

**Tuberkulose: Darstellung der derzeitigen
Problematik hinsichtlich pharmakologischer
Therapieoptionen
Beleuchtung neuester Forschungsansätze und
potentieller Behandlungsstrategien**

eingereicht von

Anna Walder

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschnig

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 11.03.2022

Anna Walder eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Priv.-Doz. Mag. Dr. rer. nat. Petra Luschnig recht herzlich bedanken. Sie hat sich sehr engagiert gezeigt und mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit tatkräftig unterstützt. Darüber hinaus gilt meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Freund ein großes Dankeschön. Sie sind mir während des gesamten Studiums stets zur Seite gestanden. Schlussendlich möchte ich mich noch bei meiner Studienkollegin und Freundin Julia für die letzten sechs Jahre bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Glossar und Abkürzungen.....	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Zusammenfassung.....	xi
Abstract.....	xiii
1. Einleitung.....	1
1.1 Allgemeines	1
1.1.1. Definition Tuberkulose.....	1
1.2 Mycobacterium tuberculosis.....	2
1.2.1. Charakteristik	2
1.2.2. Transmission.....	2
1.3. Infektion des Wirtes	3
1.3.1. Immunologie.....	3
1.3.2. LTBI.....	3
1.4. Aktive TB.....	5
1.4.1. Symptome bei Krankheitsausbruch.....	5
1.4.2. Bakteriologische Diagnostik	5
1.4.3. Therapie bei Arzneimittelsensibilität.....	6
1.5. Resistenzen	6
1.5.1. Angeborene mykobakterielle Unempfindlichkeit.....	6
1.5.2. Resistenzentwicklung und Therapieausrichtung	6
1.5.3. Empfindlichkeitsprüfung zur Therapieoptimierung	7
1.5.4. Resistenzarten	7
1.5.4.1. Monoresistenz.....	8
1.5.4.2. Polyresistenz	9
1.5.4.3. Multiresistenz und extensive Resistenz.....	9
1.5.4.4. Epidemiologische Resistenzverteilung	13
1.6. The End TB Strategy	14
1.6.1. Zielsetzung	14
1.6.2. Umsetzung	14
1.6.3. Problematik und Lösungsvorschläge.....	15
2. Material und Methoden	17

3. Resultate	18
3.1. Derzeitige Therapeutika bei Arzneimittelsensibilität	18
3.1.1. Vierfachkombination (INH, RMP, PZA, EMB)	18
3.2. Derzeitige Therapeutika bei Monoresistenz	22
3.2.1. Fluorquinolone (FQ).....	22
3.3. Derzeitige Therapeutika bei Polyresistenz	24
3.3.1. Thionamide	24
3.3.2. Aminoglykoside und Polypeptid-Antibiotika	24
3.4. Derzeitige Therapeutika bei MDR/XDR	25
3.4.1. Bedaquilin (BDQ).....	25
3.4.2. Delamanid (DLM).....	28
3.4.3. BDQ und DLM	28
3.4.4. Oxazolidinone	29
3.4.5. Para-Aminosalicylsäure (PAS).....	32
3.4.6. Carbapeneme und Amoxicillin (AMX)/Clavulansäure (CLV).....	33
3.4.7. Clofazimin (CFZ).....	35
3.5. Risikofaktoren	35
3.5.1. Entwicklung einer medikamentenresistenten Tuberkulose	35
3.5.2. Schlechtes Outcome bei Patienten mit medikamentenresistenter Tuberkulose	36
3.6. Modifikation der Applikation zugelassener Therapeutika	37
3.6.1. Sulfat-Hydroxyapatit-Träger.....	37
3.6.2. Transdermale Gabe	38
3.6.3. Verkapselung mit superparamagnetischen Eisenoxiden	39
3.7. Angriffspunkte neuer Arzneistoffe	39
3.7.1. Proteinsynthese	39
3.7.2. Cytochrom-bc1-Komplex der Atmungskette	41
3.7.3. Zellwand	42
3.8. Off-label-use	44
3.8.1. Metformin.....	44
3.8.2. Pyrivinium pamoat (PP)	45
3.9. Potentielle Angriffspunkte	46
3.9.1. Entzündungsreaktion	46
3.9.2. Schutzmechanismen des Mykobakteriums.....	50

3.9.3. Charakteristika des Mykobakteriums	53
3.10. Traditionell-chinesische Medizin	55
3.10.1. Einsatz als adjuvante Therapie	55
3.10.2. Ausgewählte Arzneimittel	56
3.11. Vakzine	58
3.11.1. Bacillus Calmette Guérin (BCG).....	58
3.11.2. WHO-Richtlinien zur Impfstoffentwicklung.....	59
3.11.3. Impfstoffe in Entwicklung.....	60
4. Diskussion	66
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	66
4.1.1. Wirtsmakrophagen bilden ein Granulom.....	66
4.1.2. Minimales Entzündungsgeschehen zur Erregerkontrolle.....	67
4.1.3. Problematik der derzeitigen Pharmakotherapie	68
4.1.4. Hohe Nebenwirkungsraten und starkes Interaktionspotential	68
4.1.5. Hepatische Metabolisierung und Dosisfestlegung	68
4.1.6. Resistenzaufkommen und regionale Unterschiede.....	69
4.1.7. Fortschritte der medikamentösen TB-Therapie	69
4.2. Studienqualität	70
4.3. Forschungsbedarf.....	71
4.4. Resümee und Erkenntnisgewinn.....	71
4.5. Limitationen des Literaturreviews	72
5. Literaturverzeichnis	73

Glossar und Abkürzungen

TB	Tuberkulose
WHO	World Health Organization
Mtb	Mycobacterium tuberculosis
HIV	Human Immunodeficiency Virus
LTBI	latente Tuberkuloseinfektion
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
IGRA	Interferon-Gamma-Release-Assay
IFN γ	Interferon gamma
INH	Isoniazid
RMP	Rifampicin
PZA	Pyrazinamid
EMB	Ethambutol
MHK	minimale Hemmkonzentration
MDR-TB	multiresistente Tuberkulose
FQ	Fluorquinolone
MXF	Moxifloxacin
LFX	Levofloxacin
RR-TB	Rifampicin-resistente Tuberkulose
SLD	second-line drugs
PTO	Protionamid
MDR	multi drug-resistance
pre-XDR	pre-extensively drug-resistance
AM	Amikacin
KM	Kanamycin
CM	Capreomycin
XDR	extensively drug-resistance
XDR-TB	extensively drug-resistant tuberculosis
BDQ	Bedaquilin
DLM	Delamanid
LZD	Linezolid
PAS	Para-Aminosalicylsäure
TRD	Terizidon
MPM	Meropenem

AMX/CLV	Amoxicillin/Clavulansäure
CFZ	Clofazimin
SM	Streptomycin
ETO	Ethionamid
CS	Cycloserin
RIF	Rifapentin
mg	Milligramm
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
i.v.	intravenös
RNA	Ribonukleinsäure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
p.o.	per os
CYP	Cytochrom P450
CoA	Coenzym A
GFX	Gatifloxacin
tRNA	transfer-Ribonukleinsäure
mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BPMP	Bedaquilin+Protionamid+Moxifloxacin+Pyrazinamid
MAO	Monoaminoxidase
IPM	Imipenem
INR	International Normalized Ratio
g	Gramm
DR-TB	Medikamentenresistente Tuberkulose
EKG	Elektrokardiogramm
SZD	Sutezolid
AgNPs	Silber Nanopartikel
ROS	reactive oxygen species
MPP	Moxifloxacin+Pyrazinamid+Pretomanid
FDA	Food and Drug Administration
PP	Pyrivinium pamoat
NAD	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid
µg	Mikrogramm

ml	Milliliter
TNF α	Tumornekrosefaktor α
COX	Cyclooxygenasen
RAGE	Rezeptor für advanced glycation endproducts
MDSCs	myeloische Suppressorzellen
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
p38 MAPK	p38-mitogenaktivierte Proteinkinase
MSCs	mesenchymale Stammzellen
ADSCs	mesenchymale Stammzellen aus Körperfett
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
AMPK	Adenosin-Monophosphat-aktivierte Proteinkinase
Cyto bcc	Cytochrom bcc/aa3
Cyto bd	Cytochrom bd
PstS1	phosphate-specific transport substrate binding protein-1
TCM	Traditionell-chinesische Medizin
T _{EM}	effector memory T cells
T _{CM}	central memory T cells

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Chemoprävention und Chemoprophylaxe (modifiziert nach Fig. 2 aus (1)).....	5
Abbildung 2 Kurzzeitregimen versus Langzeitregimen (modifiziert nach Fig. 2 aus (2)).....	12
Abbildung 3 Wirkmechanismus der Antituberkulotika (modifiziert nach Fig. 1 aus (3)).....	18

Zusammenfassung

Obwohl die Tuberkulose als sehr alte Infektionskrankheit die Menschheit schon seit geraumer Zeit beschäftigt, scheint es trotz rasanter medizinischer Fortschritte weiterhin schwierig zu sein, deren Ausrottung zu bewirken. Daher ist auch heute noch ein Drittel der weltweiten Bevölkerung mit Tuberkuloseerregern infiziert. Diese Arbeit soll einen Überblick über die derzeit zugelassenen Pharmaka liefern und Probleme aufzeigen, die sich durch deren Anwendung ergeben. Neben zahlreichen Nebenwirkungen scheint auch das große Interaktionspotential der Antituberkulotika dafür verantwortlich zu sein, dass sich die Behandlung der – meist komorbiden – Tuberkulosepatient*innen äußerst schwierig gestaltet. Besonderer Bezug wird auf die aktuelle Resistenzsituation genommen, die die Therapie mit Antituberkulotika, auch in Europa, deutlich erschwert.

Um dennoch den Bestrebungen der WHO zur Tuberkuloseeradikation annähernd Folge leisten zu können, ist es notwendig, die derzeitigen Barrieren der antibiotischen Therapie zu überwinden. Neue Behandlungsansätze zielen einerseits darauf ab, potentielle Virulenzfaktoren von *Mycobacterium tuberculosis* zu detektieren, um sich diese, in weiterer Folge, als pharmakologische Targets zu Nutze zu machen. Andererseits scheinen host-directed-therapies zur TB-Bekämpfung im Kommen zu sein und neueste Studienergebnisse stellen die protektiven Eigenschaften der wirtseigenen Immunantwort, zu der es im Rahmen einer Tuberkuloseinfektion kommt, in Frage. Es wird vermutet, dass das Mykobakterium im Granulom nicht nur einen Latenzzustand einnimmt, sondern auch über metabolische Anpassungen, Nährstoffnutzung und andere Mechanismen seine Resistenz vorantreibt.

Problematisch ist jedoch neben der Zulassung neuer Antituberkulotika, die sich sehr zeitintensiv gestaltet auch deren Implementierung in Hochinzidenzländern, da diese mit einem hohen Kostenaufwand verbunden sind. Daher erscheint es sinnvoll, das Potential der derzeit am Markt befindlichen Medikamente besser auszunützen. Auch erweist sich die Anwendung von pflanzlichen Adjuvantien als günstig, da sie neben einer Wirkungsverstärkung der Standardtherapeutika, auch deren Nebenwirkungsrate senken können. Darüber hinaus scheint durch Modifikation der Applikationswege, ein längerfristiger antimykobakterieller Effekt erzielt werden zu können, was mit der Umgehung von systemischen Nebenwirkungen sowie des hepatischen First-Pass-Effektes einhergeht. Nicht zuletzt besteht die

kostengünstige Möglichkeit des ajuvanten Einsatzes von off-label-Medikamenten zur Effizienzsteigerung der Antituberkulotika. Die bereits beobachteten Parallelen zwischen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und einer Tuberkuloseinfektion geben Hoffnung für den künftigen Einsatz eines erweiterten Spektrums an antituberkulös wirksamen Substanzen.

Abstract

Although tuberculosis, as a very old infectious disease, that has preoccupied mankind for quite long time, it still seems difficult to achieve its eradication despite rapid medical advances. Therefore, even today, one third of the world's population is infected with tuberculosis pathogens. This paper will provide an overview of currently approved pharmaceuticals for the treatment of tuberculosis and highlight problems that arise from their use. Besides numerous side effects, the large interaction potential of antituberculoics seems to be responsible for the fact that the treatment of - mostly comorbid - tuberculosis patients is extremely difficult. Special reference is made to the current resistance situation, which makes therapy with antituberculoics much more difficult, also in Europe.

Nevertheless, in order to come close to meeting the WHO's aspirations for tuberculosis eradication, it is necessary to overcome the current barriers to antibiotic therapy. New treatment approaches aim at detecting potential virulence factors of *Mycobacterium tuberculosis* in order to use them as pharmacological targets. On the other hand, host-directed therapies for TB control seem to be on the rise and recent study results question the protective properties of the host immune response that occurs in the course of tuberculosis infection. The mycobacterium is not only thought to adopt a latency state in the granuloma, but also to drive its resistance via metabolic adaptations, nutrient utilization and other mechanisms.

However, the approval of new antituberculoics, which is very time-consuming, as well as their implementation in high-incidence countries, which is associated with high costs, is problematic. Therefore, it seems reasonable to better exploit the potential of the drugs currently on the market. The use of herbal adjuvants proves to be favorable, as it can reduce the side effect rate of standard therapeutics, in addition to enhancing their efficacy. In addition, modification of the routes of administration, appears to provide a longer-lasting antimycobacterial effect, which is associated with bypassing systemic side effects as well as the hepatic first-pass effect. Last but not least, there is the cost-effective possibility of ajuvant use of off-label drugs to increase the efficiency of antituberculoics. The parallels already observed between chronic inflammatory diseases and tuberculosis infection inspire hope for the future use of an expanded spectrum of antituberculous agents.

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

1.1.1. Definition Tuberkulose

Die Tuberkulose (TB) ist eine meldepflichtige bakterielle Infektionskrankheit, welche auch heute noch, trotz Behandelbarkeit, an der Spitze der weltweiten Statistik der tödlichsten Infektionskrankheiten steht (4).

Laut Schätzungen der World Health Organization (WHO) fordert die Lungenerkrankung insgesamt ca. 1,4 Millionen Todesfälle pro Jahr. Nicht zuletzt scheint dies auf ein insuffizientes Therapieregime zurückzuführen zu sein (5).

Circa 33% der weltweiten Bevölkerung steckt sich mit dem Humanpathogen *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) an, welches in den meisten Fällen für die TB beim Menschen verantwortlich ist. Trotz hoher Infektionszahlen kommt es nur in einem Zehntel der Fälle tatsächlich zum Ausbruch der Erkrankung, denn normalerweise ist das körpereigene Immunsystem dazu in der Lage die Infektion lokal einzugrenzen (4). Die Wahrscheinlichkeit eine behandlungsbedürftige TB zu entwickeln steigt unter Immunsuppression, insbesondere dann, wenn eine Koinfektion mit dem Human Immunodeficiency Virus (HIV) vorliegt. Ebenso ist das verstärkte Auftreten von arzneimittelresistenten Tuberkelbakterien ausschlaggebend dafür, dass sich die Eindämmung der TB weiterhin als schwierig erweist. Außerdem tragen ein schlecht ausgebautes Gesundheitssystem und ein genereller Bevölkerungszuwachs zur derzeitigen TB-Situation bei (4).

Die höchsten TB-Inzidenzraten finden sich im Süden und Osten Asiens, daneben auch im Westpazifik und in Afrika (5).

Im Gegensatz dazu ist das TB-Vorkommen in Europa beschränkt. Ungefähr 5% aller TB Neuerkrankungen fallen vor allem auf osteuropäische Staaten zurück (4,6). Einen weiteren Teil zur Krankheitsinzidenz in Europa beigetragen hat die Flüchtlingskrise aus dem Jahre 2015, im Zuge derer es zu einer Migration aus Gebieten mit hoher TB-Belastung gekommen ist (4,7).

1.2 *Mycobacterium tuberculosis*

1.2.1. Charakteristik

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) agiert als rein aerobes, stäbchenförmiges Pathogen. Es bestehen Parallelen zu anderen grampositiven Bakterien, da auch die mykobakterielle Zellwand aus Peptidoglykanen besteht. Charakteristisch für den Erreger ist jedoch deren hoher Lipidgehalt. Neben Mykolsäuren und Wachsen sind Mykoside ein weiterer Zellwandbestandteil, zu denen beispielsweise der Cordfaktor Trehalose-6-6-dimykolat gehört. Ebenfalls imponiert das Bakterium durch seine säurefesten Eigenschaften (8). Um Mtb dennoch darstellen zu können, wird auf eine spezielle Färbemethode zurückgegriffen, welche nach Ziehl Neelsen benannt ist. Obwohl sich die Exposition von Kälte nicht unmittelbar auf Mtb auswirkt, scheint es gegenüber höheren Temperaturen, d.h. über 65°C, deutlich empfindlicher zu sein. Das zeigt sich dadurch, dass das Aussetzen des Mykobakteriums gegenüber starker Hitze nach einer halben Stunde zu dessen Abtötung führt (8).

1.2.2. Transmission

Mtb wird in den meisten Fällen durch Tröpfcheninfektion übertragen. Die Weitergabe des Erregers von Mensch zu Mensch ist jedoch nur möglich, sofern die tuberkulösen Herde an das Bronchialsystem angeschlossen sind. Dieser Zustand wird als offene Tuberkulose (TB) bezeichnet und ermöglicht es dem Erreger, insbesondere durch Aushusten, in die Ausatemluft zu gelangen (4). Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen, die ebenso durch aerogene Übertragung von Krankheitskeimen zustande kommen, ist die Ansteckungsgefahr mit Mtb geringer. Wahrscheinlicher wird eine TB-Infektion bei langer Expositionsdauer, hoher Keimzahl und schlechter Immunlage des humanen Wirtes. Circa zwei Monate nach Infektion mit Mtb kann eine Immunantwort nachgewiesen werden. Krankheitsausbrüche werden am häufigsten innerhalb der ersten 24 Monate nach Ansteckung beobachtet (4).

1.3. Infektion des Wirtes

1.3.1. Immunologie

Im Zuge der körpereigenen Immunabwehr ist es, unmittelbar nach Ansteckung mit Mtb, die Aufgabe alveolärer Makrophagen, den Erreger zu phagozytieren. Dieses Vorhaben scheitert jedoch an der Tatsache, dass das Bakterium dazu in der Lage ist, einer Verschmelzung von Phago- und Lysosomen entgegenzuwirken. So kann es sich einerseits vermehren, sich andererseits durch seine charakteristische Wachshülle effektiv von der Umgebung abschotten und darüberhinaus bereits vorhandene phagosomale Nährstoffe zu seinen Gunsten nutzen (9).

