

MEET THE EXPERTS



Tuberkulose und HIV

Holger Flick, Michael Meilinger, Leonie Meemken

Tuberkulose

Entsprechend dem aktuellen WHO Bericht erkrankten jährlich circa 10,4 Millionen Menschen an Tuberkulose (Infektion durch Mykobakterien vom Mycobacterium tuberculosis-Komplex). Die meisten Fälle stammen aus der Südost-Asien-Region (45 %), Afrika (25 %) und der West-Pacific-Region (17 %). HIV-positive Tuberkulose-Fälle betreffen überwiegend Afrika, dort ist TBC und HIV eng miteinander assoziiert.

Therapie

Obwohl die Tuberkulose eine gut behandelbare Infektion darstellt (Standardtherapie bei Lungentuberkulose 6 Monate: initial 2 Monate Kombinationstherapie mit Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid, anschließend noch 4 Monate Isoniazid und Rifampicin), ist sie weltweit die neunt häufigste Todesursache im Allgemeinen und somit unverändert eine der wichtigsten übertragbaren Infektionskrankheiten. Mit 1,7 Millionen Mycobacterium tuberculosis assoziierten Todesfällen pro Jahr gibt es keinen anderen Erreger, der vergleichbar viele Opfer fordert (auch nicht HIV). 85 % aller Opfer versterben in Afrika oder Südost-Asien.

Herausforderungen

Das Hauptproblem in der Bekämpfung der Tuberkulose sind fehlende diagnostische und therapeutische Ressourcen in sogenannten „low and middle income“ Ländern. Durch weltweite Anstrengungen nahm die Gesamthäufigkeit von Tuberkulose-Erkrankungen in den letzten Jahren jedoch bereits langsam ab und die WHO hat sich das ehrgeizige Ziel einer 90 %igen Mortalitäts-Reduktion bis 2030 zum Ziel gesetzt (Ausgangspunkt 2015).

Eine besondere Bedrohung stellt weiterhin die „multi-drug-resistant“ Tuberkulose (MDR-TB) dar, definiert durch Resistenz gegenüber zumindest Rifampicin und Isoniazid (weltweit 4,1 % aller Fälle). 2016 waren circa 490.000 Menschen davon betroffen. Die Hälfte der Fälle stammt aus Russland (somit ist MDR-TB auch ein großes europäisches Problem), Indien und China.^[1]

In Österreich wurden 2017 laut der Nationalen Referenzzentrale für Tuberkulose (AGES) 569 Tuberkulose-Fälle gemeldet. Damit ist die Inzidenz unverändert sehr niedrig (< 8 pro 100.000 Einwohner). Seit Jahren sind die meisten Erkrankten relativ jung (< 25 Jahre), zwei Drittel haben keine österreichische Staatsbürgerschaft und somit einen wahrscheinlichen Migrationshintergrund. Somit sollte bei dieser Bevölkerungsgruppe der Fokus der Tuberkulose-Prävention und -Früherkennung liegen. Die Zahl an MDR-Fällen war in den letzten Jahren stabil (2017: 18 Fälle, 3 davon „extensively drug-resistant“-XDR).^[2]

HIV und TBC

Während andere AIDS-definierende pulmonale Erkrankungen, wie zum Beispiel die Pneumocystis Pneumonie oder CMV-Pneumonitis fast ausschließlich bei fortgeschrittener Immunkompromittierung im Rahmen einer HIV-Infektion vorkommen, tritt die Tuberkulose auch bei HIV-Positiven mit hohen CD4-Zellzahlen auf, wenngleich sie mit Fortschreiten der Immundefizienz in der Häufigkeit zunimmt. Weltweit gesehen treten 12 % der Tuberkulose Erkrankungen bei HIV-positiven Menschen auf. Diese Prozentzahl variiert je nach Region stark. So sind beispielsweise in Südafrika bis zu 70 % aller TB-Erkrankten auch HIV-infiziert.

