

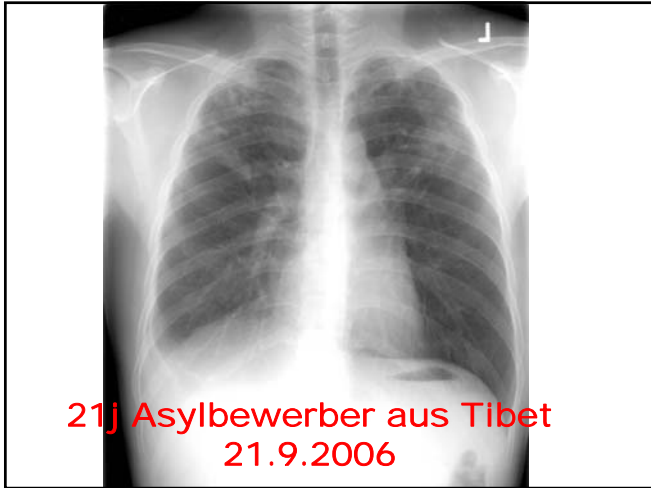


**TB-Diagnostik bei Asylbewerbern
-nach dem 1.1.2006**

- Einreise 6.8.2006 Kreuzlingen
- Befragung, keine Arztzuweisung, kein Thoraxröntgen
- Durchgangsheim mit Mehrbettzimmer
- Weiter Husten, Auswurf, Inappetenz, Gewichtsverlust, dazu Fieber, Thoraxschmerz und Nachtschweiss
- Angst vor Ausweisung
- Erste Arztkonsultation 21.9.2006!

Grenzsanitarische Untersuchung vom 6.8.2006
Interview:

Frage	Antwort
Rauchen Sie?	Ja
Haben Sie Husten?	Nein
Haben Sie Auswurf?	Nein
Haben Sie in den letzten 3 Monaten Gewicht verloren?	Nein
Schwitzen Sie in der Nacht?	Nein
Wurden Sie schon einmal wegen Tuberkulose behandelt?	Nein
Hat jemand aus Ihrer Familie jemals Tuberkulose gehabt?	Nein
Fühlen Sie sich im Moment krank?	Ja
Allgemeiner Eindruck des Gesundheitszustands	gut



Telefon Nationales Zentrum für Mykobakterien, IMM Zürich

- 12.10.06 **rpoB-Gen** mutiert!
- =>MDR =>Therapiewechsel!

Definitive Resistenzprüfung (NZM Zürich)

Isoniazid	resistent	(bei 0,1 und 1,0) 10mg/l sensibel, (keine KatG Mutation)
Rifampicin	resistent	rpoB-Gen-Mutation!
Ethambutol	resistent	
Pyrazinamid	sensibel	
Streptomycin	resistent	
Amikazin	sensibel	
Capreomycin	sensibel	
Cycloserin	resistent	
Ethionamid	resistent	
Linezolid	resistent	(bei 0,4) 4 mg/l sensibel
PAS	resistent	
Rifabutin	resistent	
Ofloxazin	resistent	
Moxifloxazin	resistent	(bei 0,5) 2.5 mg/l sensibel

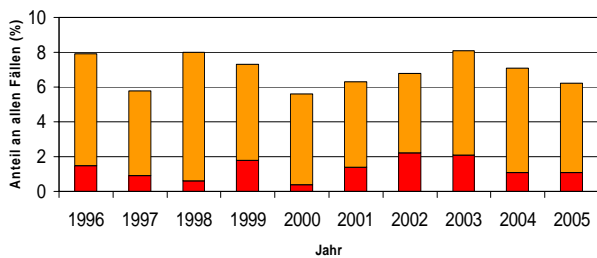
Therapiewechsel auf

Isoniazid	resistent	10mg/l sensibel, Cmax 9
Rifampicin	resistent	
Ethambutol	resistent	
Pyrazinamid	sensibel	
Streptomycin	resistent	
Amikazin	sensibel	iv mit Portacath
Capreomycin	sensibel	
Cycloserin	resistent	
Ethionamid	resistent	
Linezolid	resistent	
PAS	resistent	
Rifabutin	resistent	
Moxifloxacin	resistent	2.5 mg/l sensibel, Cmax 3,1