Konsekutiv veranlasst das Immunsystem des Wirtes unter T-Zell-Einfluss die Bildung von Granulomen, die die Erregerausbreitung nun endgültig unterbinden sollen. Es formiert sich ein Wall aus verschiedensten Immunzellen, allen voran Makrophagen, die für die zentrale Eingrenzung des Mykobakteriums sorgen (10). In den meisten Fällen glückt die Abkapselung des Erregers, sodass dieser in einen latenten Zustand übergeht (11). Patient*innen mit einer latenten TB-Infektion (LTBI) sind weder ansteckend noch weisen sie klinische Beschwerden auf. Mtb kann in diesem dormanten Stadium für lange Zeit persistieren. Kommt es jedoch zu einer Schwächung des wirtseigenen Immunsystems, werden die Tuberkelbakterien reaktiviert. So ist ein fließender Übergang in eine aktive TB möglich (1).

1.3.2. LTBI

1.3.2.1. Diagnostik einer LTBI

Zur Abklärung einer LTBI wird einerseits der klassische Tuberkulin-Hauttest durchgeführt, der jedoch bei mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG)- vorimmunisierten Patient*innen falsch positive Ergebnisse liefert. Andersrum ist im Falle einer Immundefizienz mit falsch negativen Testergebnissen zu rechnen. Dementsprechend wird heutzutage vorrangig auf ein neueres Verfahren zurückgegriffen. Das Prinzip dieses Interferon-Gamma Release-Assays (IGRA) basiert auf der Messung der Stärke der T-Zell-Funktion bzw. deren Fähigkeit, Interferon gamma (IFN γ) im Rahmen der Infektion zu sezernieren (4). Vorteilhafterweise kann mit diesem Test zwischen vakzinierten Patient*innen und Personen mit einer LTBI differenziert werden (4,12).

1.3.2.2. Chemoprävention und Chemoprophylaxe

Sofern durch die diagnostische Abklärung einer LTBI bestätigt worden ist, wird den Patient*innen zur Durchführung einer Chemoprävention geraten. Diese präventive Medikamentengabe soll dazu beitragen einer etwaigen Erregerreaktivierung entgegenzuwirken, um in weiterer Folge einen Erkrankungsausbruch zu vermeiden (siehe Abbildung 1) (1).

Im klinischen Alltag hat sich die Verabreichung eines Monotherapeutikums – nämlich Isoniazid (INH) – bewährt, das über einen Zeitraum von neun Monaten eingenommen werden soll (13).

Ferner existieren Studiendaten zur präventiven Gabe von INH in Kombination mit Rifampicin (RMP), wobei in diesem Fall die Therapiedauer um sechs Monate verkürzt werden kann (14).

Die Schutzwirkung, die durch die präventive Chemotherapie erzielt werden soll, bezieht sich auf einen Zeitraum von fünf bis neunzehn Jahren (15–17).

Im Gegensatz zur Chemoprävention erfolgt der Behandlungsstart bei einer prophylaktischen Behandlung bereits vor Nachweis der Infektion (siehe Abbildung 1). Der Erhalt einer Chemoprophylaxe ist primär für Kleinkinder vorgesehen, bei denen der Ausbruch einer aktiven TB-Erkrankung wahrscheinlicher ist (1).

Ebenso sollten immunsupprimierte Erwachsene chemoprophylaktisch behandelt werden, sofern eine Exposition mit Mtb erfolgt ist (12).

Simultan zur Chemoprävention wird auch im Rahmen der Chemoprophylaxe vorerst auf INH zurückgegriffen (1).

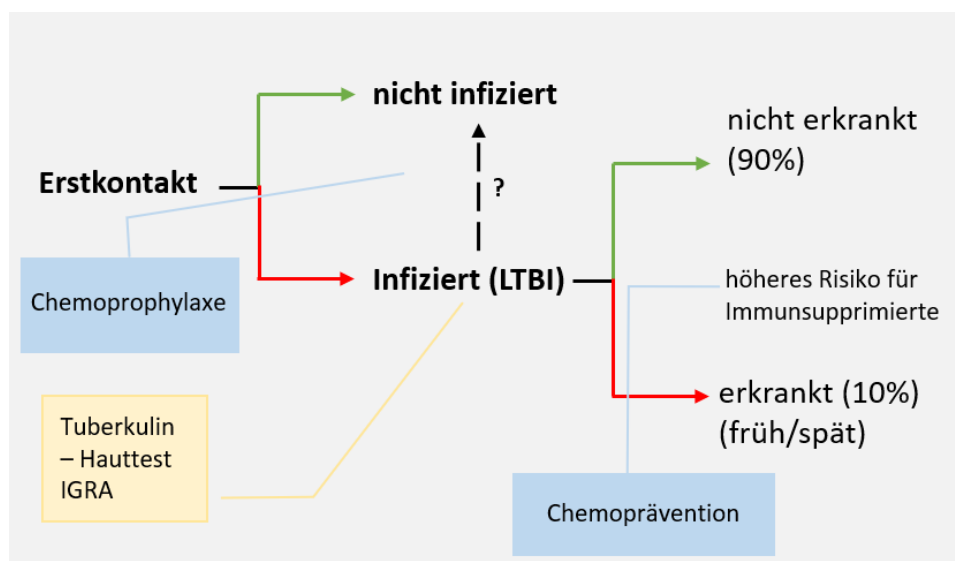


Abbildung 1 Chemoprävention und Chemoprophylaxe (modifiziert nach Fig. 2 aus (1))

1.4. Aktive TB

1.4.1. Symptome bei Krankheitsausbruch

Obwohl die Infektionserkrankung in den meisten Fällen primär die Lunge befällt, können prinzipiell verschiedenste Organe eine tuberkulöse Beteiligung aufweisen. Häufig werden initiale Symptome wie Husten oder Hämoptysen angegeben. Zusätzlich können dyspnoische Beschwerden und Thorakodynien den Erkrankungsverlauf verkomplizieren. Obwohl viele Patient*innen mit Primär-TB oft über Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit klagen, besteht auch die Möglichkeit, dass Frühmanifestationen dieser Erkrankung asymptomatisch verlaufen. In weiterer Folge können die Tuberkuloseerreger Anschluss an Blut- und Lymphbahnen gewinnen, wodurch eine Vielzahl an Organen in Mitleidenschaft gezogen werden kann (4). Wahrscheinlicher ist die Erregeraussaat bei immungeschwächten Personen wie HIV-Patient*innen oder aber auch bei Diabetiker*innen oder sehr kleinen Kindern. Der bereits beschriebene multiple Organbefall wird als Miliartuberkulose bezeichnet. Darüber hinaus kann in seltenen Fällen und vorwiegend bei Kindern eine tuberkulöse Hirnhautentzündung auftreten. Bei Reaktivierung der bereits existenten, tuberkulösen Herde äußert sich die Erkrankung beispielsweise durch Knochenschmerzen oder Gelenksschwellungen. Ebenso ist eine Krankheitsbeteiligung des Urogenitaltraktes denkbar (4).

1.4.2. Bakteriologische Diagnostik

Grundsätzlich wird die mykobakterielle Infektion anhand des Auswurfs der Patient*innen nachgewiesen. In weiterer Folge ist das Anlegen einer Bakterienkultur erforderlich. Je nach Wahl des Mediums ist das Kulturergebnis nach eineinhalb bis zwei Monaten aussagekräftig (4). Raschere Resultate können mit Hilfe der Mikroskopie erzielt werden, wobei diese sich nicht zur Identifizierung der mykobakteriellen Bakterienspezies eignet. In diesem Falle kann optional auf Nukleinsäure-Amplifikationstechniken zurückgegriffen werden, die jedoch als alleiniges diagnostisches Tool unzureichend sind (4).

1.4.3. Therapie bei Arzneimittelsensibilität

Das vorwiegend in Deutschland zum Einsatz kommende Medikamentenregime für arzneimittelsensible TB steht im Einklang mit Empfehlungen der WHO (18) und sieht für Erwachsene eine Kombination aus den vier Antituberkulotika Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB) vor. Diese Pharmaka sollen von TB-Patient*innen über einen Zeitraum von acht Wochen eingenommen werden. Daran schließt sich eine sekundäre Behandlungsphase an, die die Gabe von INH und RMP für weitere vier Monate vorsieht. Alle vier antituberkulös wirksamen Substanzen sollten grundsätzlich auf nüchternen Magen eingenommen werden (1).

Die Ausweitung der medikamentösen Therapie auf eine Gesamtbehandlungszeit von neuen Monaten ist erforderlich, sofern die TB-Patient*innen – nach vollendeter Initialtherapie – weiterhin klinisch auffällig sind oder deren Mikroskopie positiv ausfällt (19).

1.5. Resistenzen

1.5.1. Angeborene mykobakterielle Unempfindlichkeit

Um den für das Pharmakon relevanten Wirkort zu erreichen, muss das Antituberkulotikum nicht nur dazu in der Lage sein, die Zytomembran der Wirtszellen zu überwinden, sondern auch die phagosomale Membran sowie die Wachshülle und zytoplasmatische Membran des Bakteriums. Weiters ist es dem Tuberkelbakterium möglich die vom menschlichen Wirt eingenommenen Antibiotika abzutransportieren, indem es spezifische Transporter aktiviert (9). Darüber hinaus kann ein medikamentöser Wirkverlust durch mykobakterielle Enzyminduktion hervorgerufen werden. Ferner weisen neue Studiendaten darauf hin, dass der mykobakterielle Aufenthalt im Granulom entscheidenden Einfluss auf dessen Arzneimittelunempfindlichkeit haben könnte (9).

1.5.2. Resistenzentwicklung und Therapieausrichtung

Hinter dem Begriff Resistenz verbirgt sich die Fähigkeit eines Erregers, sich der Einwirkung eines Arzneimittels zu widersetzen. Solche Resistenzen kann das

Mykobakterium im Zuge von Chromosomenmutationen primär erwerben. Ein sekundäres Ausbilden von Unempfindlichkeiten findet unter Antibiose statt.

Um einer Entwicklung von Unempfindlichkeiten bereits primär entgegen zu können, wird bei TB-Patient*innen bereits zu Behandlungsbeginn mit einer medikamentösen Kombinationstherapie gestartet (9). Dies hat ebenfalls den Vorteil, dass durch die verschiedenen Angriffspunkte derselbe Behandlungseffekt schon bei niedriger Dosierung der Einzelsubstanzen erzielt werden kann. Um den bestmöglichen therapeutischen Effekt hervorrufen zu können, sollen Antituberkulotika täglich und über einen langen Zeitraum eingenommen werden (9).

1.5.3. Empfindlichkeitsprüfung zur Therapieoptimierung

Es wird empfohlen bei TB-Erstisolaten eine Resistenzbestimmung der Standardtherapeutika zu veranlassen. Nach einem zweimonatigen Behandlungszeitraum ist es bei Kulturpositivität erforderlich, die Empfindlichkeitstestung in einem neuen TB-Isolat zu wiederholen (1).

Vollständigkeits halber soll nicht nur genotypisch, sondern auch phänotypisch auf Resistenzen getestet werden, wobei letztere bei bestimmten Testkonzentrationen detektiert werden (1,20), die von der WHO vorgegeben werden (21).

Zwar ist die phänotypische Empfindlichkeitsprüfung nur für zwei der vier Standardtherapeutika Isoniazid (INH) und Rifampicin (RMP) aussagekräftig, jedoch sind die Testergebnisse für Ethambutol (EMB) und vor allem für Pyrazinamid (PZA) unzuverlässig. Künftig sollen Testmethoden zum Einsatz kommen, die eine Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) vorsehen, sodass es gelingt, einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Resistenz und der zu Grunde liegenden Mutation herzustellen (1).

1.5.4. Resistenzarten

Die Therapieempfehlungen der deutschen Leitlinie hinsichtlich der Behandlung von TB-Patient*innen mit Mono- oder Polyresistenz wurden – unter Berücksichtigung der Empfehlungen der WHO – erstellt (1). Die Unterschiede, die sich hinsichtlich des gewünschten therapeutischen Vorgehens bei multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) ergeben, werden unter 1.5.4.3. näher erläutert.

1.5.4.1. Monoresistenz

Von einer Monoresistenz wird gesprochen, wenn das Mtb gegenüber einem Arzneimittel des Standardregimes unempfindlich geworden ist (22,23).

Im Falle einer Unverträglichkeit gegen Rifampicin (RMP) bzw. einer Monoresistenz oder Unverträglichkeit gegen die Medikamente Isoniazid (INH), Pyrazinamid (PZA) oder Ethambutol (EMB) wird primär der Einsatz von Fluorquinolonen (FQ) nahegelegt. Sollte bei Patient*innen eine Unverträglichkeit gegen RMP bestehen, wird dieses durch Moxifloxacin (MXF) oder Levofloxacin (LFX) ersetzt. In diesem Falle sollte eine Initialtherapie von acht Wochen angestrebt werden. Danach sollte die kontinuierliche Gabe von INH, EMB und FQ für weitere 18 Monate erfolgen. Somit ist für den Fall einer RMP-Unverträglichkeit eine 20-monatige Behandlungsdauer vorgesehen (22–25).

Liegt bei Patient*innen eine INH-Resistenz oder -Unverträglichkeit vor, wird dieses ebenso durch ein FQ ausgetauscht. Um das Therapieziel von sieben Monaten zu erreichen, schließt sich an das Basisregime die strukturierte fünfmonatige Verabreichung von RMP, EMB und einem FQ an (22–25).

Bei schweren Krankheitsverläufen mit Unverträglichkeit oder Unempfindlichkeit gegenüber PZA wird dieses entweder aus der Initialtherapie gestrichen oder wiederum durch ein FQ ersetzt. In diesem Falle wird eine Folgetherapie für eine Dauer von sieben Monaten empfohlen, die sich aus der kontinuierlichen Gabe von INH und RMP zusammensetzt (22–25).

Nur sehr selten entwickelt sich eine Resistenz gegen EMB, wobei dann simultan zur Therapie der EMB-Unverträglichkeit verfahren wird. Entweder startet die Behandlung mit einer Triple-Therapie oder das unverträgliche Medikament wird primär durch ein FQ ausgetauscht. Die darauffolgende Behandlungsepisode beinhaltet die Medikamente INH und RMP und endet nach einem halben Jahr (22–25).

Sofern ein RMP-resistenter Bakterienstamm vorliegt, wird diese Erkrankungsform als Rifampicin-resistente Tuberkulose (RR-TB) bezeichnet. Diese wird anhand des für die MDR-TB zugelassenen Therapieschemas bekämpft (23).

1.5.4.2. Polyresistenz

Der Begriff Polyresistenz beschreibt eine Unempfindlichkeit gegen mindestens zwei Medikamente der Standardtherapie, wobei sich diese nicht gleichzeitig auf Isoniazid (INH) und Rifampicin (RMP) beziehen darf. Auch diesbezüglich wird primär auf Fluorquinolone (FQ) zurückgegriffen (22).

Tuberkulosepatient*innen, die an einer Resistenz gegenüber den Medikamenten INH und Ethambutol (EMB) leiden, erhalten eine Dreifachmedikation, die neben RMP und Pyrazinamid (PZA) auch ein FQ beinhaltet. Im Gegensatz zu den bereits genannten Behandlungskonzepten wird dieses Therapieschema regulär über einen Zeitraum von neun bis maximal zwölf Monaten eingenommen. Um dauerhaft eine optimale Therapie gewährleisten zu können, soll acht Wochen nach Behandlungsstart eine Resistenztestung der verschriebenen Medikamente erfolgen. Sollte es der gesundheitliche Zustand der Patient*innen erfordern, besteht die Möglichkeit die Dauer der medikamentösen Therapie auszuweiten. Optional kann das Behandlungsregime in den ersten zwölf Wochen durch die Zugabe von injizierbaren second-line Medikamenten (SLD) ergänzt werden (22).

Eine Polyresistenz gegen die drei Medikamente INH, EMB und PZA wird durch Gabe von RMP, Protionamid (PTO), einem FQ und der zusätzlichen Verabreichung eines SLD gehandhabt. Letzteres wird ab Therapiebeginn für einen Zeitraum von drei Monaten injiziert und kann bei schweren Verläufen auch noch länger verabreicht werden. Die Mindestdauer der Behandlung beträgt eineinhalb Jahre. Eine Unempfindlichkeitstestung soll bereits zu Behandlungsstart erfolgen (22).

Aufgrund uneinheitlicher Therapieempfehlungen wird im Falle einer kombinierten Resistenz gegen RMP, EMB und PZA anhand den Richtlinien vorgegangen, die zur Behandlung der MDR-TB erstellt wurden (22).

1.5.4.3. Multiresistenz und extensive Resistenz

Im Unterschied zur Polyresistenz inkludiert der Begriff Multiresistenz (MDR) das gleichzeitige Vorhandensein einer Unempfindlichkeit gegenüber Isoniazid (INH) und Rifampicin (RMP) (22). Im Rahmen der prä-extensiven Resistenz (pre-XDR) liegt zusätzlich zur MDR noch eine Unempfindlichkeit gegenüber mindestens einem Fluorquinolon (FQ) oder einem der injizierbaren Medikamente vor. Zu letzteren

zählen neben dem Therapeutikum Amikacin (AM), auch die Pharmaka Kanamycin (KM) und Capreomycin (CM) (22,26).

Unter extensiver Resistenz (XDR) wird eine Erweiterung der pre-XDR verstanden, wobei zugleich eine Unempfindlichkeit gegenüber einem FQ und einem Injektionstherapeutikum vorhanden sein muss (22).

1.5.4.3.1. Deutsche Leitlinien (Stand 2017)

Deutschland distanziert sich hinsichtlich der MDR-TB-Therapie von den Richtlinien der WHO und setzt vor allem auf individualisierte Therapiekonzepte, die in speziellen Tuberkulosezentren erstellt werden (1,27).

