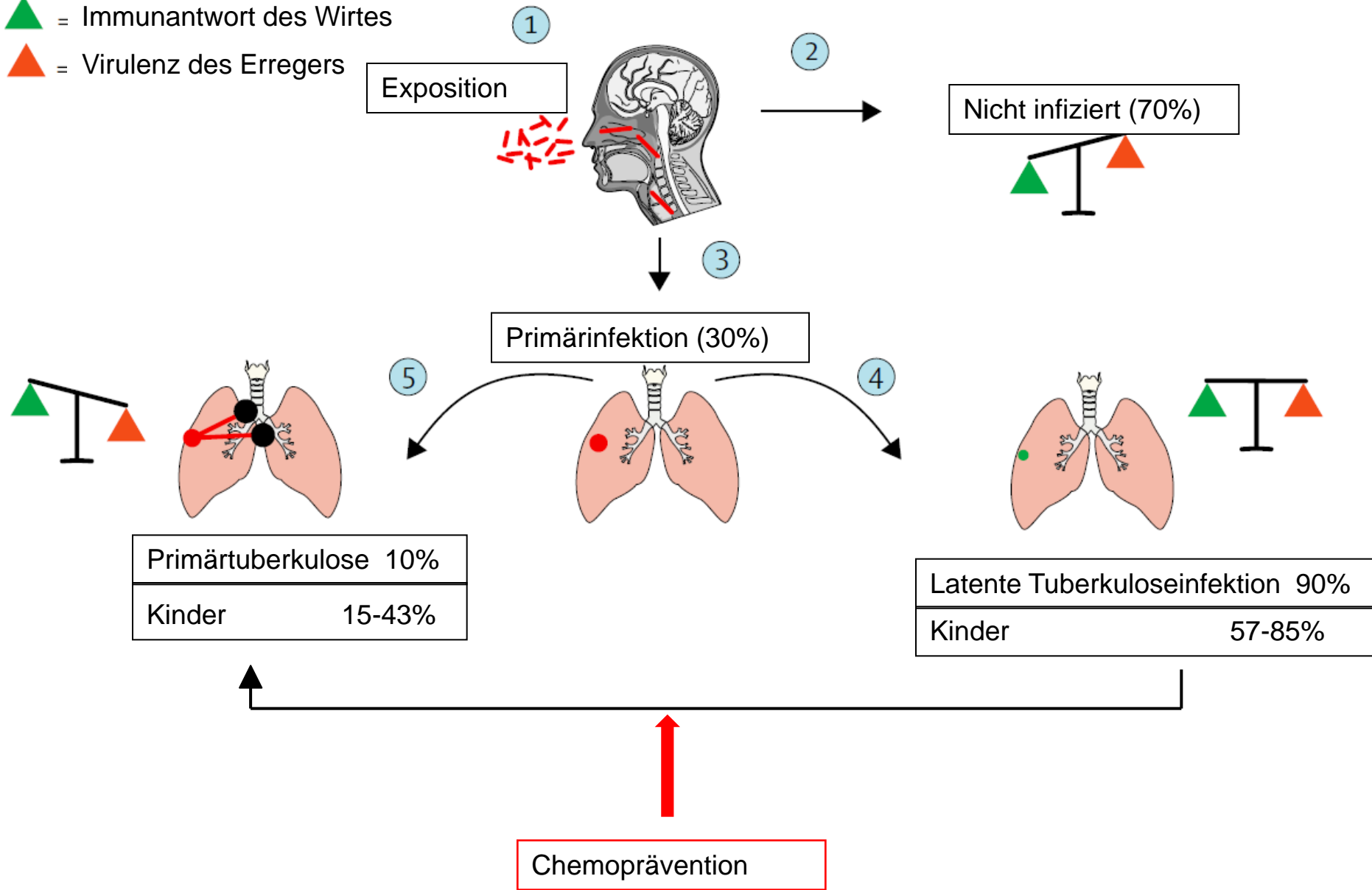
Rosa Sloot^{1,2}, Maarten F. Schim van der Loeff^{2,3}, Peter M. Kouw³, and Martien W. Borgdorff^{1,2,3}

¹Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, and ²Center for Infections and Immunity Amsterdam, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; and ³Department of Infectious Diseases, Public Health Service, Amsterdam, The Netherlands

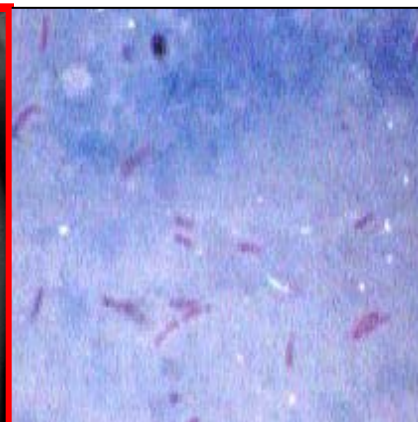
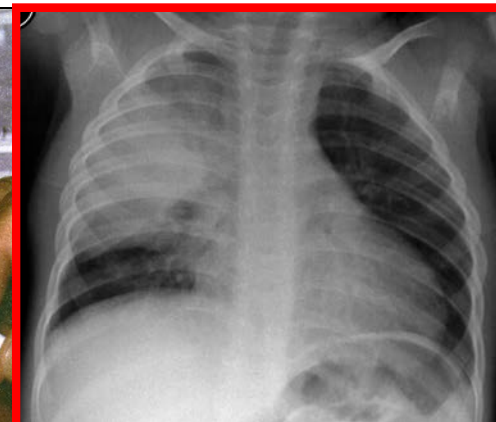
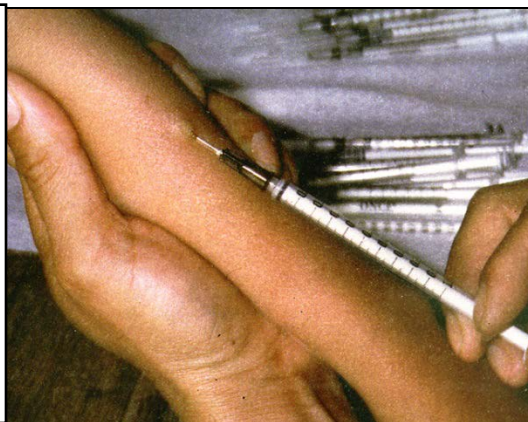


▲ = Immunantwort des Wirtes

▲ = Virulenz des Erregers



Diagnostische Möglichkeiten



Anamnese, Klinik

↓
**Negativ
prädiktiver
Wert 99,8%**

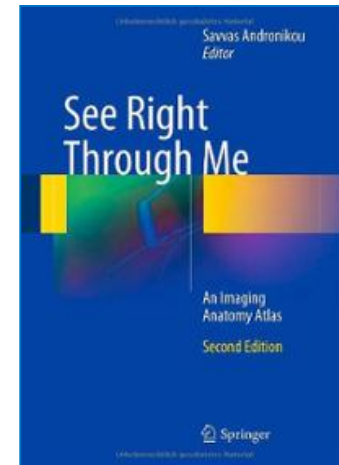
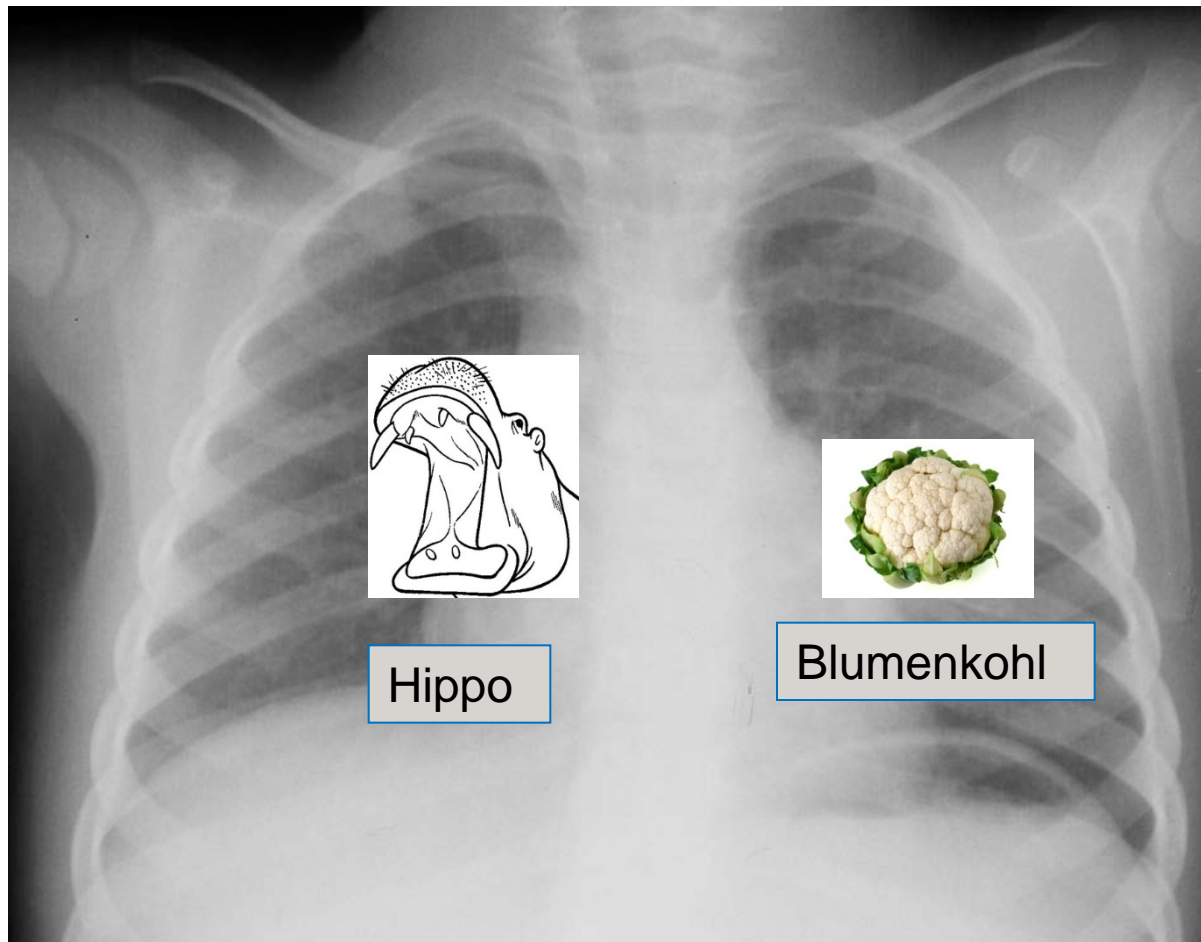
**Immunologie
(THT /IGRAs)**