Auch in manchen europäischen Ländern gibt es höhere Koinfektionsraten wie zum Beispiel in Lettland mit 20 %. In Österreich geht man von 5 bis maximal 10 % aus. Über alle Stadien der HIV-Infektion hinweg ist das Risiko an TB zu erkranken 26-fach erhöht, aber auch bereits im ersten Jahr nach Serokonversion ist das Risiko verdoppelt. [3,4]

Problematisch ist, dass laut ECDC nur circa 50 % der TB-Erkrankten weltweit auf HIV getestet werden. Nach wie vor ist die Tuberkulose in Entwicklungsländern die führende Todesursache unter AIDS Patienten. Insgesamt treten 25 % aller TB-assoziierten Todesfälle in HIV-Positiven auf. [3]

Die Koinfektion mit Tuberkulose und HIV bringt einige Besonderheiten mit sich, an die bei Diagnostik und Therapie gedacht werden muss. So kann die Diagnostik hinsichtlich TB insgesamt erschwert sein, u.a. durch atypische klinische Präsentation. Weiters bringen potentielle Medikamenteninteraktionen zwischen antiretroviraler und tuberkulostatischer Therapie Herausforderungen mit sich. Die kumulative Toxizität ist aufgrund der immer nebenwirkungsärmeren ART ein geringeres Problem geworden.

Die klinische Präsentation hängt stark von der immunologischen Situation des Patienten ab. Während bei niedrigen CD4-Zellzahlen beispielsweise Husten und Hämoptysen als Leitsymptome selten auftreten, werden Patienten häufiger durch Gewichtsverlust und Fieber auffällig. Mit fortschreitender Immundefizienz finden sich seltener typisch kavernöse Prozesse im Lungenröntgen, dafür kommt es häufiger zu miliaren Verläufen und extrapulmonaler Tuberkulose.

Die oft fehlende Kavernenbildung, welche an sich schon die Diagnostik erschwert, führt außerdem zu verminderter Aussagekraft in der Sputumdiagnostik. So ergaben entsprechende Untersuchungen, dass bei Patienten mit sehr niedrigen CD4-Zellzahlen unter 50/µl in einem Viertel der Fälle die Sputummikroskopie negative Ergebnisse brachte.

[4] Molekulargenetische Methoden mittels GeneXpert haben hingegen eine nahezu ähnlich gute Sensitivität in der Diagnostik wie bei HIV-Negativen. [3] Ein Marker, der hierzulande keinen wesentlichen Platz in der Diagnostik hat, in Entwicklungsländern jedoch häufiger zum Einsatz kommt, ist das Lipoarabinomannan-Antigen aus dem Urin (LAM = Glykopeptid in der Zellwand von Mykobakterien). Bei HIV-Negativen hat dieser Marker aufgrund äußerst geringer Sensitivität keinen Stellenwert, bei fortgeschrittener Immundefizienz nimmt die Sensitivität aber deutlich zu, sodass bei CD4-Zellen unter 100/µl die Aussagekraft im Vergleich zur Sputummikroskopie eine größere ist. [6]

Dass alle Patienten mit TB-HIV-Koinfektion neben der tuberkulostatischen Therapie auch eine antiretrovirale Therapie erhalten müssen, steht heute außer Frage. Nach wie vor taucht aber immer wieder die Frage nach dem optimalen Therapiebeginn bei ART-naiven Patienten auf. Die kumulative Toxizität von Tuberkulostatika und ART macht sich vor allem bei gleichzeitigem Therapiebeginn bemerkbar, und je unkontrollierter die Tuberkuloseinfektion zu Beginn der ART ist, umso schwerer kann ein mögliches Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) verlaufen. Somit wird ein verzögerter Therapiebeginn der ART empfohlen. Einigkeit herrscht

dahingehend, dass ein früher Therapiestart umso wichtiger ist, je niedriger die CD4-Zellzahl ist. Bei CD4-Zellzahlen unter 50/µl sollte maximal 2 Wochen mit Einleitung der ART zugewartet werden. [7] Eine Ausnahme stellt die tuberkulöse Meningitis aufgrund des gefürchteten paradoxen ZNS-IRIS dar. Da die Mortalität bei einer solchen IRIS-Manifestation deutlich erhöht ist, wird in dieser Konstellation ein Hinauszögern der ART-Einleitung empfohlen. [8]