Nach molekularbiologischer Resistenztestung und anschließender Auswahl geeigneter, antituberkulös wirksamer Medikamente wird mit der Behandlung begonnen („Rule-in“-Prinzip). Sobald die Kulturergebnisse vorliegen, ist eine Nachjustierung der jeweiligen Therapeutika erforderlich (1).

Liegt eine MDR-TB-Situation vor sind zur Erstellung eines Therapieregimes vier potentiell wirksame Antituberkulotika vonnöten. Im Falle extensiv resistenter Tuberkulose (XDR-TB) Patient*innen wird die Primärtherapie durch ein fünftes Pharmakon ergänzt (1).

Als ersten Schritt wird eine Resistenztestung auf Isoniazid (INH) und Rifampicin (RMP), sowie Fluorquinolone (FQ) vorgenommen. Sind die TB-Patient*innen gegen FQ unempfindlich, soll der Einsatz von Bedaquilin (BDQ) in Erwägung gezogen werden. Alternativ besteht die Option Delamanid (DLM) als Rescue-Medikament zu ergänzen. Sekundär werden die Therapeutika Amikacin (AM), Kanamycin (KM) und Capreomycin (CM) auf Empfindlichkeit geprüft und können bei vorhandener Sensibilität eingesetzt werden (25). CM hat sich in der klinischen Routine als deutlich verträglicher erwiesen und ist daher zu bevorzugen. In komplexen Resistenzsituationen kann sich der Einsatz von Protionamid (PTO), Linezolid (LZD), Para-Aminosalicylsäure (PAS) und Terizidon (TRD) günstig auf den jeweiligen Krankheitsverlauf auswirken. Jedoch ist zu beachten, dass davon mindestens drei Medikamente gleichzeitig eingesetzt werden sollten (25).

Als letzte Option besteht die Möglichkeit einen Therapieversuch mit Meropenem (MPM), Amoxicillin-Clavulansäure (AMX/CLV) sowie Clofazimin (CFZ) und/oder DLM zu erwägen (28–31).

1.5.4.3.2. Therapieempfehlungen der WHO

1.5.4.3.2.1. Kurzzeitregime (Einführung 2016), Anwendung in Europa möglich?

Parallel zur bereits präexistenten Langzeittherapie für die Behandlung von MDR/RR-TB-Patient*innen, wurde im Jahr 2016 von der WHO aufgrund vielversprechender Studiendaten, ein neues Behandlungsregime zugelassen (2). Dieses sollte aufgrund seiner kürzeren Anwendungszeit eine deutliche Senkung der Behandlungskosten herbeiführen, die regulär durch medikamentöse Langzeitbehandlungen zu Stande kommen. Dieses Kurzzeitregime darf bei MDR-TB- bzw. RR-TB- Erkrankten angewandt werden, sofern auf die jeweiligen Patient*innen keine Aspekte zutreffen, die unter den Ausschlusskriterien gelistet sind (siehe Abbildung 2). Vorteilhafterweise ist der Einsatz des Kurzzeitregimes nicht durch einen positiven HIV-Status beschränkt. Die Behandlungsdauer beläuft sich auf maximal elf Monate. Diese teilt sich in eine primäre Intensivphase, die für die ersten vier Monate bis zum ersten Halbjahr vorgesehen ist (2). Hier werden sieben unterschiedliche Arzneimittel angewandt, wobei vier davon second-line drugs (SLD) darstellen. Konkret handelt es sich dabei um die Standardtherapeutika Pyrazinamid (PZA), Ethambutol (EMB) und Isoniazid (INH) high dose sowie die SLD Moxifloxacin (MXF), Protionamid (PTO), Clofazimin (CFZ) und Kanamycin (KM). Anschließend erfolgt die 20 wöchige, kontinuierliche Gabe von lediglich vier Antituberkulotika – MXF, CFZ, EMB und PZA (2).

Auswahl des MDR-TB-Behandlungsschemas bei Patienten mit bestätigter Rifampicinresistenz oder MDR-TB

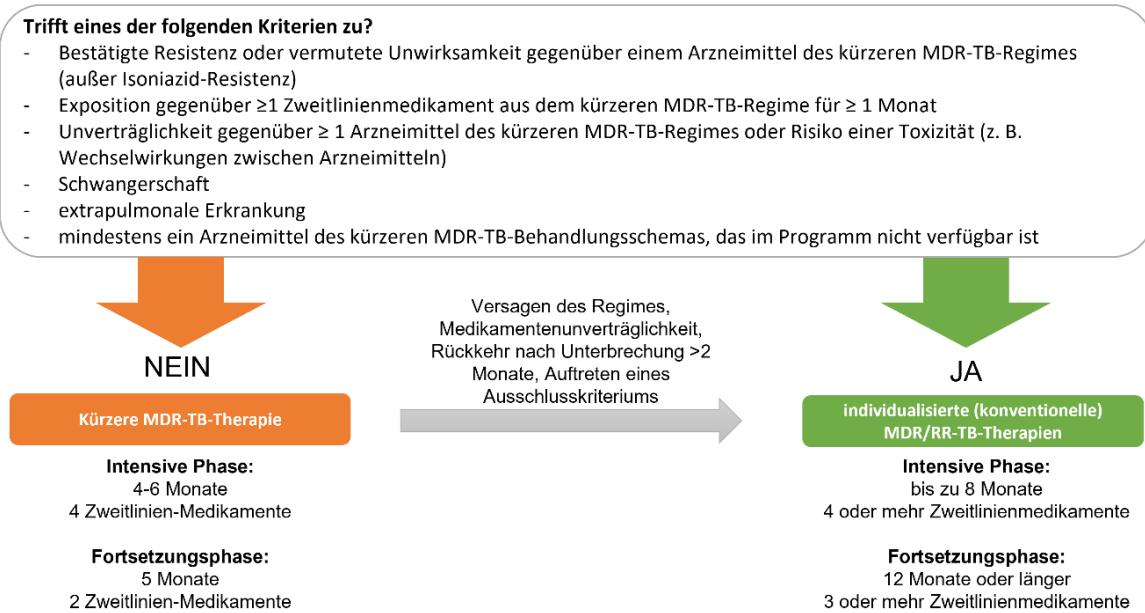


Abbildung 2 Kurzzeitregimen versus Langzeitregimen (modifiziert nach Fig. 2 aus (2)).

Im Rahmen einer im Jahr 2016 durchgeführten Untersuchung sollte die tatsächliche Anzahl an europäischen MDR-TB-Patient*innen eruiert werden, für die sich das oben beschriebene Kurzzeitregime eignen würde. Das bedeutet, dass solche Personen mit einem mykobakteriellen Stamm infiziert sein müssten, der gegen alle vorgeschlagenen Kurzzeittherapeutika sensibel ist. Insgesamt wurden verschiedenen Datenbanken die Resultate der Medikamentenempfindlichkeitstestungen von über 600 europäischen MDR-TB-Patient*innen entnommen. Die Analyse ergab, dass lediglich 7,8% davon für eine derartige Kurzzeitbehandlung in Frage kommen würden. Grund für die geringe Anzahl an geeigneten TB-Erkrankten ist das vermehrte Aufkommen von resistenten Tuberkelbakterien, das sich in Form von Resistenzraten bis zu 67% gegen bestimmte Antituberkulotika bei den analysierten Patient*innen widerspiegelte. Die Autor*innen des Artikels weisen ebenfalls darauf hin, dass sich in Europa im Rahmen der vor Behandlungsstart durchzuführenden Resistenztestung genauso Probleme ergeben würden. Nicht zuletzt liefern europäische Empfindlichkeitsproben im Falle von Protionamid(PTO)/ Ethionamid (ETO) und Ethambutol (EMB) meist keine genauen Resultate (32).

Die hohe mykobakteriell-vermittelte Resistenz, die im Rahmen dieser Untersuchung festgestellt worden ist, stimmt auch mit anderen Studiendaten überein, die ebenfalls auf den starken Resistenzanstieg gegen SLD in Europa verwiesen hatten (33).

1.5.4.3.2.2. Langzeitregime (aktualisierte Version, Stand 2019)

Die von der WHO 2019 aktualisierten Behandlungsempfehlungen zur Langzeittherapie von MDR/RR-TB-Patient*innen imponieren durch eine abgeänderte Gruppeneinteilung der anzuwendenden Antituberkulotika. Das therapeutische Fenster soll sich insgesamt zwischen 18 bis maximal 20 Monate bewegen. Im Optimalfall sollten sämtliche Gruppe-A Medikamente zur Anwendung kommen, wozu nun neben Fluorquinolonen (FQ) wie Moxifloxacin (MXF) und Levofloxacin (LFX) auch Linezolid (LZD) und Bedaquilin (BDQ) zählen. Zu beachten ist jedoch, dass sich der Einsatz von BDQ nur auf das erste Halbjahr nach Behandlungsstart beschränkt (34). Ergänzend zu den drei Medikamenten aus Gruppe A ist ein Therapeutikum aus Gruppe B hinzuzufügen, sodass initial ein Vierfachkombination an Arzneimittel für die TB-Patient*innen zur Verfügung steht. Die bereits erwähnte Gruppe B setzt sich aus Terizidon (TRD), Cycloserin (CS) und Clofazimin (CFZ) zusammen. Wenn aufgrund der jeweiligen Resistenzsituation keine vollständiges Therapiekonzept aus obig genannten Medikamenten erstellt werden kann, wird auf Gruppe C verwiesen. Konkret handelt es sich hierbei um Ethambutol (EMB), Pyrazinamid (PZA), Delamanid (DLM), Carbapeneme, Amikacin (AM), ETO (Ethionamid)/PTO (Protionamid) und PAS (Para-Aminosalicylsäure) (34). Die sich an die Intensivphase anschließende Kontinuitätstherapie sollte grundsätzlich drei wirksame Pharmaka beinhalten (34). Daten weisen darauf hin, dass dieses erneuerte Therapieregime, vor allem da es nun BDQ beinhaltet, der, im Jahr 2016 eingeführten, Kurzzeittherapie überlegen sein könnte (34,35).

1.5.4.4. Epidemiologische Resistenzverteilung

Weltweit gesehen kommen Unempfindlichkeiten gegen Rifampicin (RMP) mit einer Prävalenz von 3,4% vor. Bei vorbehandelten Patient*innen betrug die Rate an RR-TB im Jahr 2018 sogar 18%. Zwar ist die Datenlage bezüglich der Isoniazid (INH)-Resistenzen nach wie vor uneinheitlich, jedoch kann von einer primären Neuerkrankungsrate von bis zu 7,4% ausgegangen werden. Mit einer Entwicklung

von INH-Unempfindlichkeiten ist in ca. 11% der vorbehandelten Patient*innen zu rechnen (36).

Laut WHO Bericht 2020 erkrankten im Vorjahr rund 465.000 Personen an MDR/RR-TB. Davon stamme fast die Hälfte aller Fälle aus drei Ländern – Indien, China und Russland. Rund 180.000 Personen sind im Jahr 2019 aufgrund einer MDR/RR-TB verstorben. Von allen neudiagnostizierten TB-Fällen konnte bei rund 3% primär eine MDR/RR-TB festgestellt werden. Knapp ein Fünftel jenes Patientenkollektivs, das sich bereits einer Vorbehandlung mit Antituberkulotika unterzogen hatte, entwickelte eine MDR/RR-TB (37).

1.6. The End TB Strategy

1.6.1. Zielsetzung

Die – von der WHO ins Leben gerufene – End TB Strategy fordert die Eindämmung der TB. Dazu wurden für den Zeitraum von 2020 bis 2035 bestimmte Ziele, die es zu erreichen gilt, festgelegt. Primär soll die Häufigkeit reduziert werden, mit der die Erkrankung auftritt. Dafür war bis zum Jahr 2020 eine Reduktion auf 80% des Ausgangswertes, der 2015 bestimmt wurde, vorgesehen (38). Bis zum Jahr 2035 soll – laut Planung der WHO – eine TB-Inzidenzsenkung von 90% erfolgt sein. Auch hinsichtlich der TB-bedingten Mortalitätsrate wurden bestimmte Richtwerte festgelegt. Bis Ende 2020 wurde eine Reduktion der Mortalitätsrate um 35% angestrebt. Im Jahr 2035 soll die im Jahr 2015 ermittelte Anzahl an Todesfällen, die auf eine TB-Erkrankung zurückzuführen sind, um ganze 95% vermindert worden sein (38).

1.6.2. Umsetzung

Laut Berechnungen seien die in 1.5.5.1. genannten Vorhaben nur umsetzbar, sofern die Häufigkeit des Auftretens neuer TB-Fälle bis 2020 jährlich um 5% reduziert hätte werden können und darüber hinaus für den ab 2020 kommenden fünfzehnjährigen Zeitraum eine Senkung der Krankheitsinzidenz um 10% jährlich gelingen würde (39).

Obgleich im Jahr 2018 verglichen mit 2017 eine leichte Tendenz zur Verminderung der TB-Fälle und krankheitsassoziierten Mortalität verzeichnet werden konnte, war dies bei weitem zu gering, um obige Fristen zeitgerecht einhalten zu können. Zwar

konnte auch in Europa in den vergangenen Jahren ein derartiger Rückgang beobachtet werden, jedoch stellt das vermehrte Aufkommen von Arzneimittelresistenzen und daher die an MDR- bzw. RR-TB erkrankten Patient*innen das TB-Management vor eine große Herausforderung (40).

1.6.3. Problematik und Lösungsvorschläge

Für eine suffiziente TB-Eradikation sollten vorrangig zwei Aspekte ausschlaggebend sein, denn deren Umsetzung gelingt vor allem in finanziell schlecht gestellten Ländern, die meist eine hohe Erkrankungsrate aufweisen, nur unvollständig. Einerseits ist es notwendig die TB-Diagnose so schnell wie möglich zu stellen, um sofort darauf mit einer Behandlung starten zu können. Nur auf diese Art und Weise ist es möglich die mykobakterielle Transmissionsrate effektiv zu reduzieren (39).

Andererseits erscheint es erforderlich, vorrangig asymptomatische Patient*innen zu detektieren, deren Wahrscheinlichkeit hoch ist latente Tuberkelbakterien zu reaktivieren (39,41).

In Ländern mit schlecht ausgebautem Gesundheitssystem ist es dennoch so, dass Patient*innen meist selbst, sofern sie klinische Symptome entwickelt haben, beim Arzt vorstellig werden (39). Die Zeit zwischen Auftreten erster Beschwerden und dem konsekutiven Besuch beim Mediziner kann sich dennoch häufig auf bis zu zwölf Wochen erstrecken. Ungefähr weitere vier Wochen verstreichen, bis schlussendlich bei Patient*innen die Diagnose TB gestellt wird (42).

Zu beachten ist jedoch, dass sofern eine Person erst nach zwölf Monaten diagnostisch auf TB abgeklärt wird, eine bakterielle Transmission bei durchschnittlich zehn Personen in deren näherem Umfeld wahrscheinlich ist (43).

Um dies zu vermeiden, legen Daten aus einer vietnamesischen Untersuchung nahe, dass sich sowohl die Prävalenz als auch die Rate von Mtb-Infektionen durch aktives Screening der Bevölkerung stark beeinflussen lassen würde (39,44).

Um dies vorerst veranlassen zu können, erscheint es sinnvoll, die aktive Fallfindung primär auf jene Personengruppen zu beschränken, die eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit aufweisen, eine TB zu entwickeln (45).

Studien weisen ebenso darauf hin, dass sich dies durch Integration in nationale Krankheitspräventionsprogramme leichter realisieren lassen würde (46). Ebenso

sollte Öffentlichkeitsarbeit zur Aufklärung von TB geleistet werden, was einen weiteren Beitrag zum Gesundheitsdenken der Bevölkerung darstellt (47).

Eine weitere Problematik des TB-Managements stellt der Mangel an medizinischem Equipment dar, um gezielt mikrobiologisch oder radiologisch beurteilen zu können. In vielen Fällen führt dies zu Unterdiagnosen (48).

Es ist bekannt, dass durch Einsparungsmaßnahmen rund 38% der diagnostizierten TB-Patient*innen eine medikamentöse Behandlung verwehrt wird (49). Erhalten Patient*innen doch Zugang zu pharmakologischen Therapeutika, passiert dies oft einerseits mit deutlicher Verzögerung (50) und andererseits handelt es sich dabei meist um Monotherapeutika, die in unzureichenden Dosierungen angeboten werden (9).

Im Rahmen der End TB Strategy scheint es auch erforderlich zu sein, die durch INH-induzierte lebertoxische Wirkung, die im Rahmen der halbjährigen Präventivtherapie ausgeübt wird, zu reduzieren (39).

Rezente Studien weisen auf die mögliche Kombination mit Rifapentin (RIF, siehe Abbildung 3) hin, wodurch die Gesamttherapiedauer um die Hälfte der Zeit reduziert und bei gleicher Wirksamkeit darüber hinaus die Nebenwirkungsrate signifikant verringert werden könnte (51).

Ein Hindernis für deren Implementierung scheinen jedoch die hohen Kosten für RIF zu sein, die primär gedämpft werden müssen. Ebenso ist anzunehmen, dass durch eine raschere Zulassung von derzeit noch in Entwicklung befindlichen TB-Vakzinen, ein großer Schritt in Richtung TB-Eindämmung gemacht werden könnte (39).

Nicht zuletzt scheint die derzeitige Covid-19 Pandemie ein weiterer Grund dafür zu sein, warum sich die Umsetzung der oben erwähnten Ziele als so schwierig erweist. Die Maßnahmen, die zur Eindämmung der pandemischen Situation unternommen werden, erschweren den TB-Patient*innen erheblich den Zugang zu adäquater medizinischer Versorgung (46).

2. Material und Methoden

Dieser Literaturreview setzt sich primär zum Ziel Problematiken aufzuzeigen, die im Rahmen der derzeitigen Behandlung mit Antituberkulotika bestehen. Zusätzlich soll ein kurzer Einblick in komplexe immunologische und infektiologische Vorgänge gegeben werden, um die Limitationen der derzeit zugelassenen Pharmaka besser nachvollziehen zu können. Mit Hilfe von Kurzbeschreibungen wird einerseits versucht auf die sich bereits in Entwicklung befindlichen, neuen Arzneimittel einzugehen als auch auf mögliche pharmakologische Ansatzpunkte hinzuweisen, die in ferner Zukunft für die Tuberkulosetherapie von Relevanz sein könnten.