↓
**mäßige
Sens./Spez.
(THT)**

Röntgen Thorax

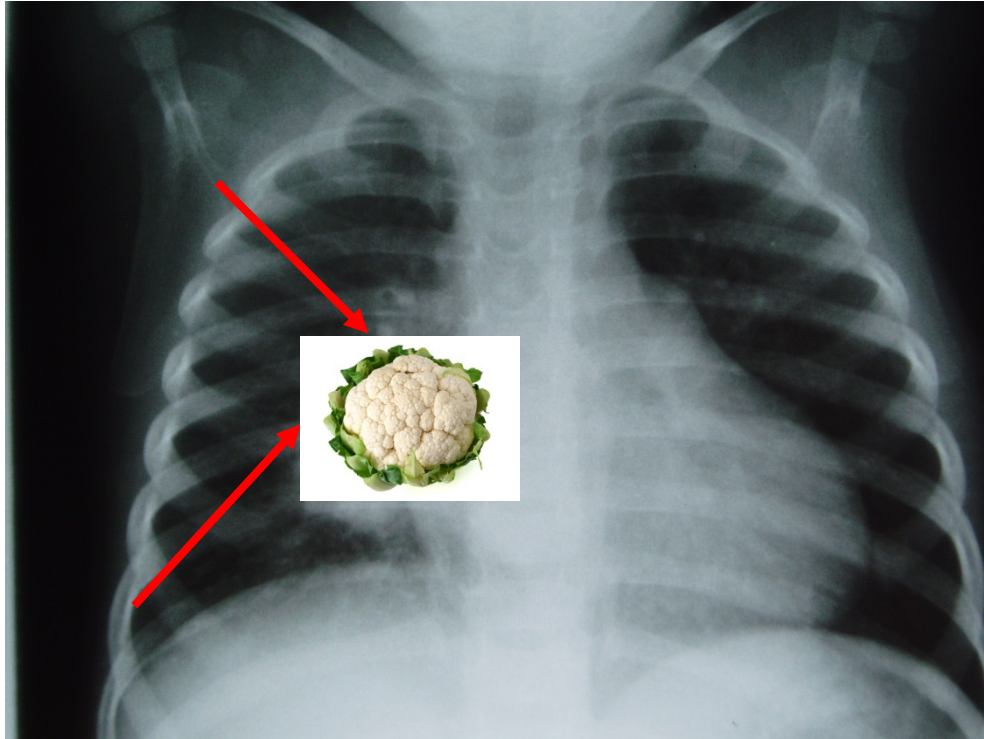
Bakteriologie

Primär TB: Ghon Komplex

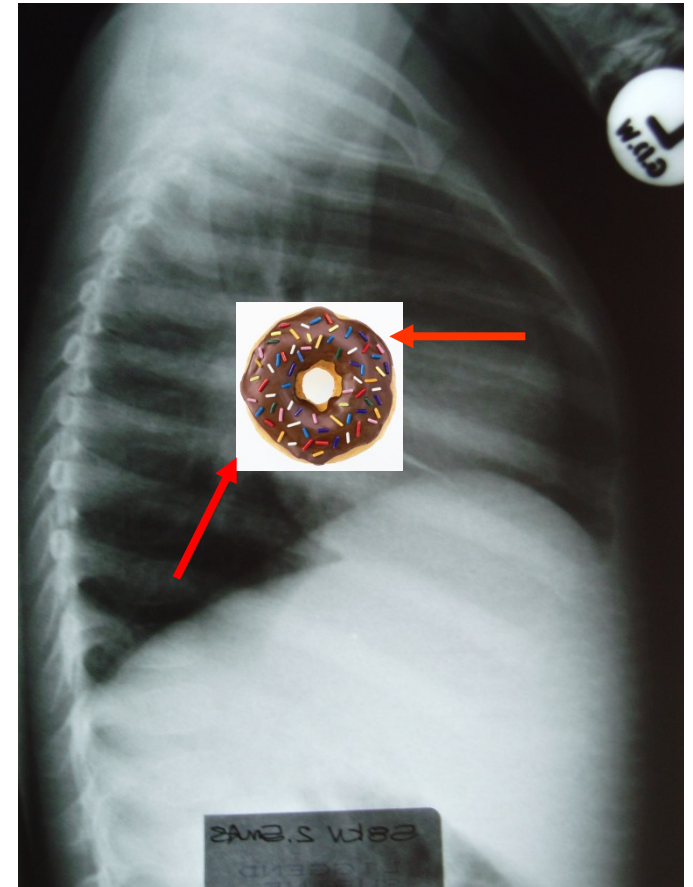


Prof. Savvas
Andronikou
Cape Town

Rechtsseitige hiläre Lymphadenopathie

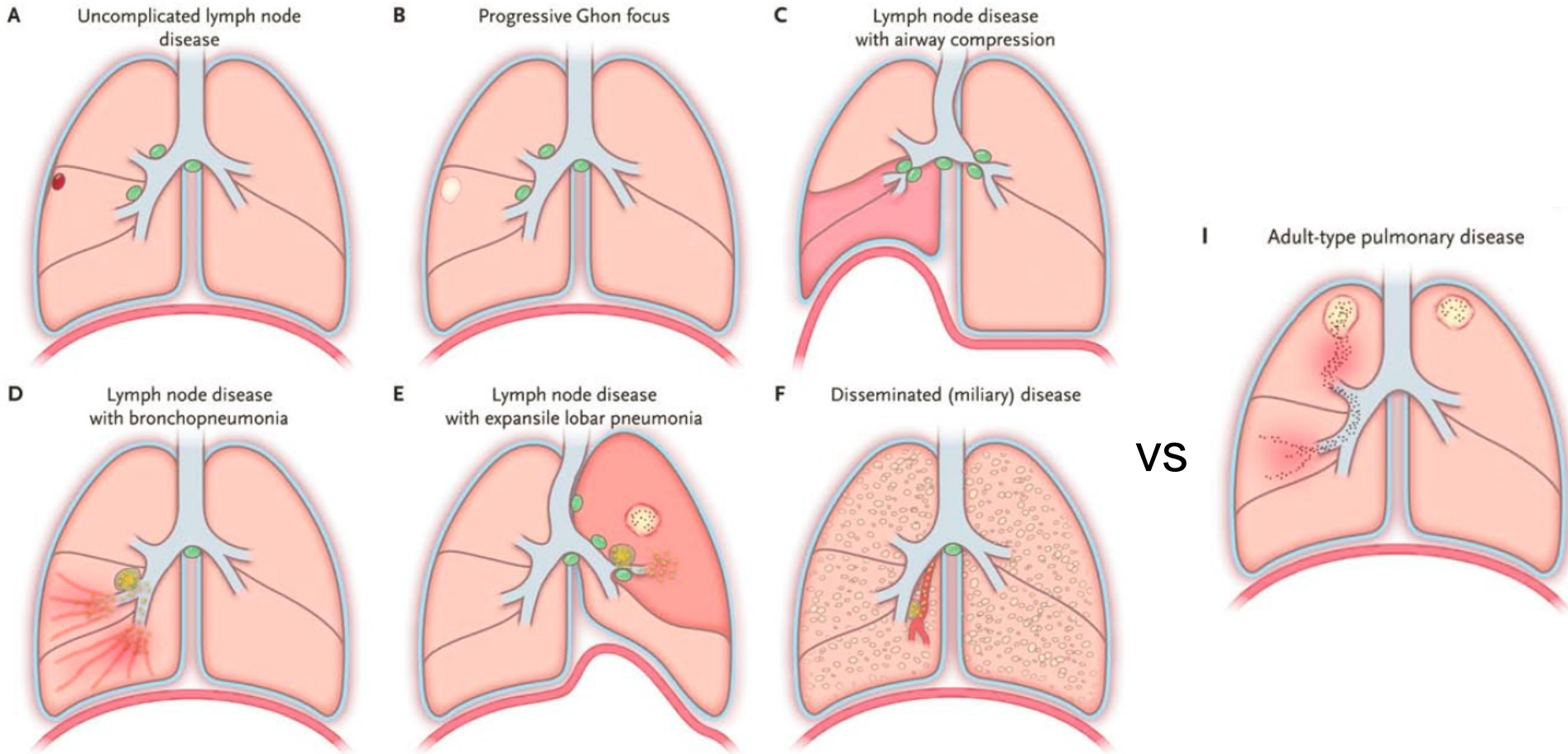


Blumenkohl



Doughnut

Unspezifische radiologische Befunde



Seitliche Röntgenaufnahme ist in der Routine nicht sinnvoll

Röntgen vs. CT

ORIGINAL ARTICLE

Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis

Swingler, Arch Dis Child 2005

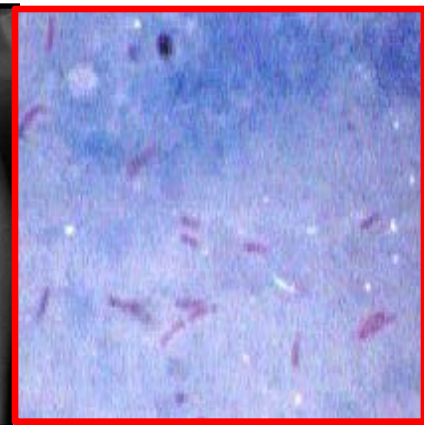
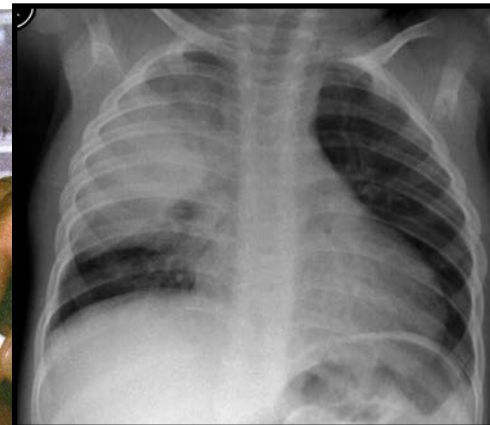
Table 1 Number (%) of chest x ray views assigned by each viewer to each assessment category

Assessment	Observers			Primary care doctors			Total
	Paediatricians			Viewer 1	Viewer 2	Viewer 3	
	Viewer 1	Viewer 2	Viewer 3	Viewer 1	Viewer 2	Viewer 3	
Absent, confident	41 (13.7)	141 (47.0)	139 (46.3)	43 (14.3)	29 (9.7)	0 (0)	393 (21.8)
Absent, equivocal	76 (25.3)	60 (20.0)	30 (10.0)	52 (17.3)	78 (26.0)	158 (52.7)	454 (25.2)
Present, equivocal	95 (31.7)	56 (18.6)	32 (10.7)	121 (40.3)	124 (41.3)	139 (46.3)	567 (31.5)
Present, confident	88 (29.3)	43 (14.3)	99 (33.0)	84 (28.0)	69 (23.0)	3 (1.0)	386 (21.4)
All x rays and views	300	300	300	300	300	300	1800

Three views per viewer per child.

Sensitivität ca. 70%, Spezifität 60% für aktive TB (CT)

Diagnostische Möglichkeiten



Anamnese, Klinik



**Negativ
prädiktiver
Wert 99,8%**

**Tuberkulin-
Haut Test/IGRA**



**mäßige
Sens./Spez.
(THT)**

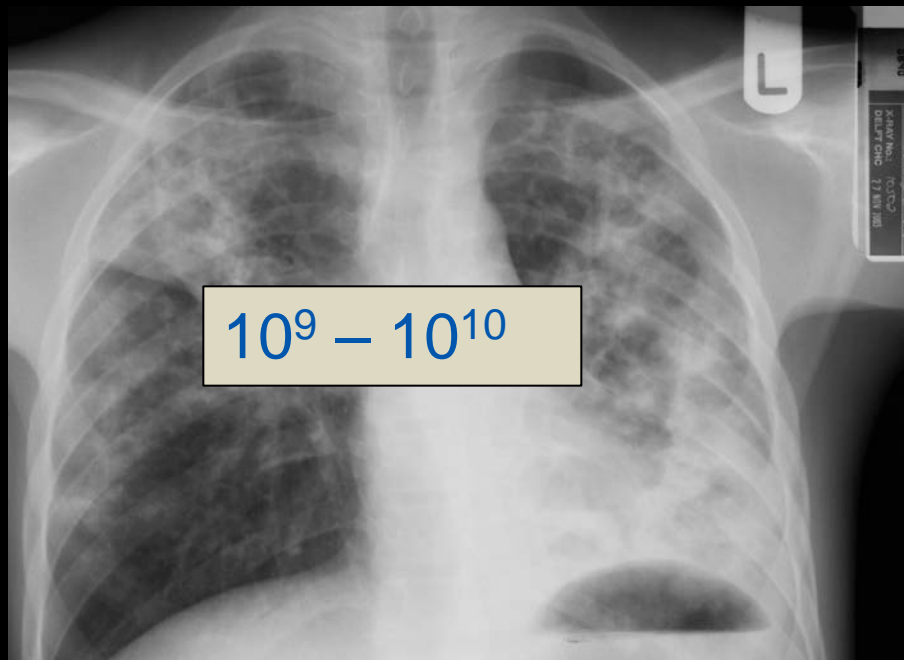
Röntgen Thorax | Bakteriologie



**Mäßige
Sens./
Niedrige Spez.**

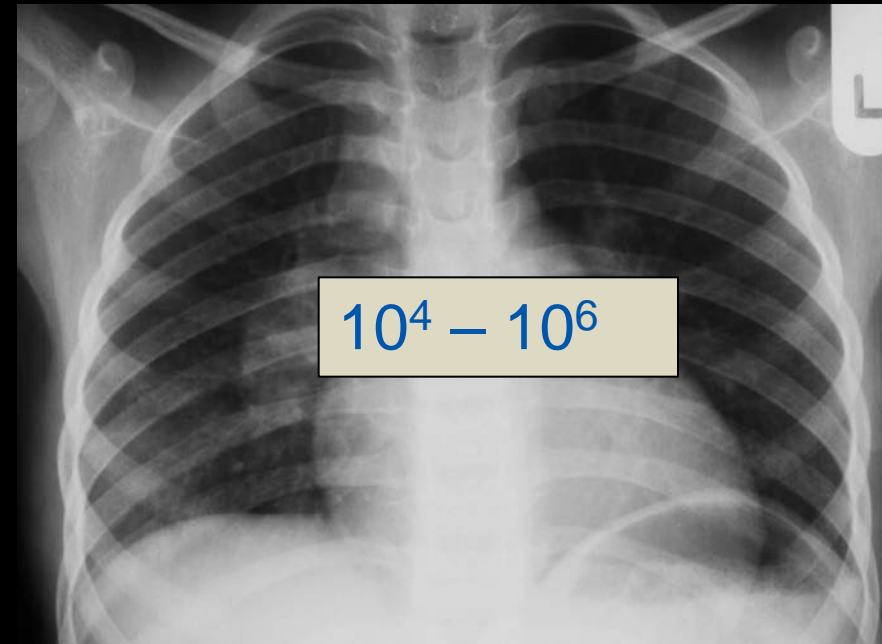
Paucibacilläre TB bei Kindern

Erwachsenen TB



- Kavernen
- Hustenstoß effektiv

Kinder TB



- Wenig Bakterien
- Wenig Husten



Mikrobiologischer Nachweis



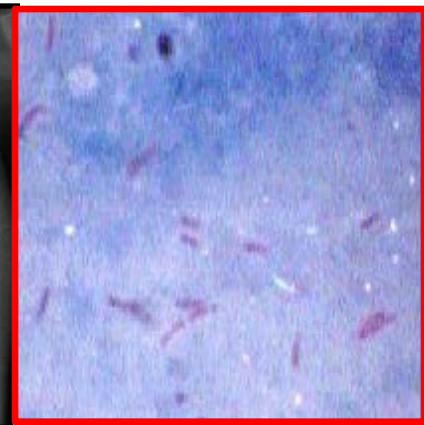
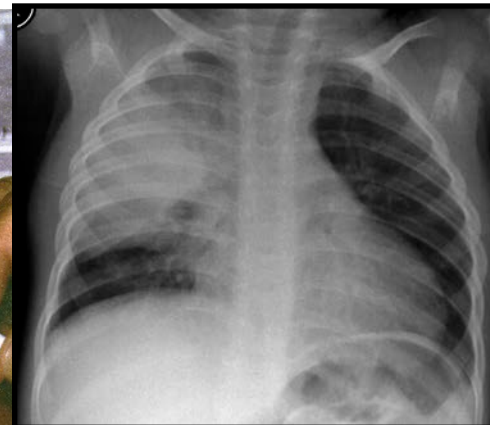
Direkpräparat positiv

Kulturen positiv

<i>10-14yr :</i>	10-15%	21-50%
<i>5-9 yr :</i>	2-4%	5-20%
<i><5 yr :</i>	0.5-3%	2-5%

Nucleinsäureampifikationstechniken (NAT), z.B. GeneXpert:
Nachweis von M.tb bei 75% aller kulturell positiven Proben

Diagnostische Möglichkeiten



Anamnese, Klinik



**Negativ
prediktiver
Wert 99,8%**

**Tuberkulin-
Haut Test/IGRA**



**mäßige
Sens./Spez.
(THT)**

Röntgen Thorax Bakteriologie

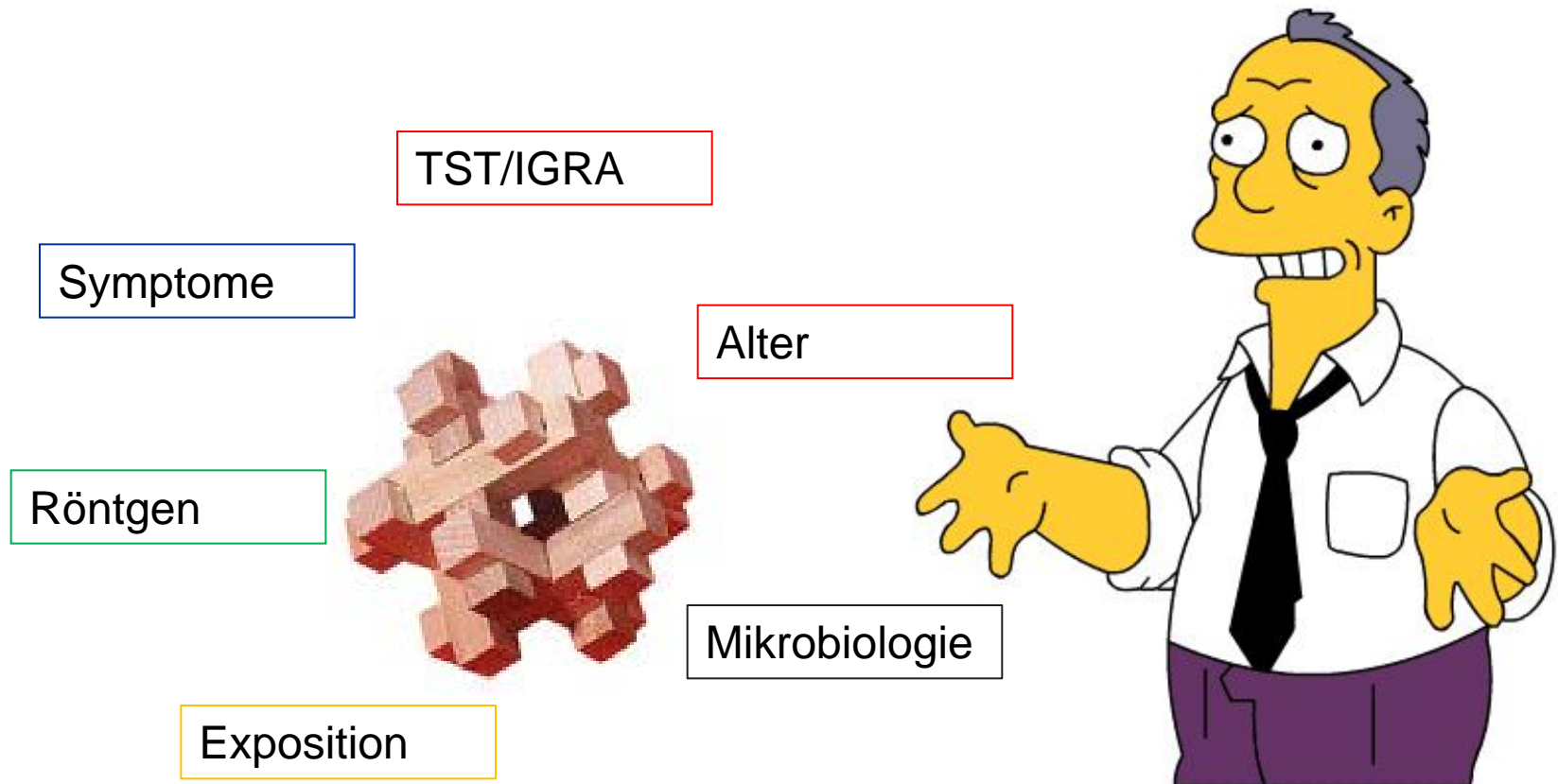


**Mäßige
Sens./
Niedrige Spez.**



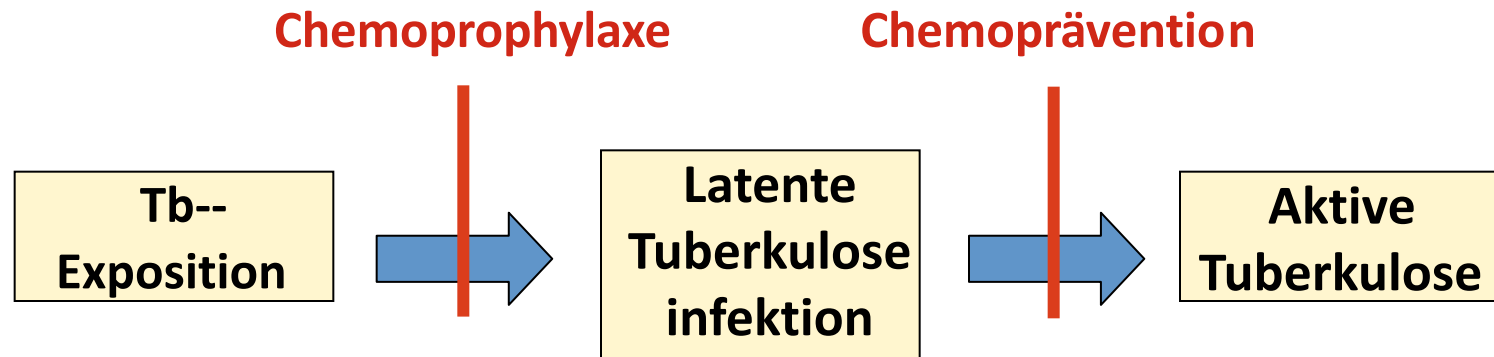
**niedrige
Sens.**

Ganz schön kompliziert...

