Geh an die frische Höhenluft

Patrick Schmid

© 1972

- Klimakurorte nach
- 4 Reizstufen (0 – 3)

- Abwehrförderung durch „Umstimmung“

- Chronische Infekte
  → Kur Reizstufe 2/3
  (+ Antibiotika)
  - Erfolge bei Tb, chron. Wundinfekten, Osteomyelitis..

Geschichte der Höhen-Kur

1764	**Jean-Jacques Rousseau** Alpenluft für Kuren nutzen
19. Jhdt.	Industrielle Revolution **Tuberkulose wird zur Seuche**
1826 - 1889	**Hermann Brehmer - Görbersdorf** *Die Gesetze und die Heilbarkeit der chronischen Tuberkulose der Lunge (1856)*
1827 - 1901	**Alexander Spengler** - Davos Höhenklima schützt vor Tb, wirkt heilend
ab 1865	Liegekur in Alpen zunehmend verbreitet
1895	**Niels R. Finsen** – Nobelpreis 1903 Heilung von Haut-Tb durch Licht

Heliotherapie

Auguste Rollier
(1874–1954)

36 Sanatorien in Leysin

«La Cure de Soleil»

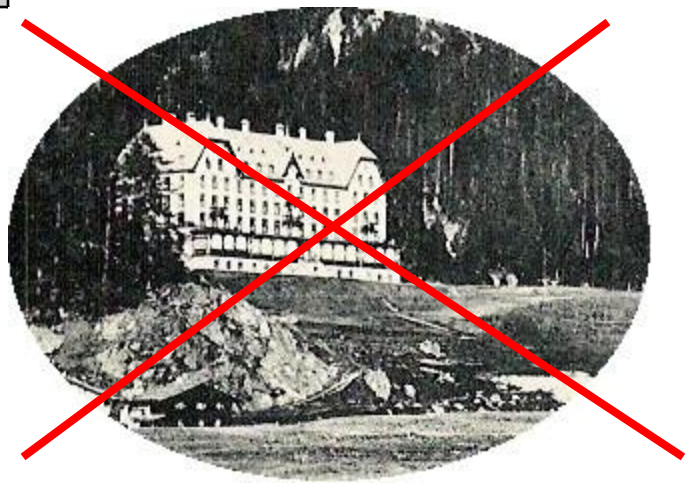
Medizinhistorisches Museum Universität Zürich
www.medizin-museum.uzh.ch/Alpen

Tb Medikamente

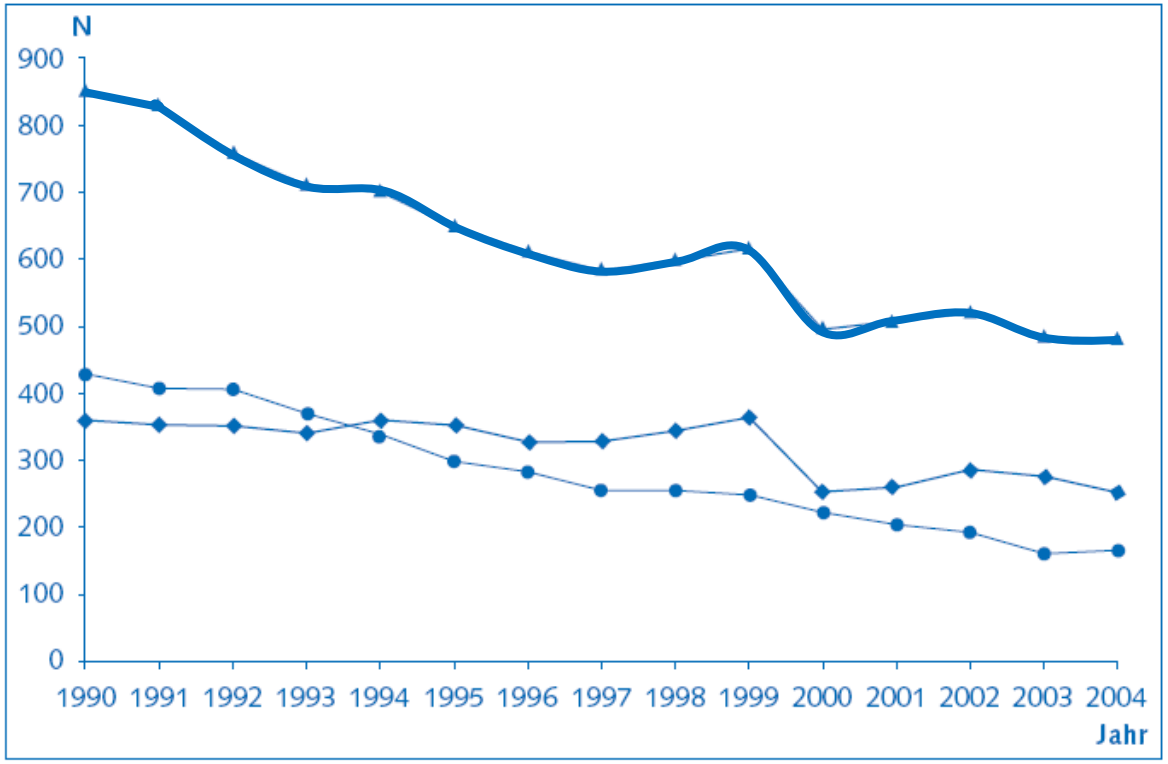
1882	Koch‘scher Bacillus	
1944	Streptomycin	STM
1952	Isoniazid	INH
1952	Pyrazinamid	PZA
1961	Ethambutol	EMB
1967	Rifampicin	RMB

First-Line Medikamente

Höhenkur verliert an Bedeutung…



Tb in der Schweiz – noch ein Thema?