Die Literaturrecherche dieser Diplomarbeit wurde hauptsächlich über die Online-Datenbank „PubMed“ durchgeführt. Primär erfolge die Selektion von Papers nach dem englischen Begriff „Tuberculosis“. Sekundär wurde nach weiteren Kriterien wie „drug therapy, pharmacology, prevention and control, therapeutic use, therapy“ aussortiert. Nach kritischer Begutachtung sämtlicher Abstracts wurden themenmäßig passende Papers ausgewählt, sofern sie in den vergangenen zwei Jahren, sprich in der Zeit von 2019 bis 2021, veröffentlicht wurden. Darüber hinaus wurde auf die Quellenverweise bestimmter Studien, die im Rahmen der Literaturrecherche akquiriert wurden, zurückgegriffen, um detailliertere Informationen zu erhalten. Noch dazu wurden speziell für den Einleitungsteil und die Beschreibung der derzeit zugelassenen Therapeutika Informationen aus Fachbüchern und den Leitlinien der WHO sowie dem Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose entnommen.

Für die Erstellung dieser Diplomarbeit war weder eine klinische Datenerhebung noch ein Ethikkommissionsvotum erforderlich.

3. Resultate

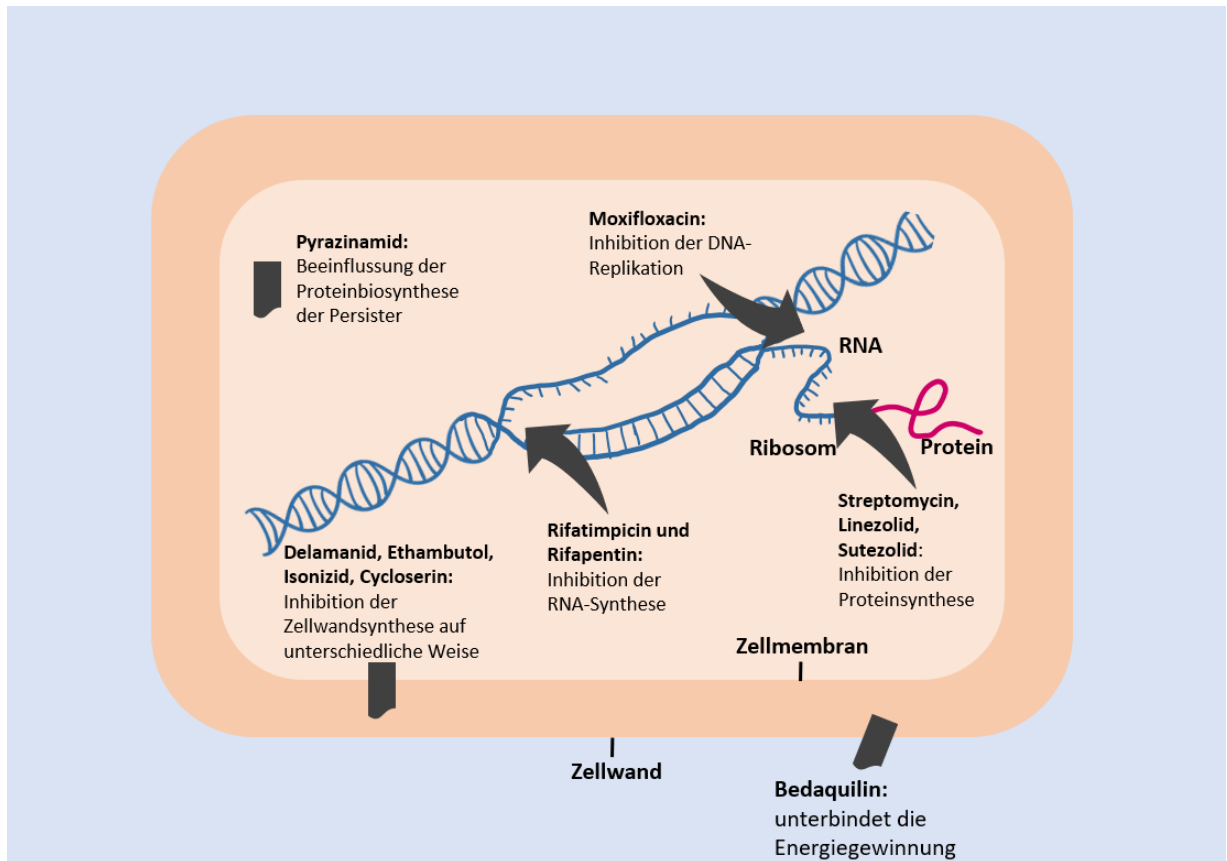


Abbildung 3 Wirkmechanismus der Antituberkulotika (modifiziert nach Fig. 1 aus (3)).

3.1. Derzeitige Therapeutika bei Arzneimittelsensibilität

3.1.1. Vierfachkombination (INH, RMP, PZA, EMB)

3.1.1.1. Isoniazid (INH)

Isoniazid (INH) wird als Prodrug vom Mykobakterium aufgenommen und in den aktiven Metaboliten Isonicotinsäure transformiert. Das wird durch das bakterielle Enzym Katalase-Peroxidase vermittelt. Die Bindung von Isonicotinsäure an NAD^+ bewirkt in weiterer Folge eine gestörte bakterielle Mykolsäure-Synthese (siehe Abbildung 3) (9).

Für mykobakterielle Unempfindlichkeiten gegenüber einer INH-Therapie werden meist Punktmutationen im bakteriellen *katG*-Gen verantwortlich gemacht. Diese sind in der Regel mit einer hohen MHK assoziiert (25). Daneben besteht auch die Möglichkeit, dass Mutationen in der bakteriellen Promoterregion *inhA* für die

Resistenzentwicklung gegen INH ausschlaggebend sind. In diesem Falle ist mit einer niedrigen MHK zu rechnen (25).

Die deutschen Leitlinien sehen für INH eine Standarddosis von 5 Milligramm (mg) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG) vor (1). Es empfiehlt sich, das Antituberkulotikum peroral auf nüchternen Magen einzunehmen (9). Die Applikation von INH kann jedoch ebenfalls intravenös (i.v.) erfolgen. Unter INH-Gabe sind Konfusionszustände und Konzentrationsschwächen denkbar. Es besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass neuropathische Schmerzen auftreten. Ebenfalls kann die Induktion von epileptischen Anfällen nicht ausgeschlossen werden. Bei vorbestehender Hepatitis ist eine INH-Therapie untersagt, da dieses zusätzlich die Entstehung von Leberschädigungen begünstigt. Anamnestisch soll nach zerebralen Krampfgeschehen oder psychotischen Zuständen gefragt werden. Eine gemeinsame Verabreichung mit PTO und PAS kann dazu führen, dass beide die Serumkonzentration von INH in die Höhe treiben (1).

Auch INH übt einen Einfluss auf den Serumspiegel anderer Pharmaka aus. Beispielsweise ist es dazu in der Lage, den Effekt von Cumarinen signifikant zu verstärken. Sobald mit einer INH-Therapie begonnen wird, sollte der adjuvante Zusatz von Vitamin B6 erfolgen, um einer Entstehung der oben erwähnten Nebenwirkungen des Zentralnervensystems entgegenwirken zu können (9).

Zumal zumindest in Deutschland eine Standarddosierung für INH festgesetzt wurde, ist der Effekt von höher dosiertem INH bisher ungeklärt. Diese Tatsache machte sich eine haitianische Studie zum Ziel, um festzustellen, welche Auswirkungen höhere INH Dosen zur Folge haben (52). Dazu wurde Proband*innen, die an einer MDR-TB erkrankt waren, INH in einer Dosis von 16-18 mg pro kg KG pro Tag verabreicht. Im Beobachtungszeitraum konnten keine signifikanten Nebenwirkungen verzeichnet werden, die mit den höheren Dosen in Verbindung gebracht hätten werden können. Darüber hinaus stellte sich durch die höheren INH-Spiegel bei 84% der Proband*innen eine raschere Kulturkonversion ein, die im Schnitt die INH-Therapiedauer um vierzehn Tage verkürzen konnte (52). Ebenso zwiespalten ist die Studienlage hinsichtlich der Anwendung von high dose INH bei INH-Resistenzen, die auf Mutationen im katG-Gen zurückzuführen sind. Einerseits wird behauptet, dass die höheren Medikamentenspiegel lediglich die toxischen Wirkungen von INH potenzieren würden, ohne dass die

Transformation in den antimykobakteriell wirksamen Metaboliten zu Stande kommen würde. Jedoch weisen andere Daten auch darauf hin, dass die Umwandlung von INH zu Isonicotinsäure doch nicht vollständig unterbunden wird (53,54). Letztere Behauptung konnte durch eine südafrikanische Studie bestätigt werden, die veranschaulichen konnte, dass trotz katG-Gen-Mutationen das höher dosierte INH eine Besserung des klinischen Outcomes der Proband*innen bewirken konnte (55).

3.1.1.2. Rifampicin (RMP)

Rifampicin (RMP) entfaltet seine antimykobakterielle Wirkung, indem es die mykobakterielle Ribonukleinsäure (RNA)-Synthese beeinflusst. Dies gelingt RMP durch Blockade der Desoxyribonukleinsäure (DNA)-abhängigen RNA-Polymerase (siehe Abbildung 3) (9).

Dem zur Gruppe der Rifamycine zugehörigen Wirkstoff wird nicht nur ein bakterizider Effekt, sondern auch eine sterilisierende Wirkung zugeschrieben (1).

RR-TB wird hauptsächlich durch Mutationen im rpoB-Gen vermittelt (25).

Für die medikamentöse Therapie mit RMP gilt es, laut deutschen Leitlinien, eine Dosierung von 10 mg pro kg KG anzustreben, wobei diese sowohl per os (p.o.) als auch i.v. appliziert werden kann. Im Rahmen der Verschreibung sollten Patient*innen, die RMP erhalten, über eine mögliche Rotfärbung von Stuhl und Harn aufgeklärt werden. Bleibt die Kontinuität einer RMP-Verabreichung aus, ist mit dem Auftreten von Grippe-ähnlichen Beschwerden zu rechnen. Ebenfalls kann es unter RMP-Gabe zu einer stark beeinträchtigten Nierenfunktion kommen. Auch Veränderungen des Blutbildes sind denkbar (1).

In Kombination mit Pyrazinamid (PZA) oder Isoniazid (INH) wird der – primär geringe – hepatotoxische Effekt von RMP stark potenziert (56).

Daraus ist auch ableitbar, dass die Verschreibung von RMP bei anamnestischer Beeinträchtigung der Leberfunktion strengstens untersagt ist. Im Hinblick auf die Erstellung einer medikamentösen Kombinationstherapie, die RMP beinhaltet, ist darauf zu achten, dass dieses Medikament als Induktor der, besonders in der Leber vorherrschenden, Cytochrome P450 (CYP)-Enzyme agiert. Das bedeutet, dass RMP dazu in der Lage ist, den Abbau etwaiger Medikamente, die über diese Isoenzyme metabolisiert werden, zu beschleunigen und – in weiterer Folge - deren

Wirkstoffspiegel signifikant zu reduzieren. Beispielsweise führt RMP zu einer beschränkten Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva und hebt den gerinnungshemmenden Effekt von Antikoagulantien auf (1).

3.1.1.3. Pyrazinamid (PZA)

Bis dato konnte noch nicht vollständig geklärt werden, welcher Wirkmechanismus für die antimykobakteriellen Eigenschaften von Pyrazinamid (PZA) verantwortlich ist (siehe Abbildung 4) (57).

Es wird jedoch angenommen, dass PZA intrabakteriell durch das mykobakterielle Enzym Pyrazin-Amidase in seinen aktiven Wirkstoff Pyrazincarbonsäure gespalten wird, der dann wahrscheinlich in weiterer Folge mit der Mykolsäure-Synthese von Mtb interferiert (9).

Rezente Hypothesen werfen jedoch die Behauptung auf, dass die intramykobakteriell entstandene Pyrazinsäure die bakterielle Herstellung von Coenzym A (CoA) blockiert. Dies ist möglich, indem es an die bakterielle Aspartat-Decarboxylase bindet, welche an dieser Synthese beteiligt ist, und so deren Degradation bewirkt (58).

Mykobakterielle Unempfindlichkeiten gegenüber PZA sind meist auf Mutationen im *pncA*-Gen zurückzuführen. PZA findet sich üblicherweise in einer Dosierung von 25 mg pro kg KG täglich im antituberkulösen Therapieregime wieder. Auch PZA ist nicht nur p.o., sondern auch i.v. verfügbar (1). Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die PZA verursachen kann, konzentrieren sich hauptsächlich auf die Beeinträchtigung der Leberfunktion. Darüber hinaus entschleunigt PZA die Elimination von Harnsäure in der Niere. Des Weiteren kann es zu stark schwankenden Blutglukosespiegeln kommen. Zu den absoluten Kontraindikationen einer PZA-Gabe zählen somit schwere hepatische Funktionsstörungen sowie akute Leberentzündungen (1). Bei zusätzlicher Verabreichung von Urikosurika oder Antidiabetika kann es zu relevanten Arzneimittelinteraktionen kommen, die einer genauen Nutzen-Risiko-Abwägung unterliegen sollten (1).

3.1.1.4. Ethambutol (EMB)

Arabinogalaktan ist für das Mykobakterium vonnöten, um eine Verankerung der Mykolsäuren an Murein zu bewirken. Ethambutol (EMB) greift in die mykobakterielle Zellwandsynthese ein, indem es die Herstellung von Arabinogalaktan verhindert (siehe Abbildung 3) (9).

Mutationen im *embB*-Gen können das Mykobakterium gegenüber EMB unempfindlich machen. Eine Dosierung von 15 mg pro kg KG hat sich für EMB als geeignet erwiesen. Die Applikation kann sowohl p.o. als auch i.v. erfolgen. Bei schwangeren Patientinnen ist es möglich, dass EMB über die Plazentaschranke übertritt. Unter EMB-Therapie können uni- oder bilaterale Optikusneuritiden auftreten, welche sich durch Symptome wie Verschlechterung der Sicht und Farbsinnstörungen äußern. In der Regel kennzeichnen sich solche retrobulbären Entzündungen jedoch durch ihre Reversibilität (1). Trotzdem wird unter EMB-Therapie befindlichen TB-Patienten*innen dazu geraten, monatliche Kontrolltermine bei ihrem Augenarzt zu vereinbaren (1,59).

Da EMB vorwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, können primär vorbestehende Beeinträchtigungen der Nierenfunktion dessen Elimination deutlich erschweren (1).

3.2. *Derzeitige Therapeutika bei Monoresistenz*

3.2.1. Fluorquinolone (FQ)

Fluorquinolone (FQ) greifen in die mykobakterielle DNA-Replikation ein. Dabei visieren sie vor allem das bakterielle Enzym Topoisomerase II an, welches in der Lage dazu ist, DNA-Stränge vorübergehend aufzubrechen, um sie anschließend wieder gezielt miteinander zu verknüpfen (siehe Abbildung 3) (9).

In Folge von Mutationen im *gyrA*-Gen sind Resistenzen gegenüber FQ denkbar. Zu letzteren zählt Levofloxacin (LFX), welches bei Erwachsenen normalerweise in einer Dosierung von 1000 mg einmal pro Tag verabreicht wird. Die übliche Dosierung von Moxifloxacin (MFX) hingegen beträgt 400 mg täglich. Beide Wirkstoffe können sowohl p.o. verabreicht als auch i.v. appliziert werden (1). Patient*innen, die FQ erhalten, berichten häufig über Cephalaea und klagen über Schlafprobleme. Relevante Nebenwirkungen, die unter Therapie auftreten können,

sind eine verlängerte QT-Zeit sowie Störungen des Herzrhythmus. Diese Antibiotika können bei Sonnenlichtexposition potentiell toxische Wirkungen entfalten (1). Bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden erhöht sich die Wahrscheinlichkeit Sehnenreizungen zu erleiden. Daher stellen bereits vorhandene Sehnenaffektionen, aber auch ein verlängertes QT-Intervall, Kontraindikationen für eine Behandlung mit FQ dar (1).

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Eisen- bzw. Magnesiumpräparaten wird die enterale Resorption von FQ stark beeinträchtigt, was auf eine Komplexbildung zurückzuführen ist (9).

Des Weiteren ist bei einer gemeinsamen Verabreichung mit Rifampicin (RMP) darauf zu achten, da RMP erheblichen Einfluss auf die Biotransformation von MFX hat, wodurch ein Wirkverlust von Moxifloxacin droht (27,60).

Das vorwiegend renal ausgeschiedene LFX hat dahingehend erhebliche Vorteile, die mit seinem pharmakologischen Profil in Zusammenhang stehen (1).

Im Zuge einer retrospektiven Analyse von MDR-TB-Patient*innen, die in Afrika und Asien durchgeführt wurde, wurde der therapeutische Effekt von FQ-haltigen Therapieregimen evaluiert. Insgesamt stellte sich ein Behandlungserfolg von 96,7% ein. Weiters wurde auf die Überlegenheit von Gatifloxacin (GFX) gegenüber LFX und MFX verwiesen. Eine Resistenzentwicklung bei GFX konnte im Gegensatz zu MFX bisher nicht beobachtet werden (61).

Um den alleinigen antibakteriellen Effekt von MFX besser beurteilen zu können, beleuchtete eine Metaanalyse geeignete Studien, die im Zeitraum von 2002 bis 2016 durchgeführt wurden (62). Die insgesamt 1450 MDR-TB-Patient*innen erhielten entweder ein MFX-haltiges Behandlungsschema oder wurden mit anderen Antituberkulotika, wobei auch LFX enthalten war, therapiert. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse stellte klar, dass sich MFX als gut verträglich und nebenwirkungsarm erwiesen hatte und noch dazu die Erfolgsrate der medikamentösen Behandlung der MDR-TB Patient*innen signifikant steigern konnte (62).

3.3. Derzeitige Therapeutika bei Polyresistenz

3.3.1. Thionamide

Es scheint, dass Protionamid (PTO) als Isonicotinsäure-Derivat über denselben Wirkmechanismus wie Isoniazid (INH) auf das Mtb abzielt (9).

