

# Update zur Therapie der Tuberkulose im Kindesalter

Neues zu einem „alten Hut“

*Folke Brinkmann*

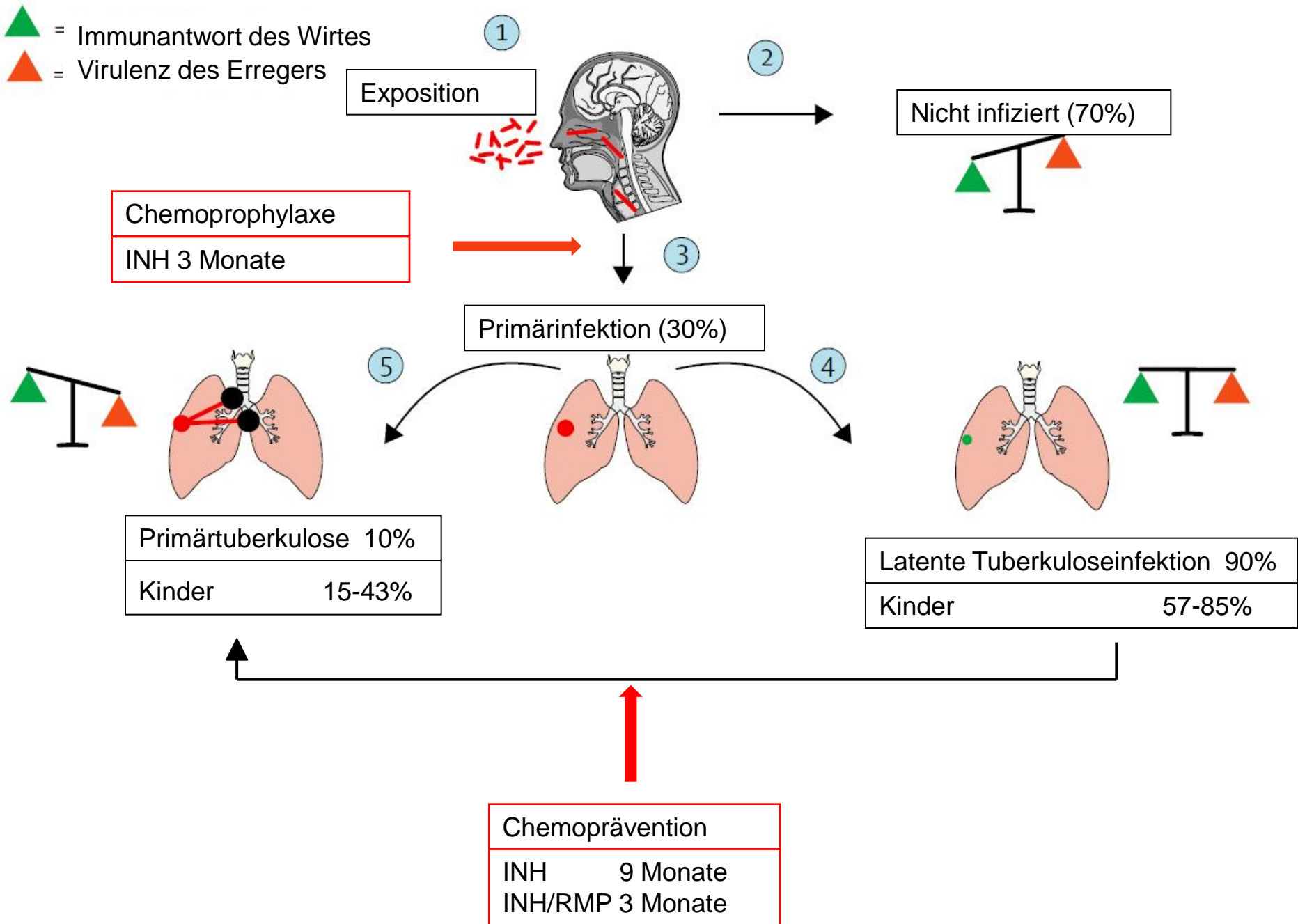
*Klinik für Pädiatrische Pneumologie,  
Allergologie und Neonatologie*