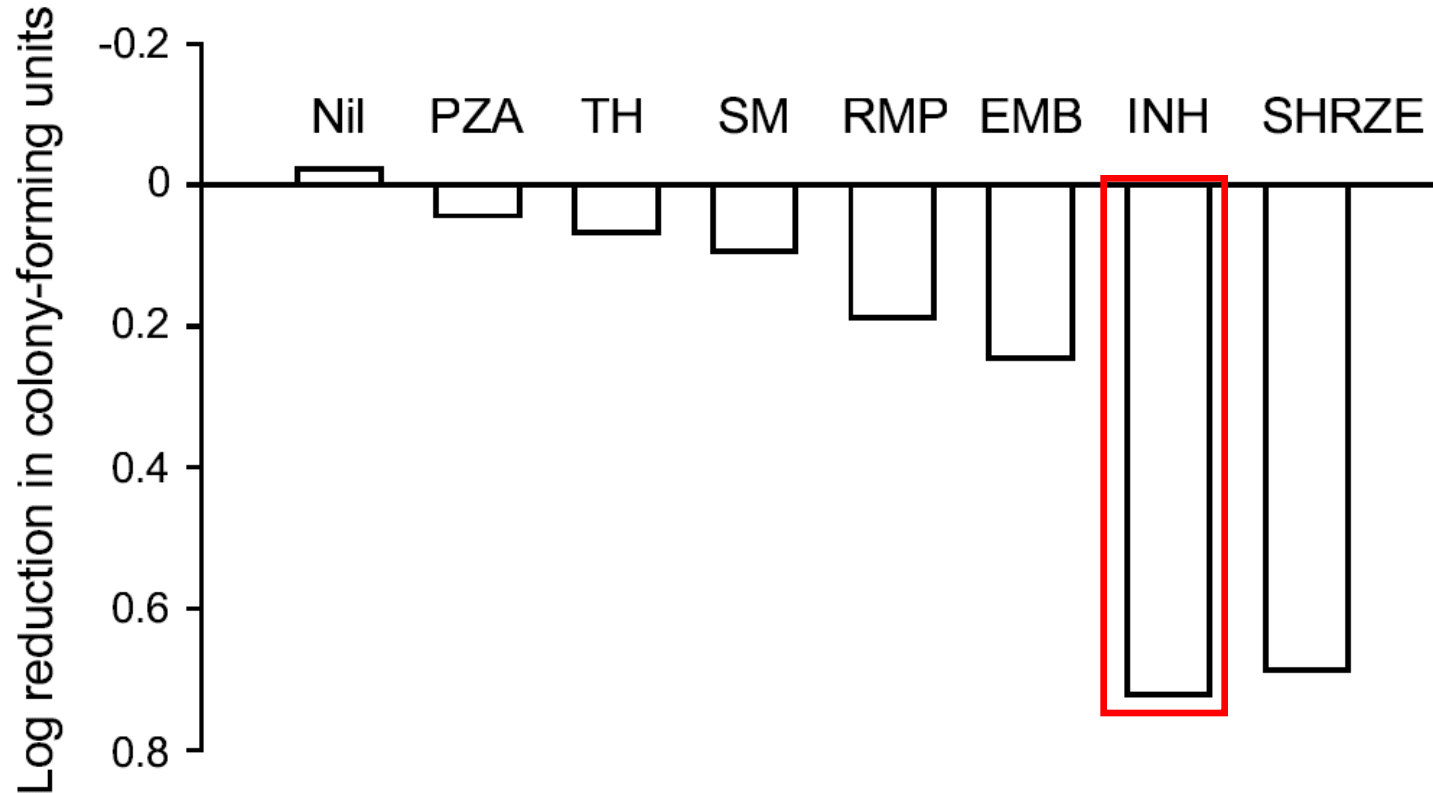


Ist die Therapie wenigstens einfacher?...

Therapeutische Intervention

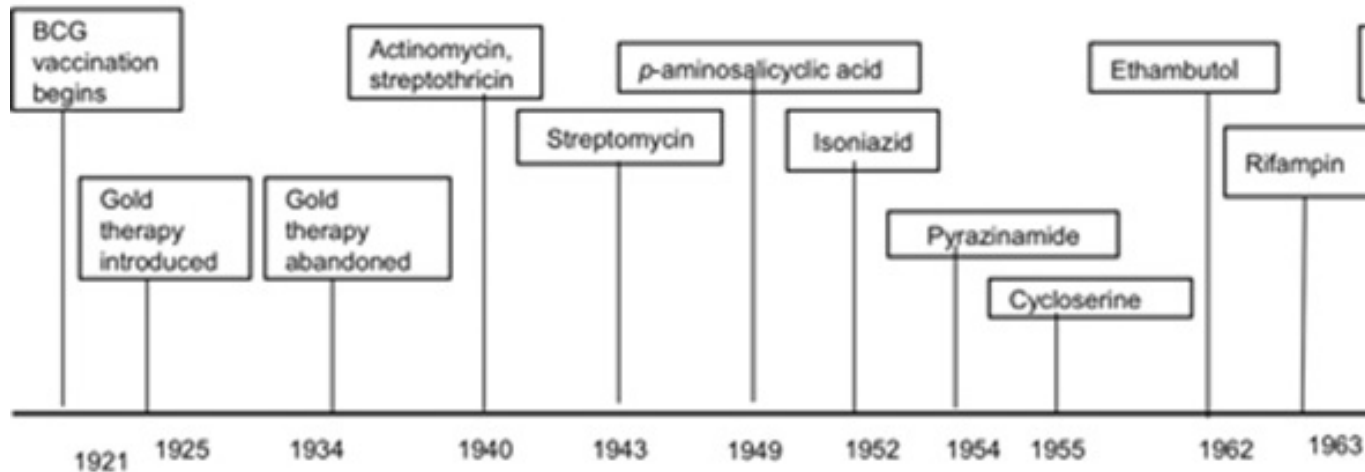


Isoniazid: Bakterizide Aktivität



Bakterizide Aktivität verschiedener Medikamente gegen *M. tuberculosis* während der ersten zwei Tage der Therapie im Sputum

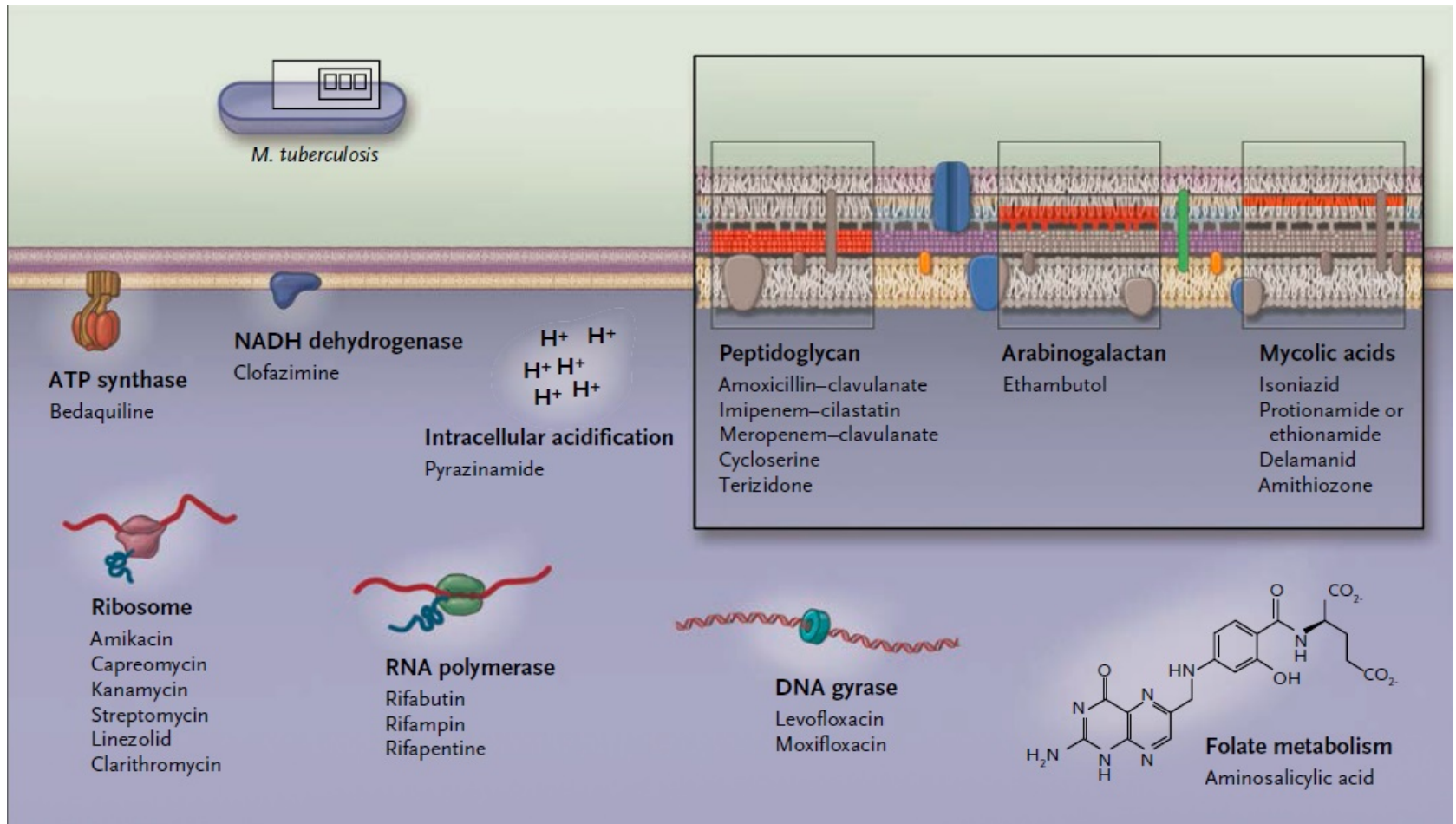
Entwicklung der Tuberkulostatika



* = estimated dates of approval

...keine neue Entwicklung zwischen 1963 und 2012....

Wirkmechanismen der TB Medikamente



Global TB Drug Pipeline ¹

Discovery

Preclinical Development

Clinical Development

Lead Optimization

Early Stage Development

GLP Tox.

Phase 1

Phase 2

Phase 3

Cyclopeptides

Diarylquinolines

DprE Inhibitors

InhA Inhibitor, Ureas

Macrolides, Azaindoles

Mycobacterial Gyrase Inhibitors

Pyrazinamide Analogs

Ruthenium(II)Complexes

Spectinamides

Translocase-1 Inhibitors, Clp,

Mmp13, Oxazolidinones,

Pyrimidines DprE1, Aryl

Sulfonamides, PKS13,

Squaramides

TBI-166

CPZEN-45*

SQ609*

1599*

BTZ-043*

PBTZ169*

TBA-7371*

GSK-070*

Q203*

Sutezolid (PNU-100480)

Linezolid EBA

High Dose Rifampicin for DS-TB

Bedaquiline (TMC207)-

Pretomanid (PA-824) -

Pyrazinamide Regimen

Levofloxacin with OBR for MDR-TB

Rifapentine - Moxifloxacin for Drug Sensitive TB

Delamanid (OPC-67683) with OBR for MDR-TB

Pretomanid-Moxifloxacin-Pyrazinamide Regimen (STAND)

Bedaquiline-Pretomanid-

Linezolid NiX-TB Regimen

Bedaquiline-STREAM MDR-TB Trial Stage 2 with oral OBR (9 mo) or OBR with injectables (6 mo)

Bedaquiline-Linezolid with OBR for MDR-TB (NEXt Trial)

Chemical classes: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone, , imidazopyridine amide. New chemical class*

¹ Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> and ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline-discovery.php>

²OBR = Optimized Background Regimen



www.newtbdrugs.org

Updated: May 2016

Chemoprophylaxe im Kindesalter

Prophylaktische Therapie nach Exposition (*M. tuberculosis*)
Kinder < 5 Jahre (wegen hohem Krankheitsrisiko) Isoniazid: 3
Monate 1 x tgl.

Ziel:

Erreger--Eliminierung (Verhinderung der Infektion)

Verhinderung der Krankheitsprogression (im Falle einer
Infektion)

Chemoprävention bei TB Infektion

Isoniazid (evidenzbasiert) Therapiedauer: **9 Monate** (ATS, AAP, CDC)

6 Monate (WHO)

Rifampicin bei INH--Unverträglichkeit bei INH--Resistenz des Index--
-Pat. Therapiedauer: **4 Monate** (ATS), **6 Monate** (AAP)

*Menzies D, et al. Ann Intern Med. 2008

Isoniazid + Rifampicin Therapiedauer: **3 Monate****

**Bright--Thomas R, et al. Arch Dis Child 2010

Anwendung: 1 x tägliche Gabe

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 23

Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent
Tuberculosis Infection

Timothy R. Sterling, M.D., M. Elsa Villarino, M.D., M.P.H., Andrey S. Borisov, M.D., M.P.H., Nong Shang, Ph.D.,
Fred Gordin, M.D., Erin Bliven-Sizemore, M.P.H., Judith Hackman, R.N., Carol Dukes Hamilton, M.D.,
Dick Menzies, M.D., Amy Kerrigan, R.N., M.S.N., Stephen E. Weis, D.O., Marc Weiner, M.D., Diane Wing, R.N.,
Marcus B. Conde, M.D., Lorna Bozeman, M.S., C. Robert Horsburgh, Jr., M.D., Richard E. Chaisson, M.D.,
for the TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team*

Chemoprävention mit Rifapentin + INH

Methode/Studiendesign:

Randomisierte Studie, Patienten ab 12 Jahre mit LTBI (2--11 Jahre) Isoniazid (900 mg) + Rifapentin (900 mg) 1 x / Woche für 3 Monate vs. Isoniazid (300 mg) 1 x tgl. für 9 Monate

Ergebnisse:

Vergleichbare Wirksamkeit der Regime (Prävention einer aktiven Tb) Höhere Rate an Therapieabschluss unter Kombinationstherapie

	INH+RPT	INH	P
Aktive Tb (n/n)	7 / 3986	15 / 3745	n.s.
Therapie beendet	82.1%	62.0%	<0.001
Hepatotoxizität	0.4%	2.7%	<0.001