BAG OFSP UFSP SFOPH

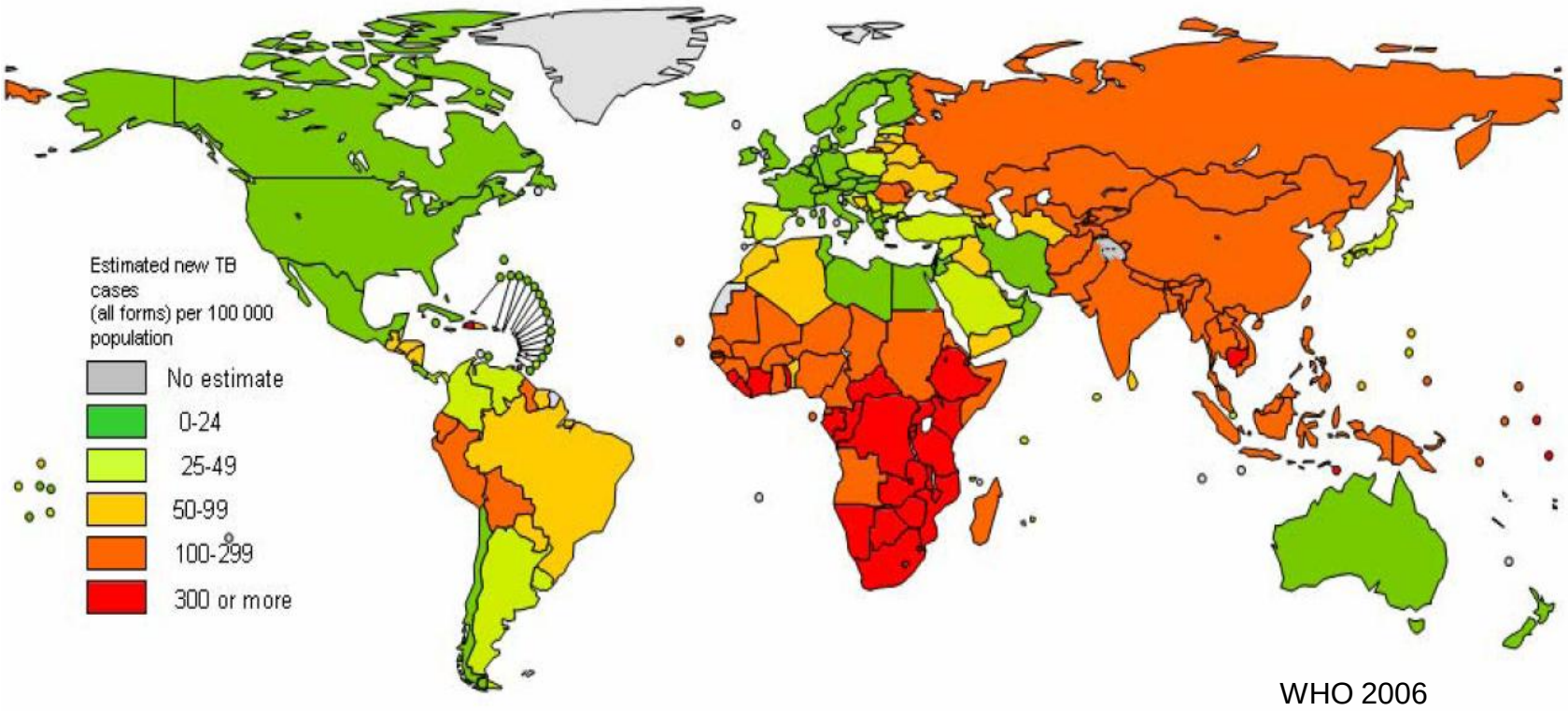
~ 500 Erkrankungen / J

Legende

- N Zahl der in Kultur bestätigten Fälle
- Alle (inkl. Fälle unbekannter Nationalität)
- Schweizer
- Ausländer

- Schweizer: 3.6 /100‘000 EW/J.
- Ausländer: 14.4 /100‘000 EW/J.

Tb weltweit – geschätzte Inzidenz



WHO 2006

8,5 Mio. Neuerkrankungen /J
1,8 Mio. Todesfälle /J

Tuberkulose - Infektionsablauf

Primoinfektion
- häufig asymptomatisch
- Primär-Tb: Lungeninfiltrat + Hilus-Lk

10%

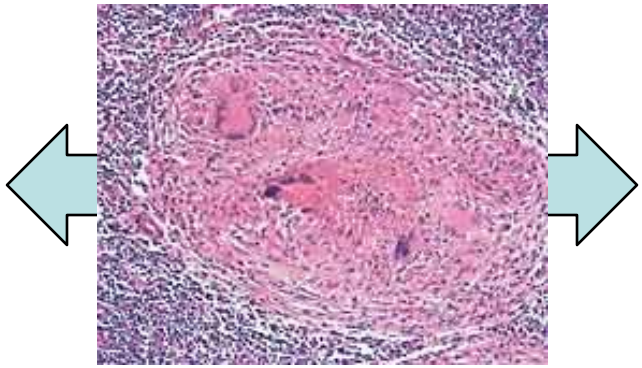
Latenz (LTBI)

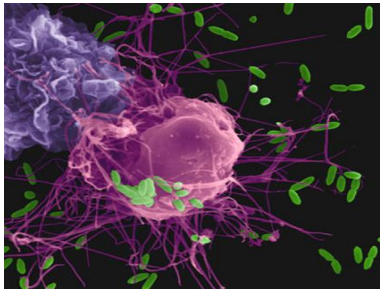
90%

Tuberkulose = Reaktivierung
- 5% in 1-2 J nach Primoinfektion
- 5% nach Jahren bis Jahrzehnten
- Lunge, Lymphknoten, Knochen, urogenital …

Keine Tb-Krankheit

Wie kommt es zur Latenz?





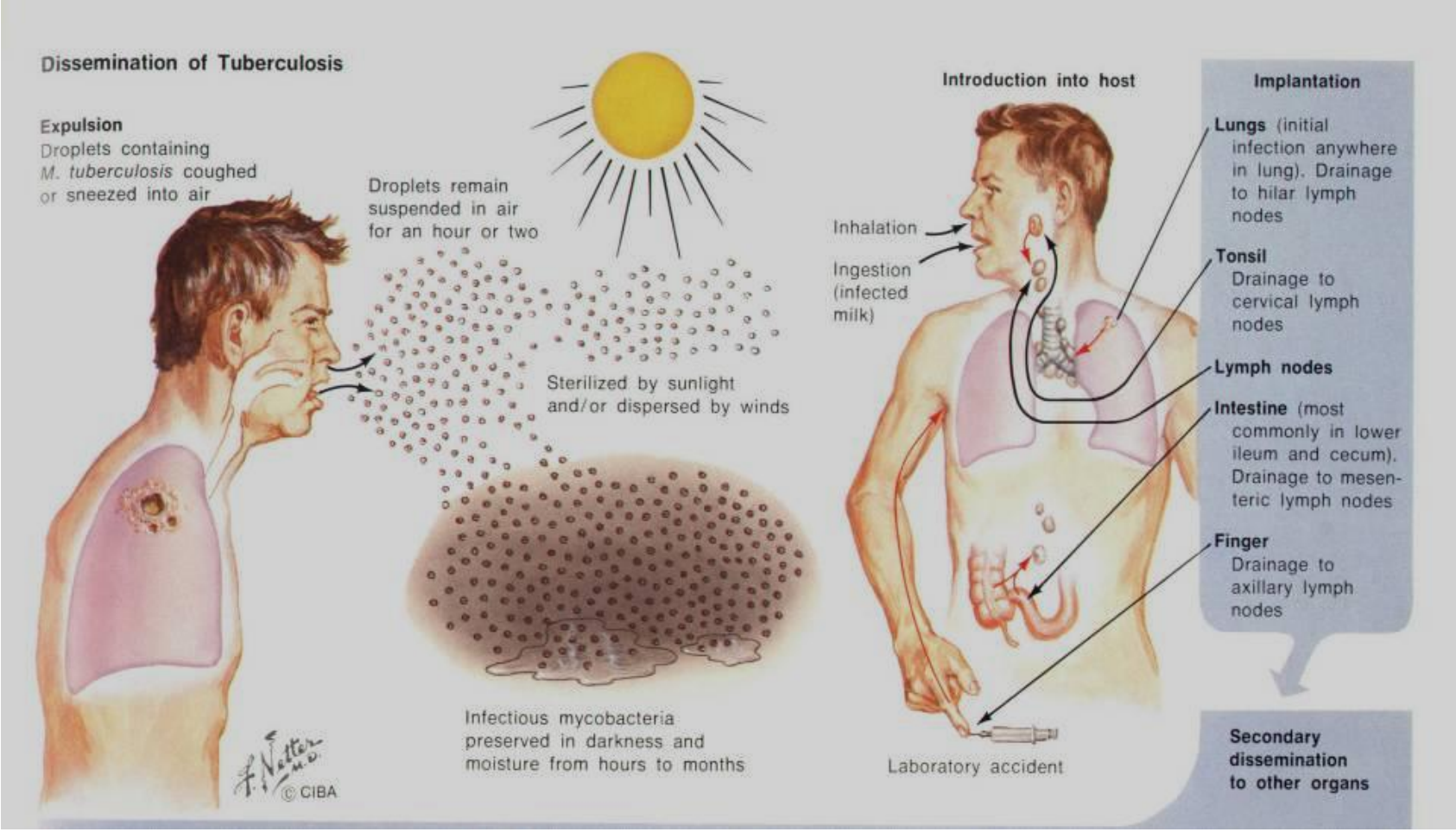
M. tuberculosis

- Intazelluläres Überleben in Makrophagen
  - Verhinderung Fusion von Phagosom und Lysosom
  - …
- Anpassung Stoffwechsel

