

## **Therapie bei MDR-, prä-XDR-, XDR-Tuberkulose und Rifampicin-Resistenz oder bei Medikamentenunverträglichkeit gegenüber mindestens Rifampicin**

**Amendment vom 19.09.2023**

### **zur Sk2-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter**

des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK) im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Autorinnen und Autoren: Ralf Otto-Knapp<sup>1</sup>, Torsten Bauer<sup>1,2</sup>, Folke Brinkmann<sup>3</sup>, Cornelia Feiterna-Sperling<sup>4</sup>, Inna Friesen<sup>5</sup> Hilde Geerdes-Fenge<sup>6</sup>, Pia Hartmann<sup>7</sup> Brit Häcker<sup>1</sup>, Barbara Hauer<sup>8</sup>, Walter Haas<sup>8</sup>, Jan Heyckendorf<sup>9</sup>, Martin Kuhns<sup>5</sup>, Christoph Lange<sup>10-13</sup>, Florian P. Maurer<sup>14</sup>, Albert Nienhaus<sup>15</sup>, Martin Priwitzer<sup>16</sup>, Elvira Richter<sup>17</sup>, Helmut J.F. Salzer<sup>18-20</sup>, Otto Schoch<sup>21</sup>, Nicolas Schönfeld<sup>2</sup>, Tom Schaberg<sup>1</sup>

- 1 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK), Berlin
- 2 Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin
- 3 Sektion pädiatrische Pneumologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck
- 4 Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité–Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin
- 5 Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum, Borstel
- 6 Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Rostock
- 7 Department für Klinische Infektiologie, St. Vinzenz-Hospital, Köln
- 8 Robert Koch-Institut, Berlin
- 9 Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel
- 10 Klinische Infektiologie, Forschungszentrum Borstel, Borstel
- 11 Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems
- 12 Respiratory Medicine and International Health, Universität zu Lübeck, Lübeck
- 13 Baylor College of Medicine and Texas Children’s Hospital, Global TB Program, Houston, TX, USA
- 14 Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- 15 Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE), Hamburg
- 16 Gesundheitsamt, Landeshauptstadt Stuttgart
- 17 MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR, Heidelberg
- 18 Klinische Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin 4 – Pneumologie, Kepler Universitätsklinikum, Linz
- 19 Medizinische Fakultät, Johannes Kepler Universität, Linz
- 20 Ignaz-Semmelweis-Institut, Wien
- 21 Kantonsspital St. Gallen, Schweiz

**Version: Erstveröffentlichung 2017, Update der S2k LL 2022, aktuelles Amendment 2023**

## **Zusammenfassung**

Im Dezember 2022 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Empfehlungen für die Behandlung der medikamentenresistenten Tuberkulose (TB) aktualisiert. Die Bewertung dieser Empfehlungen und der neuen Studiendaten macht auch für den deutschsprachigen Raum eine Aktualisierung der Leitlinienempfehlungen zur Therapie der mindestens Rifampicin-resistenten Tuberkulose notwendig, welche die entsprechenden Kapitel ersetzt. Auch für Deutschland, Österreich und die Schweiz wird nun eine verkürzte mindestens 6-monatige MDR-TB-Therapie unter Einsatz der festgelegten und nicht veränderbaren Medikamentenkombination Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin (BPaLM) empfohlen, wenn alle hierfür notwendigen Voraussetzungen erfüllt sind. Diese Empfehlung gilt für TB-Fälle mit nachgewiesener Rifampicin-Resistenz einschließlich der Rifampicin-Monoresistenz. Zur Behandlung der prä-extensiven (prä-XDR) TB wird weiterhin in erster Linie eine individualisierte, an die Resistenzdaten angepasste Therapie über 18 Monate empfohlen. Die nicht veränderbare Medikamentenkombination Bedaquilin, Pretomanid und Linezolid (BPaL) kann bei prä-XDR alternativ angewendet werden, wenn alle Voraussetzungen dafür erfüllt sind. Die notwendigen Voraussetzungen für den Einsatz von BPaLM und BPaL werden in diesem Amendment zur S2k-Leitlinie „Tuberkulose im Erwachsenenalter“ begründet dargestellt.

## **Abstract:**

In December 2022, based on the assessment of new evidence, the World Health Organization (WHO) updated its guidelines for the treatment of drug-resistant tuberculosis (TB). The evaluation of both, these recommendations, and the latest study data, makes it necessary to update the existing guidelines on the treatment of at least rifampicin-resistant tuberculosis for the German-speaking region, hereby replacing the respective chapters. A shortened MDR-TB treatment of at least 6 month using the fixed and non-modifiable drug combination of bedaquiline, pretomanid, linezolid, and moxifloxacin (BPaLM) is now also recommended for Germany, Austria, and Switzerland under certain conditions. This recommendation applies to TB cases with proven rifampicin resistance, including rifampicin monoresistance. For treatment of pre-extensively drug resistant TB (pre-XDR-TB), an individualized treatment for

18 months adjusted to resistance data continues to be the primary recommendation. The non-modifiable drug combination of bedaquiline, pretomanid, and linezolid (BPaL) may be used alternatively in pre-XDR TB if all prerequisites are met. The necessary prerequisites for the use of BPaLM and BPaL are presented in this amendment to the S2k guideline for ‘Tuberculosis in adulthood’.

#### Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Zusammensetzung der Leitliniengruppe orientiert sich an der Leitlinie aus dem Jahr 2022. Die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) wird durch die neue Leitung des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Mykobakterien Dr. Inna Friesen und Dr. Martin Kuhns vertreten. Prof. Dr. Florian Maurer vertritt nicht mehr das NRZ und bleibt als stimmloser Experte Teil der Leitliniengruppe. Prof. Dr. Jan Heyckendorf vertritt nicht mehr das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) und bleibt ebenfalls als stimmloser Experte Teil der Leitliniengruppe.

#### **Leitlinienkoordination / Leitliniensekretariat:**

DZK – Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V.

Walterhöferstr. 11, Haus Q

14165 Berlin

Tel.: +49 30 81490922

[info@dzk-tuberkulose.de](mailto:info@dzk-tuberkulose.de)

#### **Mitglieder der Leitliniengruppe/Mandatstragende der jeweiligen Fachgesellschaften für den Amendment-Prozess in alphabetischer Reihenfolge:**

<b>Leitlinienautorinnen und Autoren</b>	<b>Fachgesellschaft/Organisation</b>
Prof. Dr. T. Bauer	Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK)
Dr. F. Brinkmann	Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP)

Amendment zur Sk2-Leitlinie Tuberkulose bei Erwachsenen

Dr. C. Feiterna-Sperling	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e.V. (DPGI)
Dr. H. Geerdes-Fenge	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)
Dr. I. Friesen	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)
Prof. Dr. P. Hartmann	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)
Dr. B. Häcker	Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK)
Dr. B. Hauer	Robert Koch-Institut (RKI)
Prof. Dr. W. Haas	Robert Koch-Institut (RKI)
Dr. M. Kuhns	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)
Prof. Dr. Dr. h.c. C. Lange	Deutsches Zentrum für Infektionsforschung e.V. (DZIF)
Prof. Dr. A. Nienhaus	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV)
Dr. R. Otto-Knapp	Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK)
Dr. M. Priwitzer	Bundesverband der Ärztinnen und Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes e.V. (BVÖGD)
PD Dr. E. Richter	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)
Dr. H.J.F. Salzer	Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)
Prof. Dr. O.D. Schoch	Schweizerische Gesellschaft für Pneumologie (SGP)
Prof. Dr. T. Schaberg	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)
Dr. N. Schönfeld	Verband pneumologischer Kliniken e.V. (VPK)

<b>Weitere Teilnehmende</b>	<b>Organisation, Funktion</b>
Prof. Dr. J. Heyckendorf	Experte ohne Stimmrecht
Prof. Dr. F.P. Maurer	Experte ohne Stimmrecht
Dr. M. Nothacker	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), methodische Beratung
C. Trost	Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK), Leitlinienkoordination

### **Abkürzungen**

Wir verweisen auf das Verzeichnis der Abkürzungen in der Sk2-Leitlinie "Tuberkulose im Erwachsenenalter", AWMF-Registernummer 020/019.