Wie auch bei INH sind Mutationen im inhA-Gen für eine Resistenzentwicklung verantwortlich. Routinemäßig werden Thionamide mit 15 mg pro kg KG dosiert. Die Applikation erfolgt lediglich p.o (1). Unter PTO- bzw. Ethionamid (ETO-)Therapie kann es zu Beschwerden des Gastrointestinaltrakts kommen. Außerdem üben die Medikamente einen hepatotoxischen Effekt aus und können relevante Verminderungen der Blutglukosespiegel hervorrufen. Ein Zusammenhang zwischen Thionamid-Gabe und erhöhter Suizidrate wurde ebenfalls beschrieben (1). Aufgrund dieser Tatsache soll die Verabreichung von Thionamiden bei vorbestehender Beeinträchtigung der Leberfunktion und bei TB-Patient*innen, die unter psychotischen Zuständen leiden, vermieden werden. Außerdem ist der Einsatz von PTO und ETO im Falle einer Schwangerschaft kontraindiziert (1). Hinsichtlich der Erstellung antituberkulös wirksamer Therapieschemata ist darauf zu achten, dass die parallele Verabreichung von INH die Serumkonzentration von PTO signifikant erhöht. Daher darf in solchen Fällen nur die halbe PTO Dosis verschrieben werden. In Deutschland wird lediglich PTO zur TB-Therapie eingesetzt (1).

3.3.2. Aminoglykoside und Polypeptid-Antibiotika

Zur Gruppe der Aminoglykoside zählen neben Streptomycin (SM) auch Kanamycin (KM) und Amikacin (AM). Capreomycin (CM) ist zwar den Polypeptid-Antibiotika zugehörig, scheint sich aber - hinsichtlich seines Wirkmechanismus - nicht bedeutend von den Aminoglykosiden zu unterscheiden (1).

Letztere entfalten ihre Mtb schädigende Wirkung, indem sie dessen Eiweißsynthese irreversibel stören. Sie veranlassen die Anlagerung von falschen Aminosäuren-transfer-Ribonukleinsäure (tRNA)-Komplexen an die messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) des Bakteriums, sodass falsche Eiweiße hergestellt werden (siehe Abbildung 3). Sobald sich diese dann in die zytoplasmatische Bakterienmembran eingelagert haben, kommt es zur Steigerung der membranösen Permeabilität und

zum Verlust wichtiger Bestandteile, die für das Überleben des Mykobakteriums essentiell sind (9).

Mutationen im mykobakteriellen rrs-Gen sorgen für eine Resistenzentwicklung sowohl gegen sämtliche Aminoglykoside als auch gegen CM. Eine Dosierung von 15 mg pro kg KG täglich gilt für beide Medikamentenklassen als Richtwert (1).

Die Applikation beider Wirkstoffklassen kann sowohl intramuskulär als auch i.v. erfolgen. Außer Frage steht die orale Verabreichung der Aminoglykoside, denn durch deren hydrophile Eigenschaften werden sie nur unzureichend enteral resorbiert (1,9).

Im Zuge einer Therapie mit CM kann es zu Nebenwirkungen kommen, die sich vor allem in Form von Nierenfunktions- und vestibulären Störungen äußern. Dieselben unerwünschten Wirkungen können ebenso durch Aminoglykoside ausgelöst werden (1). Die Anwendung beider Wirkstoffklassen ist bei Störungen der neuromuskulären Übertragung, wie beispielsweise bei Myasthenia gravis, strengstens untersagt. Darüber hinaus ist deren Verabreichung bei schwangeren Patientinnen kontraindiziert (1). Patient*innen unter Aminoglykosid-Therapie wird empfohlen, sich routinemäßigen Kontrollen der Nierenfunktion und des Hörvermögens zu unterziehen. Aufgrund ihrer nephro- und ototoxischen Effekte sollte eine zusätzliche Verabreichung von Medikamenten - mit ähnlichem Nebenwirkungsprofil - vermieden werden (1).

3.4. *Derzeitige Therapeutika bei MDR/XDR*

3.4.1. Bedaquilin (BDQ)

3.4.1.1. Allgemeines

Bedaquilin (BDQ) ist ein neu zugelassenes Arzneimittel und der Gruppe der Diarylchinolone zugehörig. Antimykobakteriell wirksam wird die Substanz, indem es für die Suppression der Adenosintriphosphat (ATP)-Synthase des Bakteriums an ihrer c-Untereinheit sorgt (siehe Abbildung 3) (63).

Es wird empfohlen, das Antituberkulotikum in den ersten 14 Tagen ab Therapiebeginn in einer Dosierung von 400 mg täglich anzuwenden. Danach soll ein Umstieg auf die halbe Dosis erfolgen, welche drei Mal pro Woche über einen

Zeitraum von einem halben Jahr von den TB-Patienten*innen eingenommen werden soll (1).

Es wird nahegelegt, BDQ oral zu den Mahlzeiten einzunehmen, wodurch eine bessere Resorption gewährleistet werden kann. Im Falle einer Kombinationstherapie mit anderen Antituberkulotika ist zu beachten, dass BDQ aufgrund seiner langen Halbwertszeit von 172 Stunden mindestens vier Monate vor Absetzen der restlichen Arzneimittel aus dem Therapieregime entfernt werden soll (64).

Die Verabreichung von BDQ kann neben Kopfschmerzen auch Arthralgien auslösen. Darüber hinaus klagen Patienten unter BDQ-Therapie häufig über Übelkeit. BDQ übt einen relevanten Einfluss auf das QT-Intervall aus, sodass eine zusätzliche Gabe von Fluorquinolonen (FQ), Delamanid (DLM) oder Clofazimin (CFZ) dringend überwacht werden muss (1).

Darüber hinaus ist eine Verlaufskontrolle der Leberparameter unter BDQ-haltiger Therapie anzustreben, da es für seine leberschädigende Wirkung bekannt ist. Im Falle einer Schwangerschaft soll auf die Gabe von BDQ verzichtet werden (1).

Anzumerken ist außerdem, dass die gleichzeitige Gabe von Rifampicin (RMP) die verstärkte Metabolisierung von BDQ über CYP3A4 induziert, sodass nur mehr mit 50% der ursprünglich eingesetzten Arzneimittelkonzentration von BDQ im Serum zu rechnen ist (22).

3.4.1.2. Änderung des Therapieregimes

Im Rahmen einer südafrikanischen Kohortenstudie wurden retrospektiv Gründe erhoben, warum bei RR-TB-Patient*innen eine Umstellung des Standardregimes auf ein Bedaquilin (BDQ)-haltiges Medikamentenschema erfolgte (65). Die Resultate legten nahe, dass der Medikamentenwechsel, in mehr als drei Viertel der Fälle, auf die, durch die konventionellen Therapeutika ausgelösten, Nebenwirkungen zurückzuführen war (65). Den 173 Studienteilnehmer*innen wurden neben Isoniazid (INH), Pyrazinamid (PZA), Terizidon (TRD), Moxifloxacin (MFX), Ethambutol (EMB), Ethionamid (ETO) auch injizierbare Zweitlinientherapeutika verabreicht, wobei die Gabe dieser nur für das erste Studienhalbjahr vorgesehen war. Im Speziellen wiesen die Autor*innen auf das oto- und nephrotoxische Potential dieser hin (65). Darüber hinaus schienen akquirierte

Medikamentenresistenzen ein wesentlich seltenerer Grund dafür zu sein, dass auf BDQ gewechselt wurde. Im Zuge der zweijährigen Studienzeit stiegen 43% der Patienten auf ein Medikamentenregime, das BDQ beinhaltet, um. Es zeigte sich, dass mit zunehmender Dauer der Studie im Schnitt deutlich häufiger eine Umstellung auf BDQ erfolgte (65).

3.4.1.3. Therapeutische Wirksamkeit

Eine Analyse in Weißrussland nahm sich im Jahr 2015 zum Ziel den therapeutischen Effekt von antituberkulösen Medikamentenregimen, die Bedaquilin (BDQ) beinhalteten, auszuwerten (66). Anzumerken ist, dass von den knapp 200 Patient*innen, die in die Analyse miteinbezogen wurden, mehr als die Hälfte eine XDR-TB aufweisen konnte. Nach einer medikamentösen Behandlungsdauer von einem halben Jahr erfolgte die Abnahme der Sputumkulturen. Bei 94% der Patient*innen konnte kein Tuberkuloseerreger mehr nachgewiesen werden. Ähnliches konnte durch eine weitere Studie in Belarus, die drei Jahre später durchgeführt wurde, gezeigt werden. Auch hier wurde ein Behandlungserfolg von rund 93% erzielt (66).

Mit Hilfe eines stochastischen Modells sollte der potentielle Therapieerfolg eines antituberkulös wirksamen Behandlungsregimen, das BDQ enthält, abgeschätzt werden. Im Speziellen würde sich die Therapie aus BDQ, Protionamid (PTO), Moxifloxacin (MFX) und Pyrazinamid (PZA) (BPMP) zusammensetzen. Die Berechnungen bezogen sich dabei auf eine fiktive Patientenkohorte von 100.000 südafrikanischen Tuberkuloseerkrankten (67). Es wurden zwei separate Analysen angestellt, wobei bei alleiniger Implementierung von BPMP in der RR-TB-Kohorte von einem 7%igen Anstieg der Heilungsrate auszugehen ist. Sofern BPMP universell zum Einsatz kommt solle sich das vor allem günstig auf die Behandlungsdauer auswirken. Laut Berechnungen könnte die Therapiezeit um circa acht Wochen verkürzt werden (67).

Diese Schätzung steht im Einklang mit den Ergebnissen einer Phase IIb Studie, die obig genanntes Therapieregime mit BPMP an Proband*innen testete (68). Hierbei konnte gezeigt werden, dass der Behandlungserfolg von BPMP der standardmäßig eingesetzten Vierfachkombination nach einer Therapiedauer von zwei Monaten überlegen war (68).

3.4.2. Delamanid (DLM)

Delamanid (DLM) beeinträchtigt den Aufbau der Zellwand von Mtb, indem es die Hemmung der Mykolsäuresynthese veranlasst (siehe Abbildung 3) (69).

Das Arzneimittel soll über einen sechsmonatigen Zeitraum in einer Tagesgesamtdosis von 200 mg angewandt werden. Durch Einnahme von DLM zu den Mahlzeiten kann dessen orale Bioverfügbarkeit deutlich gesteigert werden (1). Zu den pharmakokinetischen Eigenschaften von DLM zählt seine hohe Bindungsaffinität an Albumin (70). Aus diesem Grund schränken niedrige Albuminkonzentrationen im Serum den Einsatz von DLM ein (1).

DLM kann zu Nebenwirkung wie Übelkeit, Muskelzittern und Vertigo führen. Außerdem ist die Studienlage hinsichtlich der Anwendung von DLM in der Schwangerschaft unzureichend, weshalb grundsätzlich davon abgeraten wird (1). Relevante QT-Zeit-Verlängerungen werden vor allem bei gleichzeitiger Verabreichung mit FQ beobachtet. Daher ist in solchen Fällen ein EKG-Monitoring erforderlich. Da DLM ein Substrat von CYP3A4 darstellt, führt die Zugabe von Induktoren zu einer Reduktion dessen Serumspiegel um rund 45% und eine reduzierte Wirkung bzw. ein Wirkverlust sind die Folge (1).

3.4.3. BDQ und DLM

3.4.3.1. Therapeutischer Effekt

Im Zuge der Einführung von neuen TB-Behandlungsschemata, die entweder Delamanid (DLM) oder Bedaquilin (BDQ) oder auch beides enthalten, wurde eine „end-TB-Observational Study“ durchgeführt, um deren therapeutische Effizienz beurteilen zu können. Dazu wurden 1100 Patient*innen, die an MDR-TB bzw. RR-TB litten, ermittelt. Bei diesen Proband*innen wurde im Zeitraum von 2015-2018 mit einem der obig beschriebenen Behandlungsregime begonnen. Nach einem Beobachtungszeitraum von einem halben Jahr erfolgte die Auswertung der Sputumkulturen, um deren Konversionsrate bestimmen zu können (71). Insgesamt befanden sich 63% der Patient*innen in der BDQ-haltigen Kohorte. 27% hingegen nahmen ein DLM-haltiges Therapieregime ein. 10% der Patient*innen wurde sowohl BDQ als auch DLM verabreicht. Insgesamt konnte bei 85% der Patient*innen eine Sputumnegativität festgestellt werden. Ferner konnte beobachtet werden, dass bei

HIV-infizierten Patient*innen oder bei jenen Proband*innen, deren TB einen sehr schwerwiegenden Verlauf aufwies, das Behandlungsergebnis deutlich schlechter ausfiel (71).

3.4.4. Oxazolidinone

3.4.4.1. Linezolid (LZD)

3.4.4.1.1. Allgemeines 1/2

Linezolid (LZD) greift in die Translation bei Mtb ein und sorgt dafür, dass es zu keiner Zusammenlagerung des Startkomplexes kommt. Zu letzterem zählen neben der mRNA, auch das Ribosom und die Start-Aminoacyl-tRNA (siehe Abbildung 3) (9).

LZD wird bei TB-Patient*innen lediglich als Rescue-Medikament eingesetzt, sofern es sich um eine komplexe Resistenzsituationen handelt. Primär soll sich die Therapiedauer auf vier Wochen beschränken. Bei Überschreiten der Behandlungszeit von 28 Tagen ist nämlich mit dem vermehrten Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu rechnen. Darüber hinaus konnte die LZD-Therapie sowohl bei MDR-TB- als auch bei XDR-TB- Patient*innen gute Erfolge erzielen (1,72–74).

Die deutsche S2k-Leitlinie „Tuberkulose im Erwachsenenalter“ empfiehlt die tägliche Gabe von LZD in einer Dosierung von 600 mg. Die Tagesmaximaldosis von LZD wird auf 1200 mg festgelegt. Die Applikation von LZD kann sowohl p.o. als auch i.v. erfolgen (1).

3.4.4.1.2. Initialdosis – 1200 mg versus ≤ 600 mg – eine Gegenüberstellung

Eine südafrikanische Studie, die zwischen 2014 und 2016 durchgeführt wurde, setzte sich zum Ziel, das optimale Linezolid (LZD)-Regime hinsichtlich Dosierung und Häufigkeit zu detektieren. Dazu wurde medikamentensensiblen TB-Patient*innen LZD nicht nur in unterschiedlichen Dosierung 300 mg, 600 mg oder 1200 mg verabreicht, sondern sie erhielten diese auch in unterschiedlicher Häufigkeit (einmal oder zwei Mal täglich bzw. drei Mal pro Woche) (75). Der therapeutische Erfolg, der sich 14 Tage nach LZD-Gabe eingestellt hatte, wurde

anschließend mit jenem, der durch eine standardmäßige Vierfachtherapie hätte erreicht werden können, verglichen. Die Ergebnisse stellten klar, dass eine höhere Dosierung von LZD in der Regel zu einem stärker bakteriziden Effekt führt. Der größtmögliche Therapieerfolg konnte bei einer Tagesgesamtdosis von 1200 mg hervorgerufen werden, wobei es keinen Unterschied zu machen schien, ob diese auf mehrere, kleine Dosen aufgeteilt oder als Einzeldosis verabreicht wurde (75). Der geringste Behandlungseffekt wurde bei einer Gabe von 1200 mg LZD drei Mal pro Woche erreicht. Insgesamt weisen die Autor*innen darauf hin, dass sich die Gabe von high dose LZD über einen zweiwöchigen Zeitraum als effizient erwiesen hat und darüber hinaus sehr gut vertragen wurde. Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen, dass durch Behandlungsstart mit einer LZD-Dosis von 1200 mg täglich, bereits primär das höchstmögliche antimykobakterielle Potential von LZD ausgeschöpft werden könnte (75).

Diese Behauptungen werden allerdings durch eine Metaanalyse widerlegt, die Studiendaten von XDR-TB-Patient*innen ausgewertet hat, welche zwischen 2000 und 2016 mit LZD behandelt wurden. Im Allgemeinen konnte durch Verabreichung von LZD bei rund 93,2% der Patient*innen eine Sputumnegativität hervorgerufen werden. Ein Behandlungserfolg stellte sich in rund 67% der Fälle ein. Jedoch war die Wahrscheinlichkeit einer Kulturkonversion in der high dose LZD Kohorte (≥ 600 mg) gleich hoch wie in der low dose LZD Kohorte (≤ 600 mg). Allerdings wurde in der high dose LZD Gruppe signifikant häufiger von unerwünschten Nebenwirkungen berichtet (76). Jene Patient*innen, die die höhere Dosis an LZD erhielten, litten mehr als drei Mal häufiger an gastrointestinalen Beschwerden und darüber hinaus kam es fast doppelt so häufig zu einer unterdrückten Blutbildung im Knochenmark. Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass LZD in einer Dosierung ≤ 600 mg dieselben Behandlungserfolge erzielen kann als in einer höheren Dosierung, jedoch ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweist (76).

3.4.4.1.3. Auswirkungen einer HIV-Koinfektion auf die LZD-Therapie

Im Zuge einer retrospektiven Analyse, die in Südafrika durchgeführt wurde, wurde untersucht, wie häufig es zum Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen unter Linezolid (LZD)-Gabe kommt. Alle inkludierten Proband*innen litten entweder an einer MDR-TB bzw. XDR-TB, die über einen Zeitraum von einem Jahr mit einer

LZD behandelt werden sollte. Die Initialdosis von LZD wurde auf 600 mg täglich angesetzt (77). Nach der Beobachtungszeit stellte sich heraus, dass rund 25% der Proband*innen nach einem Monat LZD-Therapie anämisch wurden. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass alle Patient*innen, die hämatologische Nebenwirkungen erlitten, zusätzlich mit HIV koinfiziert waren. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren durch Senkung der LZD-Dosis um 50% reversibel (77).

Darüber hinaus sollten durch eine, ebenfalls in Südafrika durchgeführte, Studie Zusammenhänge eruiert werden, die mit dem Abbruch einer LZD-haltigen Therapie in Verbindung gebracht werden könnten. In die Analyse wurden jene TB-Patient*innen aufgenommen, die zwischen 2014 und 2018 ein medikamentöses Behandlungsschema erhalten hatten, das neben Bedaquilin (BDQ) auch LZD enthielt. Letzteres sollte in einer Dosierung von 600 mg über einen Zeitraum von einem Jahr verabreicht werden. Die Ergebnisse veranschaulichten, dass rund 35% der analysierten TB-Patient*innen die LZD-haltige Behandlung abbrachen. Dies bedeutete, dass die Erkrankten das Medikament entweder ganz abgesetzt hatten oder zumindest dessen Dosis stark reduziert wurde (78). Beides schien auf die durch LZD verursachten Nebenwirkungen zurückzuführen zu sein. Die Untersuchung ergab, dass diese nach einer bestimmten Behandlungszeit gehäuft auftreten. So wurden Anämien rund fünf Wochen nach Behandlungsstart am häufigsten beobachtet. Periphere Neuropathien waren vermehrt nach einer Therapiedauer von über vier Monaten zu verzeichnen. Optikusneuritiden traten erst nach einem halben Jahr LZD-Gabe auf. Bemerkenswert war, dass jene Patient*innen, die als Therapieabbrecher*innen galten, signifikant häufiger mit HIV koinfiziert waren (78).