M<sub>H</sub>H

Medizinische Hochschule  
Hannover

▲ = Immunantwort des Wirtes  
 ▲ = Virulenz des Erregers



# Isoniazid: Medikament der ersten Wahl



**Original Contributions**

**JAMA**

THE JOURNAL of the  
American Medical Association

March 9, 1984

Vol 251, No. 10

## Thirty Years After Isoniazid

Its Impact on Tuberculosis in Children and Adolescents

Katharine H. K. Hsu, MD

- **Kinder n=2,494, Erkrankungsrisiko reduziert um 94% (1J.) / 70% (9J.)**
- **Hepatotoxizität Kinder 0,14% (Erwachsene 0,52%)**

# INH und Rifampicin über 3 Monate



## Bei Erwachsenen<sup>4</sup> :

- Effektivität vergleichbar
- wahrscheinlich bessere Compliance
- keine vermehrten Nebenwirkungen
- Weniger Studien als INH (Evidenzgrad B)

## Bei Kindern:

- eine vergleichende Studie<sup>1</sup>
- INH Mono vs. Rif/INH 3 Mo. vs Rif/INH 4 Mo.
- Follow- up: keine klinische Erkrankung
- 2 retrospektive Studien (n=252/236)<sup>2,3</sup>
- 3 Mo. INH/Rifampicin (vs. 9. Mo.)
- keine relevanten Nebenwirkungen
- nur 3/252 aktive Tb (wie 9 Mo. INH)

1.Spyridis N CID 2007 Sep 15;45(6):715-22. , 2.Bright-Thomas R BMJ 2010 Aug;95(8):600-2

3 Ormerod LP.Arch Dis Child. 1998 Feb;78(2):169-71.

4 Ena J et al, CID 2005 Mar 1;40(5):670-6

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 8, 2011

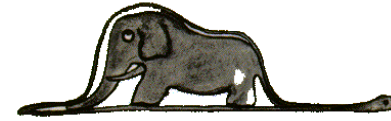
VOL. 365 NO. 23

## 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\*

- n= 2986/3745 LTBI, Alter ab 12J.
- 1 x wöchentlich Rifapentin+ INH vs. 9 Mo. INH
- DOTS vs. self administered
- Compliance 81 vs 69%
- aktive TB 0,19% vs. 0,43% (Follow- up 33 Monate)
- CDC Empfehlung für LTBI > 12 Jahre in USA seit 2012
- In Deutschland (noch) nicht zugelassen