### **Danksagungen**

Wir danken Christine Trost für die Leitlinienkoordination und Organisation der Leitlinientreffen. Dr. Monika Nothacker, AWMF, danken wir für die Beratung zur Methodik und die Moderation bei der Leitlinienüberarbeitung.

### **Zielsetzung, Adressaten & Methodik**

Ziel dieses Amendments zur Therapie der multiresistenten Tuberkulose ist es, den aktuellen Wissensstand darzustellen. Es richtet sich an Ärztinnen, Ärzte und weitere medizinische Berufsgruppen, die erwachsene Patientinnen und Patienten mit (multi-) resistenter Tuberkulose behandeln, und dient als Informationsquelle für den stationären sowie ambulanten Bereich. Das Amendment wurde nach der Systematik und den Regeln der Arbeitsgemeinschaft für wissenschaftliches Arbeiten (AWMF) und mit strukturierter Konsensfindung unter Moderation von Frau Dr. M. Nothacker, AWMF erarbeitet.

Die Empfehlungen 1 - 4 und die entsprechenden Begründungstexte dieses Amendment ersetzen die Empfehlungen 74, 76, 77, 78, die dazu gehörigen Begründungstexte und das

Kapitel 9.2.20 Pretomanid der Sk2-Leitlinie „Tuberkulose im Erwachsenenalter“ (2022) [1]. Die Gültigkeit entspricht der S2k-Leitlinie von 2022 bis 2027 [1].

Die Zusammensetzung der Leitliniengruppe hat sich im Verhältnis zur Gesamt-Leitlinie nur geringfügig verändert. Da es sich auch bei diesem Amendment um eine S2k-Leitlinie handelt, fanden keine systematische Literaturrecherche und Evidenzbewertung statt. Berücksichtigt wurden jetzt die aktuellen Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [2] und die ihr zu Grunde liegende Evidenz aus aktuellen Therapiestudien. Den beteiligten Mandatstragenden wurde ein Textentwurf mehrfach zur Kommentierung zur Verfügung gestellt. Die Empfehlungen wurden online kommentiert und abgestimmt. In den virtuell durchgeführten Leitliniensitzungen wurden geänderte Textabschnitte sowie alle Empfehlungen und Empfehlungsstärken konsentiert. Die Virtuelle Abstimmung erfolgte im Sinne einer strukturierten Konsensuskonferenz nach dem Typ der National Institutes of Health: Vorstellung und Erläuterung der geänderten Empfehlung, Zeit für inhaltliche Nachfragen und Aufnahme von Änderungsvorschlägen unter neutraler Moderation, Abstimmung über den Empfehlungsvorschlag / die -vorschläge. Es wurde jeweils ein (starker) Konsens erreicht.

Die Empfehlungsstärken wurden wie folgt festgelegt:

- Starke Empfehlung: „soll“ oder „soll nicht“ (++) oder (--)
- Empfehlung: „sollte“ oder „sollte nicht“ (+ oder -)
- Schwache Empfehlung: „kann erwogen werden“ oder „kann verzichtet werden“ (+/-)

Es wurde die Mindestanzahl abstimmender Mandatstragender von >75% eingehalten. Bewusste Enthaltungen oder das Fehlen bei der Abstimmung wurden bei der Berechnung der Konsensstärke im Nenner nicht berücksichtigt.

Die Konsensstärke der Empfehlungen wird wie folgt unter Angabe der Zustimmenden / Abstimmenden angegeben:

- Starker Konsens > 95% der Stimmberechtigten
- Konsens > 75 – 95 % der Stimmberechtigten
- Mehrheitliche Zustimmung > 50-75% der Stimmberechtigten

In der App-Version der Leitlinien wird die Konsensstärke als absolute Prozentzahl angegeben.

Nach Fertigstellung des überarbeiteten Manuskriptes wurde dieses allen beteiligten Fachgesellschaften und Institutionen zur Verabschiedung vorgelegt und eine Frist von 3 Wochen zur Kommentierung eingeräumt. Alle Korrekturen und Anpassungen wurden geprüft, eingearbeitet und, wenn diese inhaltlicher Natur waren, mit allen Leitlinienmitgliedern abgestimmt.

Alle möglichen Interessenkonflikte wurden vor Beginn der Leitlinienüberarbeitung online abgefragt, aktualisiert und durch das Leitliniensekretariat bewertet. Es wurden keine Interessenskonflikte angegeben, die für dieses Amendment als relevant bewertet wurden. Als protektive Faktoren gegen potenzielle Interessenkonflikte werden die Diskussion und der offene Umgang mit potenziellen Interessen, die multidisziplinäre Zusammensetzung der Leitliniengruppe sowie die strukturierte Konsensfindung unter AWMF-Moderation gewertet. Die zusammenfassende Tabelle der Interessenerklärungen entnehmen Sie bitte dem Leitlinienreport. Weitere Informationen zu Methodik und Interessenkonflikten finden Sie auf den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>).

### **Finanzierung des Amendments der Leitlinie**

Eine Finanzierung des Amendments ist nicht erfolgt.

### **Präambel**

Die internationalen Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie der Tuberkulose sind einem raschen Wandel unterworfen. Es ist zu erwarten, dass auch die Therapieempfehlungen dieses Amendments bereits in naher Zukunft aktualisiert werden müssen. Bei vorzeitigem Aktualisierungsbedarf vor Ablauf der Gültigkeit werden weitere Aktualisierungen gesondert publiziert und über die DZK-Internetseite als koordinierende Organisation und im DZK-Newsletter zusammengefasst.

### **Einleitung:**

Die WHO hat auf Grundlage neuer Studiendaten [3-5] im Dezember 2022 die Empfehlungen für die Behandlung der medikamentenresistenten Tuberkulose (TB) aktualisiert [2]. Die Bewertung dieser Empfehlungen und neuer Studiendaten macht auch für den deutschsprachigen Raum eine Aktualisierung der Leitlinienempfehlungen notwendig.

Es werden nun auch für Deutschland, die Schweiz und Österreich primär zwei Optionen **zur Behandlung der multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB, Definition siehe [1,6])** empfohlen:

- Eine MDR-TB-Therapie mit verkürzter Dauer von mindestens 6 Monaten mit Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin (BPaLM) als festgelegte und nicht veränderbare Medikamentenkombination, wenn die Voraussetzungen dafür erfüllt werden können (Tabelle 1).
- Eine individualisierte MDR-TB-Therapie über im Regelfall 18 Monate mit Medikamenten der WHO-Gruppen A-C (Tabelle 2), die bisher in der Leitlinie als Standard empfohlen wurde, wenn die Voraussetzungen für BPaLM (Tabelle 1) nicht erfüllt werden können.