Bisherige Kosten

- Hospitalisation bis 11.12.06 (11 Wochen)
- Anschliessend DOT(täglich!) durch Spitex
- Umgebungsuntersuchung
- Präventive Chemotherapie von bisher 5 Kontaktpersonen (3 ausTibet, 2 aus Sri Lanka) im Durchgangszentrum
- Eventuell Oberlappenresektion links nach seitengetrennter Bronchialsekretentnahme
- Ev Linezolid (Zyvoxid) oral (Fr. 95.- bis 190.- /Tag)
-

Resistenzen gegen Antituberkulotika in der Schweiz 1996-2005



■ Andere Resistenz als MDR auf mindestens eine der Substanzen Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid oder Ethambutol
 ■ Multiresistenz (MDR), d.h. Resistenz auf mindestens Rifampicin und Isoniazid

TB in der Schweiz 1996-2005
Multiresistenz (Isoniazid und Rifampicin)

	In der Schweiz geboren	Im Ausland geboren
Total (n)	7	62
Nie behandelt	2	22
Vorbehandelt	1	25
Unbekannt ob Vorbehandlung	0	15
<65 J.	3	60
>64 J.	0	2
Männlich	2	32
Weiblich	1	30

(Geburtsland unbekannt: 3)

extrem resistente Tuberkulose-
extensively drug-resistant TB
(XDR)

Definitionen

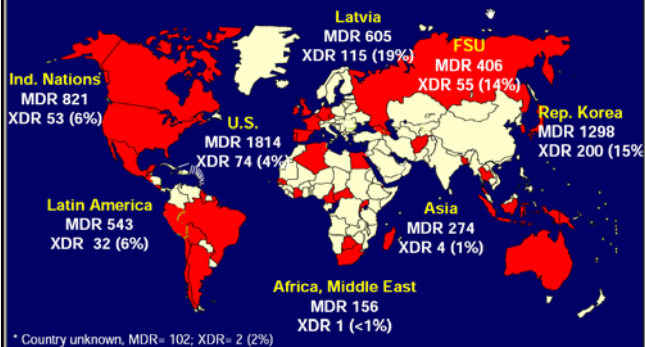
- Resistenz auf INH, RMP und mindestens 3 der 6 Reserve-TB-Medikamente (Aminoglykoside, Polypeptide, Chinolone, Thioamide, Cycloserin und PAS)

MMWR 2006;55: 301

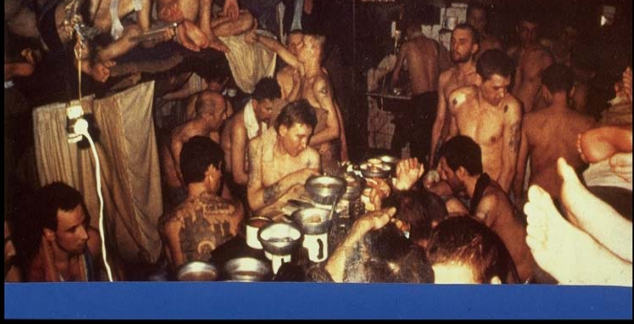
- Resistenz auf INH, RMP und eines der Chinolone und iv Medikamente (Amikacin, Kanamycin oder Capreomycin)

WHO Task Force Revision 2006

Number of MDR TB and XDR TB Cases by Region, 2000-2004 (N=347)



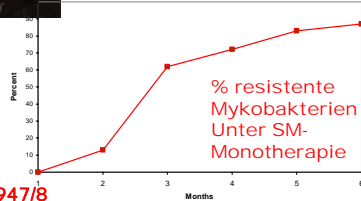
Russische Gefängnisse „zuchten“ extrem (und multi-) resistente Mykobakterien durch inadäquate Medikamentenkombinationen!



Auch die Chinesen...
(28-jährige Hotelpraktikantin aus Chongqing)



Bis 1946 ----->Streptomycin!