Die Empfehlungen zur Wahl und Dauer der Tuberkulose-therapie sind ansonsten weitgehend ident mit den Empfehlungen für HIV-Negative. Wie auch bei HIV-Negativen sollte die Gesamttherapiedauer im Falle extrapulmonaler Manifestationen (v. a. ZNS/Knochen/Gelenke) auf 9–12 Monate verlängert werden. Auch bei schlechtem immunologischen Ansprechen trotz ART (CD4-Zellen <100/µl nach 6 Monaten) sollte die Gesamttherapiedauer verlängert werden. [11]

Chemoprävention bei latenter Tuberkulose

Hinsichtlich der Chemoprävention bei latenter Tuberkulose empfehlen sowohl WHO als auch EACS ein Screening mittels Tuberkulin-Hauttest oder IGRA. Die aktuelle S2k Leitlinie Tuberkulose empfiehlt bei positivem Ergebnis die Durchführung einer präventiven Chemotherapie mit Isoniazid. Die Empfehlungen diesbezüglich kommen aus älteren Studien, in denen viele der Patienten ohne antiretrovirale Therapie mit nachweisbarer Viruslast waren. [9] Neuere Untersuchungen lassen darauf schließen, dass das Risiko für eine aktive TB-Erkrankung bei latent Infizierten unter suffizienter ART in TB-Niedrig-Prävalenz-Ländern ähnlich niedrig ist wie für HIV-Negative. [8] Die wichtigste Präventionsmaßnahme ist also die antiretrovirale Therapie. Eine Chemoprävention mit INH sollte vor allem Patienten mit anhaltender viraler Replikation und schlechter immunologischer Situation vorbehalten bleiben. [10,11]

Interaktionspotential

Medikamenteninteraktionen

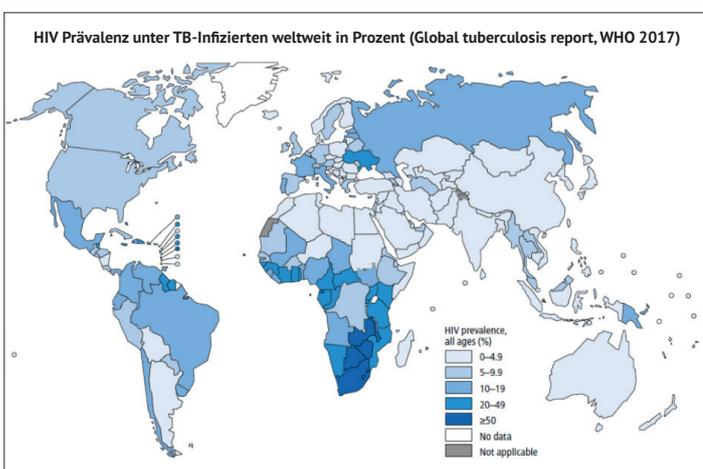
Bezüglich Medikamenteninteraktionen ist vor allem Rifampicin in Kombination mit Proteaseinhibitoren, aber auch Integraseinhibitoren und NNRTI zu nennen. Manche Kombinationen sind kontraindiziert, bei manchen bedarf es einer Dosisanpassung.

Denn **Rifampicin** ist ein starker CYP3A4-Induktor und erniedrigt durch seine induzierende Wirkung die Spiegel vieler Medikamente. Die volle Wirksamkeit dieser Medikamente ist damit nicht gegeben.