Eine weitere von der WHO empfohlene, fest-zusammengesetzte MDR-TB-Therapie über 9-12 Monate (Merkkasten 2) kommt im deutschsprachigen Raum vermutlich nur in Einzelfällen in Frage und wird daher nur nachrangig empfohlen.

**Für die Behandlung der prä-extensiven Tuberkulose (prä-XDR-TB, Definition siehe [1,6])** werden nun auch im deutschsprachigen Raum zwei Optionen empfohlen:

- Vorrangig eine individualisierte Therapie über im Regelfall 18 Monate mit Medikamenten der WHO-Gruppen A-C (Tabelle 2).
- Eine Therapie mit verkürzter Dauer von mindestens 6 Monaten mit Bedaquilin, Pretomanid und Linezolid (BPaL) als festgelegte und nicht veränderbare Medikamentenkombination, wenn die Voraussetzungen dafür erfüllt werden können (Tabelle 1).

Die Auswahl der Therapieoptionen ist an verschiedene Voraussetzungen und Bedingungen geknüpft, die in diesem Amendment zur S2k-Leitlinie „Tuberkulose bei Erwachsenen“ genauer spezifiziert werden (Begründungstexte und Merkkasten 1). Hinweise zum



praktischen Umgang mit Pretomanid (Pharmakokinetik, -dynamik, mikrobiologische Diagnostik und Therapiesicherheit) bei Einsatz der Kombinationstherapie BPaLM finden sich im Medikamentenkapitel bzw. im Anhang dieses Dokumentes.

**Therapie bei MDR-Tuberkulose oder bei Medikamentenunverträglichkeiten gegenüber mindestens Rifampicin**

**MDR-TB-Therapie mit Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin (BPaLM) über mindestens 6 Monate**

Empfehlung 1:	Modifiziert, Stand 2023
<p>Wenn die im Merkkasten 1 aufgeführten Voraussetzungen erfüllt sind, <u>soll</u> Patientinnen und Patienten mit MDR-TB eine Therapie über mindestens 6 Monate mit der festgelegten und nicht veränderbaren Medikamentenkombination Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin (BPaLM) angeboten werden (Tabelle 1). Anderenfalls soll eine individualisierte MDR-TB-Therapie über im Regelfall 18 Monate durchgeführt werden (siehe Empfehlung 2).</p>	
<p>Konsensstärke: starker Konsens (17/17) Empfehlungsstärke: ++</p>	

**Begründung:**

Die Medikamentenkombination BPaLM (Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin) wird von der WHO auf Basis der vorhandenen Evidenz vorrangig zur Behandlung von MDR/RR-TB empfohlen [2]. Die Leitliniengruppe schließt sich der WHO-Empfehlung an. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass im deutschsprachigen Raum die in Merkkasten 1 aufgeführten Punkte vollständig geklärt sein bzw. beachtet werden müssen. Sind diese Voraussetzungen nicht erfüllt, soll eine individualisierte MDR-TB-Therapie über im Regelfall 18 Monate durchgeführt werden.

Bei Anwendung von BPaLM kann nach klinischer Einschätzung durch das TB-Behandlungszentrum eine Therapieverlängerung auf 9 Monate BPaLM oder der Wechsel auf eine 18-monatige individualisierte Therapie notwendig sein. Ein Indikator für die Notwendigkeit einer Therapieverlängerung ist hierbei die fehlende Konversion oder eine Reversion der Sputumkultur zwischen dem 4. und 6. Therapiemonat [2]. Bei

Therapieunterbrechung(en) über mehr als 14 Tage oder über kumulativ mehr als einen Monat muss ein Neustart oder ein Therapiewechsel auf eine individuell zusammengestellte Therapie mit einem TB-Behandlungszentrum diskutiert werden.

Bei Komplikationen, die das Absetzen von Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid oder Moxifloxacin notwendig machen, soll ebenfalls auf eine individuell zusammengestellte MDR-Therapie über mindestens 18 Monate Gesamttherapiedauer umgestellt werden.

**Tabelle 1: Dosierungen (nach WHO [2]) für die MDR-TB-Therapie mit BPaLM und die prä-XDR-Therapie mit BPaL**

	BPaLM	WHO (Tabelle 2)	Standarddosierung (oral)	Alternative Dosierung (oral)
<b>Bedaquilin</b>	B	Bdq	Woche 1-2: 400mg täglich	Woche 1-8: 200mg täglich
			Woche 3-26: 200mg 3x / Woche	Woche 9-26: 100mg täglich
<b>Pretomanid</b>	Pa		Woche 1-26: 200 mg	
<b>Linezolid</b>	L	Lzd	Woche 1-26: 600mg	Reduktion auf 300mg täglich bei relevanter Toxizität möglich
<b>Moxifloxacin</b>	M	Mfx	Woche 1-26: 400mg	

### **Merkkasten 1**

#### **Voraussetzungen für die MDR-TB-Therapie mit BPaLM und die prä-XDR-Therapie mit BPaL (zusammen abgekürzt als BPaL(M))**

- Die Behandlung soll durch oder in enger Kooperation mit einem TB-Behandlungszentrum durchgeführt werden (siehe Leitlinie TB bei Erwachsenen, Kapitel 4.4 Strukturelle Voraussetzungen zur Behandlung einer MDR-TB [1]).

- Im Gegensatz zu den aktuellen WHO-Empfehlungen und den Empfehlungen dieser S2k-Leitlinie liegt für Pretomanid in Europa zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung nur eine Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) für Patientinnen und Patienten mit prä-XDR-, XDR- oder mit MDR-TB vor, wenn Medikamente der bisherigen 18-monatigen Therapie nicht vertragen werden oder sich als unwirksam

erweisen. Eine Zulassung oder Beurteilung durch deutsche Behörden liegt zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung nicht vor. Daher **muss** die **Kostenübernahme** der Medikamentenkombination BPaL(M) für den gesamten Therapieverlauf (stationär sowie ambulant) **zu Therapiebeginn geklärt sein**, um Kontinuität zu gewährleisten. Ist dies nicht möglich, sollte eine individualisierte Therapie favorisiert werden.

- Die Therapie mit BPaLM kann unmittelbar nach der molekularen Resistenztestung für Fluorchinolone begonnen werden. Die **Empfindlichkeit des TB-Erregers** gegenüber den übrigen Substanzen der Medikamentenkombination BPaL(M) soll aber so rasch wie möglich überprüft werden. Eine molekulare Resistenztestung für Bedaquilin und Linezolid soll in dafür spezialisierten Laboren durchgeführt werden. Die Bewertung der phänotypischen Sensibilitätsprüfung für Pretomanid wird aktuell evaluiert und kann in spezialisierten Laboren erfolgen. Die Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Labor, das eine vollständige Resistenztestung zur Verfügung stellt, ist daher eine weitere, notwendige Voraussetzung für den Einsatz von BPaL(M).