# Therapie mit aktuellen altersspezifischen Dosierungen

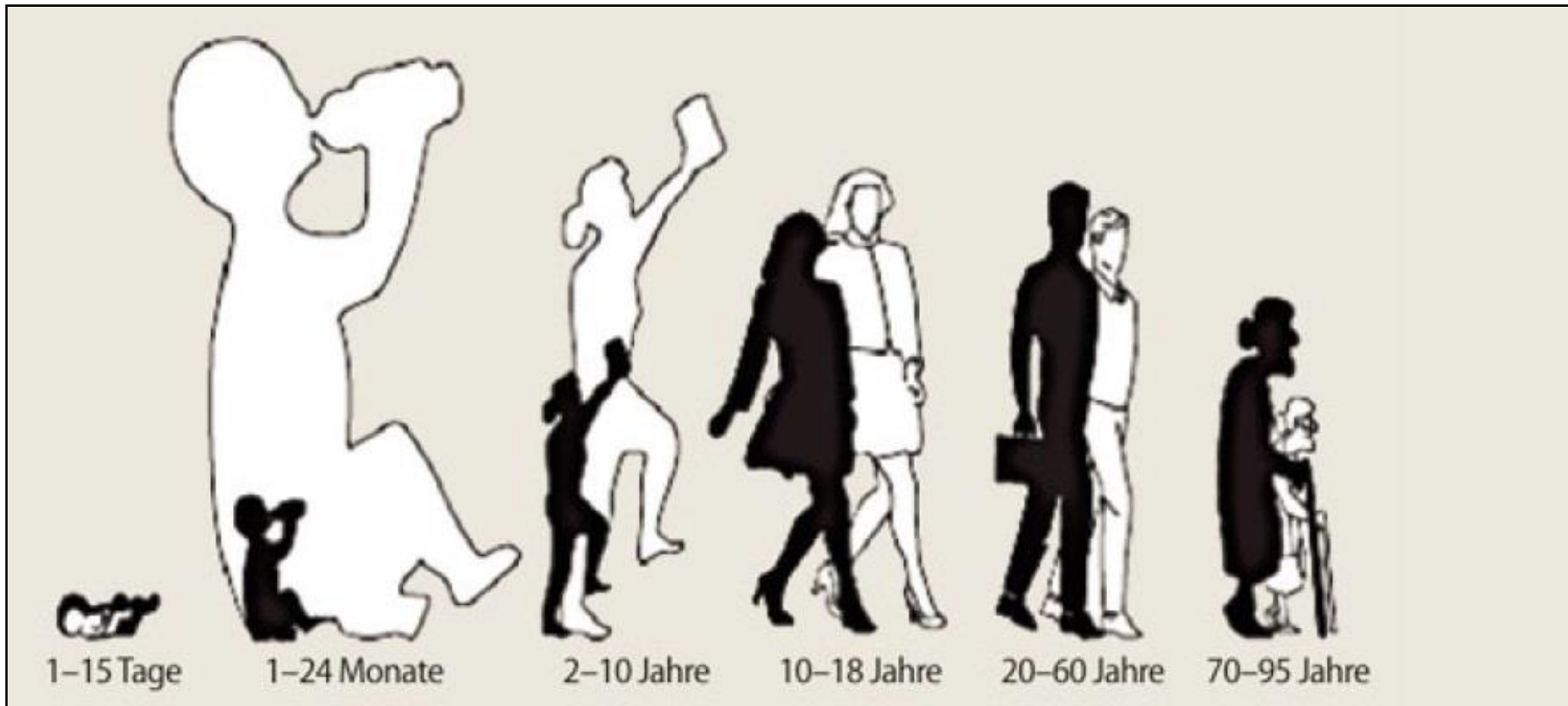


Medikament	Dosis DGPI		Dosis WHO
<b>Isoniazid</b>	<b>200 mg/m<sup>2</sup> KOF</b>	max. TD 300mg	
INH	entspricht ca.		
	0-5 Jahre	8-10mg/kgKG <b>+ Vit. B6 1-2 mg/kgKG</b>	
	6-9 Jahre	7-8mg/kgKG	10 (10-15) mg/kgKG
	10-14 Jahre	6-7mg/kgKG	
	15-18 Jahre	5-6mg/kgKG	
<b>Rifampicin</b>	<b>350 mg/m<sup>2</sup>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

# Altersabhängige Pharmakokinetik



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

Kinder benötigen für ausreichende Medikamentenspiegel oft höhere Dosierungen

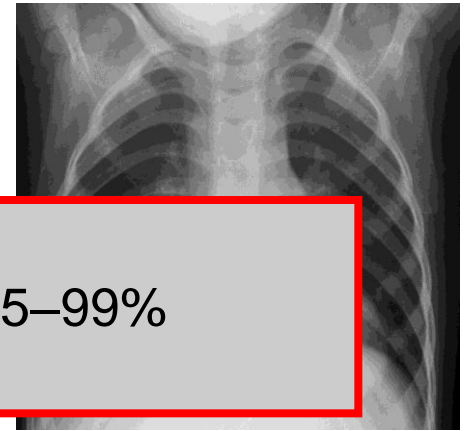
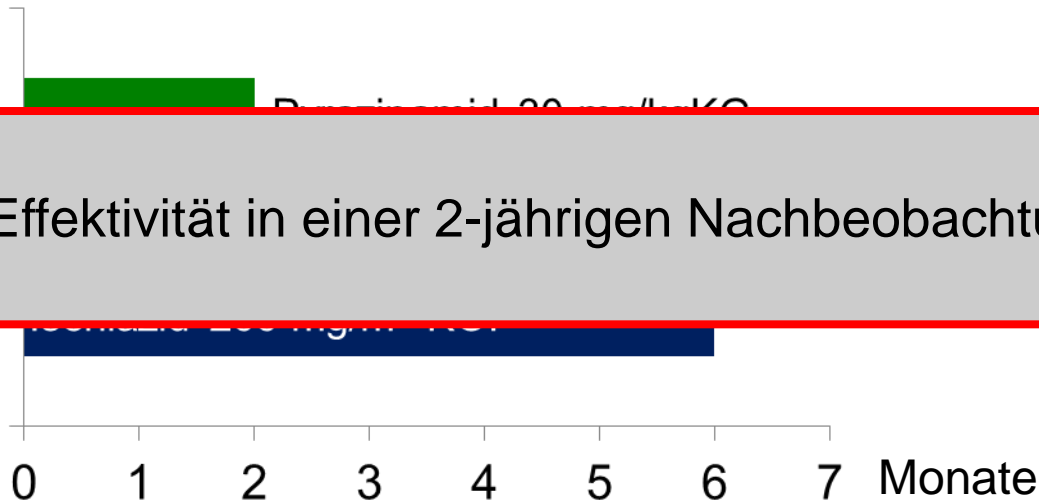
# Problem Therapieumsetzung