BMRC Streptomycin Trial 1947/8
(Brit Med J 30.Okt. 1948)

**Vierer-Kombinations-Therapie
mit Dreier-
Kombinationstabletten (Rifater)**



**Vierer-Kombinationstablette
(INH,RMP,PZA und EMB,
Rimstar)**



**Therapieprinzipien
bei MDR (XDR)-TB**

- Immer mindestens zwei neue (Reserve-) Medikamente verwenden, welche vorher beim Patienten noch nicht verwendet worden sind
- Auswahl gemäss „in vitro“ Resistenzprüfung (sofern bereits oder überhaupt vorhanden!)
- Eines der Medikamente iv/im verabreichen! (Compliance!)
- Immer DOT (direkt überwachte Medikamenteneinnahme)

Letzte Hoffnung: Zyvoxid! (Linezolid, ein Oxazolidinon)


- In vitro gut gegen TB, oral, 1x/Tag
- Teuer (95 Fr. pro Tabl à 600 mg)
- Ev. genügt 1 Tabl pro Tag (J Antimicrobial Chemotherapy 2006:58:701)
- NW: haematologisch, neurologisch
- Resistenzentwicklung wegen anderweitiger Verwendung (MRSA..)

Name / Wirkstoff	Bezug durch	Bewilligung	Bemerkungen
Amikin 100/ 500mg Amp	Bristol Myers, Baar		Verabreichung im oder iv
Capastat (Capreomycin) Amp 1 gr	Eli Lilly, USA		im oder iv
Cycloserin 250mg Kps	Krebs Pharmaceutica D-Offenbach		Lieferfrist ca 1 Woche Nicht an Lager
Dapson Tbl	Kantonsapotheke		Nicht an Lager
Ethionamid			Nicht an Lager
Isoniazid Amp 250 mg	Kantonsapotheke		
Rimifon Tbl-isozid 100 mg	Arzneimittel GmbH, Schiffweiler D oder Kantonsapotheke Zurich	x	
Myambutol Amp / Tbl	Pharmavertrieb Heinze, D-Lorrach		Nicht an Lager
Mycobutin 150mg Tbl	Globopharma, Egg Streuli, Uznach		
PAS- infusionen 4.8%, 500ml	Lab. Bichsel, Interlaken	x	Wird nur auf Bestellung hergestellt, Lieferfrist ca. 10 Tage
Peteha (Prothionamid)	Pharmavertrieb Heinze, Lorrach	x	Lieferfrist ca 1 Woche
Pyrazinamid Tbl	Kantonsapotheke		
Rimactan 150, 450, 600mg Kps, 300mg Amp	Globopharma		
Strepto-Hefa 1.25g entsprechen 1gr Streptomycin	Kantonsapotheke	x	im mit 2ml Lido 1% Lieferfrist ca 1 Woc
Trecator 250 mg GR (Ethionamid)	Pharmavertrieb Heinze, D-Lorrach		
Zyvoxid 600 mg Tabl (Linezolid)	Pfizer		

Was ist denn so speziell bei den Mykobakterien?

- Langsames Wachstum
- „Dormancy“ (metabolisch inaktive Form, kann über Jahre und Jahrzehnte im menschlichen Körper überleben) = latente Tuberkulose, „Zeitbombe“
- Genetische Homogenität
- Spezifische Immunität
- Intrazelluläres Ueberleben dank komplexer Zellwandstruktur und „Aushebeln“ unserer Immunabwehr
- Medikamentenresistenz- Entwicklung

Wie werden die Mykobakterien resistent?

	Zielstruktur	Gen	Genprodukt
INH	Zellwand	katG inhA aphC	catalase-peroxidase enoyl reductase alkyl-hydroxyperoxidase reductase
EMB	Zellwand	embB	arabinosyl transferase
SM	Proteinsynthese	rpsL rrs	ribosomal protein S12 16S rRNA
RMP	DNA- Transkription	rpoB 	β-subunit of RNA polymerase
CIP	DNA -Replikation	gyrA	DNA gyrase subunit
PZA	unbekannt	pncA	pyrazinamidase

Wie soll man sich schützen??