- In der TB-PRACTECAL-Studie war die deutlich geringere Anzahl von Therapieabbrüchen, hauptsächlich aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) (insbesondere Kardiotoxizität), von entscheidender Bedeutung für die Überlegenheit von BPaL(M) gegenüber den bisherigen WHO-Standardregimen [5]. Dennoch ist die Datenlage zur Anwendungssicherheit von Pretomanid bisher begrenzt. Daher muss bei der Anwendung von BPaL(M) immer eine **aktive Überwachung auf häufige UAWs erfolgen** (siehe Leitlinie Tuberkulose bei Erwachsenen, Kapitel 4.6 Verlaufskontrollen unter MDR-Therapie [1] und WHO [7]). Schwere UAWs müssen den zuständigen nationalen Behörden gemeldet werden, um die Datenlage zur Therapiesicherheit zu verbessern. Die im deutschsprachigen Raum für Patientinnen und Patienten mit MDR-TB empfohlene Nachbeobachtung von 24 Monaten (siehe Leitlinie Tuberkulose bei Erwachsenen, Tabelle 11 [1]) soll bei zusätzlichen Risiken (z.B. initial hohe Erregerdichte, bipulmonale Ausbreitung, kaverneröser Lungenbefund) durch kürzere Kontrollabstände intensiviert werden, um Rückfälle frühzeitig zu erkennen.

- In der TB-PRACTECAL-Studie war die **engmaschige Betreuung und Unterstützung** der Teilnehmenden - auch durch (Video-) observierte Therapie - ein wichtiger Bestandteil des Studienprotokolls [5]. Neben der kürzeren Therapiedauer und seltener auftretenden UAWs kann diese intensive Unterstützung zu den sehr guten Therapieergebnissen beigetragen haben. Eine engmaschige sozialmedizinische Begleitung zur Unterstützung der Therapieadhärenz durch individuell geeignete Maßnahmen ist daher ebenfalls eine unverzichtbare Voraussetzung.

- Es gibt im Fall einer Moxifloxacin- low level-Resistenz keine Daten zum Einsatz einer Moxifloxacin-Hochdosistherapie innerhalb der Medikamentenkombination BPaLM. Dies gilt auch für den Ersatz von Moxifloxacin durch Levofloxacin. Kann Moxifloxacin nicht eingesetzt werden, soll wie bei der prä-XDR-TB behandelt werden (s.u.).

#### **WHO-Ausschlusskriterien für die Anwendung von BPaL(M) aufgrund fehlender Daten [2]**

- bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren,
- in der Schwangerschaft oder Stillzeit,
- bei TB mit Beteiligung des zentralen Nervensystems, der Knochen oder Gelenke und bei disseminierter TB

#### **Anwendung unter besonderer Vorsicht und unter Abwägung von Nutzen und Risiko [2]:**

- Menschen, die mit einer HIV-Infektion leben (PLWH), bei weniger als 100 CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen
- Erhöhung der Leberfunktionswerte über das 3-fache der Normalwerte hinaus
- Korrigiertes QT-Intervall nach Fredericia (QTcF) über 500ms, bei Herzerkrankungen, Synkopen, signifikanten Arrhythmien, kongenitalen QT-Zeit-Verlängerungen, Torsade de Pointes oder Kardiomyopathie in der Vorgeschichte
- Periphere Neuropathie Grad 3–4
- Moribunde Patientinnen und Patienten
- Sehr geringer BMI (<17)

## Individualisierte MDR-TB-Therapie über im Regelfall mindestens 18 Monate

Empfehlung 2	modifiziert, Stand 2023
<p>A) Im Fall einer individualisierten MDR-TB-Therapie <u>soll</u> diese aus allen 3 Medikamenten der WHO-Gruppe A (Bedaquilin + Levofloxacin oder Moxifloxacin + Linezolid) und mindestens 1 Medikament der WHO-Gruppe B (Clofazimin, Terizidon) (Tabelle 2) bestehen. Sie muss jedoch an die Ergebnisse der Resistenztestung angepasst werden.</p>	
<p>Konsensstärke: starker Konsens (17/17)</p>	
<p>Empfehlungsstärke: ++</p>	
<p>B) Falls der Einsatz von Substanzen der Gruppe A oder Gruppe B wegen Resistenzen oder Unverträglichkeiten entfällt, <u>soll</u> durch Ergänzung von Medikamenten der WHO-Gruppe C (Tabelle 2) eine MDR-TB-Therapie in der Regel aus mindestens 4 Substanzen mit nachgewiesener Wirksamkeit zusammengestellt werden.</p>	
<p>Konsensstärke: Konsens (15/16)</p>	
<p>Empfehlungsstärke: ++</p>	
<p>C) Im Regelfall <u>sollte</u> die Dauer der individuell zusammengestellten MDR-TB-Therapie mindestens 18 Monate betragen. Eine kürzere Therapiedauer <b>sollte</b> nur nach Rücksprache mit einem spezialisierten TB-Behandlungszentrum erwogen werden.</p>	
<p>Konsensstärke: Konsens (15/16)</p>	
<p>Empfehlungsstärke: +</p>	

### Begründung:

Die individualisierte MDR-TB-Therapie soll auf Basis einer molekularbiologischen Analyse von Medikamentenresistenzen begonnen werden. Bei Vorliegen von Resistenz-assoziierten Mutationen soll die entsprechende Substanz nicht verwendet oder eine mögliche Dosisanpassung mit einem spezialisierten TB-Behandlungszentrum diskutiert werden. Im

weiteren Verlauf müssen die molekularbiologisch identifizierten Resistenzen mit den Ergebnissen der phänotypischen Resistenztestung abgeglichen werden, da die Ergebnisse nicht immer deckungsgleich sind (siehe Leitlinie TB bei Erwachsenen, Kapitel 2.4 Diagnostische Verfahren zur Empfindlichkeitsprüfung und Kapitel 4.2.2 Interpretation der Resistenztestung [1]).

Bedaquilin, Levofloxacin oder Moxifloxacin und Linezolid (WHO-Gruppe A) sind nach einer retrospektiven Analyse der individuellen Daten von mehr als 12.000 Patientinnen und Patienten die wirksamsten Medikamente in der MDR-TB-Therapie [8]. Für die Gabe von Clofazimin und Cycloserin (WHO-Gruppe B) gibt es ebenfalls einen signifikanten Behandlungsvorteil [8]. Wenn keine Informationen vorliegen, welche die Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit eines Medikamentes für die MDR-TB-Therapie nahelegen, soll bis zum Erhalt weiterer Informationen aus der genotypischen Untersuchung von Medikamentenresistenzen (siehe Leitlinie TB bei Erwachsenen, Kapitel 2.4 Diagnostische Verfahren zur Empfindlichkeitsprüfung [1]) oder der phänotypischen Resistenztestung das initiale Therapieregime aus allen drei WHO-Gruppe A Medikamenten Bedaquilin, Levofloxacin oder Moxifloxacin, Linezolid und mindestens einem der zwei WHO-Gruppe B Medikamente Clofazimin und/oder Terizidon bestehen (Tabelle 2) [9].

Wenn keine ausreichende Anzahl von wirksamen Substanzen für eine MDR-TB-Therapie aus Medikamenten der WHO-Gruppen A und B zusammengestellt werden kann, soll die Therapie nach den Ergebnissen der Resistenztestung mit Medikamenten der WHO-Gruppe C komplettiert werden, bis die Kombinationstherapie aus mindestens 4 wirksamen Substanzen besteht (Tabelle 2).