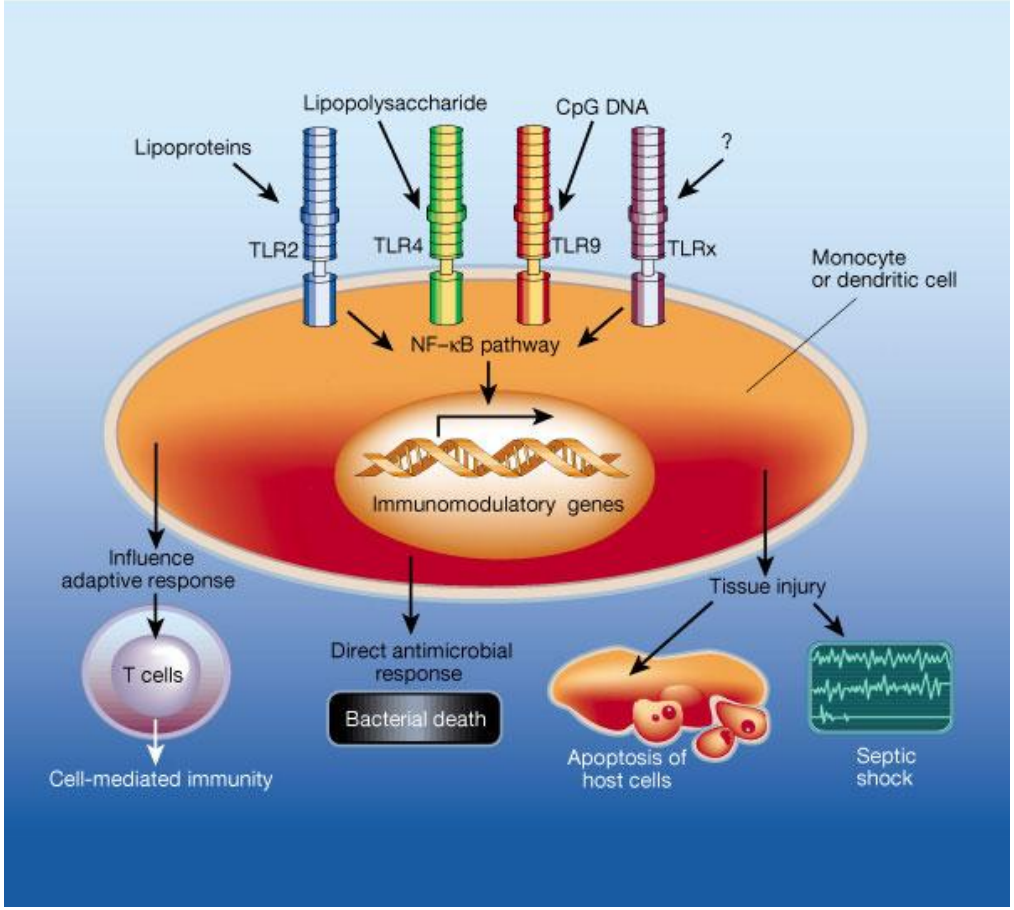
Abwehr des Wirtes

- Intrazelluläre Abtötung in <u>Makrophagen</u>
  - NO ?
- <u>T-Zellen (CD8)</u> Zerstörung der infizierten Makrophagen
- O2-Entzug

Rolle des Sonnenlichtes?



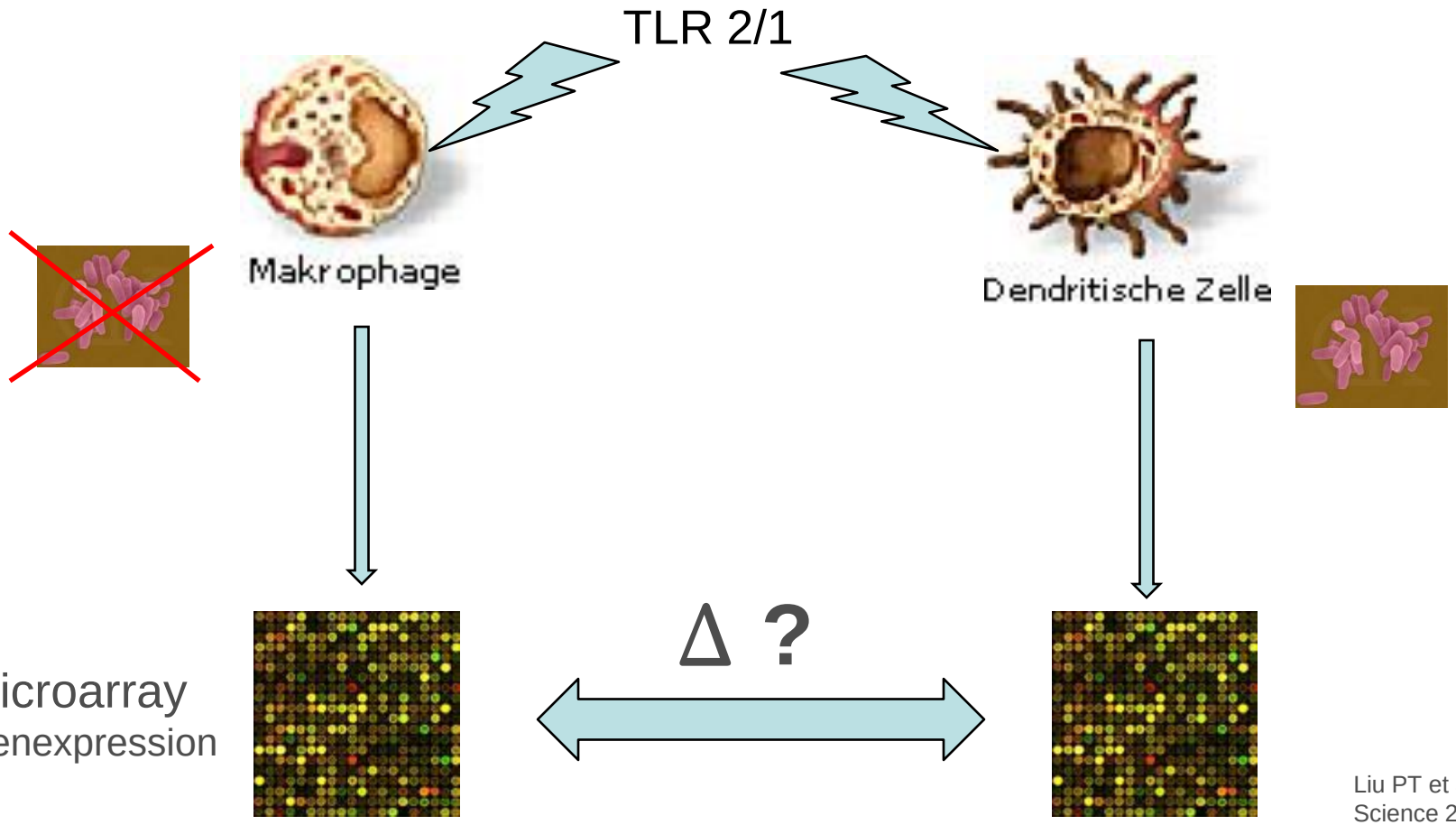
Angeborene Infektabwehr – Pathogenerkennung Toll-like-Rezeptoren