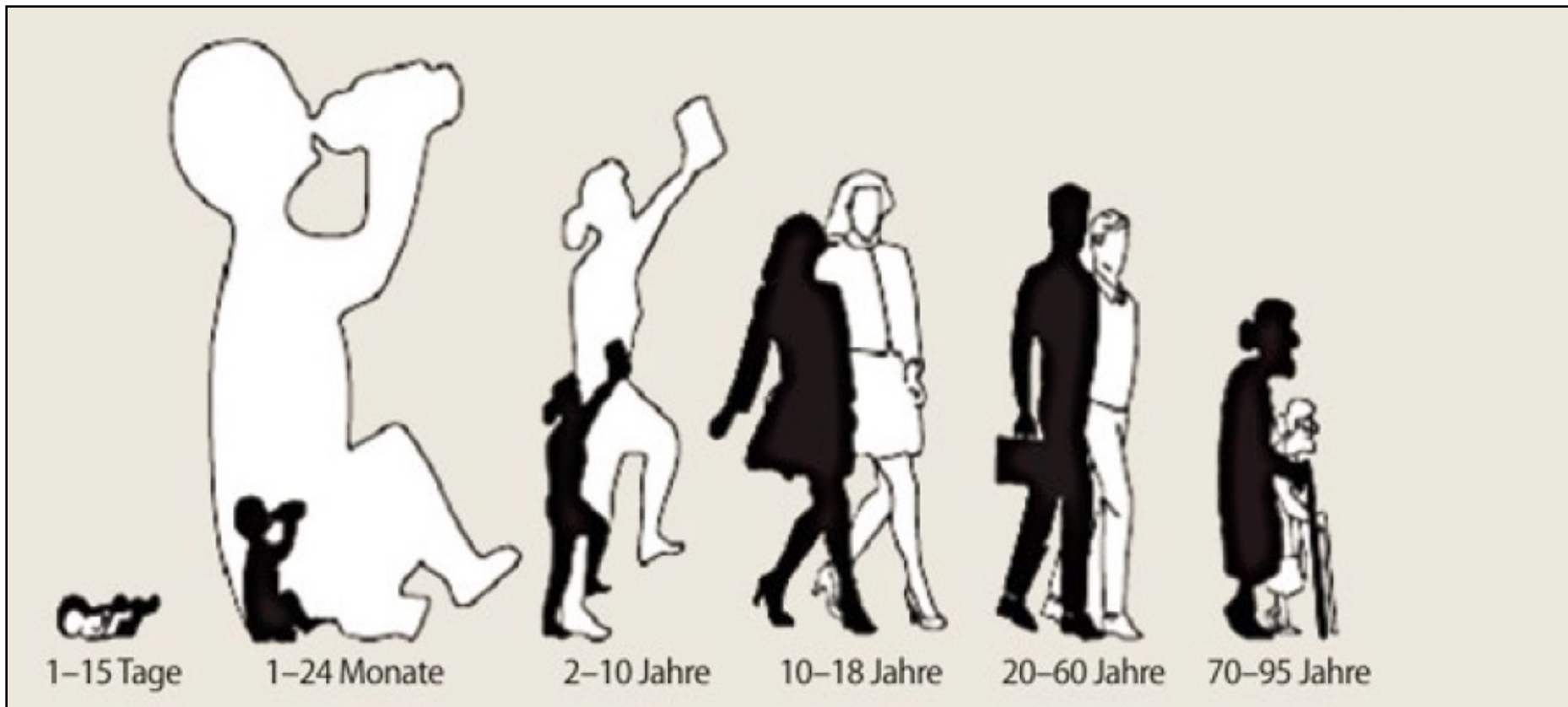


Isoniazid + Rifapentin
als Therapieoption ab
12 Jahren (CDC) MMWR
2011

Therapie der Tuberkuloseerkrankung im Kindesalter

Erkrankungsform	Therapiezeit	Medikamente Initialphase (Monate)	Medikamente Erhaltungsphase (Monate)	Zusätzliche Therapie
Unkomplizierte Primärtuberkulose	6 Monate	2 INH/RMP/PZA	4 INH/RMP	
Komplizierte Primärtuberkulose	9 Monate (alternativ 6 Monate)	2 INH/RMP/PZA (2 INH/RMP/PZA/EMB)	7 INH/RMP 4 INH/RMP	Prednisolon 2mg/kg/d bei tuberkulöser Perikarditis obligat über 8-12 Wochen
Extrapulmonale Tuberkulose Knochen und Gelenkstb	9 Monate (alternativ 6 Monate)	2 INH/RMP/PZA (2 INH/RMP/PZA/EMB)	7 INH/RMP 4 INH/RMP	Bei Abszessen ggf. chirurgische Drainage
Miliartuberkulose	9	2 INH/RMP/PZA/EMB	7 INH/RMP	
Tuberkulöse Meningitis	9-12	2-3 INH/RMP/PZA/EMB oder PTH	7-9 INH/RMP	Dexamethason 0,6 mg/kg/d über mindestens 6 Wochen

Altersabhängige Pharmakokinetik

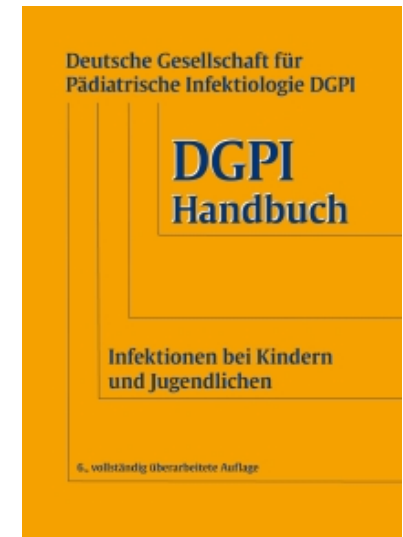


Körpervolumen (schwarz) vs. Medikamentenclearance (weiß) in unterschiedlichem Alter

Kinder benötigen für ausreichende Medikamentenspiegel oft höhere Dosierungen

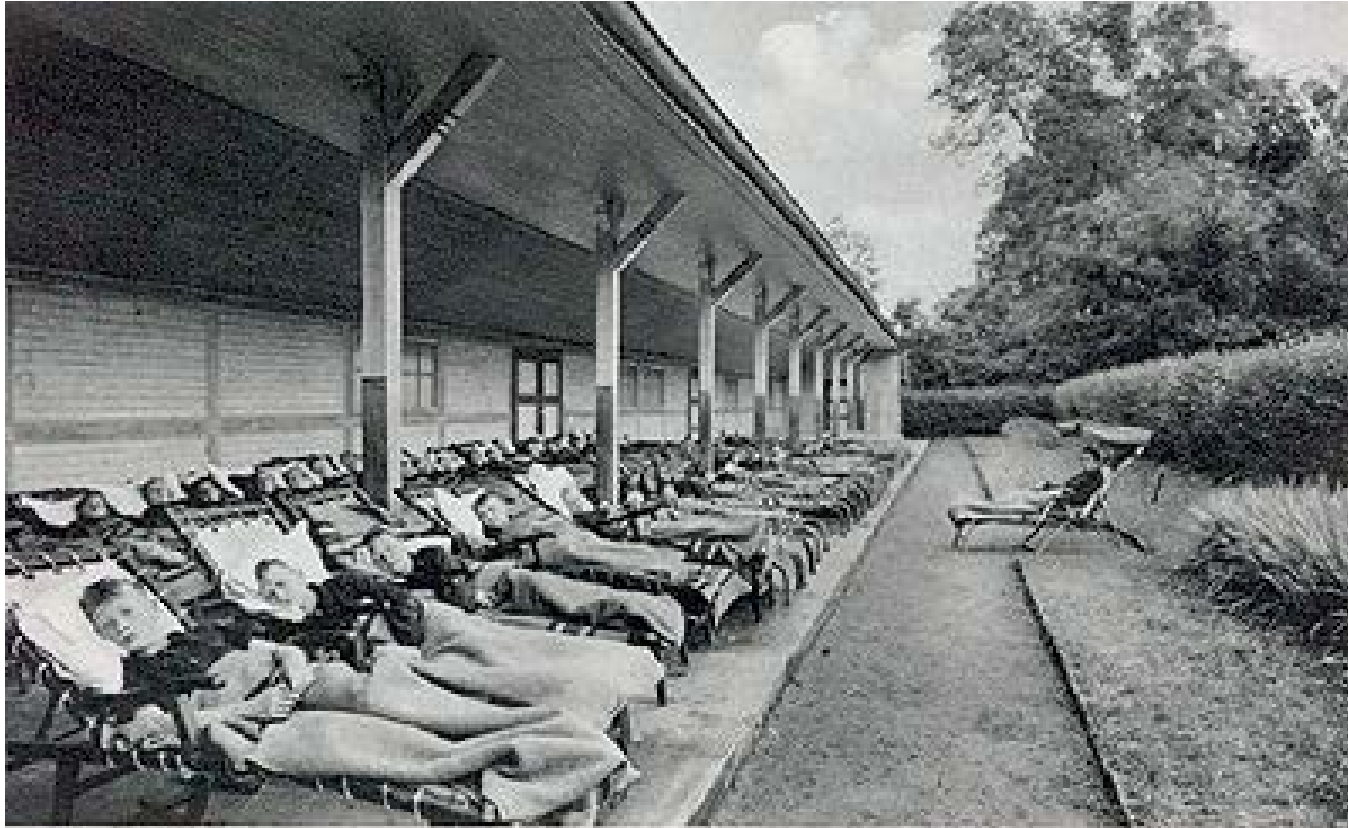
Therapie mit aktuellen altersspezifischen Dosierungen

Medikament	Dosis DGPI		Dosis WHO
Isoniazid	200 mg/m² KOF	max. TD 300mg	
INH	entspricht ca.		
	0-5 Jahre	8-10mg/kgKG + Vit. B6 1-2 mg/kgKG	
	6-9 Jahre	7-8mg/kgKG	10 (10-15) mg/kgKG
	10-14 Jahre	6-7mg/kgKG	
	15-18 Jahre	5-6mg/kgKG	
Rifampicin	350 mg/m² KOF		
RMP	entspricht ca.		
	0-5 Jahre	15mg/kgKG	15 (10-20 mg/kgKG)
	6-9 Jahre	12mg/kgKG	
	10-14 Jahre	10mg/kgKG	
	15-18 Jahre	10mg/kgKG	
Pyrazinamid	30mg/kgKG/Tag	max. TD 2,0g (>70kg)	35 (30-20 mg/kgKG)
PZA			
Ethambutol	850mg/m² KOF	max. TD 1,75g	20 (15-25mg/kgKG)
EMB	entspricht ca.		
	0-5Jahre	30mg/kgKG	
	>5 Jahre	25mg/kgKG	



WHO. Rapid advice.
Treatment of tuberculosis
In children 2010

Andere zeitgemäÙe Therapieansätze?



Liegehaus

Vitamin D und mykobakterielle Infektionen

- Bereits im 19. Jh. Behandlung der Tbc mit Lebertran und Sonnenlicht
- gute Heilerfolge durch Vitamin D bei Haut-Tbc ([Dowling et al., 1946](#))
- Saisonale Häufung von Tbc-Neuerkrankungen im Frühjahr, am ehesten verursacht durch Vitamin-D-Mangel ([Korthals Altes et al., 2012](#))
- 1,25-(OH)-Vitamin D3 hat einen modulierenden Effekt auf die Immunantwort bei mykobakteriellen Infektionen, v. a. auf Monozyten ([Yang et al, 2012](#))
- Genetische Polymorphismen am Vit. D-Rezeptor-Gen begünstigen mykobakterielle Infektionen ([Bellamy et al. 1999](#), [Cao et al., 2012](#))
- Vitamin D-Mangel begünstigt atypische und schwere Verlaufsformen einer Tuberkulose ([Wilkinson et al., 2000](#), [Bounsensio et al., 2012](#))

Vitamin D Substitution ?

Salahuddin et al. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:22
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/22>

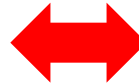


RESEARCH ARTICLE

Open Access

Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis'

Nawal Salahuddin^{1*}, Farheen Ali², Zahra Hasan³, Nisar Rao⁴, Masooma Aqeel⁵ and Faisal Mahmood⁶



High-dose vitamin D₃ during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial

Martineau A, *Lancet*
2011, 377, 242-50

Noch keine randomisierten
Kinderstudien

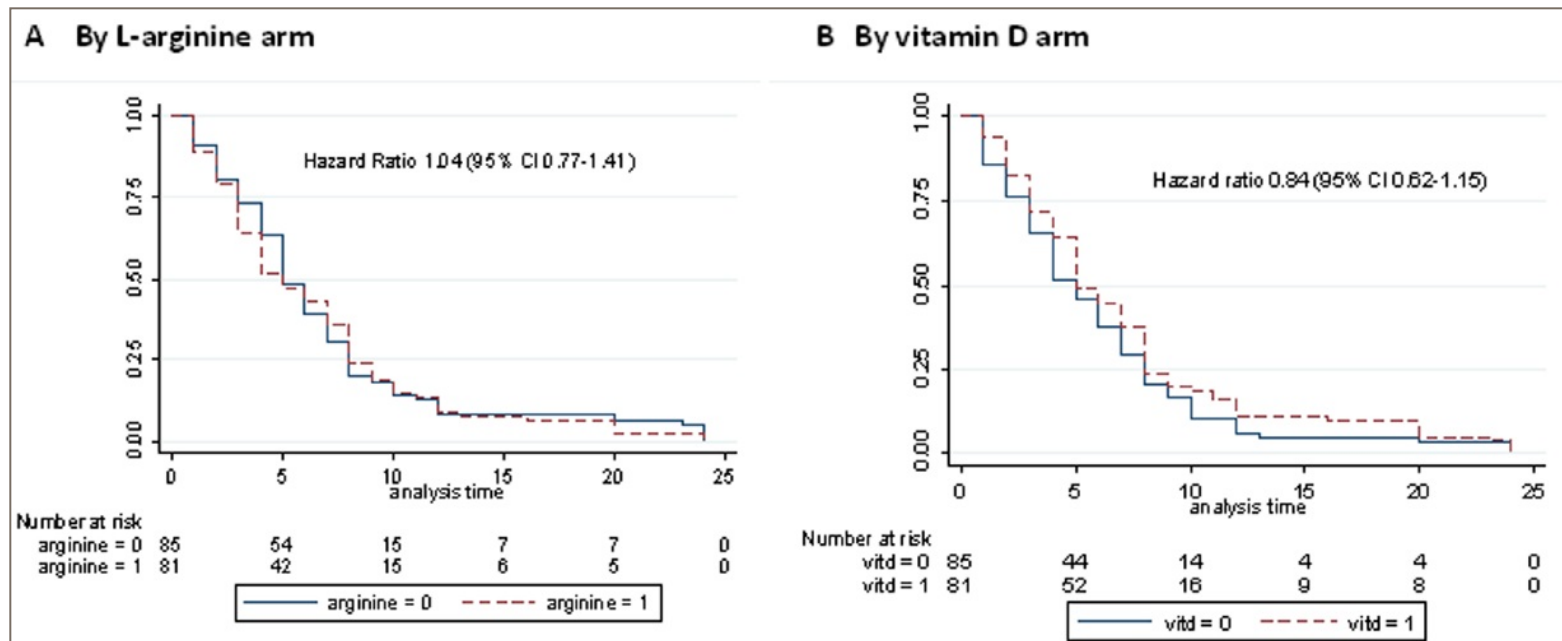
Fazit: Substitution im normalen Rahmen, Ergebnisse abwarten

L-arginine and Vitamin D Adjunctive Therapies in Pulmonary Tuberculosis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

08/2013

Anna P. Ralph^{1,2*}, Govert Waramori³, Gysje J. Pontororing⁴, Enny Kenangalem^{4,5}, Andri Wiguna⁶,

- N=200 pulmonale TB, Endpunkt Konversion Sputumkultur 4 Wo., klin. Score 8 Wo. (FEV1, Hämoptysen, Husten, Gewicht), FeNO
- Vit D 50.000 IE/d, Arginin 6g/d
- Keine Unterschiede in Gruppen



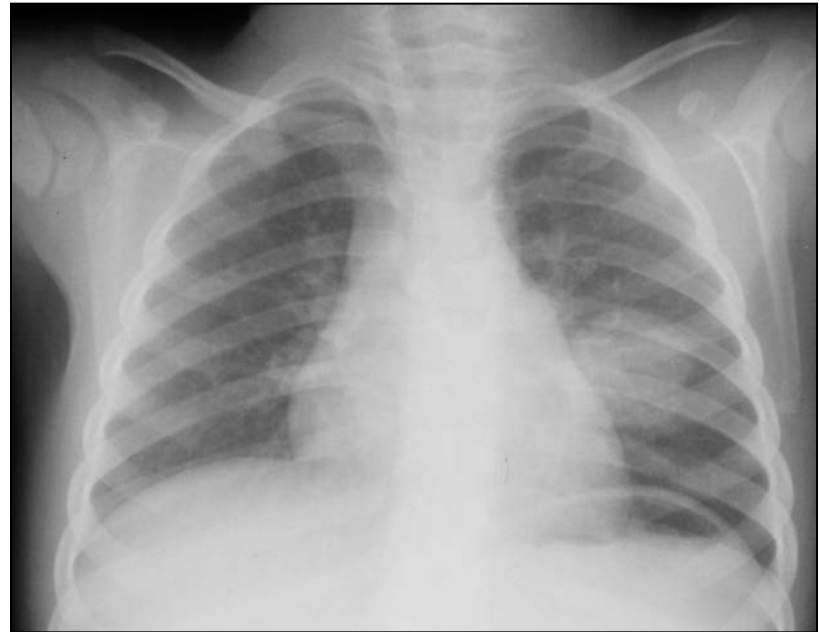
Dann doch lieber gute Ernährung...