3.4.4.1.4. Allgemeines 2/2

Wie bereits aus obigen Studiendaten ersichtlich wird, ist unter Linezolid (LZD)-Therapie die Notwendigkeit gegeben, in regelmäßigen Abständen Blutbildkontrollen durchzuführen und den Augenarzt aufzusuchen. Aus den klinischen Beobachtungen geht ebenfalls hervor, dass eine Dosisreduktion von LZD auf 300 mg pro Tag im Falle des Auftretens von schweren Nebenwirkungen sinnvoll erscheint. Da LZD ein Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer ist, soll eine

gemeinsame Verabreichung mit Antidepressiva und anderen serotonerg wirksamen Substanzen vermieden werden (1). Außerdem ist auf den Verzehr von Tyramin-haltigen Speisen zu verzichten und die LZD-Gabe ist bei Patient*innen mit hypertensiven Entgleisungen kontraindiziert. Auch beim Vorhandensein psychotischer Phasen sollte ein anderes Medikament bevorzugt werden. Eine Anwendung von LZD in der Schwangerschaft ist nicht vorgesehen. Bei Erstellung antituberkulös wirksamer Therapieschemata ist darauf zu achten, dass die zusätzliche Gabe von Rifampicin (RMP) den LZD-Spiegel signifikant senken kann (1).

3.4.4.2. Cycloserin (CS) und Terizidon (TRD)

Der Wirkmechanismus von Cycloserin (CS) basiert auf Beeinflussung der mykobakteriellen Zellwandsynthese (siehe Abbildung 3) (9) und sein Gebrauch ist in Deutschland nicht mehr üblich. Stattdessen kommt vor allem sein Derivat Terizidon (TRD) zur Anwendung, das ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweist (1).

CS bzw. TRD werden in einer Dosierung von 10-15 mg pro kg KG verabreicht, wobei die Tagesmaximaldosis 1000 mg beträgt. Die Applikation der Medikamente erfolgt p.o.. Zusätzlich wird eine adjuvante Gabe von Vitamin B6 empfohlen, um dem Auftreten von neurologischen Nebenwirkungen entgegenzusteuern, die sich beispielsweise in Form von psychotischen Zuständen äußern können (1,22).

Eine Verschreibung soll bei bestehender Epilepsie oder schweren Nierenfunktionsstörungen vermieden werden. Außerdem kommt ein Einsatz von CS bzw. TRD während der Schwangerschaft nicht in Betracht. In Kombination mit Ethionamid (ETO), Protionamid (PTO) und Isoniazid (INH) wird das Auftreten von neurologischen Nebenwirkungen potenziert. Der Effekt von Antikoagulantien kann durch parallele Verabreichung von CS bzw. TRD verstärkt werden (1).

3.4.5. Para-Aminosalicylsäure (PAS)

4-Aminosalicylsäure greift in den mykobakteriellen Folatstoffwechsel ein, indem es die Herstellung von Dihydrofolsäure verhindert (9).

Die Applikation von Para-Aminosalicylsäure (PAS) kann sowohl p.o. als auch i.v. erfolgen. Aufgrund der Azidität von PAS wird es in Deutschland vorwiegend in Form

von vierstündigen Infusionen verabreicht, wobei hohe Natriumspiegel vermieden werden sollen. Jedoch soll PAS bei oraler Verabreichung sehr gut resorbierbar sein. Eine höhere Verträglichkeit von PAS kann bewirkt werden, indem es einschleichend dosiert wird. Unter PAS-Therapie sind primär Magen-Darm-Beschwerden und Veränderungen des Blutbildes denkbar (1). Ein hepatotoxischer Effekt ist nicht auszuschließen. Bei TB-Patient*innen, die nicht nur eine Neigung zu Ödemen, sondern auch einen hohen Blutdruck aufweisen oder sogar herzinsuffizient sind, sollte eine PAS-Gabe vermieden werden. Außerdem ist der Einsatz von PAS in der Schwangerschaft kontraindiziert. Wird PAS in Kombination mit Isoniazid (INH) verabreicht wird letzteres weniger stark acetyliert, sodass dessen Serumkonzentration rapide ansteigt. Es ist darauf zu achten, dass durch Zugabe von Ethioamid (ETO) eine Potenzierung der Nebenwirkungen, die durch PAS verursacht werden, erfolgt (1).

3.4.6. Carbapeneme und Amoxicillin (AMX)/Clavulansäure (CLV)

Sowohl die Carbapeneme, Meropenem (MPM) und Imipenem (IPM), als auch der Wirkstoff Amoxicillin sind der Gruppe der Betalactam-Antibiotika zugehörig. Eine Beeinträchtigung der Zellwandsynthese von Mtb gelingt durch Blockade der bakteriellen Transpeptidase. Dadurch kann die für den Aufbau der mykobakteriellen Zellwand notwendige Verknüpfung von Peptiden nicht mehr stattfinden (9).

Die Wirkung der i.v. zu applizierenden Carbapeneme wird durch Zusatz von oralem Amoxicillin/Clavulansäure (AMX/CLV) verstärkt. Die Leitlinien sehen die dreimalige Gabe von IPM in einer Dosierung von 500 mg und von MPM in einer Dosierung von 1000 – 2000 mg pro Tag vor, was durch den Zusatz von jeweils 125 mg AMX/CLV ergänzt werden soll. AMX/CLV wird für gewöhnlich p.o. eingenommen. Ein Wechsel auf eine i.v. Applikation ist bei medikamentenassoziierten Magen-Darm-Beschwerden möglich (1,79,80)

Unter Kombinationstherapie kann es neben gastrointestinalen Beschwerden zu einer Beeinträchtigung der Leberfunktion kommen. Daher ist die Kontrolle der Leberparameter unerlässlich. Überempfindlichkeitsreaktionen, die teilweise einen schweren Verlauf annehmen können, sind nicht auszuschließen. Vor allem IPM ist für seine toxische Wirkung, die es vorwiegend auf das zentrale Nervensystem ausübt, bekannt (1). Es wurden neben Verwirrtheitszuständen bereits Krampfanfälle

unter IPM-Gabe beobachtet (9). Der Einsatz dieser Antibiotika ist bei vorbestehender Überempfindlichkeit untersagt. Darüber hinaus existieren nur wenige Daten hinsichtlich der Sicherheit dieser Medikamentenkombination in der Schwangerschaft, sodass von deren Einsatz bei Schwangeren abgeraten werden muss. Bei gemeinsamer Verabreichung mit Gerinnungshemmern kann deren Wirkung stark potenziert werden. Eine International Normalized Ratio (INR)-Überwachung ist daher anzustreben. Zusätzlich sind Interaktionen mit dem Urikosurikum Probenecid bekannt, welches einerseits die Elimination von MPM über die Niere verhindert und andererseits die Konzentration von Amoxicillin erhöht (1).

Die WHO hat sich für ein Carbapenem-haltiges Therapieschema ausgesprochen, was neben einer intravenösen Verabreichung von 2 g MPM alle acht Stunden die zusätzliche Gabe von oralem AMX/CLV für Patient*innen mit medikamentenresistenter Tuberkulose (DR-TB) vorsieht (34,80).

Im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie, die in Südafrika durchgeführt wurde, sollte ein vereinfachtes Carbapenem-Schema über einen Zeitraum von zwei Wochen an Rifampicin (RMP)-sensiblen TB-Erkrankten getestet werden.

Einer Patientenkohorte wurde MPM in einer Dosierung von 6 g einmal pro Tag i.v. verabreicht. Einer anderen wurde 1 g Ertapenem täglich intramuskulär injiziert. Die Therapie beider Interventionsgruppen wurde durch die zusätzliche Gabe von AMX/CLV ergänzt, welches zwei Mal pro Tag eingenommen werden musste (81). Ein Abgleich der Resultate aus den Interventionsgruppen erfolgte mit Proband*innen, die mit dem üblichen Standardregime behandelt wurden. Insgesamt konnte die Studie veranschaulichen, dass die Einmalgabe von MPM in Kombination mit AMX/CLV einen, dem bisher zugelassenen Carbapenem-haltigen Regime, gleichwertigen Effekt hervorruft. Darüber hinaus sollen auch keine relevanten Unterschiede hinsichtlich dem Auftreten von Nebenwirkungen bestehen. Die Autor*innen merken an, dass ein Wechsel auf eine Einmalgabe von MPM vor allem in ressourcenarmen Ländern die Implementierung von Carbapenem-haltigen Therapieschemata erleichtern könnte, da dort stationäre Behandlungen aufgrund der finanziell schlechten Situation kaum möglich sind (81).

3.4.7. Clofazimin (CFZ)

Ein Hinweis auf einen möglichen pharmakologischen Angriffspunkt von Clofazimin (CFZ) findet sich unter 3.11.3.5.1. (1).

Oral verabreichtes CFZ entfaltet seine antimykobakterielle Wirkung in einer Dosierung von 100 mg pro Tag. Dessen perorale Einnahme zu den Mahlzeiten hat sich als günstig erwiesen. Aufgrund seiner stark lipophilen Eigenschaften kann CFZ im Fettgewebe akkumulieren. Außerdem präzipitiert es, sofern es hochdosiert über einen längeren Zeitraum verabreicht wird, vermehrt im Gewebe, was in weiterer Folge eine Ileus-Entstehung begünstigen kann. Generell berichten Patient*innen unter CFZ-Therapie häufig über gastrointestinales Beschwerden (1). Bei längerer Therapie mit CFZ ist eine bräunliche Verfärbung sämtlicher Körperflüssigkeiten und der Haut zu erwarten. Darüber hinaus kann es auch beim Neugeborenen zu Hautverfärbungen kommen, denn CFZ ist dazu in der Lage, die Plazentaschranke zu passieren. Da sich CFZ auf die QT-Zeit auswirkt, ist neben regelmäßigen Elektrokardiogramm (EKG)-Kontrollen darauf zu achten, dass es nicht gemeinsam mit anderen Pharmaka verabreicht wird, die ebenso die QT-Zeit verlängern. CFZ sorgt in Kombi mit Rifampicin (RMP) dafür, dass letzteres in verringertem Ausmaß resorbiert wird (1).

3.5. Risikofaktoren

3.5.1. Entwicklung einer medikamentenresistenten Tuberkulose

Am anfälligsten für die Entwicklung einer DR-TB sind Personen in einer Altersgruppe von 18 bis 45 Jahren (82). Haben sich die Patient*innen bereits einer Vorbehandlung mit antituberkulösen Therapeutika unterzogen, stellt auch dies einen Risikofaktor zur Entwicklung einer DR-TB dar (83).

Medizinischer Ressourcenmangel in ländlicheren Gebieten und die unzureichende Umsetzung von TB-Präventionsprogrammen erhöht die Wahrscheinlichkeit eine MDR-TB zu erleiden (47). Als weitere Risikofaktoren gelten verunreinigte Arzneimittel, eine schlechte Compliance der Patient*innen hinsichtlich der Einhaltung des verordneten Therapieregimes sowie Chemotherapien, die bei Patient*innen nur einen unzureichenden antimykobakteriellen Erfolg bewirken (84).

Generell erhöhen klinische Symptome wie Fieber, ein reduzierter Ernährungszustand, Brustschmerzen und Lumbalgien die Wahrscheinlichkeit, dass die Patient*innen bereits an einer DR-TB leiden (85). Als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Medikamentenunempfindlichkeiten wird ein primär positiver Abstrich angesehen (83).

Eine Metaanalyse, die über 33.000 Patient*innen mit neu diagnostizierter TB inkludierte, untersuchte einen möglichen Einfluss von Diabetes auf die Entwicklung einer Medikamentenresistenz (86). Patient*innen, die kürzlich die Diagnose TB erhielten, und an Diabetes leiden, scheinen im Schnitt deutlich häufiger eine Isoniazid (INH)-Resistenz zu entwickeln. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Diabetes und der Entwicklung einer RR-TB oder MDR-TB in Bezug auf neu diagnostizierte Patient*innen hergestellt werden. Die Autor*innen merken jedoch an, dass die Anzahl der inkludierten Rifampicin (RMP)-Studien begrenzt war (86).

Letztere Behauptung wird durch eine andere Metaanalyse widerlegt, die insgesamt die Daten von 9.000 an TB-erkrankten Patient*innen, die entweder neu diagnostiziert oder bereits mit Antituberkulotika vorbehandelt waren, auswertete (87). Sie kam zum Schluss, dass Diabetes, sofern die Patient*innen primär daran litten, für die Entwicklung einer MDR-TB mitverantwortlich gemacht werden kann (87).

3.5.2. Schlechtes Outcome bei Patienten mit medikamentenresistenter Tuberkulose

Eine Koinfektion mit HIV erhöht die Gefahr an den Folgen der DR-TB zu versterben. Zusätzlich wird die Mortalitätsrate durch einen verzögerten Behandlungsstart deutlich erhöht (88). Wurden Patient*innen bereits mit SLD vorbehandelt, verschlechtert dies deren Prognose signifikant (89).

Daher wirkt sich auch eine längere Erkrankungsdauer vor Diagnose der MDR-TB negativ auf den gesamten Krankheitsverlauf aus (90). Werden erfolgreich therapierte TB-Patient*innen im Verlauf nicht kontrolliert, kann auch dies langfristig gesehen schwere Folgen mit sich ziehen (91). Besteht bereits eine Unempfindlichkeit gegen KM ist ein schlechteres Outcome zu erwarten (92).

Auch die verordneten Medikamente selbst können aufgrund starker Nebenwirkungen die Lebensqualität der Patient*innen deutlich verschlechtern (93). Ein bereits niedriges KG bei Behandlungsstart (93), was meist einer Mangelerkrankung zuzuschreiben ist, führt in weiterer Folge zu einer verminderten Wirkung der eingenommenen Medikamente. Schlussendlich ist ebenso mit schlechteren Behandlungsergebnissen zu rechnen (91). Häufig handelt es sich bei den Patient*innen mit schwerwiegenden Komplikationen um ältere Personen (94), welche in Hochinzidenzländern geboren sind (92) und nur einen geringen Bildungsstand aufweisen (95). Drogenkonsum (95) und Nikotinabusus verschlechtern wie auch bei anderen Erkrankungen den gesundheitlichen Zustand (90).

Eine Studie brachte ein erhöhtes Risiko von Typ-2 Diabetiker*innen mit der Entwicklung einer MDR-TB und dem Versagen der antituberkulösen Therapie in Verbindung (96).

Im Gegensatz dazu scheint eine andere Metaanalyse keinen Zusammenhang zwischen einem Therapieversagen bei MDR-TB- und XDR-TB-Patient*innen und dem Vorliegen von Diabetes mellitus herstellen zu können (97).

Um die Wahrscheinlichkeit schlechter Outcomes bei einem DR-TB-Patient*innen abschätzen zu können, besteht die Möglichkeit folgende drei Parameter zu bewerten: Erfolgte Einnahme von SLD, vorhandene Unempfindlichkeit gegenüber einem Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorquinolone (FQ) und fehlende Abstrichnegativität nach achtwöchiger Behandlung. Je mehr Punkte zutreffen, desto eher ist mit negativen Konsequenzen für die betroffenen Patient*innen zu rechnen (98).

3.6. *Modifikation der Applikation zugelassener Therapeutika*

3.6.1. Sulfat-Hydroxyapatit-Träger

Im Rahmen einer Tuberkuloseerkrankung kann es zu Knochen- und Gelenksbefall kommen. Routinemäßig erhalten solche Patient*innen eine langfristige, systemisch verabreichte, Antibiose (99). Problematisch ist jedoch, dass aufgrund der eingeschränkten Gewebepenetration die Medikamente Isoniazid (INH) und Rifampicin (RMP) am Knochen-Nidus nur geringfügig bioverfügbar sind (100,101). Aus diesem Grund wurde im Rahmen einer Studie die lokale Freisetzung dieser

beiden Medikamente mittels eines Sulfat-Hydroxyapatit-Trägers getestet (99). Es zeigte sich, dass INH bereits nach einer Woche zu großen Teilen freigesetzt wurde. RMP hingegen wurde nachhaltiger abgegeben, sodass auch noch nach einem zwölfwöchigen Zeitraum eine relevante RMP-induzierte antimykobakterielle Wirkung vom Wirkstoffträger ausging. Diese Unterschiede in der Freisetzung scheinen durch Interaktionen der Antibiotika mit dem Trägermaterial zustande zu kommen. Da mit Hilfe dieses biphasischen Medikamentenabgabesystems einerseits ein langanhaltender therapeutischer Effekt erzielt werden konnte und andererseits eine Reduktion der systemischen Nebenwirkungen, die für gewöhnlich durch die Arzneimittel verursacht werden, erreicht wurde, erweisen sich solche neuen Drug Delivery Systeme als vielversprechender Behandlungsansatz (99).

3.6.2. Transdermale Gabe

Zur Behandlung kutaner und systemischer Manifestationen, die im Rahmen des Krankheitsverlaufs bei TB auftreten können, setzte sich eine Studie zum Ziel, ein antituberkulös wirksames Antibiotikum transdermal zu applizieren. Durch diese Art der Verabreichung ist es einerseits möglich den in der Leber stattfindenden First-Pass-Effekt zu umgehen, andererseits ist auch eine langanhaltende und kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs zu erwarten. Überdies kann durch den transdermalen Applikationsweg eine Abnahme der Rate an Nebenwirkungen, die primär systemisch induziert waren, verzeichnet werden, was in weiterer Folge auch die Compliance der TB-Patient*innen erhöht. Nachdem im Rahmen der Untersuchung die Beladung mit Rifampicin (RMP) über ein kationisches Nanoemulsionsgel erfolgte, wurde durch Zusatz bestimmter Lösungsmittel die primär antibiotikaassoziierte antimykobakterielle Wirkung noch verstärkt (102). Durch diese Methodik konnte RMP einen vier Mal höheren Spiegel im Plasma erzielen, als es unter oraler Gabe möglich gewesen wäre. Durch die additive antibakterielle Wirkung der Einzelsubstanzen war deren Dosisreduktion möglich, was sich wie bereits oben erwähnt in einer Senkung der Nebenwirkungsrate widerspiegelte. Da sich die transdermale RMP-Verabreichung als sehr vielversprechend erwiesen hatte, merken die Autor*innen der Studie an, dass derartige Trägersysteme potentiell zur Entwicklung von topisch zu applizierenden antimykobakteriellen Vakzinen beitragen könnten (102).