Im Fall einer geplant 18-monatigen individualisierten MDR-TB-Therapie können Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung, des Spektrums der Antibiotikaresistenzen und Begleiterkrankungen im Einzelfall auch nach kürzerer Therapiedauer erfolgreich behandelt sein. Biomarker zur Individualisierung der Therapiedauer werden aktuell klinisch getestet. Für eine generelle Empfehlung sind sie aber noch nicht ausreichend validiert [10]. Daher soll eine Therapieverkürzung nur nach Rücksprache mit einem spezialisierten TB-Behandlungszentrum erfolgen.

**Tabelle 2: WHO-Einteilung der Tuberkulosemedikamente für die individualisierte Therapie der resistenten Tuberkulose [11-13], angepasst an die Verfügbarkeit der Medikamente im deutschsprachigen Raum (2020).**

WHO-Gruppen (und Empfehlung)	Medikamente (WHO-Abkürzung), in alphabetischer Reihenfolge
Gruppe A (alle 3 Medikamente verwenden)	Bedaquilin (Bdq) Levofloxacin (Lfx) oder Moxifloxacin (Mfx) Linezolid (Lzd)
Gruppe B (eines oder beide Medikamente hinzufügen)	Clofazimin (Cfz) Terizidon (Trd) <sup>1</sup>
Gruppe C (Medikamente hinzufügen, wenn es nicht möglich ist, die Therapie mit Medikamenten der Gruppe A und B zu vervollständigen)	Amikacin <sup>2,3</sup> (Am) Delamanid (Dlm) Ethambutol (E) Imipenem – Cilastin (Ipm-Cln) oder Meropenem (Mpm) beide in Kombination mit Amoxicillin/Clavulansäure <sup>4</sup> Para-Aminosalicylsäure (PAS) Protionamid (Pto) <sup>5</sup> Pyrazinamid (Z)
<p><sup>1</sup> Terizidon wird im deutschsprachigen Raum anstelle von Cycloserin verwendet.</p> <p><sup>2</sup> Amikacin (idealerweise über einen Port als einmal tägliche Applikation) <u>sollte</u> nur dann Teil der Kombinationsbehandlung sein, wenn das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen engmaschig überwacht werden kann.</p> <p><sup>3</sup> Streptomycin wird von der WHO als Alternative genannt, ist aber im deutschsprachigen Raum zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie nicht erhältlich.</p> <p><sup>4</sup> Meropenem <u>sollte</u> 2-3-mal täglich intravenös zeitgleich mit Clavulansäure (nur als Amoxicillin-Clavulansäure im Handel), idealerweise über einen Port, appliziert werden.</p> <p><sup>5</sup> Protionamid wird im deutschsprachigen Raum anstelle von Ethionamid verwendet.</p>	

**Fest-zusammengesetzte MDR-TB-Therapie nach WHO über 9-12 Monate**



Empfehlung 3	Neu, Stand 2023
<p>A) Wenn keine Kontraindikationen vorliegen (Merkkasten 2), <u>kann</u> in Einzelfällen Patientinnen und Patienten mit MDR-TB eine Therapie über 9-12 Monate mit der vollständig oralen, nicht veränderbaren Medikamentenkombination Bedaquilin, Levofloxacin, Protionamid (kann durch Linezolid 600mg/d ersetzt werden), Ethambutol, Pyrazinamid, Hochdosis-Isoniazid und Clofazimin angeboten werden.</p>	
<p>Konsensstärke: starker Konsens (14/14)</p>	
<p>Empfehlungsstärke: +/-</p>	

**Begründung:**

Die WHO empfiehlt als weitere Therapiealternative für die Behandlung der MDR-TB eine fest zusammengesetzte Therapie über 9-12 Monate [14]. Diese WHO-Therapie soll aus einer vollständig oralen, nicht veränderbaren Medikamentenkombination mit Bedaquilin, Levofloxacin, Protionamid (kann durch Linezolid 600mg/d ersetzt werden), Ethambutol, Pyrazinamid, Hochdosis-Isoniazid und Clofazimin bestehen (Merkkasten 2).

In Europa kommt diese fest-zusammengesetzte MDR-TB-Therapie über 9-12 Monate vermutlich nur für wenige Patientinnen und Patienten in Frage, da ein hoher Anteil der MDR-TB Fälle zusätzliche Resistenzen aufweist [15-18]. Im deutschsprachigen Raum kann der Beginn dieser WHO-Therapie in Einzelfällen und nach Ausschluss von Kontraindikationen erfolgen (Merkkasten 2). Bei Komplikationen, die eine Umstellung der Therapie notwendig machen, soll auf eine individuell zusammengestellte MDR-Therapie über in der Regel mindestens 18 Monate Gesamttherapiedauer umgestellt werden.

## **Merkkasten 2**

### **Zusammensetzung und Kontraindikationen für eine fest-zusammengesetzte 9 bis 12-monatige MDR-TB-Therapie nach WHO bei Erwachsenen:**

#### **Zusammensetzung:**

**4-6 Monate** Bedaquilin (6 Monate), Levofloxacin oder Moxifloxacin, Protionamid (kann durch 2 Monate Linezolid 600mg/d ersetzt werden), Ethambutol, Pyrazinamid, Hochdosis-Isoniazid und Clofazimin (Verlängerung von 4 auf 6 Monate, wenn die Sputum-Mikroskopie am Ende des 4. Therapiemonats noch positiv ist)

#### **gefolgt von:**

**5 Monate** Levofloxacin oder Moxifloxacin, Ethambutol, Pyrazinamid und Clofazimin

#### **Kontraindikationen\*:**

- Resistenz gegen oder vermutete Unwirksamkeit eines der Medikamente der fest-zusammengesetzten Medikamentenkombination nach WHO (bei einer nachgewiesenen Low-Level-Isoniazid-Resistenz kann die WHO-Therapie mit Hochdosis-Isoniazid durchgeführt werden, im Fall einer katG-Mutation soll keine Hochdosis-Isoniazid-Therapie durchgeführt werden),
- vorbehandelte MDR-Tuberkulose,
- schwere und/oder ausgedehnte TB oder extrapulmonale TB.

\*Die WHO nennt auch eine Schwangerschaft als Kontraindikation. Nach Ansicht der Leitliniengruppe soll eine MDR-TB-Therapie in der Schwangerschaft immer von einem spezialisierten TB-Behandlungszentrum durchgeführt werden. Auch eine 9-12-monatige WHO-Therapie kann hierbei in Frage kommen (siehe Leitlinie TB bei Erwachsenen, Kapitel 4.5.1 Therapie medikamentenresistenter TB in der Schwangerschaft [1]).

### **Therapie bei Resistenz oder Medikamentenunverträglichkeit gegenüber Rifampicin und nachgewiesener Wirksamkeit von Isoniazid und Moxifloxacin**

Bei einer Rifampicin-Resistenz oder -unverträglichkeit mit nachgewiesener Wirksamkeit von Isoniazid und Moxifloxacin empfiehlt die Leitliniengruppe den WHO-Empfehlungen folgend eine Therapie mit BPaLM über mindestens 6 Monate analog zur in diesem Amendment empfohlenen MDR-TB-Therapie (Empfehlung 1) unter Beachtung der in Merkkasten 1 genannten Voraussetzungen.