- **TLR** erkennen molekuare Muster (PAMPs)
  Pathogen **A**ssociated **M**olecular **P**atterns
- Regulationsproteine
- Genaktivierung

Robert L. Modlin
Nature Dec. 2000

Tb Abwehr – neuer Aspekt



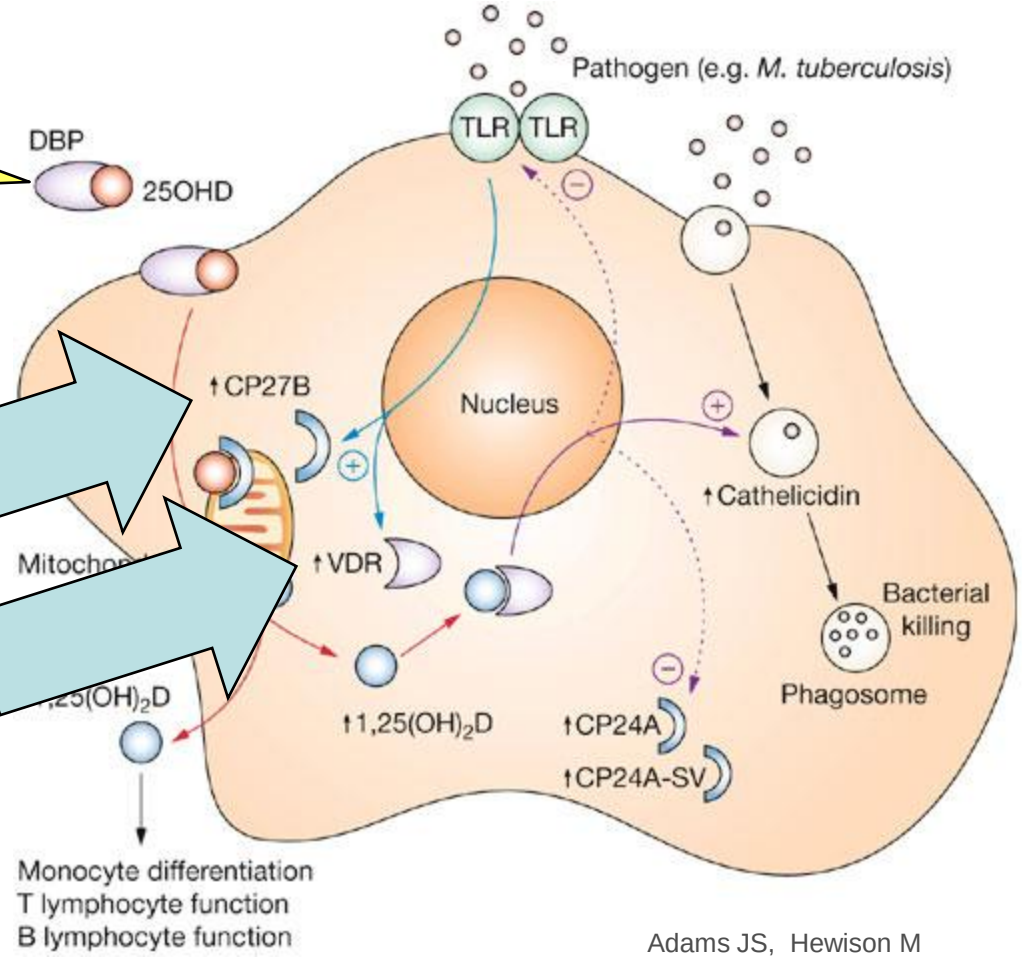
Liu PT et al.
Science 2006

Vitamin D und Tb-Abwehr

- Diät
- Sonnenlicht
  (UVB)

↑ Schlüsselenzym der Vit D-Aktivierung
1-alpha-OH-lase

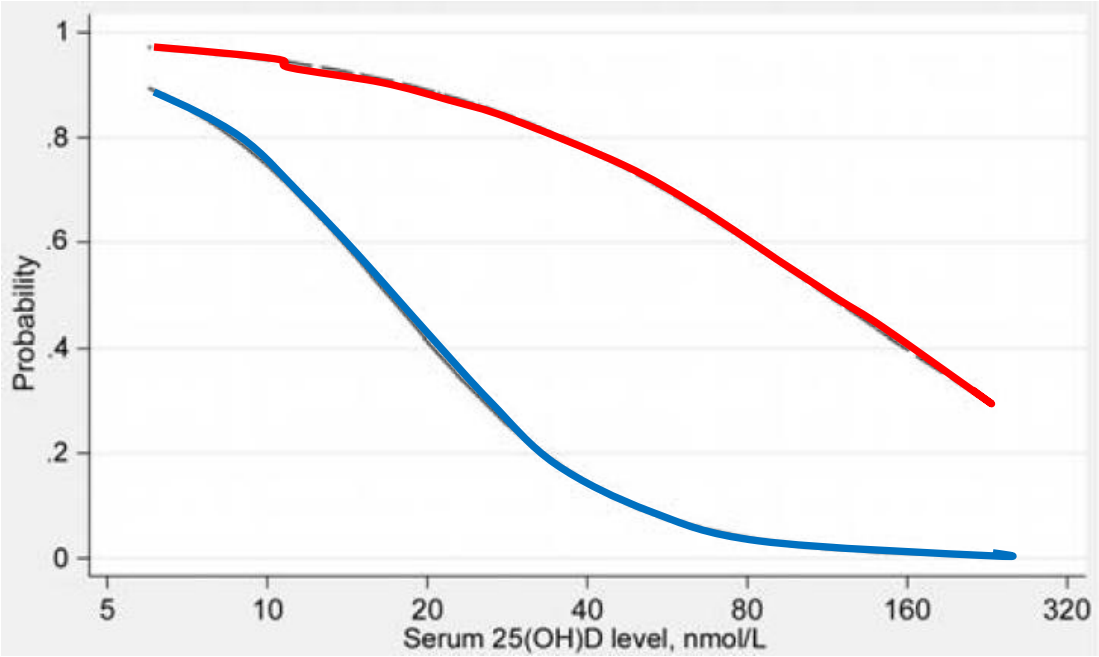
↑ Vitamin-D -Rezeptor



Adams JS, Hewison M
Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism 2008

Vitamin D-Mangel assoziiert mit Tb

- Afrikanische Immigranten in Melbourne (n = 375)
- 3 Gruppen:
  - Tb/past Tb (26%)
  - LTBI (55%)
  - Keine Tb
- Vit D-Spiegel



Gibney KB et al.
CID 2008: 46

any MTB vs **no MTB**
Tb / past Tb vs **LTBI**

Vitamin D – wieviel braucht‘s?

Vit D – Mangel assoz. mit

- Fraktur-Risiko
- Krebs (Colon-Ca…)
- Arteriosklerose
- Diabetes mellitus Typ 1
- Multiple Sklerose
- …

Ziel: 25-OH-Vit D
≥ 75 nmol/L (30 ng/ml)

≥ 1000 IU/d (25µg)

Bischoff-Ferrari HA
Am J Clin Nutr 2006

Think Tb !