3.6.3. Verkapselung mit superparamagnetischen Eisenoxiden

Im Rahmen einer weiteren Studie sollte die primär hepatische Metabolisierung der oral verabreichten Medikamente Q203 (siehe 3.7.2.1) und Bedaquilin (BDQ) durch Nutzung einer modifizierten Inhalationstherapie umgangen werden (103). Dabei wurden die beiden antituberkulös wirksamen Arzneimittel gemeinsam mit superparamagnetischen Eisenoxiden verkapselt. Die 500 Nanometer großen Wirkstoffträger bestanden aus PDLG, einem spezifischen Material, das sich durch seine biologische Abbaubarkeit auszeichnet (103). Eine bereits zuvor durchgeführte Untersuchung zeigte auf, dass Partikel zwischen ein und fünf Mikrometer optimal in tiefe Lungenabschnitte eindringen können (104,105). Darüber hinaus könnte durch gezieltes Anlegen eines magnetischen Feldes der Weg des Wirkstoffs bis in die pulmonalen Endstücke erleichtert werden (106). Die Studienergebnisse veranschaulichten, dass die beiden antituberkulös wirksamen Substanzen zwar unabhängig voneinander freigesetzt wurden, jedoch nur deren Kombination eine relevante Keimzahlminderung hervorrufen konnte. Nachdem die Wirkstoffe binnen 24 Stunden vollständig liberiert wurden, sank die Bakterienzahl innerhalb der ersten zehn Tage stetig und wies anschließend bis Tag 15 einen plateauartigen Verlauf auf. Ziel der antituberkulösen Dreifachverkapselung war es, durch effizienteres Applizieren der Medikamente eine raschere Reduktion der mykobakteriellen Last hervorrufen zu können (103).

3.7. Angriffspunkte neuer Arzneistoffe

3.7.1. Proteinsynthese

3.7.1.1. GSK3036656

GSK3036656 ist ein neuer, noch in Entwicklung befindlicher, antituberkulöser Wirkstoff, der auf die mykobakterielle Leucyl-tRNA-Synthetase abzielt, um deren Hemmung zu bewirken. Im Mausmodell wies GSK3036656 eine hohe orale Bioverfügbarkeit auf, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass es nicht durch das P-Glykoprotein metabolisiert wird. Daher wurde eine erste, randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte klinische Studie zur Untersuchung des therapeutischen Effektes von GSK3036656 implementiert. Das Probandengut bestand aus gesunden, erwachsenen Personen (107). Insgesamt wurde der

Wirkstoff von allen Studienteilnehmer*innen sehr gut vertragen, sodass lediglich eine Dokumentation von milden Nebenwirkungen wie Cephalaea und Bauchschmerzen erfolgte. Die Einnahme von GSK3036656 war auch bei zeitgleicher Einnahme von Mahlzeiten sicher. Verzeichnet wurde ein dosisproportionaler GSK3036656 Anstieg sowohl nach dessen Einmal- als auch nach dessen Mehrfachgabe, wobei sich bei letzterer nach vierzehntägiger Verabreichungsdauer eine steady-state Konzentration des Arzneistoffes einstellte. Die Ausscheidung über den Urin schien primär verzögert zu sein, jedoch verstärkte sie sich, sobald GSK3036656 wiederholt appliziert wurde (107). Darüber hinaus schien GSK3036656 bei mehrfacher Gabe in hohem Maße absorbiert zu werden. Schätzungen zufolge, soll der schnellste und bestmögliche antimykobakterielle Effekt bei medikamentenempfindlichen Tuberkulosepatient*innen durch eine Dosis von 10-15 mg GSK3036656 täglich hervorgerufen werden (107). Hinsichtlich seiner antimykobakteriellen Wirkung scheint GSK3036656 gleich effektiv wie Protionamid (PTO) (108) zu sein. Es gibt Hinweise, dass GSK3036656 der Wirksamkeit von Bedaquilin (BDQ) (109) und Delamanid (DLM) (108) überlegen ist. Noch dazu schien sich GSK3036656 ebenso positiv auf klinische MDR-TB sowie XDR-TB Isolate auszuwirken (107).

3.7.1.2. Sutezolid (SZD)

Sutezolid (SZD) stellt als neuer antituberkulöser Wirkstoff ein Mitglied der Gruppe der Oxazolidinon-Antibiotika dar (siehe Abbildung 3). Es ist auch unter der Bezeichnung PNU-100480 bekannt. Eine Studie, die im Jahre 2012 durchgeführt wurde, belegte die therapeutische Effektivität von SZD, die sich nach zweiwöchiger Gabe in einer signifikanten Verminderung der bakteriellen Keimzahl widerspiegelte (110). Als Analogon von Linezolid (LZD) sorgt PNU-100480 dafür, dass die mykobakterielle Proteinsynthese gedrosselt wird (111).

Bei Gegenüberstellung von LZD mit SZD war letzteres sowohl in vitro als auch in vivo nicht nur sicherer in seiner Anwendung, sondern auch wirksamer gegenüber tuberkulösen Infektionen (112,113). Es konnte veranschaulicht werden, dass die stärkste bakterizide Wirkung von SZD in einer Dosierung von 600 mg zwei Mal täglich der von LZD überlegen zu sein schien (114,115).

Derzeit befindet sich SZD noch im Entwicklungsprozess (116), genauer gesagt in Phase II (117). Hinweise deuten darauf hin, dass SZD möglicherweise sogar sterilisierende Wirkungen ausüben könnte (118).

Die Antituberkulotika Pyrazinamid (PZA) und SZD scheinen sich gegenseitig in ihrem antibakteriellen Effekt zu verstärken. Die Verabreichung von PNU-100480 hatte keinen relevanten Einfluss auf die QT-Zeit und es wurde kein negativer Effekt auf die Blutbildung im Knochenmark beobachtet (113). Dennoch wurde im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie unter SZD-Gabe in 14% der Fälle ein asymptomatischer Anstieg der Leberenzyme verzeichnet (119).

3.7.2. Cytochrom-bc1-Komplex der Atmungskette

3.7.2.1. Telacebec

Telacebec ist eine neue potentiell antituberkulöse Substanz, welche auch unter der Bezeichnung Q203 auffindbar ist (120).

Seinen antimykobakteriellen Wirkmechanismus verdankt Q203 seiner Beeinflussung der mykobakteriellen zellulären Energieproduktion. Genauer gesagt übt Q203 einen inhibitorischen Effekt auf den Cytochrom bc1-Komplex von Mtb aus, wodurch dessen Apoptose induziert wird (121). Es hat sich sowohl unter aeroben, als auch unter anaeroben Bedingungen als effektiv erwiesen (117).

Eine Phase II-Studie, die Telacebec in Relation mit dem Standardregime setzte, kam zum Ergebnis, dass Q203 die Anzahl jener Mykobakterien, die im Sputum überleben können, deutlich verringern kann. Eine gute Verträglichkeit von Telacebec konnte im Rahmen der Studie veranschaulicht werden. Sämtliche berichtete Nebenwirkungen wurden als mild eingestuft (120).

3.7.2.2. 2-Ethylthio-4-Methylaminoquinazolin-Derivate

Darüber hinaus machen sich 2-Ethylthio-4-Methylaminoquinazolin-Derivate zweierlei Untergruppen des Cytochrom-bc1-Komplexes als Angriffspunkt zu Nutze, um gegen Mtb ankämpfen zu können. Im Rahmen einer Studie konnten vier Verbindungen mit erfolgsversprechender Aktivität gegen Mtb festgemacht werden (122). Explizit handelte es sich hierbei um die Chinazolin-Derivate 11626141, 11626142, 11726148 und 11626252. Alle übten nur einen gering hepatotoxischen Effekt aus. Darüber hinaus wies die Studie darauf hin, dass es eine Verbindung

zwischen bakteriellen QcrA-Mutationen und einer Resistenzentwicklung gegen Chinazolin-Derivate geben könnte (122).

3.7.3. Zellwand

3.7.3.1. SQ109

SQ109 befindet sich als neue antituberkulös wirksame Substanz derzeit in Entwicklungsphase II (123). Der pharmakologisch relevante Wirkstoff 1,2-Ethylendiamin war ursprünglich dem Standardtherapeutikum Ethambutol (EMB) zugehörig (124). Der Wirkmechanismus basiert auf der Beeinflussung des Transportmoleküls MmpL3, wodurch das Medikament in die Bildung der Zellwand von Mtb eingreifen kann (125,126). Durch Einsatz von SQ109 konnten sowohl in vitro als auch in vivo bereits erfolgsversprechende Ergebnisse erzielt werden. Dies betrifft nicht nur medikamentensensible, sondern auch medikamentenresistente TB-Stämme (124). Die Dosierung von SQ109 mit maximal 300 mg pro Tag gilt als sicher, da sie größtenteils gut vertragen wurde und nur mit milden gastrointestinalen Beschwerden zu rechnen war (127).

Eine russische Phase IIb/III-Studie erprobte ein SQ109-haltiges Behandlungsregime bei Personen, die an MDR-TB erkrankt waren und bestätigte den bereits zuvor beobachteten therapeutischen Effekt (37).

3.7.3.2. Silber Nanopartikel

Schon seit langer Zeit wird auf die antimikrobielle Wirkung, die durch Zugabe von Silber ausgelöst werden kann, hingewiesen. Im Rahmen der medizinischen Forschung erfolgte die Umfunktionierung von Silber zu Silber Nanopartikeln (AgNPs)(128,129).

Es steht fest, dass die Wahrscheinlichkeit eines Erregers gegenüber metallhaltigen Nanopartikeln unempfindlich zu werden nur sehr gering ist. AgNPs sind einerseits dazu in der Lage die Abgabe von Ag⁺-Ionen zu bewirken, wodurch sie antimykobakterielle Effekte erzielen. Andererseits können AgNPs direkt in die metabolischen Vorgänge von Mtb eingreifen. Nicht zuletzt sollen AgNPs die Fähigkeit besitzen die DNA-Replikation von Mykobakterien zu stören und Modifikationen an der bakteriellen Zellwand vornehmen zu können (130). Um

zusätzlich gegen Mtb vorgehen zu können, sind sie an der Herstellung von Sauerstoffradikalen beteiligt (131).

Jedoch lässt die Akkumulation von reactive oxygen species (ROS) normale Körperzellen nicht außer Acht, sodass dies die Mutagenese begünstigt (132).

Die lange Wirkdauer von AgNPs macht sie zu einer vielversprechenden, antituberkulös wirksamen Substanz (133). Die adjuvante AgNPs-Gabe soll den therapeutischen Effekt von Standardantituberkulotika verbessern, wobei sich AgNPs, im Speziellen, gegenüber resistenten Tuberkelbakterien als effektiv erwiesen haben (134,135). Im Zuge einer in vivo Studie wurde die antituberkulotische Wirksamkeit einer wässrigen Suspension, die AgNPs enthält, getestet. Die zweimonatige Lokalthherapie führte im Vergleich zur Kontrollgruppe, die lediglich das übliche TB-Standardregime erhielt, wesentlich häufiger zu einer Sputumkonversion. Ebenso konnten AgNPs eine Reduktion der TB-Läsionen in der Interventionskohorte bewirken (136).

3.7.3.3. Pretomanid

Pretomanid, auch als PA-824 bezeichnet, entfaltet seinen Wirkmechanismus einerseits durch Limitation der Mykolsäurebildung, die für die Zellwände des Mykobakteriums essentiell ist. Andererseits bewirkt PA-824 über die Abgabe von Stickstoffmonoxid einen intrazellulären ATP-Verbrauch (137,138).

Im Rahmen einer Phase IIb-Studie konnte die Effizienz eines Pretomanid-haltigen Regimes im Vergleich zur Standardtherapie bei arzneimittlempfindlicher und multi drug resistenter Tuberkulose überprüft werden. Es stellte sich heraus, dass das Therapiekonzept, welches neben Moxifloxacin (MFX) und Pyrazinamid (PZA) zusätzlich aus 200 mg Pretomanid (MPP) bestand, erfolgreicher war als die Behandlung mit dem Standardregime alleine. Dies verdeutlichte auch die schnellere Kulturkonversion unter MPP-Gabe (139).

Im Moment wird die Wirkung von Pretomanid im Rahmen einer Phase III Studie überprüft, wobei PA-824 gemeinsam mit Bedaquilin (BDQ) sowie Linezolid (LZD) verabreicht wird (140).

3.8. Off-label-use

3.8.1. Metformin

3.8.1.1. Beeinflussung des Immunsystems

Obwohl bereits die Rekrutierung von CD4⁺-T-Lymphozyten im Rahmen der adaptiven Immunantwort als Folge einer Besiedelung mit Mtb beschrieben wurde, scheinen es jedoch vor allem die CD8⁺-T-Zellen zu sein, die einen direkten Effekt auf die mykobakterielle Infektionsbegrenzung ausüben (141).

Es konnte bereits festgestellt werden, dass CD8⁺-T-Lymphozyten zur Aufrechterhaltung der Immunität gegen Mtb beitragen und darüber hinaus einer LTBI-Reaktivierung entgegenwirken (141,142).

Im Rahmen einer Studie wurde veranschaulicht, dass die Zugabe von Metformin eine verstärkte Generierung von naiven CD8⁺-T-Lymphozyten bewirkt, die Gedächtniszellen ähneln und CXCR3 exprimieren (143). Durch diese Rezeptoren scheint eine Einwanderung der Immunzellen in den Atemtrakt möglich zu sein (144). Diese spezifischen T-Lymphozyten konnten nicht nur im Mausmodell beobachtet werden, sondern sie traten auch vermehrt beim Menschen auf. Sie zeichnen sich durch eine stärkere antimykobakterielle Wirksamkeit aus und können eine erhöhte Überlebensrate vorweisen. Letztere kommt durch die Metformin induzierte Hemmung der Caspase-1 zu Stande (143), welche anderenfalls den Zelltod phänotypisch modifizierter T-Lymphozyten induzieren würde (145).

Lediglich Metformin konnte als einziges Antidiabetikum solche T-Zell-Veränderungen hervorrufen. Außerdem wurde im Zuge der Studie am Mausmodell veranschaulicht, dass die Effizienz eines antituberkulösen Therapieregimes bestehend aus Isoniazid (INH) und Pyrazinamid (PZA) durch Zugabe von Metformin noch zusätzlich gesteigert werden konnte. Weiters wurde eine Kombination von Metformin mit dem Impfstoff BCG erprobt, wodurch ebenfalls im Tiermodell eine stärkere Immunantwort hervorgerufen wurde (143).

3.8.1.2. Beeinflussung des Stoffwechsels

Es ist bekannt, dass Umstellungen im Fett- und Zuckerstoffwechsel als Begleiterscheinungen der wirtseigenen Immunreaktion, die durch Mykobakterien induziert wird, auftreten können (146–148). Es wurde beobachtet, dass eine aktive

TB-Erkrankung bis zu drei Mal häufiger von Patient*innen, die an Diabetes leiden, entwickelt wurde. Außerdem führt die Entgleisung des Zuckerstoffwechsels zu einer Erhöhung der Mortalitätsrate und macht die Reaktivierung von Mykobakterien im Latenzstadium wahrscheinlicher (149–153).

Eine Kontrolle des hohen Blutzuckerspiegels soll durch Einsatz von Metformin erreicht werden, denn das Medikament führt einerseits zu einer Limitation der hepatischen Herstellung von Glukose, andererseits bewirkt es eine Erhöhung der systemischen Empfindlichkeit für Insulin (154,155).

Im Rahmen eines Tiermodells wurde der prophylaktische Einsatz dieses Medikaments erprobt. Meerschweinchen erhielten primär eine medikamentöse Vorbehandlung und anschließend erfolgte eine gezielte Infektion mit Mtb (156).

Jene Tiere, die zuvor das Antidiabetikum erhalten hatten, wiesen im Schnitt weniger TB-bedingte Lungenläsionen auf. Darüber hinaus konnte eine signifikante Reduktion der Keimzahlen festgestellt werden. Außerdem zeigte sich, dass sich Metformin günstig auf die Eindämmung des Entzündungsgeschehens auswirkte. Jedoch schien das Medikament das Überleben der tierischen Interventionsgruppe nicht relevant zu verlängern, was laut Autoren möglicherweise darauf zurückzuführen war, dass die Metformin-Wirkung lediglich auf intrapulmonale Läsionen abzielte (156).

3.8.2. Pyrivinium pamoat (PP)

Obgleich ursprünglich von der Food and Drug Administration (FDA) als Anthelminthikum zugelassen (157), konnte das Medikament Pyrivinium pamoat (PP) als potentiell antituberkulös wirksames Therapeutikum identifiziert werden. Studiendaten weisen darauf hin, dass PP das Wachstum von Mtb unterbinden soll, indem es die bakterielle Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid (NAD⁺/NADH) - Konversion verhindert. In vitro Versuche legen nahe, dass PP sowohl gegenüber RR/MDR-TB Isolaten als auch INH-resistenten TB-Isolaten antibakterielle Wirkung vermittelt. Dies konnte auch im in vivo Modell bestätigt werden (158).

Der Zyanid-Farbstoff (157) wird oral in einer Dosierung von 5 mg pro kg KG täglich verabreicht. Das Arzneimittel scheint auch in höheren Dosierungen noch gut verträglich zu sein (159,160).

Einen ersten Hinweis auf eine potentielle Dosierung, die sich zur künftigen Behandlung von TB-Patient*innen als geeignet erweisen könnte, liefert die MIC99, wobei dies die niedrigste Arzneimittelkonzentration von PP darstellt, bei der das Arzneimittel eine Hemmung des mykobakteriellen Wachstums von über 99% bewirkt. Im Fall von PP lag sie in etwa zwischen 1,55 und 4,8 µg pro ml (158).