L.C.

- 7 Jahre alt
- Umgebungsuntersuchung
- Asymptomatisch
- THT und IGRA positiv
- 3x Nüchternmagensekret
- Bronchoskopie mit BAL

- Negativ in Direktpräparat, PCR, Kultur



Unkomplizierte Primärtuberkulose

Der Vater



- Familie aus Kasachstan
- Routine Röntgen bei Einreise nach Deutschland
- offene, kavernöse TB
- **Resistenzen:** INH, RIF, EMB, PZA, SM, Capreomycin, Protionamid, Amikacin, Rifabutin, Fluorchinolone
- **Sensibel:** Linezolid, Terizidon, PAS
- behandelt mit Linezolid, Terizidon, PAS, Augmentan, Combactam
- Resektion des rechten Oberlappens
- nach 6 Monaten noch stationär

Die Mutter

- Husten, Gewichtsverlust
- Röntgen Thorax: Infiltrate linker Oberlappen
- Sputum: Direktpräparat, PCR negativ, Kultur positiv für **pansensible *M. tuberculosis***
- Therapie: INH, RMP, PZN, EMB (3 Monate), dann INH, RMP (6 Monate)
- Radiologische Veränderungen nach 3 Monaten normalisiert



L.C. - Therapie

Therapie nach Resistogramm Mutter	Therapie nach Resistogramm Vater
INH	Linezolid
RMP	Terizidon
PZA	PAS
Dauer 6 Monate	Dauer 12-18 Monate



Neue WHO Empfehlungen for MDR TB

WHO treatment guidelines for drug- resistant tuberculosis

2016 update

THE
END TB
STRATEGY



World Health
Organization

- Daten von 974 Kindern
- 5 Medikamente:
Pyrazinamide+ 4 second line
drugs
- Dazu INH wenn keine INH
high level Resistenz
- Milde Erkrankung: ggf. kein
second line injectable (group
B)
- Kürzere Therapie (12
Monate) bei Kindern i

Table 6. Medicines recommended for the treatment of rifampicin-resistant and multidrug-resistant TB

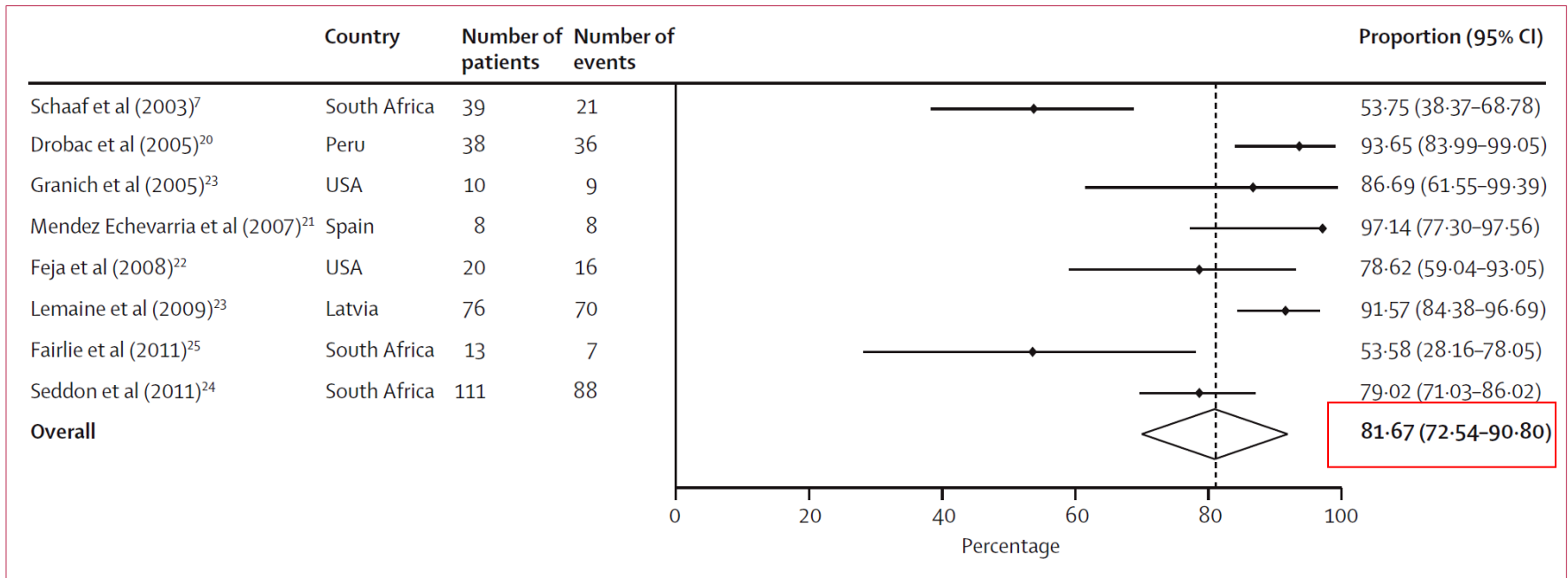
A. Fluoroquinolones²	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	
B. Second-line injectable agents	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin) ³	
C. Other core second-line agents²	Ethionamide / Prothionamide Cycloserine / Terizidone Linezolid Clofazimine	
D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1	Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid
	D2	Bedaquiline Delamanid
	D3	<i>p</i> -aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin ⁴ Meropenem ⁴ Amoxicillin-clavulanate ⁴ (Thioacetazone) ⁵

¹ This regrouping is intended to guide the design of conventional regimens; for shorter regimens lasting 9-12 months the usually standardised (See Section A)

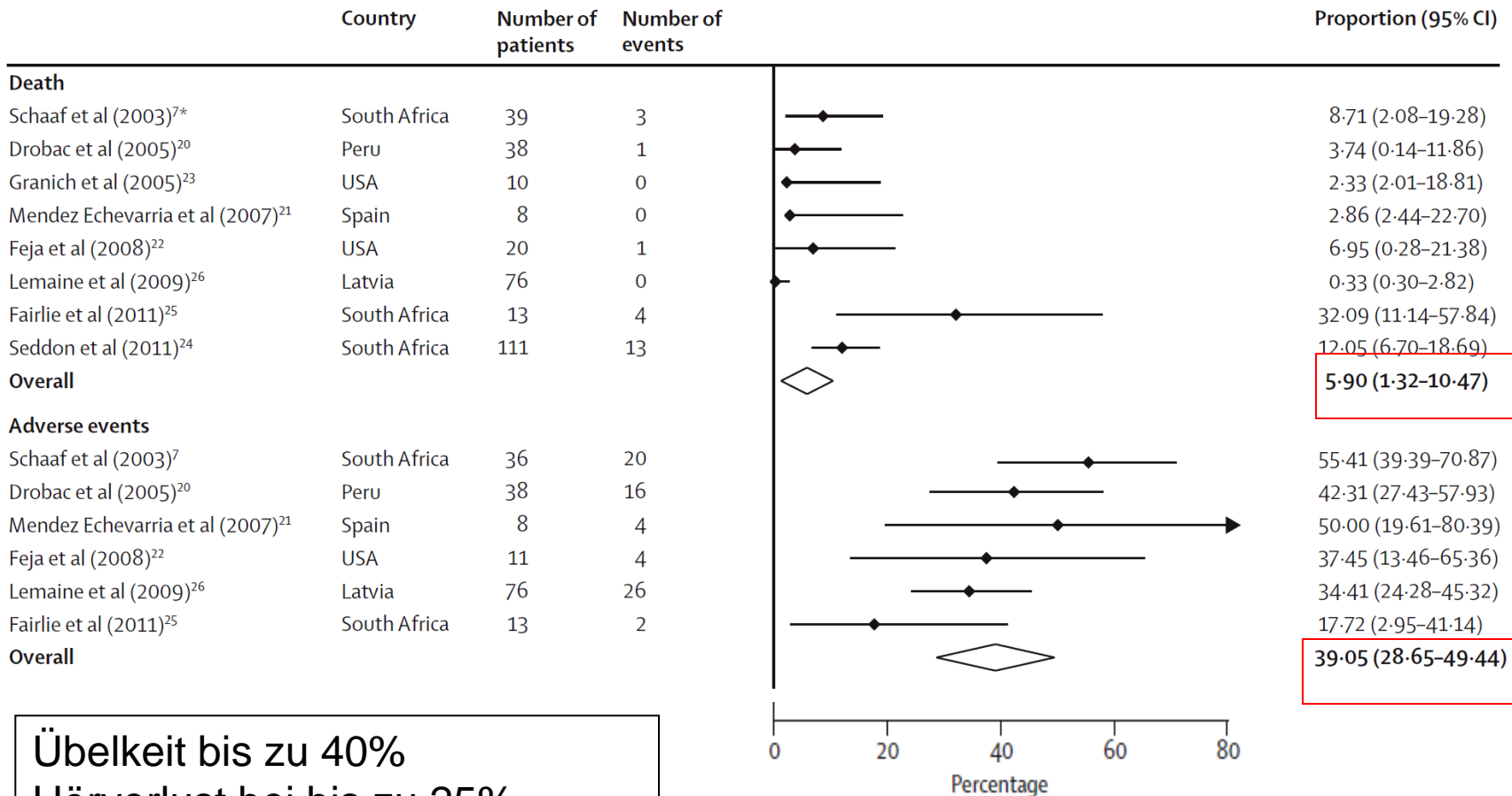
² Medicines in Groups A and C are shown by decreasing order of usual preference for use (subject to other considerations)

³ For use only if the patient is unable to tolerate any of the other second-line injectable agents. Do not use if the patient is allergic to streptomycin.

MDR-TB: Therapieerfolg



MDR-TB: Nebenwirkungen



Übelkeit bis zu 40%
Hörverlust bei bis zu 25%

Prävention der MDR-TB bei Kindern

- International keine Therapiestandards für die Chemoprophylaxe MDR--exponierter Kinder *oder* Chemoprävention der TB-Infektion
- **Empfehlung der WHO:**
- Klin. follow--up alle 2 – 3 Mon. nach Exposition für 6 Mon. danach ½--jährlich (-- 2 Jahre nach Exposition)
- Entscheidung über Therapie nach individuellem Risiko:
 - Alter des Kindes
 - Ausmaß der Exposition, etc.
 - Resistenzprofil des Index--Pat.



Preventive Therapy for Child Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Prospective Cohort Study

James A. Seddon,^{1,3,4} Anneke C. Hesselink,¹ Heather Finlayson,^{2,5} Katherine Fielding,⁶ Helen Cox,⁷ Jennifer Hughes,⁷ Peter Godfrey-Faussett,³ and H. Simon Schaaf^{1,5}

¹Desmond Tutu Tuberculosis Centre and ²Department of Paediatrics and Child Health, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Tygerberg, South Africa; ³Department of Clinical Research, Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, and ⁴Department of Paediatric Infectious Diseases, Imperial College London, United Kingdom; ⁵Tygerberg Children's Hospital, Tygerberg, South Africa; ⁶Department of Infectious Disease Epidemiology, Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, United Kingdom; and ⁷Médecins Sans Frontières, Cape Town, South Africa

Präventive Therapie nach MDR-Tb Exposition

Methode/Studiendesign:

Prospektive Studie (Südafrika),

Einschluss von Kindern <5 Jahre oder HIV--inf. < 15 Jahre mit Tb--
-Exposition (MDR--Tb des Index--Pat., sens. gegenüber Ofloxacin),

Ausschluss aktiver Tb, TST--Ergebnis ohne Relevanz

Therapie:

Ofloxacin (15--20 mg/kg/die)

+ Isoniazid (15--20 mg/kg/die) □ □

+ Ethambutol (20--25 mg/kg/die)

} 6 Monate

Ergebnisse:

Einschluss von 186 Kindern (medianes Alter 34 Mon.) Therapie gut
verträglich, Outcome gut, wenn Pat. adhärent

Und was passiert wenn wir nicht behandeln?



Dilemma of managing asymptomatic children referred with 'culture-confirmed' drug-resistant tuberculosis

Marian Loveday,¹ Babu Sunkari,² Ben J Marais,³ Iqbal Master,² James C M Brust⁴

- 43 Kinder mit kulturell gesicherter resistenter TB, medianes Alter 3J.
- Medianes Intervall bis zur Vorstellung 80 Tage
- Asymptomatisch, Röntgen Thorax opB
- 83% HIN negativ
- Wöchentlich Gewichts- und klinische Kontrollen
- Follow up 550 Tage: 34 Kinder (80%) asymptomatisch, 1 Kind MDR Therapie, 1 verstorben, 7 (16%) lost to FU

„Wait and watch“ - denkbare Strategie unter engmaschiger Kontrolle?

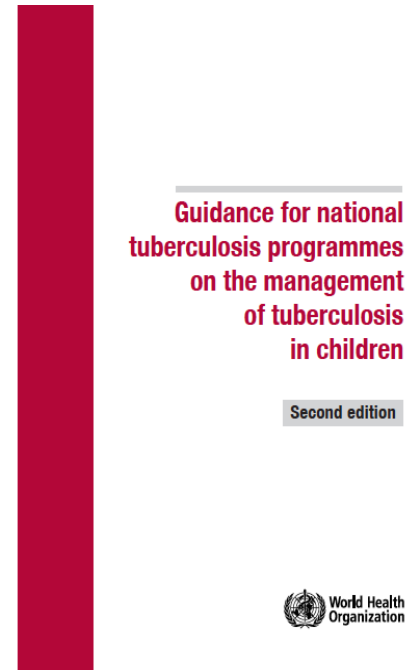
Welche Leitlinien stehen zur Verfügung?



Deutsches Zentralkomitee zur
Bekämpfung der Tuberkulose
DZK (2012, Update 2016)



ATS (American Thoracic Society)



World Health
Organization (WHO 2014)

Country profiles:
<http://www.who.int/tb/country/en/>

Leitlinien in Erstellung



Tuberkulose im Erwachsenenalter, Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe

Registernummer 048 - 016

Klassifikation **S2k**

Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter: Diagnostik, Prävention und Therapie

Anmeldedatum:

12.11.2014

Geplante Fertigstellung:

31.12.2016

<http://www.awmf.org/leitlinien>



- founded in April 2009
- to date: 140 members from 25 European countries, incl. Eastern Europe
- includes clinicians, epidemiologists and Laboratory scientists

Ptbnet is an international network of paediatricians promoting clinical orientated research in the field of childhood tuberculosis by sharing and developing ideas and research protocols.