- außer RMP alle Tuberkulostatika nur als Tabletten erhältlich
- müssen gemörsert und in Tee/Nahrung gemischt werden (oder RMP Sirup)
- Kommunikationsprobleme!!
- Follow- up alle 4 Wo.
- DOTS durch Pflegedienst, manchmal nasogastrale Sonde oder PEG erforderlich





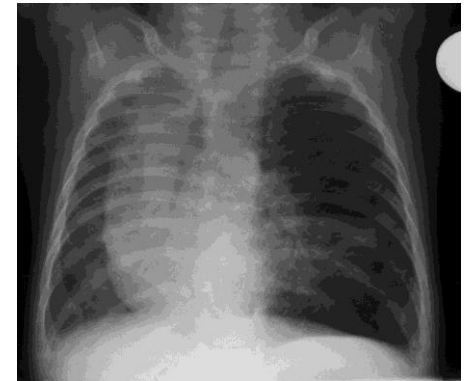
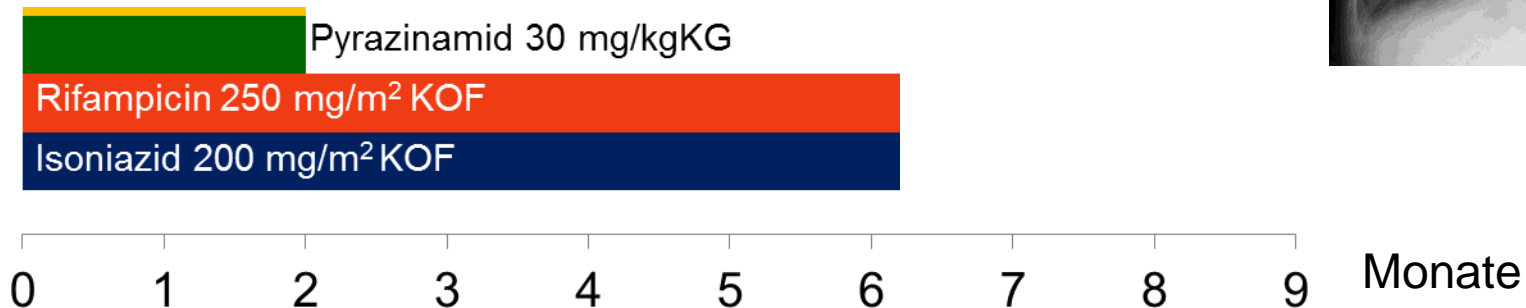
# Unkomplizierte Primärtuberkulose



Effektivität in einer 2-jährigen Nachbeobachtungszeit 95–99%

# Komplizierte Primärtuberkulose

Evtl. zusätzlich Steroid  
2 mg/kgKg über 4-8 Wochen



# Therapie der Tuberkulose im Kindesalter

Erkrankungsform	Therapiezeit	Medikamente Initialphase (Monate)	Medikamente Erhaltungs- phase (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
<b>Extrapulmonale Tuberkulose, Knochen und Gelenk TB</b>	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
<b>Miliartuberkulose</b>	9	2 INH/RMP/PZA/EMB	7 INH/RMP	
<b>Tuberkulöse Meningitis</b>	9-12	2-3 INH/RMP/PZA/EM B oder PTH	7-9 INH/RMP	Dexamethason 0,6 mg/kg/d über mindestens 6 Wochen

# Monitoring

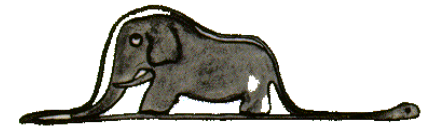
Medikament	Nebenwirkung	Monitoring
Isoniazid	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hepatitis (0,14-0,4%)</li> <li>2. periphere Neuropathie</li> <li>3. Verhaltensänderungen („INH-Macke“)</li> </ol>	ad1: Transaminasen 2,4,8 Wochen ad 2: Vit. B 6 Substitution 10-15 mg bei Kinder < 1J.
Rifampicin	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hepatopathie (0,5%)</li> <li>2. Pruritus</li> <li>3. Orangefärbung des Urins etc.</li> <li>4. Enzyminduktor</li> </ol>	ad1: Transaminasen 2,4,8 Wochen Ad 4: CAVE Antikonvulsiva, Antikontrazeptiva
Pyrazinamid	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hyperurikämie</li> <li>2. selten Arthropathie (Jgdl.)</li> </ol>	Nicht behandlungsbedürftig
Ethambutol	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Retrobulbärneuritis sehr selten (0,05%)</li> </ol>	4 wö. AA Kontrollen (Farbsehen)