Uli Stein

Wann an Tb denken?

Klinik

→ über mehrere Wochen

- Pulmonale Symptome
  - Husten (+/- Auswurf)
  - Thoraxsz, Hämoptoe
- Allgemeinsymptome
  - Inappetenz
  - Gewichtsverlust
  - Nachtschweiss
  - Subfebrile Temperatur
- Organspez. Symptome (extrapulmonale Tb)

Risikofaktoren

- Herkunft
- Immunsuppression
  - HIV, Anti-TNFα, Diabetes…
- Alter

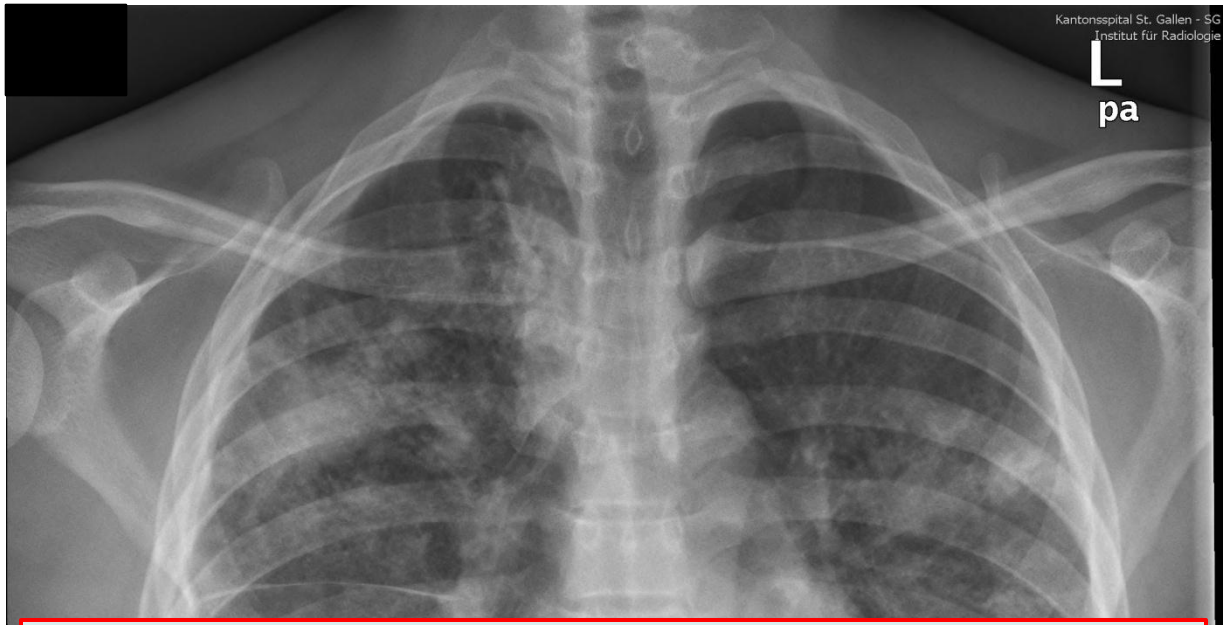
Fall 1: Patientin, 32 j.

- Trockener Husten (seit mehreren Wochen)
- Anstrengungsdyspnoe
- Nachtschweiss

- Immunsupprimiert (HIV), CD4 noch nicht bekannt
- Stammt aus Südafrika

- Guter AZ, 52kg
- BD 100/80 mmHg, Puls 112 /Min

- Hb 90 (hypochrom, mikrozytär)
- CRP 11
- LDH 275



- Typisch:
  - fleckige / noduläre Infiltrate (meist unilateral)
  - ev. Kavernen
  - Oberlappen, Apex Unterlappen (hohes pO2 !)
- Häufig atypisch (v.a. bei HIV)

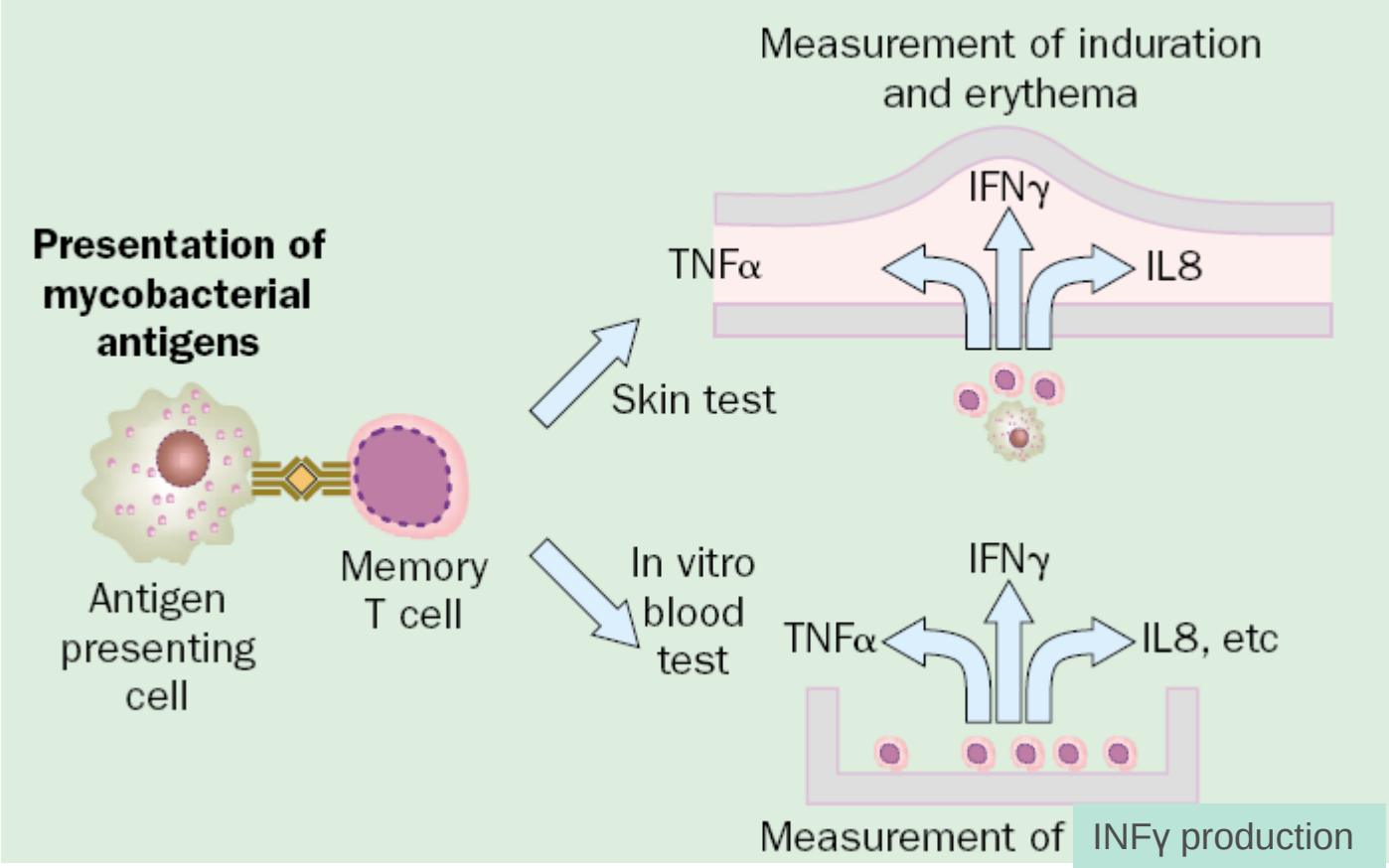
Wie weiter?