The aims of the network are:

- to enhance the understanding of the pediatric aspects of active and latent tuberculosis
- to facilitate collaborative research studies for childhood TB in Europe
- to provide expert opinion through excellence in science and teaching
- to harmonise health care delivery/approaches within Europe
- to establish an evidence base for diagnosis and treatment of TB in children

Contact: www.ptbnet.org
bogyi.m@gmail.com

MOTTs

- NTM: non- tuberculous mycobacteria
- > 150 Spezies bekannt, in zehn Jahren Zahl verdoppelt
- Umweltkeime: Vorkommen u.a. in Erde und Wasser, Pflanzen, Tieren (Vögel)
- meist nur fakultativ pathogen
- Mensch zu Mensch Übertragung unklar, keine Meldepflicht
- Langsam wachsende NTM (Kulturzeit 6-20h)
- Schnell wachsende NTM (Kulturzeit 1-6h)



Langsam wachsende NTMs (SGM)

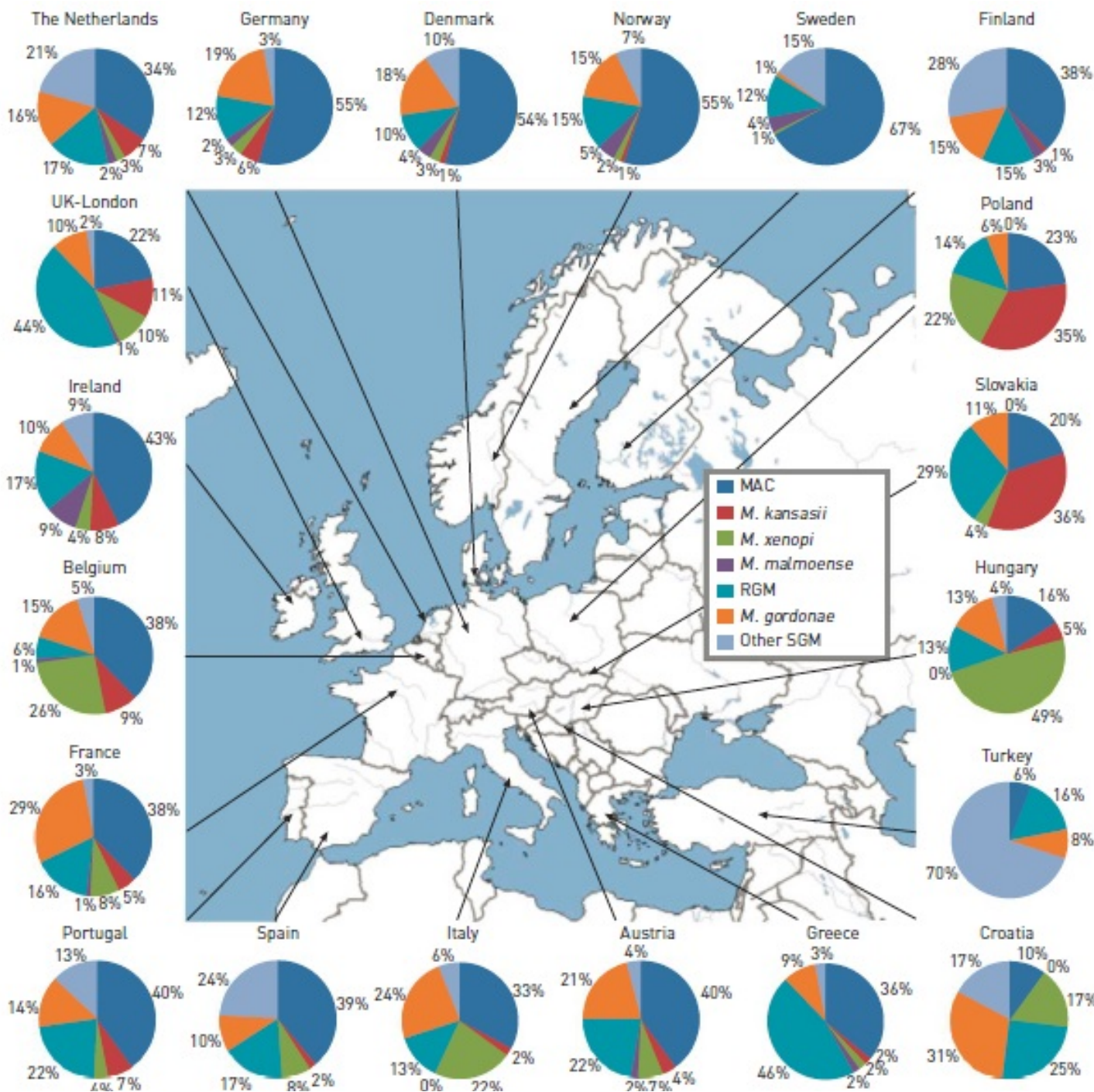
Erreger	Häufigste Klinik	Seltenere Symptome
M. avium/intracellulare complex (MAC)	Lymphadenitis Pulmonal Disseminiert (HIV)	Haut
M. Haemophilum	Lymphadenitis Disseminiert, pulmonal Haut, Gelenke, Knochen	Intraocular
M. kansasii	Pulmonal, disseminiert	Lymphadenitis, Haut
M. Leprae	Haut, Lymphadenitis	
M. Malmoensae	Pulmonal	Lymphadenitis, disseminiert Haut, Gelenke, Knochen
M. Marinum	Haut	Gelenke, Lymphadenitis, disseminiert
M. Scrofulaceum	Lymphadenitis	Pulmonal, Haut, dissem.
M. Ulcerans (Buruli ulcer)	Haut	Disseminiert
M. xenopi	pulmonal	Disseminiert, Haut, Gelenke

Schnell wachsende NTMs (RGM)

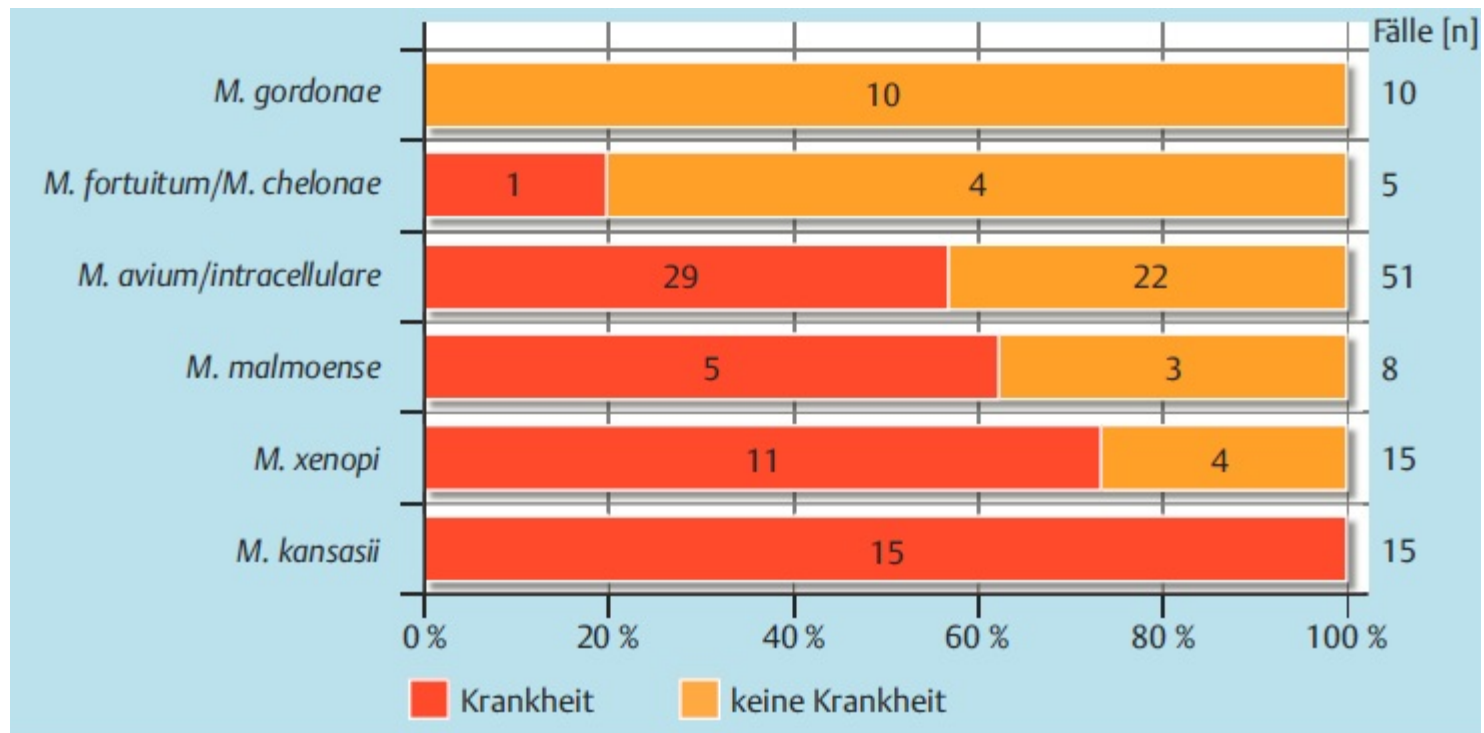
Erreger	Häufigste Klinik	Seltenere Symptome
<i>M. abscessus/boletti</i>	Pulmonal	Haut Katheter Disseminiert
<i>M. chelonae/chimaera</i>	Haut, Disseminiert, Gelenke, Knochen Katheter, Endokarditis	Pulmonal
<i>M. fortuitum</i>	Haut, Katheter	Pulmonal, Lymphadenitis, Auge, Knochen, Gelenke

- Vermehrte Nachweise von NTMs bei CF Patienten, Bronchiektasen und Immunsupprimierten
- Bias : Höhere awareness, bessere Diagnostik vs. häufigere Infektionen

Regionale Unterschiede



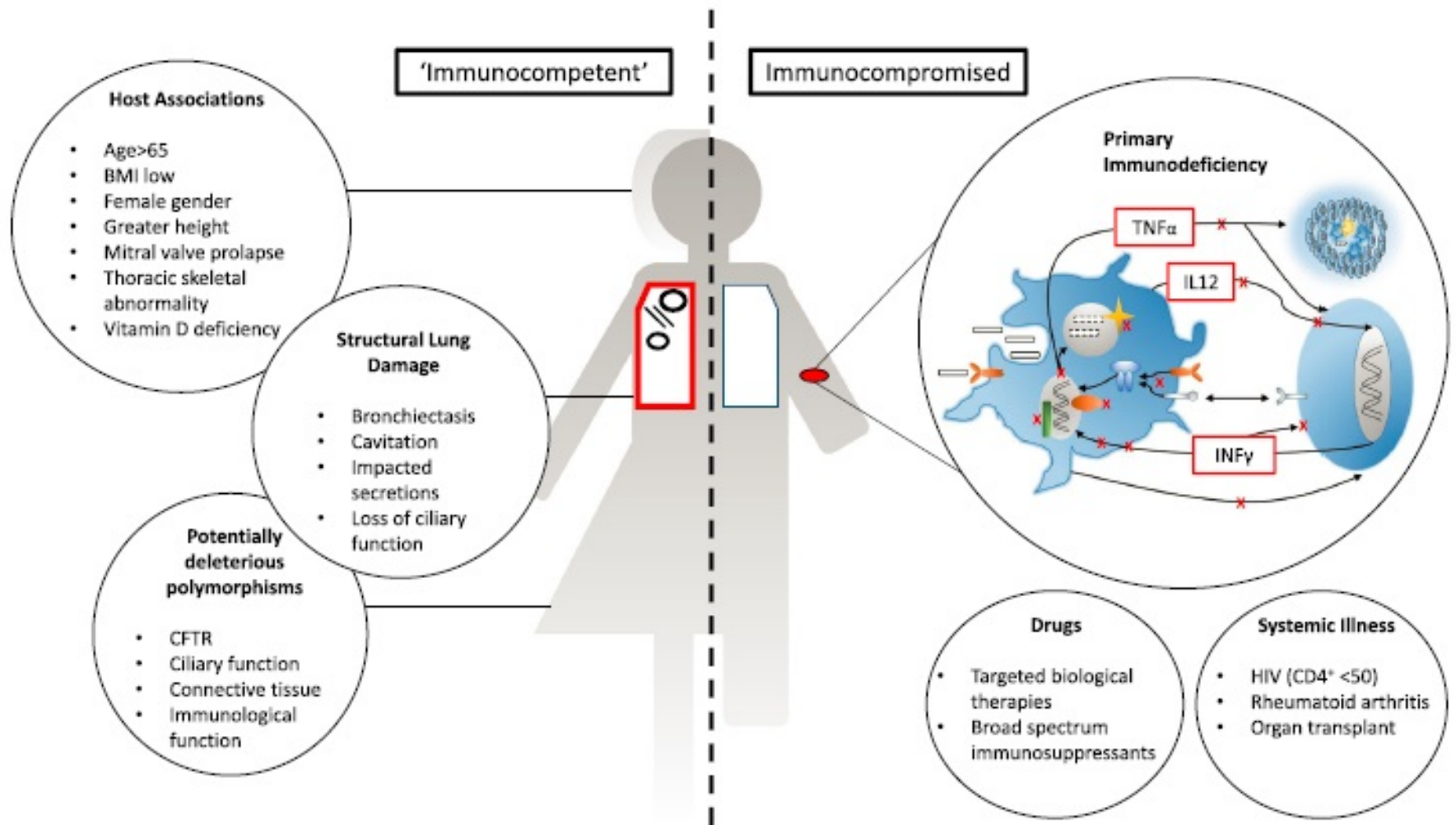
Erkrankung bei pulmonalen NTM Nachweis



Infektionswege

- Natürliches Reservoir: Wasser, Erde, Tierprodukte/ Lebensmittel (Milch, Fleisch)
- Keine (?) Übertragung Mensch-zu-Mensch
- Begünstigende Faktoren
- Schädigung der Schleimhautbarriere (Atemwegsinfektionen, Zahndurchbruch)
- Verletzungen (auch chirurgische Eingriffe, Bronchoskopie)
- Krankheitsspezifische Barrierestörung (CF, Morbus Crohn)

Risikofaktoren: why me, why now?



Erkrankung und häufig nachgewiesene NTM

Krankheitsbild	Haupterreger
Generalisierte Erkrankung (bei Immunsuppression oder genetischer Disposition)	<i>M. avium</i> -Komplex
Haut- und Weichteilinfektionen	<i>M. marinum</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i>
Katheter-assoziierte Infektionen	<i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>
Lymphadenitis	<i>M. avium</i> -Komplex, <i>M. malmoense</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. haemophilum</i>
Otitis media, Mastoiditis	<i>M. abscessus</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. xenopi</i>
Pulmonale Infektionen	<i>M. avium</i> -Komplex, <i>M. kansasii</i> , <i>M. xenopi</i>
Zystische Fibrose (pulmonale Infektionen)	<i>M. abscessus</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. chelonae</i>

Epidemiologie von NTM bei Kindern

- International: Inzidenz 0,8-4,5/100.000 Kinder
- Deutschland (2002-2005) Inzidenz \varnothing 1,3/100.000 Kinder

Inzidenz kumulativ 3,1/100.000 Kinder

- Tuberkulose Inzidenz kumulativ 5,5/100.000 Kinder
- NTM 36% der mykobakteriellen Erkrankungen bei immungesunden Kindern
- Nur 22% der Fälle wurden von Kinderkliniken gemeldet (46% vom Labor)

Epidemiologie Deutschland 2002-2005 (ESPED)

- 102 Fälle
- Jährliche Inzidenz
1,3/100000
- Medianes Alter 2,5 Jahre
- 97% zervikale
Lymphadenopathie
- Diagnose: PCR und typische
Histologie oder Kultur

TABLE 1. Clinical Characteristics of Cases With NTM Disease Reported by Pediatric Hospitals

Clinical Characteristic	No. (%) of cases
Lymphadenitis (n = 102)	99 (97.1)
Cervical	75 (73.5)
Cervical plus parotid	10 (9.8)
Cervical plus preauricular	2 (2.0)
Parotid	3 (2.9)
Other locations	9 (8.8)
Species (n = 102)	
<i>M. avium</i>	85 (83.3)
<i>M. intracellulare</i>	4 (6.9)
<i>M. kansasii</i>	5 (4.9)
>1 species	7 (6.9)
Unilateral (n = 95)	89 (93.7)
Symptoms	
Fever* (n = 96)	20 (20.8)
Pain (n = 89)	38 (42.7)
Fistula (n = 84)	14 (16.7)
BCG vaccination (n = 88)	2 (2.3)

*Temperature >38.5°C.