# Weniger Nebenwirkungen als bei Erwachsenen

	N	Therapie	Adverse Events
Biddulph J. PIDJ 1990	639	2 RHZS 4 RH	2%
Gocmen A, et al. Infection 1993	130	2 RHS 9 RH	Nil
Tsakilidis D, et al Pediatr Infect Dis J 1992	36	2 RHZ 4 RH	Nil
Te Water Naude et al. Pediatr Infect Dis J 2000	117	6 RHZ	Nil
Te Water Naude et al. Pediatr Infect Dis J 2000	89	2 RHZ 4 RH	Nil
Al Dossary et al. Pediatr Infect Dis J 2002	175	2 wk RHZ/6 wk RHZ/ 4 RH	1.2%



# Vitamin D Substitution ?



- Vitamin D spielt wichtige Rolle in der Mykobakterienabwehr
- Niedrige Vitamin D Spiegel bei der Mehrzahl der TB Erkrankten

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

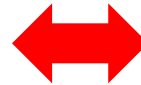


RESEARCH ARTICLE

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<sup>1\*</sup>, Farheen Ali<sup>2</sup>, Zahra Hasan<sup>3</sup>, Nisar Rao<sup>4</sup>, Masooma Aqeel<sup>5</sup> and Faisal Mahmood<sup>6</sup>



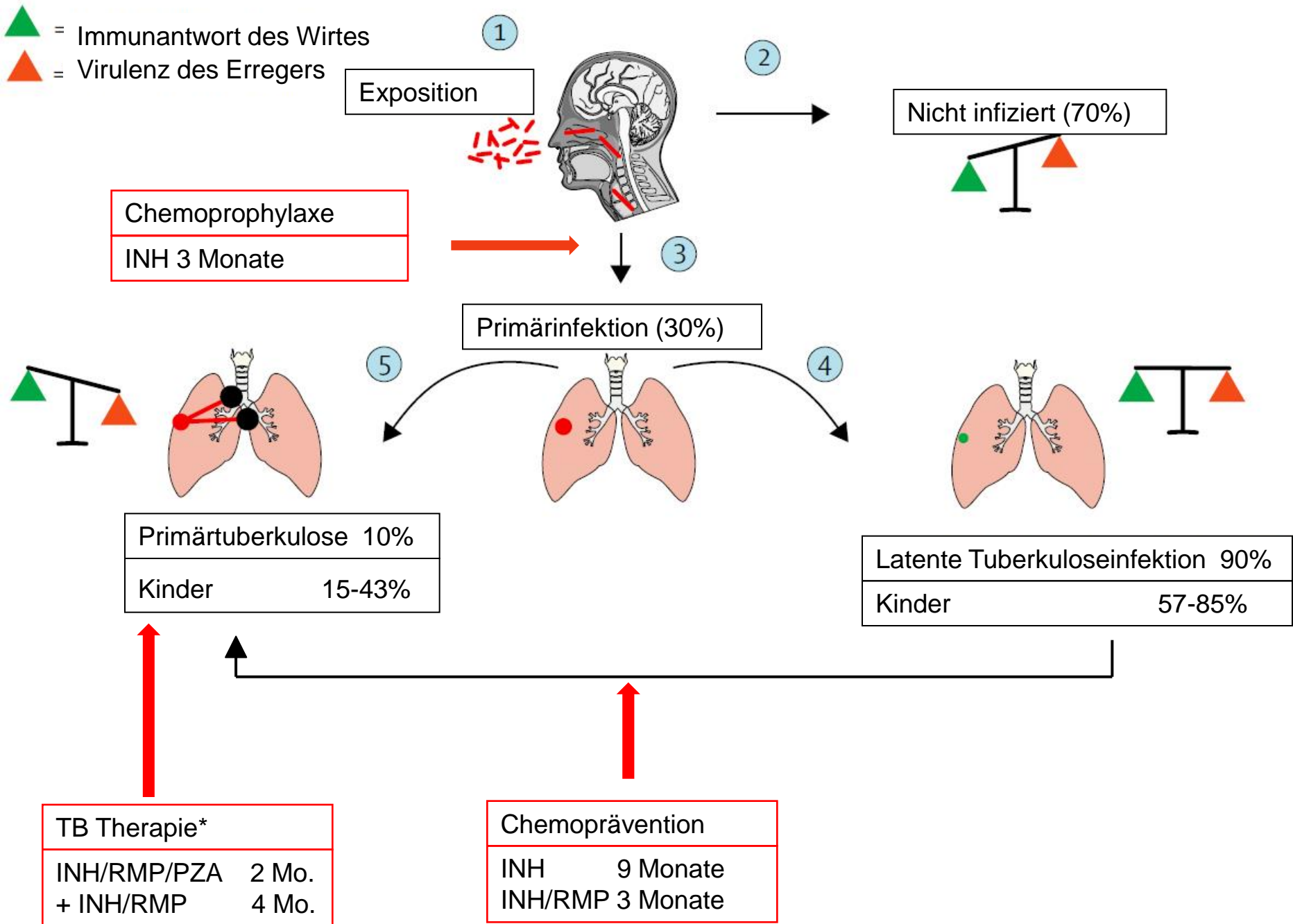
High-dose vitamin D<sub>3</sub> during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial

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

Noch keine randomisierten Kinderstudien

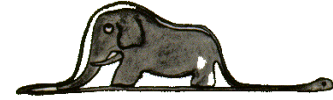
Fazit: Substitution im normalen Rahmen, Ergebnisse abwarten

▲ = Immunantwort des Wirtes  
 ▲ = Virulenz des Erregers



\*bei unkomplizierter Primär-TB

# MDR- Tb Management bei Kindern



## Chemoprophylaxe:

uneinheitliche Empfehlung

Deutschland: individuelle Entscheidung

UK (NICE): nicht empfohlen

Kanada: empfohlen

## Chemoprävention:

Deutschland (Erwachsene): bei hohem Risiko 2

wirksame Medikamente 6-12 Monate

USAID/WHO: 2 Medikamente 6-12 Mo.

Wenn möglich Fluorchinolone

Management of  
Multidrug-Resistant  
Tuberculosis in Children:  
A Field Guide



USAID  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

TBCARE II



First Edition: November, 2012

This handbook is made possible by the support of the American people through the United States Agency for International Development (USAID). The contents of this report are the sole responsibility of TBCARE II and The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis and do not necessarily reflect the views of USAID or the United States Government.

## Therapie der MDR Tb

- 4 (mind. 3 ) wirksame M. (inkl. „injectable“+Fluorchinolone)
- alle sensiblen First-line M.
- Antibiogramm der Indexperson
- DOTS
- 18-24 Mo. (12 Mo. nach letzter pos. Kultur)

	Gruppenname	Medikament
1	First-line orale Antituberkulotika	Isoniazid Rifampicin Ethambutol Pyrazinamide
	Injizierbare Medikamente	Streptomycin*
	Second-line Medikamente	
2	Injizierbare Medikamente	Kanamycin** Amikacin Capreomycin
3	Fluorchinolone	Moxifloxacin Levofloxacin Ofloxacin
4	Orale, bakteriostatisch wirkende second-line Medikamente	Ethionamid** Prothionamid Cycloserine Terizidone Para-Aminosalicylsäure
5	Medikamente mit unklarer Effektivität	Clofazimin Linezolid Amoxicillin-Clavulansäure Thiacetazon** Imipenem/Cilastatin Isoniazid in hoher Dosis (20mg/kg) Clarithromycin



# MDR-TB bei Kindern

- Latenz in Diagnostik (2,5-9,5 Monate!)
- MDR - TB bei Kindern besser heilbar als bei Erwachsenen (80 vs. 65%)
- Nebenwirkungen bis zu 40%!
- Therapie wegen paucibacillärer TBC wahrscheinlich kürzer als bei Erwachsenen möglich?!

# Zusammenfassung



- LTBI muß behandelt werden (INH 9 Monate oder **INH/RIF 3 Monate**)
- Resistogramm der Indexperson entscheidend
- **Aktuelle** altersspezifische Dosierungen beachten
- Therapieumsetzung überprüfen
- Resistente Tuberkulose erfordert intensive, ausreichend lange Therapie (**auch LTBI**)