Eine Ausnahme bilden Dolutegravir und Raltegravir. Sie sind die einzigen INSTI die mit Rifampicin verschrieben werden können. Dolutegravir ist bei Patienten ohne INSTI Resistenzen in einer Dosis von 50 mg BID zugelassen.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Dosis wurde in der INSPIRING-Studie, die am diesjährigen International AIDS Congress präsentiert wurde, bestätigt. Bei gleichzeitiger Rifampicin-basierter Tuberkulose-Therapie von Therapie-naiven HIV-Patienten zeigte sich bei Dolutegravir-ba-

Antituberkulostatika und ART ^[12]		
ART	Rifampicin	Rifabutin
NRTI		
Abacavir (ABC) Lamivudin (3TC)	Geringes Interaktionspotential. Keine Dosisanpassung erforderlich.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Tenofovir (DF) Emtricitabin (FTC)	Keine Dosisanpassung erforderlich.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Tenofoviralfenamid (TAF)	Laut Fachinformation nicht empfohlen (induktiver Effekt auf P-gp). Erste Daten aus PK-Studien mit TAF 25 mg BID + Rifampicin 600 mg QD	Laut Fachinformation nicht empfohlen (induktiver Effekt auf P-gp).
NNRTIs		
Rilpivirin (RPV)	Kontraindiziert	Rilpivirin 25 mg QD auf 50 mg QD erhöhen. Wenn gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin gestoppt wird, wieder auf Rilpivirin 25 mg QD reduzieren.
Nevirapin (NVP)	Laut Fachinformation nicht empfohlen.	Lt. Fachinformation aufgrund induktiven Effektes vermeiden.
Efavirenz (EFV)	Dosiserhöhung von Efavirenz 600–800 mg QD, um die Induktion von Rifampicin zu kompensieren (bes. Pat. > 50 Kg) Amerikanische Leitlinien: EFV 600 mg + Viruslast monitoring (evtl. EFV 800 mg bei Pat. > 60 kg) Britische Leitlinien: EFV 600 mg unabhängig vom Körpergewicht PK-Studien aus Afrika und Asien sehen keine Spiegelschwankungen bei CYP 2B6 langsam metabolisierenden Patienten	Dosiserhöhung von Rifabutin auf 450–600 mg QD. Die individuelle Verträglichkeit und virologische Antwort sollten berücksichtigt werden.
Etravirin (ETR)	Eine Kombination wird nicht empfohlen. Kontraindiziert in Kombination mit geboostertem PI.	Dosisanpassung und engmaschige Kontrolle bei Kombination mit geboostertem PI.
Proteaseinhibitor		
Atazanavir (ATV)/RTV	Kontraindiziert	Rifabutin 150 mg jeden zweiten Tag oder dreimal/Woche
Atazanavir (ATV)/Cobi	Kontraindiziert	Rifabutin 150 mg jeden zweiten Tag oder dreimal/Woche
Darunavir (DRV)/RTV	Kontraindiziert	Rifabutin 150 mg jeden zweiten Tag oder dreimal/Woche
Darunavir (DRV)/Cobi	Kontraindiziert	Rifabutin 150 mg jeden zweiten Tag oder dreimal/Woche
Lopinavir (LPV)/RTV	Laut Fachinformation nicht empfohlen und die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.	Rifabutin 150 mg jeden zweiten Tag oder dreimal/Woche
CCR5-Inhibitor		
Maraviroc (MVC)	MVC 600 mg BID ohne CYP3A4-Inhibitor	MVC 150 mg BID mit Proteaseinhibitor
Integrasehemmer		
Bictegravir	Kontraindiziert	Laut Fachinformation nicht empfohlen.
Dolutegravir (DTG)	Wenn keine INSTI Resistenz vorhanden möglich. DTG Dosis auf 50 mg BID erhöhen.	Möglich, keine Dosisanpassung
Elvitegravir (EVG)/Cobi	Kontraindiziert	Rifabutin 150 mg jeden zweiten Tag (Montag-Mittwoch-Freitag)
Raltegravir (RAL)	RAL QD kontraindiziert. Laut Fachinfo: Wenn eine Kombination mit Rifampicin unvermeidlich ist, kann bei Erwachsenen eine doppelte RAL Dosis (800 mg BID) in Erwägung gezogen werden.	Möglich, RAL 400 mg BID Keine Dosisanpassung.