### **Therapie bei prä-XDR-Tuberkulose oder bei Medikamentenunverträglichkeiten gegenüber mindestens Rifampicin sowie gegenüber Levofloxacin oder Moxifloxacin**

Empfehlung 4:	modifiziert, Stand 2023
A) Die prä-XDR-TB-Therapie <u>sollte</u> individuell auf Grundlage der Ergebnisse der Resistenztestung zusammengestellt und in der Regel mit mindestens 4 Substanzen mit nachgewiesener Wirksamkeit über mindestens 18 Monate erfolgen.	
Konsensstärke: Konsens (14/15)	
Empfehlungsstärke: +	
B) Wenn die in Merkkasten 1 aufgeführten Voraussetzungen erfüllt sind, <u>kann</u> Patientinnen und Patienten mit prä-XDR-TB eine verkürzte Therapie über 6 Monate mit der festgelegten und nicht veränderbaren Medikamentenkombination Bedaquilin, Pretomanid und Linezolid (BPaL) angeboten werden (Tabelle 1).	
Konsensstärke: starker Konsens (16/16)	
Empfehlungsstärke: +/-	

**Begründung:**

**Individualisierte prä-XDR-TB-Therapie über mindestens 18 Monate**

Die individualisierte prä-XDR-TB-Therapie sollte auf Basis der molekularbiologischen Resistenztestung begonnen und an die Ergebnisse der phänotypischen Empfindlichkeitsprüfung angepasst werden. Hierfür gelten dieselben Prinzipien, die in diesem Amendment für die individualisierte Therapie der MDR-TB beschrieben wurden (siehe Empfehlung 2 + Begründung und Tabelle 2). In der Regel sollten mindestens 4 Medikamente der WHO-Gruppen A-C (Tabelle 2) mit nachgewiesener Wirksamkeit über mindestens 18 Monate verwendet werden.

**Prä-XDR-TB-Therapie mit Bedaquilin, Pretomanid und Linezolid (BPaL) über mindestens 6 Monate**

Die Medikamentenkombination BPaL (Bedaquilin, Pretomanid und Linezolid) wird von der WHO auf Basis der vorhandenen Evidenz vorrangig zur Behandlung von prä-XDR-TB empfohlen [2]. Aufgrund der vorhandenen Daten zur Wirksamkeit ist in dieser Medikamentenkombination nach WHO eine prä-XDR-TB-Therapie mit nur 3 Medikamenten möglich [3-5].

In der Autorengruppe dieser Leitlinie wurde kontrovers diskutiert, ob bei einer prä-XDR eine Therapie mit 3 Medikamenten über 6-9 Monate als ausreichend erachtet wird, insbesondere wenn es sich um Patientinnen und Patienten mit ausgedehnter oder schwerer Erkrankung (z.B. bei initial hoher Erregerdichte oder kavernöser TB) handelt. Daher wird bei prä-XDR-TB von der Mehrheit der Autorinnen und Autoren eine individualisierte Therapie über mindestens 18 Monate bevorzugt. Dennoch kann auch in Deutschland, der Schweiz und in Österreich eine verkürzte Therapie mit BPaL über 6 Monate durch oder in enger Kooperation mit einem TB-Behandlungszentrum angeboten werden (Tabelle 1). Analog zur Medikamentenkombination BPaLM müssen dafür alle in Merkkasten 1 genannten Voraussetzungen erfüllt sein.

Bei Anwendung von BPaL kann nach klinischer Einschätzung durch das TB-Behandlungszentrum eine Therapieverlängerung auf 9 Monate BPaL oder der Wechsel auf eine 18-monatige individualisierte Therapie notwendig sein. Ein Indikator für die Notwendigkeit einer Therapieverlängerung ist hierbei die fehlende Konversion oder eine

Reversion der Sputumkultur zwischen dem 4. und 6. Therapiemonat [2]. Bei Therapieunterbrechung(en) über mehr als 14 Tage oder über kumulativ mehr als einen Monat muss ein Neustart oder ein Therapiewechsel auf eine individuell zusammengestellte Therapie mit einem TB-Behandlungszentrum diskutiert werden.

Bei Komplikationen, die das Absetzen von Bedaquilin, Pretomanid oder Linezolid notwendig machen, soll ebenfalls auf eine individuell zusammengestellte prä-XDR-Therapie über mindestens 18 Monate Gesamttherapiedauer umgestellt werden.

**Therapie bei XDR-Tuberkulose oder bei Medikamentenunverträglichkeiten gegenüber mindestens Rifampicin sowie gegenüber Levofloxacin oder Moxifloxacin und Bedaquilin und / oder Linezolid**

Durch den weltweit breiten Einsatz von Bedaquilin ohne ausreichende Verfügbarkeit einer Resistenztestung sind zunehmende Resistenzen gegenüber diesem wichtigen Medikament zur Behandlung resistenter TB zu erwarten. Wenn sich eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegen Bedaquilin oder Linezolid zeigt, soll die Therapie in einem TB-Behandlungszentrum individuell auf Basis der vorhandenen Resistenzdaten zusammengestellt werden.

## Amendment zum Kapitel Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose\*

### Pretomanid

Antimykobakterielle Substanz, bakterizid, wirksam gegen nicht-replizierende Mykobakterien

Gruppierung: Nitroimidazol, Medikament der Nicht-Standardtherapie, WHO (2022): bislang keine Einteilung in die Gruppen A-C

### Dosierempfehlungen:

**Erwachsene:** 200 mg täglich, nur in der Kombination BPaL(M), Einnahme zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit.

**Kinder (< 15 Jahre):** bislang keine Empfehlung

**Kritische Konzentration:** Lineage-abhängig, nicht abschließend evaluiert

**Resistenz-assoziierte Gene/DNA-Abschnitte:** *ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC* und *fbiD* wurden in vitro mit einer Resistenz gegen Pretomanid in Verbindung gebracht. Mausmodell- und in vitro Daten zeigen eine partielle Kreuzresistenz zu Delamanid [19-21].

**Relevante Aspekte der Pharmakokinetik:** Hinweise für eine Bioverfügbarkeit von mehr als 53% bzw. 64%. Die medianen Werte für die  $t_{max}$  reichen von 4 bis 5 Stunden. Durch die Einnahme mit fettreicher, hochkalorischer Nahrung können  $C_{max}$  und AUC um 76% und 88% erhöht werden. Das Stoffwechselprofil von Pretomanid ist nicht vollständig geklärt.

Pretomanid wird in verschiedenen Stoffwechselwegen über 19 Metabolite umfassend abgebaut. In eine Massenbilanzstudie betrug die Halbwertszeit von Pretomanid 16 Stunden und die der Gesamtradioaktivität 18 Tage, was auf die Existenz teilweise unbekannter langlebiger Metabolite hinweist [22].

**Elimination:** 53-65 % wurde im Urin und 26-38 % im Stuhl ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit betrug 17 Stunden [22].

---

\*Auswahl der Leitliniengruppe. Die vollständigen Daten sind der Fachinformation zu entnehmen und beim jeweiligen Hersteller erhältlich.