Pulmonale NTM Infektionen

- Selten bei immunkompetenten Kindern
- Häufig Kleinkinder, meist *M. avium* Komplex (MAC)
- CF Patienten (*M. abszessus*, MAC)
- assoziiert mit FEV1 Verlust (Esther 2010)
- steigende Anzahl der Nachweise:
Erwachsene 5-15%,
Kinder GB 3,3%,
Frankreich 6,6%
USA 10-20%



2 J. *M. avium*



15 J. CF, *M. abszessus*



US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in Thorax 2016 individuals with cystic fibrosis: executive summary



OPEN ACCESS

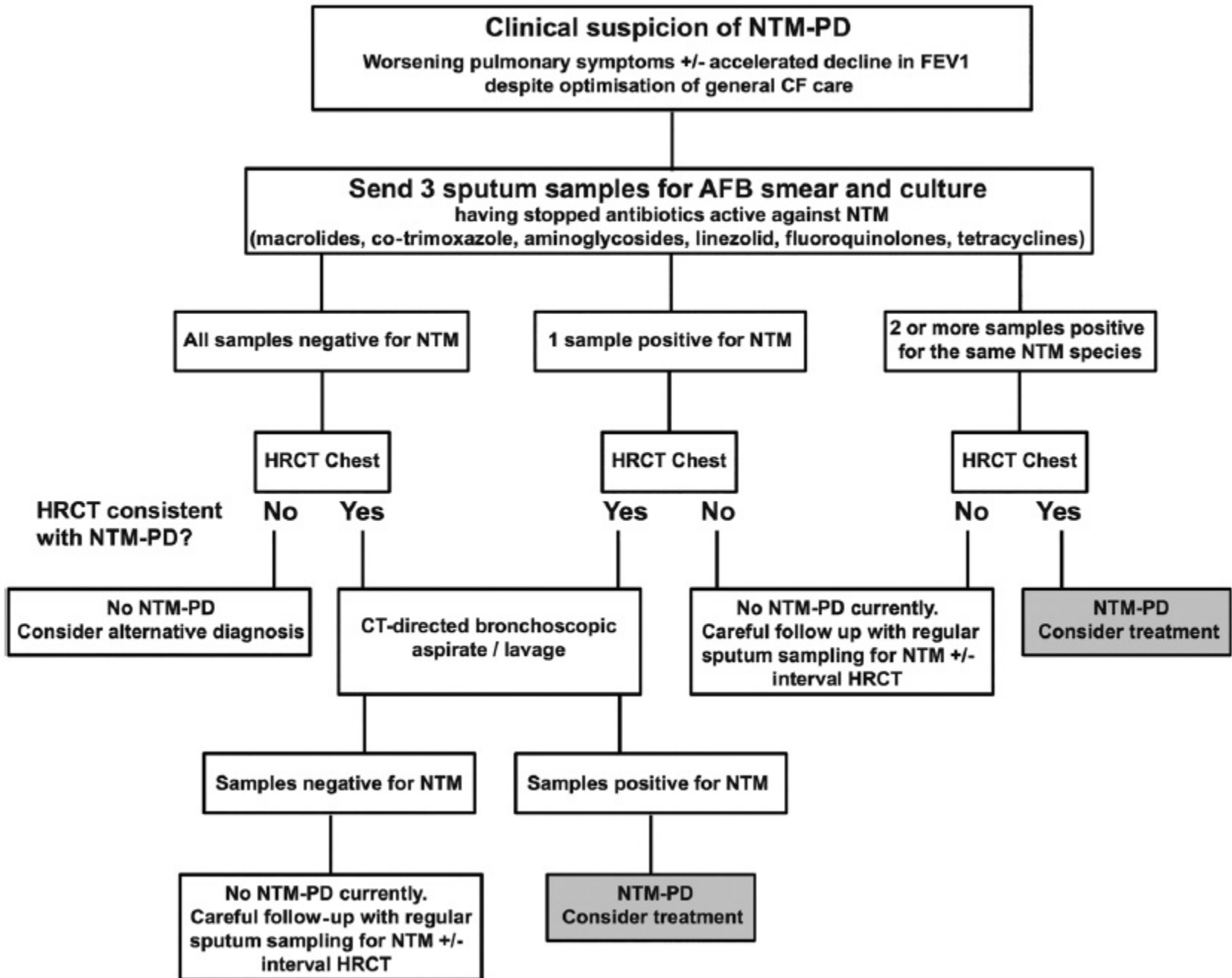
- Screening (1x Jahr ab 10. LJ), unklare Lungenfunktions-Verschlechterung, vor Azithromycintherapie
- Materialgewinnung: kein Abstrich, Sputum oder BAL, in Ausnahmefällen Biopsie

Clinical (both required)

1. Pulmonary symptoms with nodular or cavitary opacities on chest radiograph, or a high-resolution CT scan that shows multifocal bronchiectasis with multiple small nodules.
2. Appropriate exclusion of other diagnoses.

Microbiologic (one of the following required)

1. Positive culture results from at least two expectorated sputum samples. If the results from samples are non-diagnostic, consider repeat sputum acid-fast bacilli (AFB) smears and cultures.
2. Positive culture results from at least one bronchial wash or lavage.
3. Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histopathological features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histopathological features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM.
 - A. Expert consultation should be obtained when either infrequently encountered NTM or those usually representing environmental contamination are recovered.
 - B. Patients who are suspected of having NTM-PD but who do not meet the diagnostic criteria should be followed until the diagnosis is firmly established or excluded.
 - C. Making the diagnosis of NTM-PD does not, per se, necessitate the institution of therapy, which is a decision based on potential risks and benefits of therapy for individual patients.



Clinical suspicion of NTM-PD

Worsening pulmonary symptoms +/- accelerated decline in FEV1 despite optimisation of general CF care

Send 3 sputum samples for AFB smear and culture
having stopped antibiotics active against NTM
(macrolides, co-trimoxazole, aminoglycosides, linezolid, fluoroquinolones, tetracyclines)

All samples negative for NTM

1 sample positive for NTM

2 or more samples positive for the same NTM species

HRCT Chest

HRCT Chest

HRCT Chest

HRCT consistent with NTM-PD?

No Yes

Yes No

No Yes

No NTM-PD
Consider alternative diagnosis

CT-directed bronchoscopic aspirate / lavage

No NTM-PD currently.
Careful follow up with regular sputum sampling for NTM +/- interval HRCT

NTM-PD
Consider treatment

Samples negative for NTM

Samples positive for NTM

No NTM-PD currently.
Careful follow-up with regular sputum sampling for NTM +/- interval HRCT

NTM-PD
Consider treatment

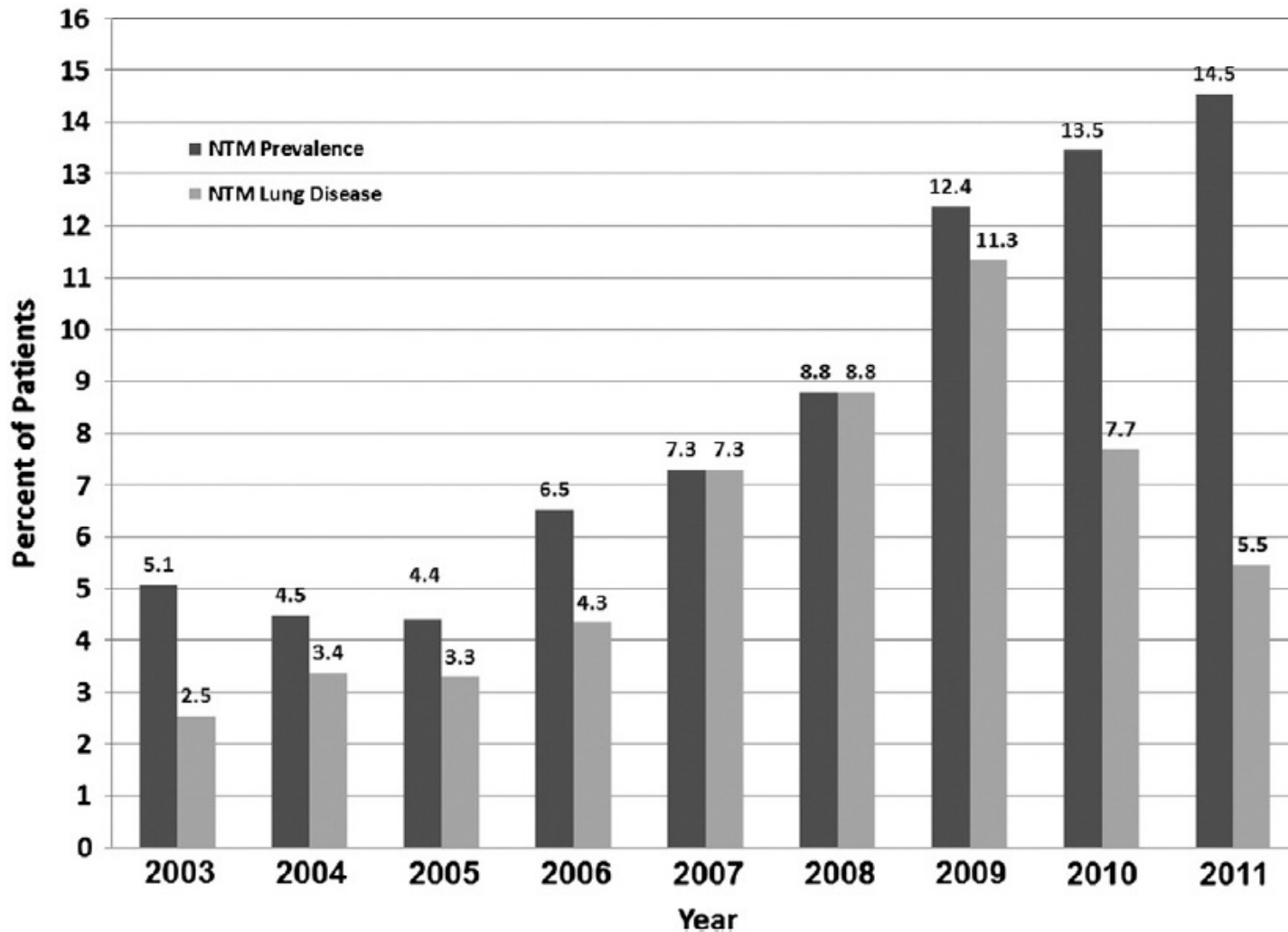
Clinical Significance of Respiratory Isolates for *Mycobacterium abscessus* complex From Pediatric Patients

Paul C. M. Do, MD,* Eliezer Nussbaum, MD, John Moua, MD,
Terry Chin, MD, PhD, and Inderpal Randhawa, MD

- N= 15 (2 CF, 1 PCD, 1 healthy, 11 tracheostomy)
- Tracheostomy patients 9/11 spontaneous clearance, 2/11 sporadic isolates, clinically well
- 1 PCD, 1 healthy clearance with therapy, 1 CF stable without therapy, other failed therapy
- Follow up min 12 months

M. Abszessus - a bystander in trachostomy patients?

Mehr NTM Isolate bei CF



Israelische Kohorte, n=90, Median Alter 17Jahre

M. Abscessus wichtigstes Pathogen

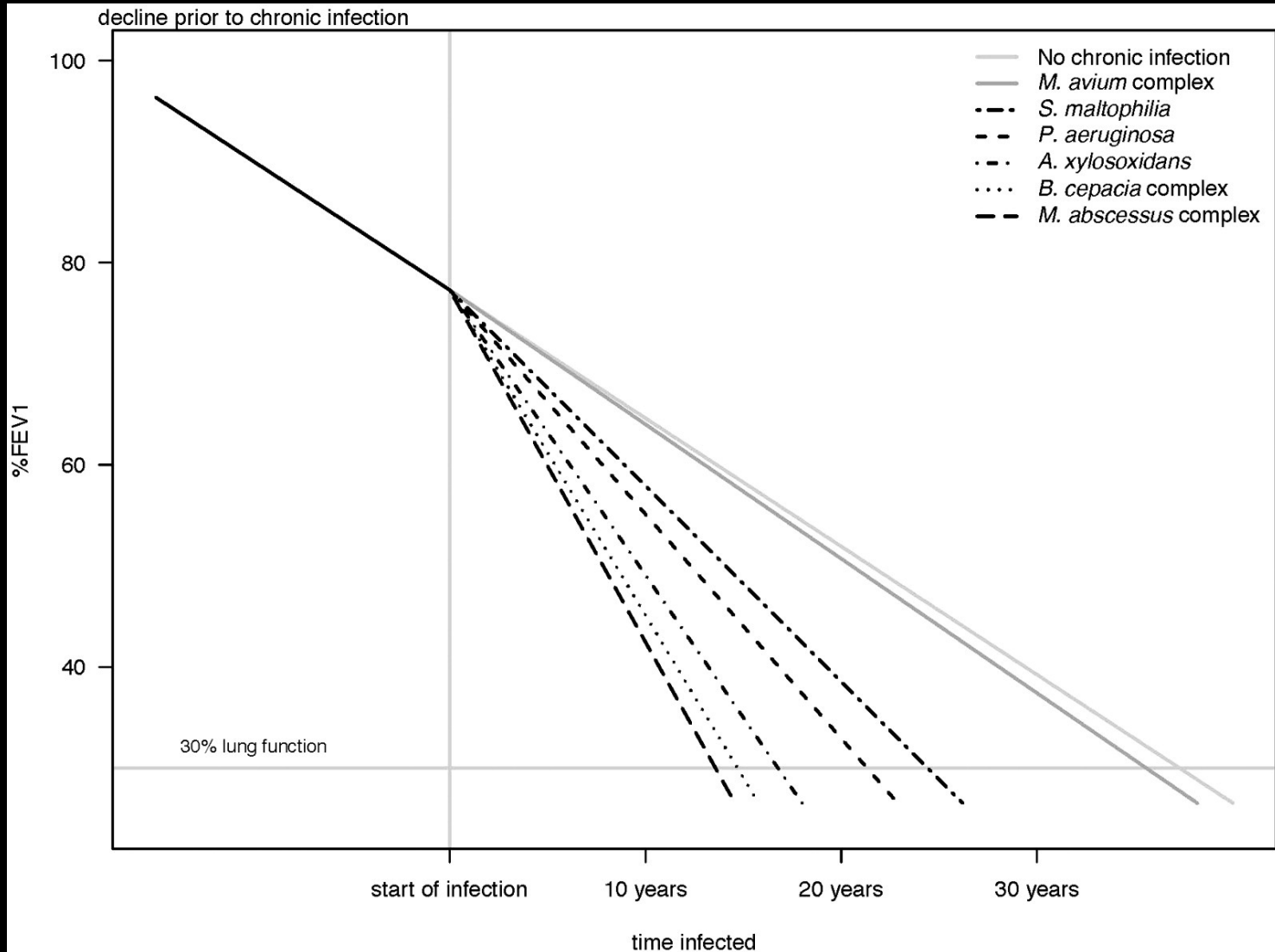
NTM infection versus lung disease, by NTM species, 2002–2011.

NTM species	Duration (months)	NTM infection	NTM lung disease
	Median (range)	n (%)	n (%)
<i>M. abscessus</i>	10.5 (1–118) *	5 (31%)	11 (69%) **
All other NTM (non- <i>abscessus</i>)	1 (1–70) *	30 (83%)	6 (17%) **
NTM species			
<i>M. intracellulare/</i> <i>avium</i>	1 (1–70)	10	3
<i>M. simiae</i>	5 (1–22)	4	2
<i>M. chelonae</i>	1 (1–1)	3	0
<i>M. fortuitum</i>	1 (1–17)	9	1
<i>M. kansasii</i>	1 (1–1)	1	0
<i>M. gordonae</i>	1 (1–1)	2	0
<i>M. mucogenicum</i>	1 (1–1)	1	0

* $p = 0.004$, comparing duration of *M. abscessus* infection to infection by all other NTM.

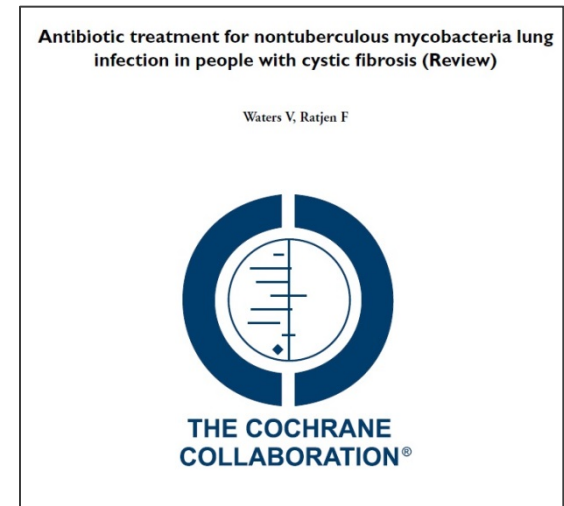
** $p = 0.0004$, infection versus lung disease for *M. abscessus* compared to all other NTM.