1. Tb-Hauttest (Tuberkulintest)
2. Tb-Bluttest (IGRA)
3. Induziertes Sputum oder BAL
4. Tb-Bluttest + induziertes Sputum od. BAL

Wie weiter?

1. Tb-Hauttest (Tuberkulintest)
2. Tb-Bluttest (IGRA)
X 3. Induziertes Sputum oder BAL
4. Tb-Bluttest + induziertes Sputum od. BAL

Immunologische Tb-Tests: Hauttst (TST) und Bluttest (IGRA)

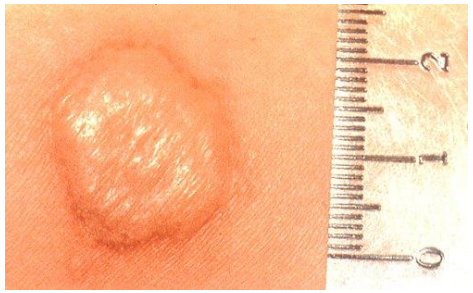


Tb-Hauttest (Tuberkulintest, Mantoux)

- Antigen: PPD RT 23
- Reaktion = Hinweis auf Infektion mit M. tuberculosis

Keine Unterscheidung zwischen latenter und aktiver Tb möglich !

- Sensitivität gut
  - LTBI: ~90%, ↓ bei Immunsuppression, im Alter
  - Bei aktiver Tb: 30 % falsch negative Resultate !
- Spezifität mässig: falsch positive Reaktion
  - nach BCG-Impfung
  - Umweltmykobakterien (NTM)
- 2 Konsultationen



Tb-Bluttests (IGRA)

- 2 Tests — Antigene
  - Quantiferon®-TB Gold — ESAT-6, CFP-10, TB 7.7
  - T-SPOT.TB® — ESAT-6, CFP-10
- Sensitivität vergleichbar mit TST
  - Bei Immunsupprimierten noch ungenügend dokumentiert
- **Spezifität besser** als TST
  - unbeeinflusst durch BCG-Impfung !
  - Beeinflussung durch NTM gering
    - M. marinum, M. kansasii, M. szulgai
- 1 Konsultation, venöse BE

Keine Unterscheidung zwischen latenter und aktiver Tb möglich !

Indikation für IGRA

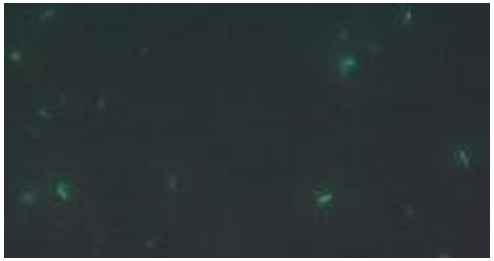
- Screening auf **latente TB (LTBI)**
  - nach Tb-Exposition
  - Risikogruppen, z.B. HIV-Patienten
  - vor einer immunsuppressiven Therapie (TNFα-Hemmer)

- Bei V.a. aktive Tb meist nicht indiziert
- ein negativer IGRA schliesst eine aktive Tb nicht aus !

Test	Sens. (%)
Elispot	88
Quantiferon	76
TST	70

Menzies D , Metaanalyse
Ann Intern Med 2007

Diagnostik aktive Tb?



- **Mikroskopie** (Auraminfärbung)
- **Kultur** (Dauer: 3 – 8 Wochen)
- **PCR** (Dauer: 1 – 2 Tage)
  - Sensitivität 60 – 90%
  - Unterscheidung von M. tuberculosis Komplex von NTM
  - Keine Resistenzprüfung

• bei mikroskop. Nachweis von säurefesten Stäbchen
• bei neg. Direktnachweis, aber klinisch sehr hohem V.a. Tb

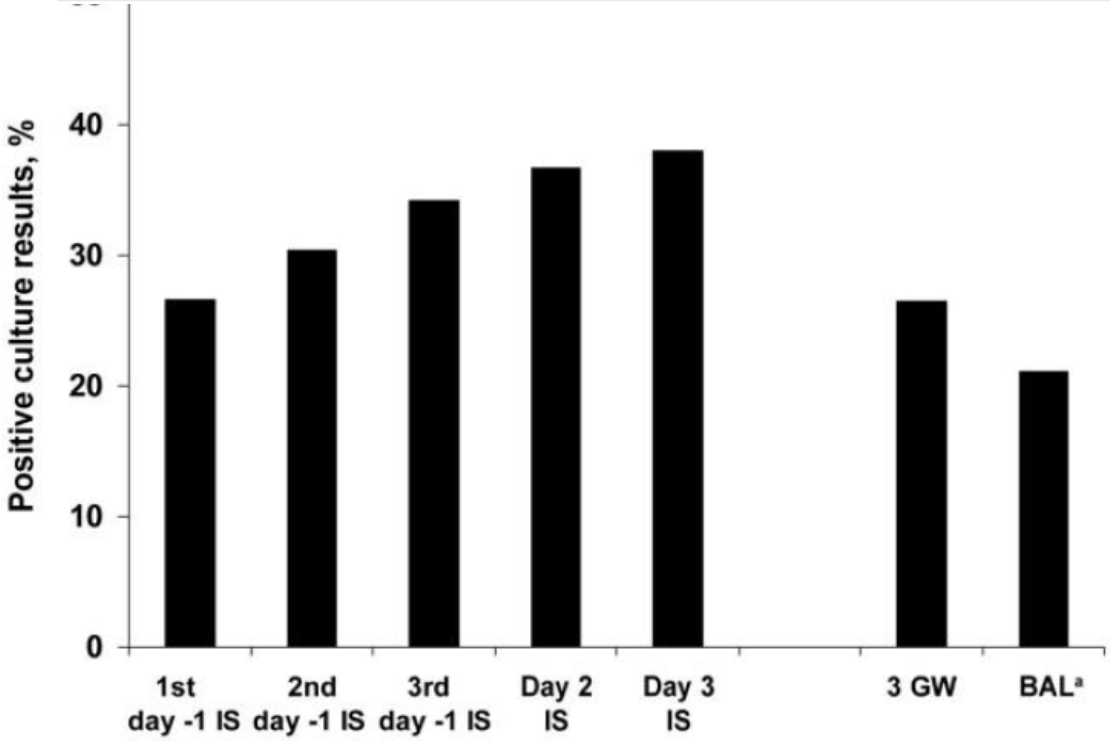
Tb-Diagnostik: induziertes Sputum oder BAL?

- Rx suggestiv für Tb
- Kein Sputum

- n=107
- 43% Kultur +

- Brochoskopie bei 21 Pat. → kein zusätzlicher Fall !

Day of study	Specimen obtained
Day 1	GW and 3 IS specimens
Day 2	GW and IS
Day 3	GW and IS, with or without BAL



Brown G et al.
CID 2007: 44

Fall 2: Patientin, 60j.