Quelle:

1. Global tuberculosis report 2017; 2. <https://www.ages.at/service/service-presse/pressemeldungen/tuberkulose-in-oesterreich/> und Nationale Referenzzentrale für Tuberkulose Jahresbericht 2016; 3. WHO, ECDC 2017; 4. Chamie G et al. Int J Tuberc Lung Dis 2010, 14:1295-302; 5. Boehme et al. Lancet 2011, 77:1495-505; 6. Lawn S et al. BMC Med 2013, 11:253; 7. S2k Leitlinie, Tuberkulose im Erwachsenenalter 2017; 8. Marais S et al. Clin Infect Dis 2013, 56:450-60; 9. Elzi L et al. Clin Infect Dis 2007, 45:111-19; 10. Lange C et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2016, 71(2):e51; 11. British HIV Association (<https://www.bhiva.org/guidelines>) 12. Liverpool Interaktionsdatenbank. <https://www.hiv-druginteractions.org/> (November 2018); 13. Custodio JM et al. EACS 2017, Milan, Abstract PS13/14; 14. Cerrone M et al. CROI 2018, Boston, Abstract 28LB; 15. Dooley KE et al. IAC 2018, Amsterdam, Abstract TUAB0206; 16. Custodio JM et al. CROI 2018, Boston, Abstract 34;

sierten Regimen (DBR) verglichen mit Efavirenz-basierten Regimen keine Unterlegenheit. [15]

Raltegravir-Spiegel sinken in der Kombination mit Rifampicin (AUC_{RAL} um 40 %, C_{min} um 61 %). Daher wird in der Fachinformation empfohlen, bei Unvermeidbarkeit die Raltegravir Dosis zu verdoppeln. [12]

Wo bei Dolutegravir und Raltegravir Dosisanpassungen vorgenommen werden können, ist das bei Bictegravir nicht der Fall. Auch bei einer Erhöhung der Gabe des mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid koformulierten Integraseinhibitors (BIC/FTC/TAF, 50/200/25 mg) auf zweimal täglich, wurden bei gemeinsamer Gabe mit einmal täglich Rifampicin 600 mg eine starke Verminderung der Bictegravir-Level gemessen (AUC_{BIC} um ~60 %, C_{max} um ~50 % und C_{trough} um ~80 % geringer). [16]

Hingegen muss in der Gruppe der NRTIs – mit Ausnahme von Tenofoviralfenamid (TAF) – keine Dosisanpassung vorgenommen werden. [12]

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin als auch Rifabutin wird mit TAF laut Fachinformation nicht empfohlen, da durch die Induktion der zellulären Transporter P-Glycoprotein, BCRP sowie OATP1B1 die Plasmakonzentrationen von TAF sinken kann, was in Folge zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und Resistenzentwicklung führen kann. Auch die klinische Evidenz in Bezug auf den Umgang mit TAF und TB-coinfizierten HIV-Patienten ist zur Zeit sehr gering. Letztes Jahr wurden erste pharmakologische Daten für die Kombination von Rifampicin mit Tenofoviralfenamid (TAF) auf der 16th EACS Konferenz 2017 in Mailand vorgelegt.