Lungenfunktionsverlust bei CF



Therapie der NTM Infektion bei CF

- Keine randomisierten Studien
- Immer Kombinationstherapie (3 Medikamente)
- **Für M. avium:**
 - Clarithromycin, Rifampicin, Ethambutol bis 12 Monate negative Kulturen
- **Für M. abszessus**
 - Initial (mind. 2 Monate): Clarithromycin Amikacin, Cefoxitin/Imipenem
 - dann Erhaltungstherapie: inhalatives Amikacin , Clarithromycin, Moxifloxacin/Linezolid, ggf. i.v. Cefoxitin/Imipenem



Aktuell: bei symptomatischer NTM Infektion: Therapie wie oben empfohlen, Steuerung nach Ansprechen/Verträglichkeit

Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection

Maurizio Renna,¹ Catherine Schaffner,² Karen Brown,^{2,3} Shaobin Shang,⁴
Marcela Henao Tamayo,⁴ Krisztina Hegyi,² Neil J. Grimsey,² David Cusens,^{2,3} Sarah Coulter,²
Jason Cooper,¹ Anne R. Bowden,² Sandra M. Newton,⁵ Beate Kampmann,⁵ Jennifer Helm,⁶
Andrew Jones,⁶ Charles S. Haworth,³ Randall J. Basaraba,⁴ Mary Ann DeGroot,⁴
Diane J. Ordway,⁴ David C. Rubinsztein,¹ and R. Andres Floto^{2,3}

J Clin Invest 2011

VS

Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Infections and Associated Chronic Macrolide Use among Persons with Cystic Fibrosis

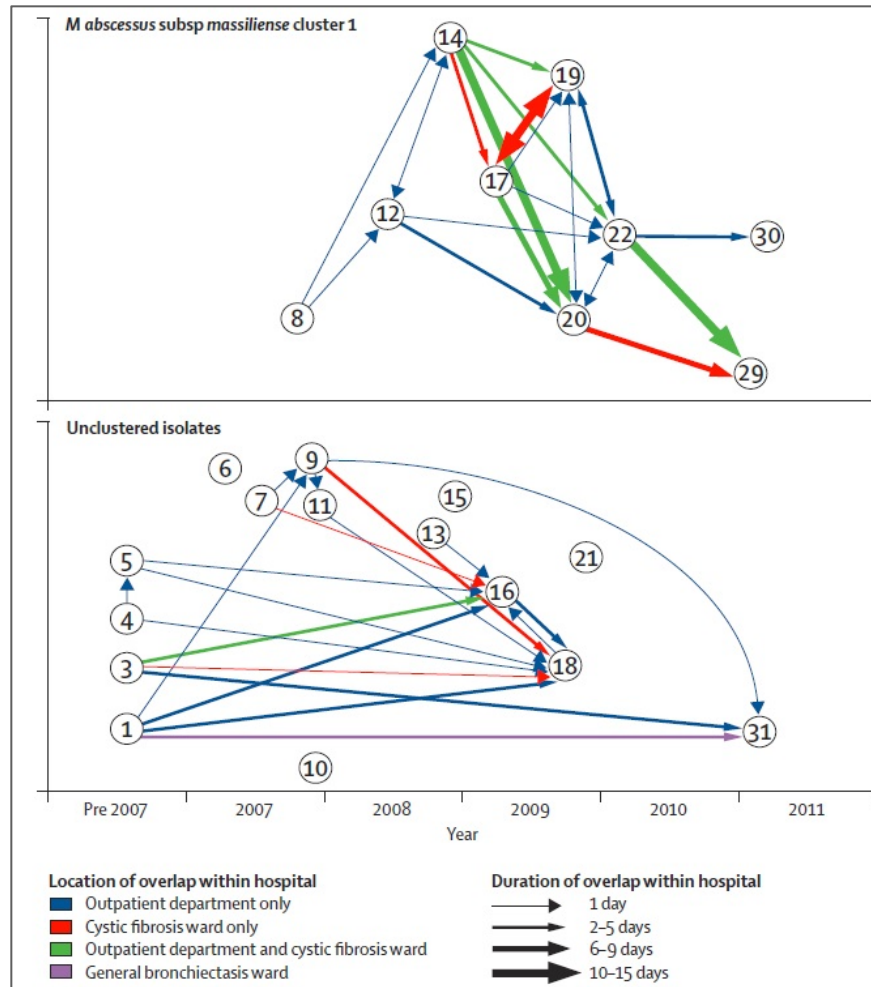
Alison M. Binder¹, Jennifer Adjemian¹, Kenneth N. Olivier², and D. Rebecca Prevots¹

AJRCCM 2013

Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study

Lancet 2013

Josephine M Bryant*, Dorothy M Grogono*, Daniel Greaves, Juliet Foweraker, Iain Roddick, Thomas Inns, Mark Reacher, Charles S Haworth, Martin D Curran, Simon R Harris, Sharon J Peacock, Julian Parkhill, R Andres Floto



- Mensch zu Mensch Übertragung möglich?!
- Isolationspflicht?!

Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analysis Do Not Provide Evidence for Cross-transmission of *Mycobacterium abscessus* in a Cohort of Pediatric Cystic Fibrosis Patients

Clin Inf Dis
04/2015

Kathryn A. Harris,^{1,2} Anthony Underwood,³ Dervla T. D. Kenna,⁴ Anthony Brooks,⁵ Ema Kavaliunaite,⁶ Georgia Kapatai,³ Rediat Tewolde,³ Paul Aurora,⁶ and Garth Dixon^{1,2}

- 32 *M. abszessus* Isolate von 20 Kindern und Jugendlichen
- Whole genome sequencing:

Nur zwei identische Isolate bei zwei Geschwistern, keine Übertragung in Hospital oder Ambulanz

Gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM) und der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM):

Empfehlungen an CF-Ambulanzen zur Risikominimierung einer möglichen Übertragung von nicht-tuberkulösen Mykobakterien (z. B. *Mycobacterium abscessus*)

1. Jährliche Untersuchung auf Mykobakterien ab dem 10. Lebensjahr

2. die räumliche und/oder zeitliche Trennung von Patienten mit CF mit nachgewiesener NTM-Besiedelung der Atemwege von anderen CF-Patienten.
3. das Tragen eines Mundschutzes für Patienten mit CF mit nachgewiesener NTM-Besiedelung während des Aufenthaltes in der Ambulanz und in den Klinikgebäuden.
4. die Umsetzung von Hände- und Flächendesinfektion entsprechend des jeweilig gültigen Hygieneplans.

M. abszessus- Kontraindikation für eine Lungentransplantation?

- 9-18% der CF Patienten haben NTM Nachweis prä-Tx, zumeist M. abszessus
- Post Tx erhöhtes Risiko für Wundheilungsstörungen
- erhöhtes Risiko für Abstoßung
- Therapiedauer unklar
- Therapienebenwirkungen addieren zu NW der immunsuppressiven Therapie (z.B. Nephrotoxizität)



Wundheilungsstörung post Tx

Table 2. Pre-transplant therapies for *Mycobacterium abscessus* complex and treatment response

Pt	Prior treatment	Treatment regimen	Therapy duration ^a	Cleared <i>M. abscessus</i> ^b	Maintenance regimen	AFB present at transplant ^c
1	Yes	INH, rifampin, clarithromycin	12	No	None	No
2	No	None	-	Yes	None	No
3	Yes	Cefoxitin, amikacin, clarithromycin	6	Yes	None	No
4	Yes	Cefoxitin, amikacin, clarithromycin	6	No	Cefoxitin and clarithromycin	Yes
5	Yes	Cefoxitin, amikacin, clarithromycin	18	Yes	Clarithromycin	No
6	Yes	Cefoxitin, amikacin, clarithromycin	1	No	Full therapy when transplanted	Yes
7	No	None	-	No	-	Yes
8	Yes	Imipenem, amikacin, clarithromycin	12	Yes	None	No
9	Yes	Imipenem, amikacin, clarithromycin	6	No	Kanamycin, azithromycin	Yes
10	Yes	Linezolid, amikacin, clarithromycin	12	No	Clarithromycin	Yes
11	Yes	Cefoxitin, clarithromycin, aerosolized amikacin	24	No	Clarithromycin, aerosolized amikacin	No
12	Yes	Cefoxitin, tigecycline, amikacin, linezolid	16	No	Full therapy when transplanted	No
13	Yes	Clarithromycin, linezolid, meropenem, tigecycline, aerosolized amikacin	17	No	Full therapy when transplanted	Yes

Pre- Tx

^aMonths.

^bDefined as >1 yr with three separate negative respiratory smears and cultures prior to transplant.

^cDefined as 3+ smear positive.

Table 3. Outcomes post-transplant

Pt	Treated	Mo of neg cx ^a	AFB samples ^b	CT-scan (Prior)	Explanted lung path	Recurrence Post-Tx	Abscessus complications post-Tx	Outcome	Survival ^c
1	Yes	5	1	L	No Gran or ADN	No	None	DIED (Chronic rejection, BOS)	23.1
2	No	18	7	N, L	No Gran or ADN	No	None	DIED (disseminated <i>Aspergillus</i>)	9
3	Yes	38	9 (1 BAL)	N, L	No Gran or ADN	No	None	DIED (Chronic rejection, BOS)	52.2
4	Yes	0	0	N, Con, Cav	No Gran or ADN	Yes (within 6 months)	Mediastinal abscess, mediastinitis, osteomyelitis, and bacteremia (cultures cleared in 16 months with persistent caseating granulomata in sternum)	DIED (Non- non-tuberculous mycobacteria sepsis)	93.7
5	Yes	48	27	N, Con, Cav	No Gran or ADN	No	None	ALIVE	> 106.9
6	Yes	0	0	N, Con, L	No Gran or ADN	No	None	ALIVE	> 127.5
7	No	0	0	No CT	No Gran or ADN	Yes (within 2 months)	Empyema, sternal osteomyelitis (cleared in 14 months)	DIED (Chronic rejection, BOS)	73.7
8	Yes	72	3	N, L, Cav	NG and Necrotizing ADN	No	None	DIED (MRSA pneumonia)	3.1
9	Yes	0	0	N, L, T&B	NG and Necrotizing ADN	No	None	ALIVE	> 134.6
10	Yes	0	0	N, L, Con, Cav	No Gran or ADN	No	None	ALIVE	> 17.4
11	Yes	10	1	N, L	NG in both lungs	Yes (within 2 months)	None (no subsequent + cultures)	DIED (humoral rejection)	19.5
12	Yes	1	1	N, Cav	NG in both lungs	Yes (within 1 months)	Empyema, sternal osteomyelitis, abdominal wall abscess (cleared in 7 months)	ALIVE	> 57.5
13	Yes	0	0	N, L, Con, Cav	NG in both lungs	No	None	DIED (<i>Pseudomonas</i> pneumonia/sepsis)	1.7

N, nodules; L, lymphadenopathy; Con, consolidation; Cav, cavitation; T&B, tree and bud; NG, necrotizing granulomas; Gran, granulomas; ADN, adenopathy.

^aMonths prior to transplant with negative *Mycobacterium abscessus* complex cultures.

^bNumber of AFB negative respiratory samples after clearance of *M. abscessus* complex prior to transplantation.

^cMonths alive post-transplant.

Post- Tx

Copenhagen CF Kohorte

Table 1. Characteristics of Nine Patients at the Copenhagen CF Centre With Nontuberculous Mycobacteria Undergoing Lung Transplantation

Patient No.	Sex and Age (y)*	Age at LTx (y)	Mycobacteria	Other Infections	ABPA	Culture Positive at Time of LTx	Outcomes
1	M 39	39	<i>M abscessus</i>	<i>S maltophilia</i>	No	Yes	Sputum positive just prior to LTx. Received inadequate treatment initially. Still BAL-positive. Well 1 y post-LTx.
2	F 25	29	MAC	<i>P aeruginosa</i>	Yes	No	Well 13 y after LTx.
3	M 18	35	<i>M abscessus</i>	<i>P aeruginosa</i>	No	No	Poor lung function due to chronic rejection 8 mo after LTx.
4	F 7	19	MAC	<i>A xylosoxidans</i>	Yes	No	Deteriorating lung function 5 y after LTx.
5	M 13	22	<i>M abscessus</i>	<i>A xylosoxidans</i>	No	Yes	Well 2 y after LTx, but ongoing <i>M abscessus</i> in substernal abscess.
6	F 13	22	<i>M abscessus</i>	<i>P aeruginosa</i> <i>P apista</i>	Yes	Yes	Received continuous NTM treatment. Died 19 days post-LTx from ARDS/graft dysfunction.
7	M 20	30	<i>M abscessus</i>	<i>P aeruginosa</i>	No	Yes	Initial deep tissue <i>M abscessus</i> infection. Well and culture negative 4 y post-LTx.
8	F 10	26	<i>M abscessus</i>	<i>S maltophilia</i>	No	No	Died 3 y after LTx from chronic rejection.
9	M 20	29	<i>M abscessus</i>	<i>S maltophilia</i>	Yes	Yes	Died 2 mo after LTx from invasive <i>Aspergillus</i> infection. No NTM at autopsy.

NTM, nontuberculous mycobacteria; LTx, lung transplantation; MAC, *Mycobacterium avium* complex; ABPA, allergic bronchopulmonary aspergillosis; CF, cystic fibrosis; BAL, bronchoalveolar lavage; ARDS, acute respiratory distress syndrome.

*At time of NTM detection.

Fazit: Lungentransplantation ist eine Option auch wenn Komplikationen zu erwarten sind

Leitlinien und Artikel

AUDIT, RESEARCH AND GUIDELINE UPDATE

US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacterial infections in individuals with cystic fibrosis: executive summary

R. Andres Floto,^{1,2} Kenneth N. Olivier,³ Lisa Saiman,⁴ Charles S. Hershenson,⁵ Jean-Louis Herrmann,^{6,7} Jerry A. Nick,⁸ Peadar G. Noone,⁹ Dipti K. Paul,¹⁰ Paul Corris,¹¹ Ronald L. Gibson,¹² Sarah E. Hempstead,¹³ Karina M. Kathryn A. Sabadosa,¹³ Isabelle Sermet-Gaudelus,¹⁵ Alan R. Scahill,¹⁶ Jakko van Ingen,¹⁷ Richard J. Wallace,¹⁸ Kevin L. Winthrop,¹⁹ Charles S. Haworth²

Lake et al. *BMC Medicine* (2016) 14:54
DOI 10.1186/s12916-016-0606-6



World TB Day

OPINION

“Why me, why now?” Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Recommendations for Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterioses of the German Committee against Tuberculosis and the German Respiratory Society

Autoren

N. Schönfeld^{1*}, W. Haas^{2**}, E. Richter^{3**}, T. T. Bauer^{1,4}, L. Bös⁴, S. Castell^{4,5}, B. Hauer², K. W. Matthiessen⁷, H. Mauch⁸, A. Reuß², S. Rüsck-Gerdes³, P. Zabel^{9,10}, K. Dalhoff^{10**}, T. Schönfeld¹¹, R. Loddenkemper^{4*}

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344790>

Zusammenfassung

Die nichttuberkulösen Mykobakteriosen umfas-

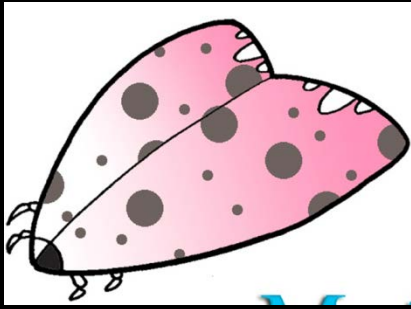
Abstract

Nontuberculous mycobacterial infections are a group of diseases caused by Mycobacterium species that belong to the Mycobacterium tuberculosis complex and are non-tuberculous. Nontuberculous mycobacteria are ch-

BMC Medicine

Open Access





MOTTs/NTMs



- Ubiquitär in der Umwelt, fakultativ pathogen
- Meist Risikofaktoren beim Wirt (Immundefizienz, strukturelle Besonderheiten,..)
- Grunderkrankung klären
- Therapie nach klinischer Symptomatik steuern, bei asymptomatischer Besiedlung nicht unbedingt Therapie
- Mensch zu Mensch Übertragung nicht ausgeschlossen