- Lymphknotenschwellung axillär
- Bauchsz und Knochensz seit Jahren
- Nachtschweiss, Gewicht 2kg ↓
- Kein Husten
- Aus Mazedonien, 17 J. in CH

- Guter AZ
- Labor unauffällig (CRP normal)

- Biopsie Lk 8.1.09
  - epitheloidzellig-granulomatöse Entzündung mit Langhans-Riesenzellen, V.a. Sarkoidose
  - Kultur Flüssigmedium 26.1. positiv → säurefeste Stäbchen
  - M. tuberkulosis komplex-PCR positiv

Was ist <u>nicht</u> nötig?

1. Lungen-Rx + Sputumuntersuchung
2. Tb-Meldung an Kantonsarzt
3. Hospitalisation
4. Start einer antituberkulösen 4er-Therapie

Was ist <u>nicht</u> nötig?

1. Lungen-Rx + Sputumuntersuchung
2. Tb-Meldung an Kantonsarzt
3. X Hospitalisation
4. Start einer antituberkulösen 4er-Therapie

Entscheid zur Therapie

Klinik + Erregernachweis

- Bestätigte Tb
  - Kultur positiv (M. tuberculosis Komplex)
  - Mikroskopie + PCR (M. tuberculosis Komplex) positiv
- Wahrscheinliche Tb
  - Typische Klinik + Direktnachweis oder PCR
- Verdacht auf
  - Miliar-Tb
  - Meningitis
  - Perikarditis

auch wenn Erreger-nachweis noch ausstehend

Tb-Resistenzen

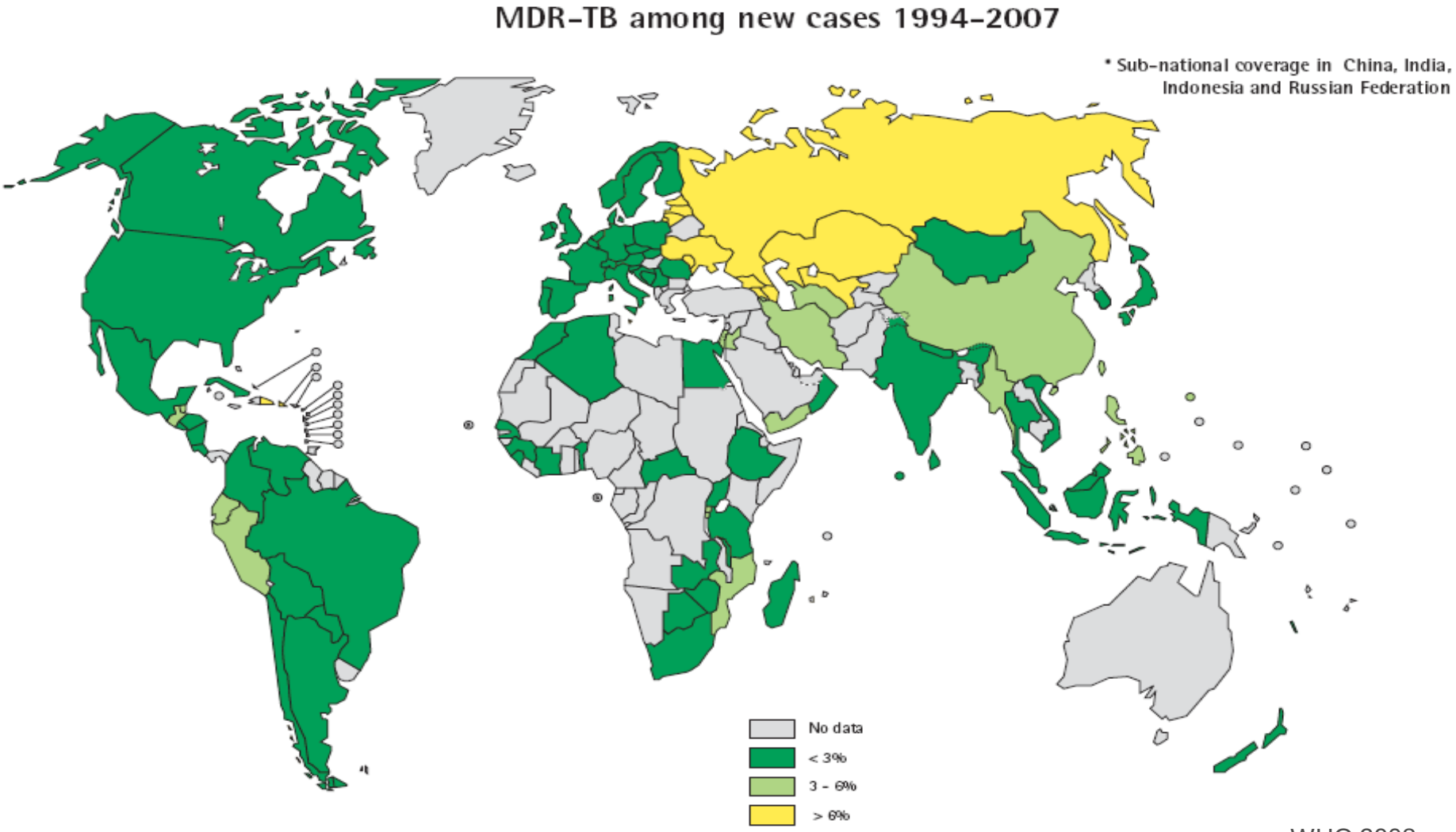
MDR Multidrug-resistant tuberculosis
Resistenz gg ≥ INH + Rifampicin

XDR Extensively drug-resistant tuberculosis
MDR + Resistenz gg Fluorochinolone + wenigstens eine der Substanzen Capreomycin, Kanamycin, Amikacin