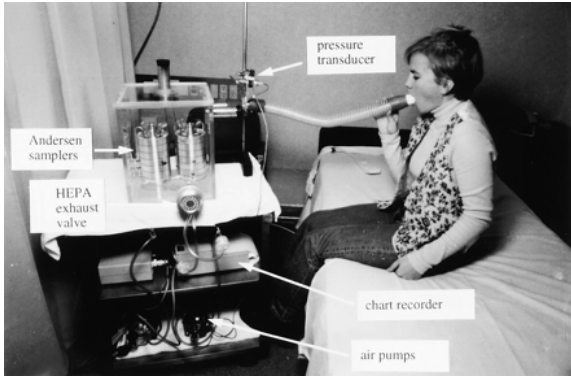
oder



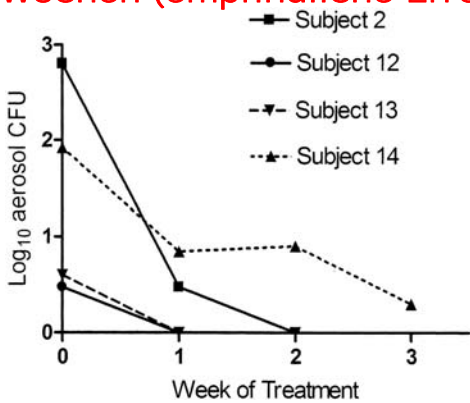
Relative Infektiosität

- Tuberkulose behandelt 1
- Tuberkulose unbehandelt x 10
- Larynx-tuberkulose x 60
- Bronchoskopie bei aktiver Tuberkulose x 250

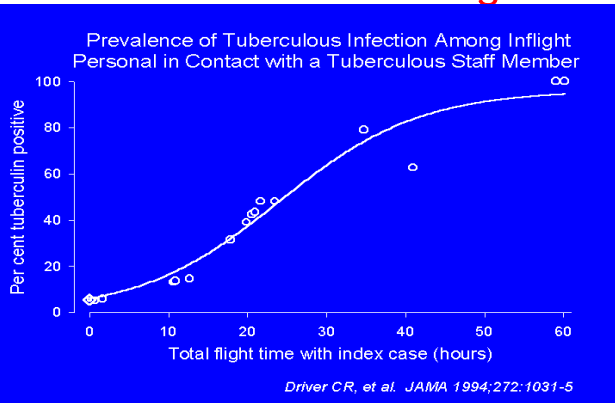
Hustenaerosol auf TBKultur!
 (Fennelly et al AJRCCM 2004;169:604-)



Behandlung „sterilisiert“ in 2-3 Wochen (empfindliche Erreger!)



(8-) 24 Stunden enger Kontakt für eine Ansteckung!



Wie verhindern wir XDR in der Schweiz?

- **DOT** für alle mit 4er Kombination (mit RMP) Behandelten zu Beginn (erste 2 Monate)!
- **Frühentdeckung** mit rpoB Gen in Risikosituationen (Ausländer und Vorbehandelte)
- **Resistenzprüfung** für alle TB Patienten
- **Gezielter Einsatz der Reservemedikamente** (nach Konsultation mit erfahrenem Pneumologen oder Infektiologen)
- **Forschung** und Entwicklung neuer Medikamente und Diagnoseverfahren!

SwissTB award

Fr. 10'000

Personal Prize

*for the best research work
in the field of Tuberculosis*

General conditions:

- accepted manuscript or work published after the 24 March 2006
- most of the research work done in Switzerland
- the prize goes to the first author
- more information at: www.swisstb.org
- send your proposal to: award2007@swisstb.org (email submission):
- **deadline 31 Dec 2006**

2006 sponsored by Lungenliga Zürich

SwissTB award

Fr. 10'000

Frau Corinne Loeuillet PhD
Institut de Microbiologie, CHUV
Lausanne (Pascal R Meylan):
„Mycobacterium Tuberculosis
subverts innate immunity to evade
specific effectors“
J Immunol 2006;117: 6245-55

Tuberkulosekranke weltweit

(Fälle pro 100'000 Einwohner 2003, Mark Newmann Uni Michigan
www.worldmapper.org)