**Schwangerschaft und Stillzeit:** aufgrund fehlender Daten generell nicht empfohlen.

→ In die Therapie der mindestens Rifampicin-resistenten TB in Schwangerschaft und Stillzeit soll immer ein spezialisiertes TB-Behandlungszentrum sowie eine in der Versorgung von TB-Patientinnen erfahrene gynäkologische Abteilung einbezogen werden (siehe Leitlinie Tuberkulose bei Erwachsenen, Kapitel 4.5.1 Therapie medikamentenresistenter TB in der Schwangerschaft [1]).

**Kontraindikationen (Fachinformation)\*:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Nitroimidazole oder einen sonstigen Bestandteil. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor, eine Anwendung wird daher nicht empfohlen. Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid bei Kindern und Jugendlichen sind bisher ebenfalls nicht vorhanden.

**Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Fachinformation)\*:** Übelkeit, Erbrechen und erhöhte Transaminasen sind mögliche UAWs von allen drei Arzneimitteln der Kombinationsbehandlung. In der NixTB-Studie waren die häufigsten UAW bei der Behandlung mit Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid (BPaL) Übelkeit (36 %), Erbrechen (28 %) und erhöhte Transaminasen (21 %). Bei 81 % der Patientinnen und Patienten trat eine periphere Neuropathie auf und bei 37 % der Patientinnen und Patienten kam es zu Anämie, beides bekannte UAWs von Linezolid [4]. In dieser Studie wurde allerdings eine hohe Linezolid-Dosierung von 1200 mg täglich verwendet. In der ZeNix-Studie wurden bei der in dieser Leitlinie empfohlenen Dosierung von 600 mg über 26 Wochen in 20% der Fälle schwerwiegende UAWs (Grad 3 und höher) beobachtet. Eine periphere Neuropathie jeglichen Grades kam in 24% der Fälle vor [3]. In der TB-PRACTECAL-Studie traten bis 72 Wochen nach Randomisierung bei 19% der Teilnehmenden im Studienarm BPaL + Moxifloxacin (BpaLM) schwerwiegende UAWs (Grad 3 und höher) auf, im Studienarm BPaL waren es 22%. Die häufigsten protokollierten UAWs betrafen Hepatotoxizität, Anämie, Neutropenie, Lipase-Erhöhung und QT-Zeit-Verlängerung. Unter BPaL trat etwas häufiger eine Niereninsuffizienz auf [5]. Die Linezolid-Dosierung betrug in diesem Studiensetting 600 mg (18 Wochen), danach 300 mg.

**Hepatotoxizität:** Bei der Anwendung der Kombination aus Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid kann Hepatotoxizität auftreten. Die Leberfunktionswerte sind zu überwachen.

Alkohol und hepatotoxische Arzneimittel (einschließlich pflanzlicher Nahrungsergänzungsmittel) sollten während der Behandlung vermieden werden, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Die Laborwerte (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST], alkalische Phosphatase und Bilirubin) sollten im Verlauf der Behandlung zu Beginn, im ersten Monat mindestens einmal wöchentlich, im zweiten Monat alle zwei Wochen und danach einmal monatlich sowie nach Bedarf überprüft werden. Bei Hinweisen auf eine neu aufgetretene oder sich verschlechternde Leberfunktionsstörung sollte auf eine Virushepatitis getestet und andere hepatotoxische Arzneimittel abgesetzt werden.

Das komplette Behandlungsregime sollte pausiert werden, wenn:

- Transaminasen und Gesamtbilirubin auf mehr als das Doppelte der Obergrenze des Normalbereichs ansteigen.
- Transaminasen auf mehr als das 8-Fache der Obergrenze des Normalbereichs ansteigen.
- Transaminasen auf mehr als das 5-Fache der Obergrenze des Normalbereichs ansteigen und diese Werte länger als 2 Wochen anhalten.

Die Behandlung kann unter engmaschiger Überwachung wieder aufgenommen werden, wenn sich die Leberenzymwerte wieder normalisiert haben und die klinischen Symptome abgeklungen sind.

**Wichtige Wechselwirkungen (Fachinformation)\*:** In vitro wird Pretomanid mäßig stark von CYP3A4 metabolisiert. Eine Kombinationsbehandlung mit anderen mittelstarken bis starken CYP3A4-induzierenden Medikamenten (z.B. Efavirenz, Etravirin, Rifamycine wie Rifampicin, Rifapentin and Rifabutin, Carbamazepine, Phenytoin, Johanniskraut) sollte vermieden werden [22].

Bei der Kombinationsbehandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid wurde von einer QT-Zeit-Verlängerung berichtet. QT-Zeit-Verlängerung ist eine bekannte UAW von Bedaquilin. Bedaquilin in Kombination mit Pretomanid scheint zu einer stärkeren QT-Verlängerung zu führen als mit Bedaquilin allein zu erwarten wäre. Der Einfluss von Pretomanid ist jedoch nicht vollständig geklärt. Bei der Kombinationsbehandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid sollte vor Beginn und während der Behandlung mindestens einmal monatlich ein EKG aufgezeichnet werden. Die Kalium-, Calcium- und



Magnesiumwerte im Serum sollten zu Beginn der Behandlung erfasst und bei Abweichungen von den Normwerten korrigiert werden. Bei Nachweis einer QT-Verlängerung sollten die Elektrolytwerte weiter überwacht werden.

- Folgende Faktoren können das Risiko für eine QT-Verlängerung erhöhen:  
Torsade de Pointes in der Anamnese
- angeborenes Long-QT-Syndrom in der Eigen- oder Familienanamnese
- bestehende oder anamnestische Hypothyreose
- bestehende Bradyarrhythmie
- Herzinsuffizienz oder bekannte strukturelle Herzerkrankung
- mit der Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall (QTcF) > 450 ms (durch erneutes EKG bestätigt) oder
- Calcium-, Magnesium- oder Kaliumwerte im Serum unter der Untergrenze des Normalbereichs.

Wenn die Patientin oder der Patient eine klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie oder ein QTcF-Intervall von mehr als 500 ms (durch erneutes EKG bestätigt) aufweist, muss die gesamte Behandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid abgesetzt werden. Bei Auftreten einer Synkope sollte zum Ausschluss einer QT-Verlängerung ein EKG durchgeführt werden. Das Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung bei der Kombinationsbehandlung bei Expositionen über dem therapeutischen Bereich wurde nicht untersucht.

**Hinweis:** Anwendung von Pretomanid derzeit nur in der Kombinationstherapie BPaL(M). Die Datenlage zur Anwendungssicherheit ist begrenzt. Die notwendigen Voraussetzungen für die Anwendung von BPaL(M) sind zu beachten (Merkkasten 1), insbesondere die aktive Überwachung häufiger UAWs und Meldung schwerer UAWs an die zuständigen nationalen Behörden.

### **Linezolid in der Medikamentenkombination BPaL(M)**

In den vorhandenen Studiendaten hat sich gezeigt, dass die Verträglichkeit der Medikamentenkombination BPaL(M) in hohem Maße von der verwendeten Linezolid-Dosierung abhängt [3-5]. Nach Abwägung von Risiken und Nutzen empfiehlt die WHO eine Dosierung von 600 mg Linezolid bei Anwendung von BPaL(M) über den Therapiezeitraum von 26 Wochen [2]. Die Europäische Zulassungsbehörde stellt auf Basis der Nix-TB-Studie [4] folgende Kriterien zum Umgang mit Linezolid-UAWs zur Verfügung [22]:

Bei Patientinnen und Patienten, die Linezolid im Rahmen der Kombinationstherapie BPaL(M) erhalten, sollte zumindest zu Beginn der Behandlung, nach zwei Wochen und danach monatlich das große Blutbild erfasst werden.