Resistenz = Folge von Therapiefehlern

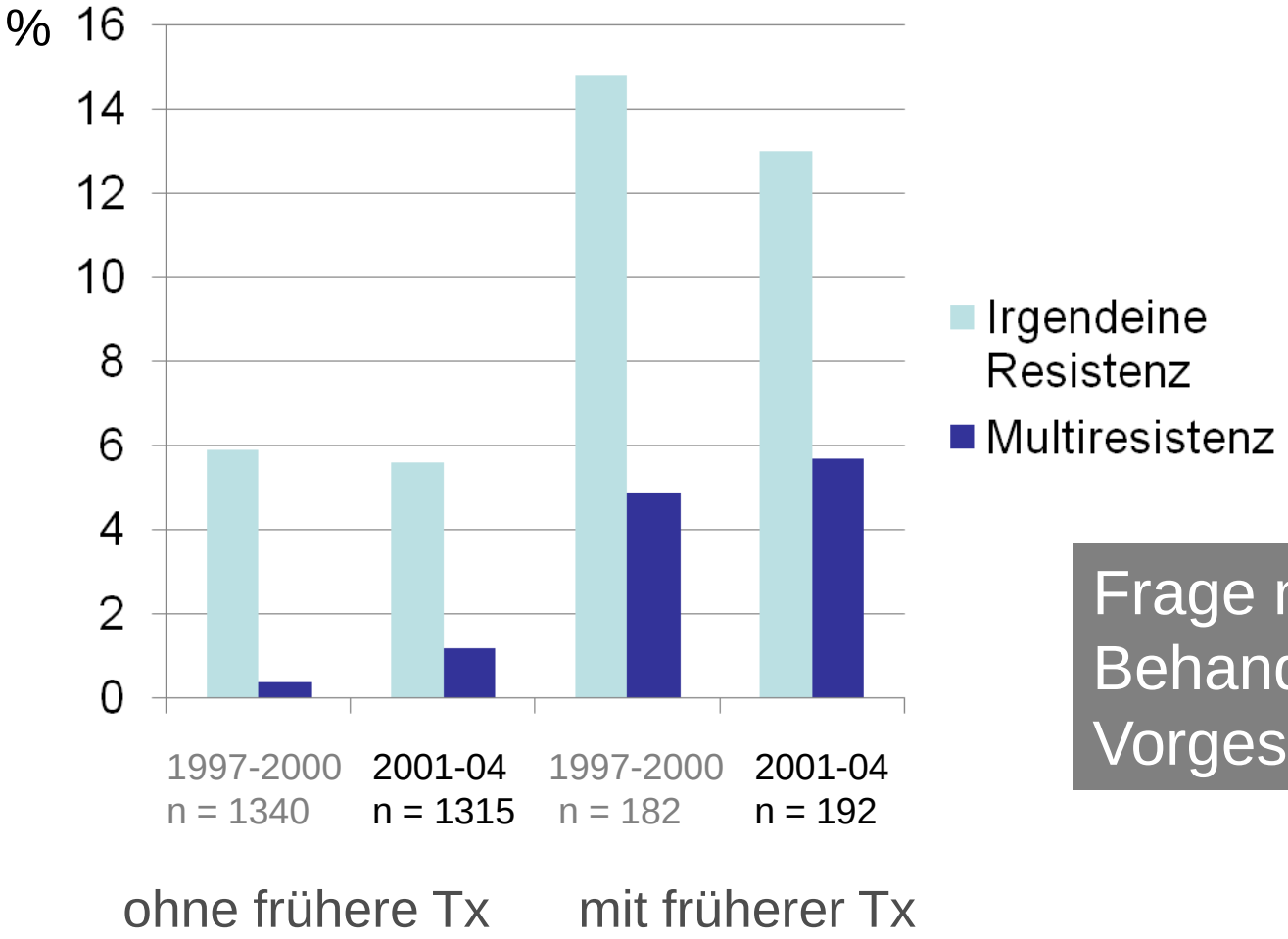
- Falsches Therapieschema
  - Keine Resistenzprüfung
  - Ad on bei nicht-erfolgreicher Therapie
- Ungenügende Medi-Spiegel
  - **Adhärenz !!**, Falsche Dosis, Resorption

MDR-Tb



WHO 2008

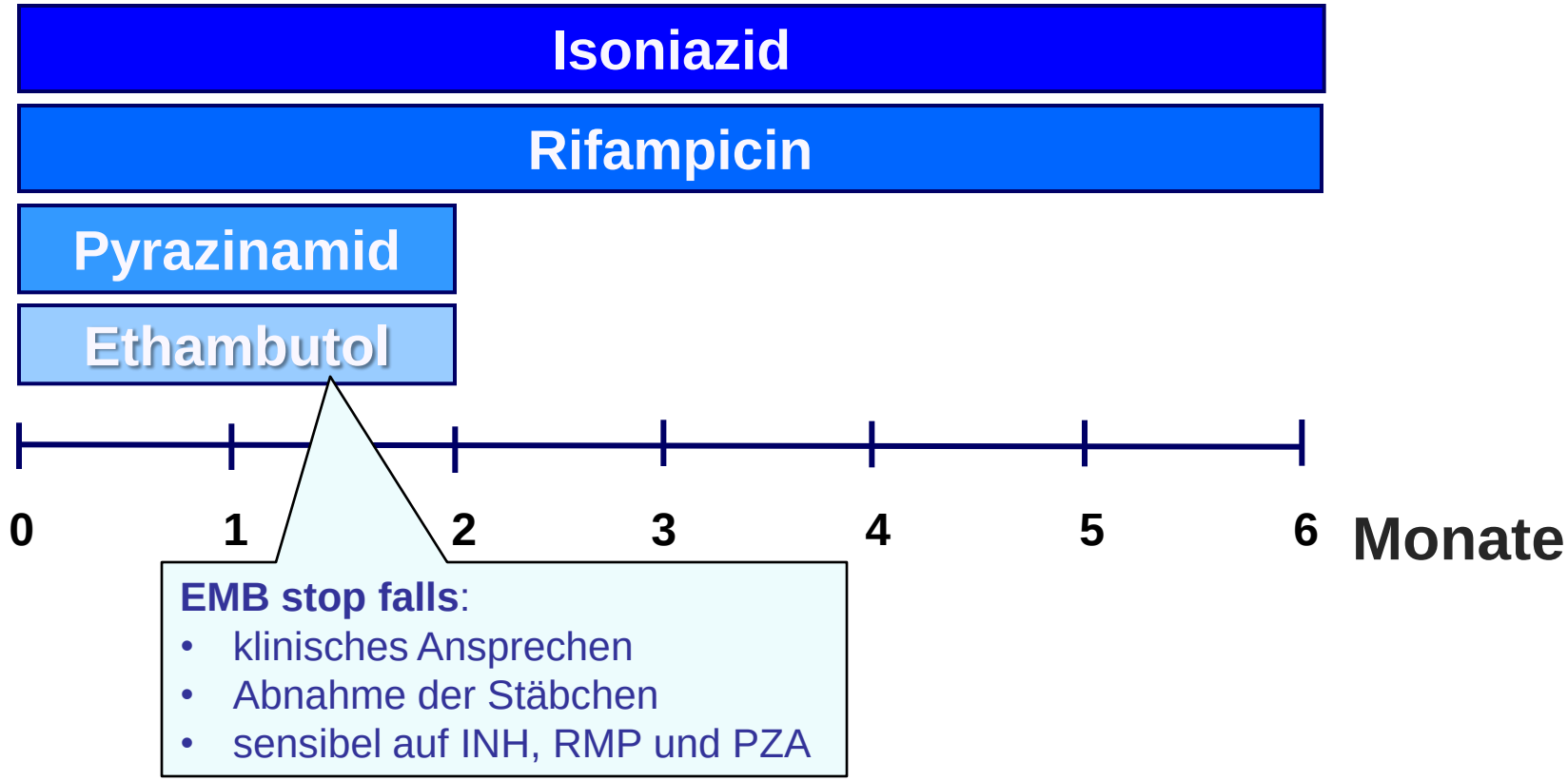
Resistente Tb – auch ein Thema bei uns?



Frage nach Tb-Behandlung in der Vorgeschichte !

BAG 2006

Therapie -Schema



Rimstar® 55-70kg: 4Tbl

ev. **Rifater**

Rifinah® >50kg: 4Tbl

Kontrollen unter Tb-Therapie

- **Adherence**
  - Tablettenzahl (ev. MEMS)
  - Urinfarbe
  - Harnsäure
- **Nebenwirkungen**
  - Klinische Kontrolle (mind. 1x/Monat)
  - Transaminasen (>3x obere Norm → Th-Unterbruch)
  - Polyneuropathie
- **Therapieansprechen**
  - Sputum (1x / Monat)
  - Thorax-Rx (nach 2 und 6 Monaten)

Zusammenfassung

- Rolle von Vit D bei Tb-Abwehr

- **Think Tb !** Herkunft, Immunsuppression, Alter

- Suche nach **LTBI**
  - IGRA = guter Test (bessere Spezifität als TST)
- V.a. **aktive Tb**
  - Erregernachweis bleibt Goldstandard
  - IGRA meist nicht indiziert
- Lungen-Rx, Sputum + HIV-Test bei jeder Tb

- Standardtherapie: 6 Monate (4er → 2er)
- **HA Betreuung für Therapie-Erfolg entscheidend**
  - Adherence, Nebenwirkungen