Hier wurde festgestellt, dass bei einer gemeinsamen Gabe von zweimal täglich TAF 25 mg mit einmal täglich Ricampicin 600 mg, die Plasma-Konzentration von TAF um 20 % niedriger und die intrazelluläre Tenofovidiphosphat-Konzentration um 25 % niedriger waren, verglichen mit den Konzentrationen einer üblichen TAF-Gabe. [13]

Eine weitere PK-Studie wurde dieses Jahr auf der CROI in Boston präsentiert: Bei 17 gesunden Probanden wurde die Plasma-Konzentration und intrazellulären Spiegel bei einer kombinierten Gabe von einmal täglich FTC/TAF (200/25 mg) und einmal täglich Rifampicin 600 mg gemessen und verglichen mit einmal täglich TDF 300 mg. Wie erwartet sanken

die Plasmakonzentration von Tenofovir um etwa 55 %, wenn TAF zusammen mit Rifampicin gegeben wurde. Intrazelluläre Tenofovidiphosphat-Konzentrationen fielen in Gegenwart von RIF um etwa 40 % geringer aus. Im Vergleich zu TDF alleine wurde jedoch eine intrazellulären Tenofovir-Konzentrationen von TAF bei gemeinsamer Gabe von Rifampicin gemessen die etwa 80 % höher lag. [14]

Inwieweit HIV- und TB-koinfizierte Personen von diesen Erkenntnissen profitieren, muss noch bestätigt werden, da bisher nur diese Studien-Daten von gesunden Freiwilligen als Evidenz vorliegen.

Rifabutin ist weniger interaktionsanfällig und wird deshalb oft als Alternative zu Rifampicin bei einer gleichzeitigen Behandlung von HIV eingesetzt. Je nach Kombinationspartner muss die Rifabutin-Dosis angepasst werden.

So sind Integrasehemmer mit Rifabutin gut kombinierbar. Die einzige Ausnahme bildet hier Bictegravir, denn bei PK-Studien zeigte sich ein Abfall der Bictegravir Spiegel um 38 %.

Auch NRTI sind im Allgemeinen ohne Dosisanpassung mit Rifabutin kombinierbar. Vorsicht sollte man bei TAF walten lassen, da laut Fachinformation durch den induktiven Effekt auf P-gp erniedrigte Plasmaspiegel erwartet werden. Solange die Datenlage noch unzureichend ist, wird die Kombination daher nicht empfohlen.

Gut kombinierbar sind Proteasehemmer mit Rifabutin. Durch den inhibitorischen Effekt von Ritonavir und Cobicistat kann die Rifabutin Dosis von 150 mg auf 3 x wöchentlich gesenkt werden.

Bei den NNRTIs tritt der gegenteilige Effekt ein. Der induzierende Effekt der NNRTIs bedingt erhöhte Rifabutin Dosen. Unter Efavirenz werden Rifabutin Dosen von 450–600 mg empfohlen. Denn unter Rifabutin 300 mg QD mit Efavirenz 600 mg sank die Rifabutin-AUC um 38 % und die C_{min} um 45 %. Die 50%-ige Dosiserhöhung ist klinisch nicht evaluiert, sodass die individuelle Verträglichkeit und virologische Antwort berücksichtigt werden sollte. Für Rilpivirin wird eine Verdopplung der Dosis auf 50 mg empfohlen.

Mit Isoniazid und Ethambutol werden keine Interaktionen mit der antiretroviralen Therapie erwartet.

Mit freundlicher Unterstützung von



WORKING ON BEHALF OF
ViiV HEALTHCARE IN HIV

Besuchen Sie uns auf www.meettheexperts.at

Das Projekt „Meet the Experts“ ist ein Service der ÖAG, der Ärzten die Möglichkeit bietet, Fachärzten verschiedener Disziplinen Anfragen oder Rückfragen zu unseren Newslettern zu stellen. Trotz ihrer verschiedenen Fachrichtungen haben sie alle einen Bezug zur HIV-Therapie. Wir freuen uns auf Ihre Anfragen.

Impressum: Österreichische Aids Gesellschaft, Buchfeldgasse 4/14, 1080 Wien; **Ansprechpartnerin für das Projekt Meet the Experts:** Leonie Meemken, info@meettheexperts.at; Die Informationen sind nach bestem Wissen recherchiert worden. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit und Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden. **Foto:** Ursula Karner