In den folgenden Situationen ist ein Unterbrechen der Behandlung mit Linezolid oder eine Dosisreduktion von Linezolid zu erwägen bei:

- Anämie – bei Abnahme des Hämoglobins auf weniger als 80 g/l oder um mehr als 25 % des Ausgangswerts.
- Leukopenie – bei Abnahme der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) auf weniger als  $0,75 \times 10^9 /l$  oder deutlich unter den Ausgangswert. Vor weiteren Entscheidungen müssen die Werte in einem Wiederholungstest bestätigt werden, da die absolute Neutrophilenzahl im Tagesverlauf und aufgrund anderer Ursachen schwanken kann.
- Thrombozytopenie – bei Abnahme der Thrombozyten auf weniger als  $50 \times 10^9 /l$  oder deutlich unter den Ausgangswert. Im Idealfall werden die Werte vor weiteren Entscheidungen in einem Wiederholungstest bestätigt.

Wird eine Verbesserung der Myelosuppression beobachtet, ist zu erwägen, die Gabe von Linezolid in der Anfangsdosis oder der halben Anfangsdosis wieder aufzunehmen.

In Studien werden Ansätze zur Vermeidung von Linezolid-UAWs geprüft, z.B. durch Messung der Hämoglobinspiegel 4 Wochen nach Beginn der Linezolid-Einnahme und Dosisreduktion bei 10%-igem Abfall der Hämoglobinwerte sowie engmaschige Überwachung von Neuropathie-Symptomen [23]. Die Messung der Linezolid-Talspiegel wird ebenfalls zur Therapieüberwachung evaluiert [24].

Eine periphere Neuropathie im Zusammenhang mit Linezolid ist nicht immer reversibel, kann sich aber bei Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder Absetzen von Linezolid verbessern. Wird eine Verbesserung der peripheren Neuropathie beobachtet, ist zu erwägen, die Gabe von Linezolid in der halben Anfangsdosis wieder aufzunehmen. In der Nix-TB-Studie nahm die Inzidenz von Unterbrechung/Dosisreduktion/Absetzen von Linezolid aufgrund einer peripheren Neuropathie nach ca. 2 Behandlungsmonaten bis zum Therapieende kontinuierlich zu.

Bei allen Patientinnen und Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid ist das Sehvermögen zu überwachen. Wenn es bei Patientinnen oder Patienten zu Symptomen einer eingeschränkten Sehfunktion kommt, ist die Gabe von Linezolid zu unterbrechen und zügig eine ophthalmologische Untersuchung auf Anzeichen einer Optikusneuropathie durchzuführen.

Laktatazidose ist eine bekannte UAW von Linezolid. Patienten, bei denen es wiederholt zu Übelkeit oder Erbrechen kommt, sind unverzüglich medizinisch zu untersuchen, einschließlich einer Beurteilung der Bikarbonat- und Laktatspiegel, und es sollte eine Unterbrechung der Gabe von Linezolid in Erwägung gezogen werden. Wenn die Anzeichen und Symptome der Laktatazidose abgeklungen sind, kann die Gabe von Linezolid unter engmaschiger Überwachung in niedrigerer Dosierung wieder aufgenommen werden.

Literatur

1. Schaberg T, Brinkmann F, Feiterna-Sperling C et al. [Tuberculosis in adulthood - The Sk2-Guideline of the German Central Committee against Tuberculosis (DZK) and the German Respiratory Society (DGP) for the diagnosis and treatment of adult tuberculosis patients]. *Pneumologie* 2022; 76: 727-819. DOI: 10.1055/s-0043-105954
2. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2022
3. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2022; 387: 810-823. DOI: 10.1056/NEJMoa2119430
4. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med* 2020; 382: 893-902. DOI: 10.1056/NEJMoa1901814
5. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2022; 387: 2331-2343. DOI: 10.1056/NEJMoa2117166
6. Brodhun B, Altmann D, Hauer B et al. Berichte zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2021. Robert Koch-Institut; 2022. DOI 10.25646/10144
7. World Health Organisation. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM) - Framework for implementation. Geneva: World Health Organisation; 2015
8. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2018; 392: 821-834. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)3164
9. Grobbel HP, Merker M, Köhler N et al. Design of multidrug-resistant tuberculosis treatment regimens based on DNA sequencing. *Clin Infect Dis* 2021, DOI: 10.1093/cid/ciab359
10. Heyckendorf J, Marwitz S, Reimann M et al. Prediction of anti-tuberculosis treatment duration based on a 22-gene transcriptomic model. *Eur Respir J* 2021; 58. DOI: 10.1183/13993003.03492-2020
11. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. World Health Organization. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
14. Mirzayev F, Viney K, Linh NN et al. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. *Eur Respir J* 2020, DOI: 10.1183/13993003.03300-2020

15. Otto-Knapp R, Bös L, Schönfeld N et al. Resistenzen gegen Zweitlinienmedikamente bei Migranten mit multiresistenter Tuberkulose in der Region Berlin. *Pneumologie* 2014; 68: 496-500. DOI [http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0034-1377226](http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1377226)
16. Glasauer S, Altmann D, Hauer B et al. First-line tuberculosis drug resistance patterns and associated risk factors in Germany, 2008-2017. *PLoS One* 2019; 14: e0217597. DOI: [10.1371/journal.pone.0217597](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217597)
17. Lange C, Duarte R, Fréchet-Jachym M et al. Limited Benefit of the New Shorter Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in Europe. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1029-103. DOI: [10.1164/rccm.201606-1097LE](https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1097LE)
18. Günther G, van Leth F, Alexandru S et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 409-416. DOI: [10.3201/eid2103.141343](https://doi.org/10.3201/eid2103.141343)
19. Wen S, Jing W, Zhang T et al. Comparison of in vitro activity of the nitroimidazoles delamanid and pretomanid against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38: 1293-1296. DOI: [10.1007/s10096-019-03551-w](https://doi.org/10.1007/s10096-019-03551-w)
20. Rifat D, Li SY, Ioerger T et al. Mutations in *fbid* (Rv2983) as a Novel Determinant of Resistance to Pretomanid and Delamanid in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 65. DOI: [10.1128/AAC.01948-20](https://doi.org/10.1128/AAC.01948-20)
21. Mudde SE, Upton AM, Lenaerts A et al. Delamanid or pretomanid? A Solomonian judgement! *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 880-902. DOI: [10.1093/jac/dkab505](https://doi.org/10.1093/jac/dkab505)
22. European Medicines Agency. Dovprela (previously Pretomanid FGK). EPAR – Product Information, first published 11/08/2020. Updated 13/06/2023.
23. Imperial MZ, Nedelman JR, Conradie F et al. Proposed Linezolid Dosing Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2022; 74: 1736-1747. DOI: [10.1093/cid/ciab699](https://doi.org/10.1093/cid/ciab699)
24. Padmapriyadarsini C, Solanki R, Jeyakumar SM et al. Linezolid Pharmacokinetics and Its Association with Adverse Drug Reactions in Patients with Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12. DOI: [10.3390/antibiotics12040714](https://doi.org/10.3390/antibiotics12040714).