3.9. Potentielle Angriffspunkte

3.9.1. Entzündungsreaktion

3.9.1.1. Tumornekrosefaktor α (TNF α)

3.9.1.1.1. Antimikrobielle Wirkung

Sobald es zu einer Infektion mit Mtb gekommen ist, reagieren Lungenmakrophagen im Zuge der Immunantwort auf den Erreger. Unter TNF α -Stimulation wird die Phagozytose des Mykobakteriums in diesen Fresszellen induziert (161,162).

3.9.1.1.2. Reaktivierung einer LTBI durch TNF α -Hemmung

Es ist bekannt, dass unter pharmakologischer TNF α -Hemmung die Wahrscheinlichkeit einer Reaktivierung von Mtb, das sich im Latenzstadium befindet, steigt (163). Dies rührt daher, da durch Wegfall der TNF α -Stimulation eine Eingrenzung des Erregers durch die Granulome nicht mehr möglich ist, wobei diese schlussendlich kollabieren und das Bakterium seine vollständig schädigende Wirkung entfalten kann (164).

Darüber hinaus ist anzumerken, dass das Risiko einer Reaktivierung unter Infliximab und Adalimumab Therapie höher ist, als wenn eine Behandlung mit Etanercept angestrebt wird (165).

Zwar kann eine prophylaktische Chemotherapie vor Beginn der Anti-TNF α -Behandlung die Wahrscheinlichkeit einer Reaktivierung einer LTBI verhindern, jedoch besteht weiterhin ein Restrisiko trotz allem eine aktive TB zu entwickeln. Beispielsweise veranschaulicht dies ein Patientenfall, bei dem es trotz prophylaktischer Antituberkulotika-Behandlung im Verlauf einer Adalimumab-Therapie, die aufgrund einer rheumatoiden Arthritis angestrebt wurde, zur Entwicklung einer aktiven TB mit schwerwiegendem Verlauf kam (166).

Trotz allem erscheint es sinnvoll Patient*innen mit chronisch entzündlichen Erkrankungen vor Beginn einer Anti-TNF α -Therapie auf das Vorliegen einer LTBI zu screenen (166,167). Im Speziellen eignen sich hierfür IGRAs (168).

3.9.1.1.3. Niedrige TNF α -Spiegel zur Infektionskontrolle

Obig beschriebene Beobachtungen, die davon ausgehen, dass die, durch das Zytokin TNF α ausgelösten, Entzündungsprozesse notwendig sind, um den Erreger effektiv eindämmen zu können (161,162), werden durch andere Behauptungen widerlegt, die mutmaßen, dass eine effektive Infektionskontrolle nur in gering inflammatorischem Milieu möglich ist (169–171). Damit eine inflammatorische Reaktion gedämpft werden kann, ist die Synthese primär ungesättigter Fettsäuren erforderlich. Diese werden anschließend durch Enzyme wie Lipoxygenasen und Cyclooxygenasen (COX) zu spezifischen antientzündlichen Verbindungen modifiziert (172–175). Im Rahmen einer Studie sollte die tatsächliche Effektivität zweier solcher Verbindungen getestet werden. Im Speziellen handelte es sich dabei um die beiden Mediatoren Resolvin D1 und Maresin 1. Sowohl Resolvin D1, als auch Maresin 1 konnten die Herstellung von TNF α in den Makrophagen herunterregulieren. Darüber hinaus konnte die mykobakterielle Last in den, mit Mtb infizierten, Lungenmakrophagen durch deren Zugabe signifikant gesenkt werden (161).

3.9.1.2. Calprotectin

Im Rahmen der Immunreaktion auf eine Mtb Infektion finden sich vermehrt neutrophile Granulozyten in tuberkulösen Granulomen ein. Diese exprimieren verstärkt Calprotectin (S100A8/A9), ein Protein, das der S100 Familie zugehörig ist (176).

Es ist bereits bekannt, dass Calprotectin in verstärktem Ausmaß bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wie beispielsweise rheumatoider Arthritis auftritt (177). Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass ein schwerer Krankheitsverlauf bei aktiver Tuberkulose mit hohen Konzentrationen von Calprotectin im Serum korreliert (176).

Calprotectin sorgt im Rahmen des chronischen Stadiums der TB dafür, dass das Integrinmolekül CD11b auf neutrophilen Granulozyten hochreguliert wird, wodurch es zu einer verstärkten Akkumulation dieser kommt (178).

Zum jetzigen Zeitpunkt konnte durch Studien noch nicht geklärt werden, ob neutrophile Granulozyten im Rahmen einer Infektion mit Mtb vor allem wirtsprotektive Funktionen ausüben, oder sich auf die Seite des Erregers stellen und dessen Pathogenität unterstützen. Im Mausmodell konnten Exazerbationen von TB-Erkrankungen mit einer Akkumulation von neutrophilen Granulozyten in Verbindung gebracht werden (179).

Außerdem konnte experimentell veranschaulicht werden, dass durch gezieltes Targeting von neutrophilen Granulozyten mittels spezifische Antikörper die Erregerzahl im Fall einer chronischen Infektion deutlich gesenkt werden konnte (178,180).

Darüber hinaus zeigte eine Untersuchung eine Korrelation zwischen niedrigen Calprotectin Werten und einer besseren Eindämmung der TB-Infektion auf (178).

Da Calprotectin als Ligand des advanced glycation endproducts-Rezeptors (RAGE) agiert, konnte im Mausmodell veranschaulicht werden, dass durch gezieltes Targeting mit RAGE-Antikörper die Anzahl der Mykobakterien signifikant reduziert werden kann (178,181).

3.9.1.3. Myeloische Suppressorzellen (MDSCs)

Myeloische Suppressorzellen (MDSCs) hindern die T-Lymphozyten an ihrer Funktion (182). Darüber hinaus konnte bereits ein Zusammenhang zwischen chronischen Erkrankungen wie TB als auch dem Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) und dem vermehrten Vorkommen von MDSCs festgestellt werden (183–185).

3.9.1.3.1. Einfluss auf den Impfschutz

Im Tiermodell wurde gezeigt, dass ein AIDS-Impfstoff die Induktion von MDSCs veranlasst hat. Dies führte zur Verringerung des Vakzin-vermittelten Impfschutzes (186). Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass auch die neonatale BCG-Impfung eine solche Zunahme von MDSCs bewirkt (187). Daher erscheint es

sinnvoll, ein Targeting der MDSCs im Rahmen von TB-Impfungen durchzuführen, um eine gewisse Immunität garantieren zu können (188).

3.9.1.3.2. Targeting im Zuge der Krebstherapie

MDSCs sind in immunregulatorische Prozesse bei der Krebsentstehung involviert (188). In Studien wurde bereits berichtet, dass MDSC-Inhibitoren den therapeutischen Effekt regulärer Zytostatika potenzieren können (189,190). Beispielsweise entfaltet Sunitinib seine Wirkung über Beeinträchtigung der Tyrosin-Kinase und ist dazu in der Lage MDSCs zu unterdrücken (191,192).

Im Rahmen einer anderen Studie, die an Mäusen durchgeführt wurde, zeigte sich jedoch kein therapeutischer Effekt von Sunitinib auf MDSCs (193).

Darüber hinaus scheint Tretinoin einen entscheidenden Einfluss auf die oxidativen Prozesse der MDSCs auszuüben (194). Auch bei Proband*innen, die an einem aggressiven Nierentumor litten, konnte durch Zugabe von All-trans-Retinsäure eine Abnahme der MDSCs beobachtet werden (195). Außerdem konnte gezeigt werden, dass dieser Wirkstoff ebenso dazu in der Lage ist, bei mykobakteriell infizierten Mäusen Erfolge zu erzielen. Dies war nicht nur bei alleiniger Verabreichung der Fall, sondern auch bei gemeinsamer Gabe in Kombination mit Standardantituberkulotika (196,197).

3.9.1.4. p38-mitogenaktivierte Proteinkinase-Hemmung

Der p38-mitogenaktivierte Proteinkinase (p38 MAPK)-Signalweg ist an der Vermittlung von Entzündungsreaktionen sowie an Gewebeschädigungen beteiligt, die in Wirtszellen nach einer Infektion mit Mtb regelrecht auftreten (198).

Bisher konnten durch Hemmung der p38 MAPK therapeutische Erfolge bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Psoriasis oder Morbus Crohn erzielt werden (199).

Im Rahmen einer Studie wurden die Folgen einer pharmakologisch induzierten Suppression der p38 MAPK untersucht (198). Im Tierversuch wurde hierzu unmittelbar nach einer Infektion mit Mtb Doramapimod, ein p38 MAPK-Hemmer, in einer Dosierung von 30 mg pro kg KG verabreicht. Sowohl bei akuten als auch bei chronischen mykobakteriellen Infektionen schien Doramapimod das entzündliche Geschehen, sowie die Anzahl an TB-Granulomen effektiv reduzieren zu können.

Unabhängig vom Infektionsstadium gelang durch den p38 MAPK-Hemmer keine Beeinflussung der bakteriellen Last. Daher wurde die Kombination von Doramapimod mit INH und RMP erprobt, wodurch die mykobakterielle Last signifikant reduziert werden konnte. Demzufolge ist davon auszugehen, dass sich p38 MAPK-Hemmer prinzipiell als Adjuvans zur derzeitig zugelassenen Therapie eignen würden (198).

Die Ergebnisse dieser Studie korrelieren auch mit den Beobachtungen einer vorherigen Untersuchung, bei der der protektive Effekt von p38 MAPK-Hemmern auf infizierten Wirtszellen in vitro veranschaulicht werden konnte (200).

Diese Studie konnte durch Verabreichung von Doramapimod eine Senkung der TNF α -Spiegel erzielen, wobei diese mit einer reduzierten Entzündungsaktivität korrelierten (198). Diese Studienergebnissen widersprechen jedoch anderen Beobachtungen, die einen Zusammenhang zwischen niedrigen TNF α -Konzentrationen und einer Exazerbation des Entzündungsprozesses feststellen konnten (201).

Weiters bestehen Spekulationen, die auf einen Zusammenhang zwischen einer Unterdrückung des p38 MAPK-Signalweges und einer gehäuften Reaktivierung von latenten Mykobakterien hinweisen. Begründet wird diese These dadurch, dass man selbiges bereits unter Therapie mit TNF α -Hemmern beobachten konnte (202).

3.9.2. Schutzmechanismen des Mykobakteriums

3.9.2.1. Mesenchymale Stammzellen (MSC)

Mtb ist nicht nur in der Lage in alveolären Makrophagen zu verweilen, sondern sucht auch in anderen Wirtszellen, wie beispielsweise mesenchymale Stammzellen (MSCs), Unterschlupf. Deren Vorkommen wurde vermehrt in der näheren Umgebung von TB-Granulomen beobachtet (203). Dort begegnet das Mykobakterium einer Medikamentenexposition durch gezielte metabolische Anpassungsreaktionen (204,205).

Im Rahmen einer Untersuchung sollte die Wirkung von MSCs als Nische für das Mykobakterium untermauert werden. Dazu erfolgte primär die Isolation von mesenchymalen Stammzellen aus Körperfett (ADSCs), die den Erreger beherbergten. Die ADSCs wurden mit den Standardantituberkulotika Isoniazid (INH) und Rifampicin (RMP) behandelt, wobei sich herausstellte, dass auch in

hohen Dosierungen von sprich 5 µg pro ml weiterhin mit einer mykobakteriellen Überlebensrate von 5%-15% zu rechnen war. Die Gegenprobe in humanen Makrophagen stellte klar, dass Mtb hier wesentlich schlechter überleben konnte, speziell wenn durch Zugabe von INH ein antimykobakterieller Effekt ausgeübt wird (203).

Im Zuge der Untersuchung konnte auch eine vermehrte Expression von Transportern der ABC-Familie durch infizierte ADSCs beobachtet werden. Im Speziellen handelt es sich hierbei um Transporter namens ABCG2 und ABCC1. Deren pharmakologische Hemmung führte zu einer vermehrten Anfälligkeit des Mykobakteriums gegenüber den Antituberkulotika, sodass man schlussfolgern konnte, dass die ABC-Familie wohl einen Beitrag zur Entwicklung einer Medikamententoleranz leistet (203).

Das Prostaglandin E₂ (PGE₂) wirkt der phagozytotischen Aktivität von Immunzellen entgegen und verhindert darüber hinaus die Präsentation von Antigenen, zu der es im Zuge der Immunantwort kommt (206). Im Rahmen der Untersuchung wurde festgestellt, dass ADSCs in verstärktem Ausmaß PGE₂ freisetzen. Deshalb wurde der Effekt einer PGE₂-Hemmung durch Zugabe von Celecoxib untersucht. Die Resultate veranschaulichten, dass der COX2-Hemmer einerseits die PGE₂-Spiegel signifikant senken konnte und andererseits zu einer Verminderung der Keimzahl führte. Daraus wurde geschlussfolgert, dass PGE₂ wesentlich zur Toleranzentwicklung des Mykobakteriums gegenüber Antituberkulotika beiträgt (203). Ein weiterer Versuch sollte den therapeutischen Effekt einer gemeinsamen Verabreichung von Celecoxib mit INH im Mausmodell beleuchten. Die Resultate belegten eine synergistische antimykobakterielle Wirkung von Celecoxib und INH, sofern es über eine Dauer von zwei Monaten verabreicht wird. Im Gegensatz zur Kombitherapie konnte die Besiedelung mit Mtb durch die Einzelgabe beider Medikamente weniger effizient eingedämmt werden (203).

Kontrovers zu diesen Behauptungen weisen andere Untersuchungen auf die wirtsprotektiven Effekte von PGE₂ hin, wobei bereits im Tiermodell ein Synthesefehler zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Tuberkuloseerregern führte (207,208).

3.9.2.2. Hepatische Kupffer-Zellen

Im Rahmen einer Studie wurde die Effizienz der Erregerelimination von körpereigenen Makrophagen in Bezug auf eine Infektion mit Mtb untersucht (209). Es stellte sich heraus, dass hepatische Fresszellen das Bakterium besser beseitigen konnten als wie es durch peritoneale und alveoläre Makrophagen sowie Monozyten möglich gewesen wäre. Die Autor*innen behaupten, dass die verstärkte Fähigkeit zur Autophagie dieser Kupffer-Zellen der Hauptgrund für deren potente Abwehrfunktion sei (209). Diese Annahme korreliert mit anderen Studiendaten, die bereits auf die Bedeutung der Autophagie zur Erreichung einer Infektionskontrolle von Mtb verwiesen hatten (210).

Im Rahmen der Studie stellte man Untersuchungen an, um den für die Autophagie verantwortlichen Mechanismus zu identifizieren. Dabei konnte festgestellt werden, dass es in Kupffer-Zellen, die mit Mtb infiziert sind, zu einer Akkumulation von Imidazol und Ornithin kommt, wobei letzteres eine Induktion der autophagischen Prozesse bewirkt. Im Speziellen stimuliert Ornithin die Autophagie durch Induktion der Adenosin-Monophosphat-aktivierten Proteinkinase (AMPK) (209). Es wurde bereits beschrieben, dass diese AMPK an der Regulation von autophagischen Prozessen beteiligt ist (211). Außerdem sorgt Ornithin für die hepatische Umwandlung von Ammoniak im Zuge des Harnstoffzyklus (212). Dies ist insofern günstig, da das Mykobakterium dazu in der Lage ist, Ammoniak zu seinen Gunsten zu nutzen und dadurch sein Wachstum weiter fördert (213).

Darüber hinaus konnte im Rahmen der Studie festgemacht werden, dass Imidazol eine Verminderung der mykobakteriellen CYP-Aktivität bewirkt und so dem Erreger Schaden zufügen kann (209). Es ist bereits bekannt, dass diese CYP-Monooxygenasen von entscheidender Bedeutung für das Mykobakterium sind, da sie sein Wachstum und seine Überlebensfähigkeit sichern (214).

Die Autor*innen merken an, dass sowohl Ornithin als auch Imidazol zur Bekämpfung einer Mtb Infektion in alveolären Makrophagen eingesetzt werden könnte, denn, im Gegensatz zu deren Gehalt in hepatischen Kupffer-Zellen, sind ihre Wirkspiegel in den Fresszellen der Lunge sehr gering. Darüber hinaus konnte die Studie im Mausmodell bereits veranschaulichen, dass die Behandlung von Lungenmakrophagen mit den beiden Metaboliten die mykobakterielle Belastung signifikant vermindert (209).

3.9.3. Charakteristika des Mykobakteriums

3.9.3.1. Cytochrom bd (Cyto bd)

Zur mykobakteriellen Atmungskette zählt nicht nur das Protein Cytochrom bcc/aa3 (Cyto bcc), sondern auch das im Hintergrund stehende Cytochrom bd (Cyto bd). Letzteres soll im Vergleich zu Cyto bcc weniger energieeffizient sein. Dennoch weisen Daten vermehrt auf eine Relevanz von Cyto bd hin, sollte Mtb mit Umweltstress in Kontakt kommen (215).

Weiters ist diese Oxidase auch an der Verarbeitung von Wasserstoffperoxid beteiligt, was im Rahmen der Infektionsantwort anfällt (216).

Eine Untersuchung nahm sich zum Ziel, den Einfluss von Cyto bd auf die mykobakterielle Abwehr von Antibiotika genauer zu betrachten. Es ist davon auszugehen, dass Cyto bd verstärkt wirkt, sollte Cyto bcc inaktiviert werden (215). Dies veranschaulicht auch eine Hemmung von Cyto bcc durch das Imidazopyridin Telacebec (Q203), wobei das Mykobakterium lediglich durch die Aktivität von Cyto bd am Leben erhalten wird (215,217). Deshalb wurde die Vermutung aufgestellt, dass eine vollständige Abtötung des Erregers nur durch Suppression beider Cytochrome – bcc und bd – von statten gehen kann (215,218). Außerdem konnte gezeigt werden, dass das Ausschalten von Cyto bd den therapeutischen Effekt von Q203 potenziert (219). Daten weisen darauf hin, dass Cyto bd außerdem an der mykobakteriellen Abwehr gegenüber Medikamenten, die auf dessen Zellwandbiosynthese abzielen, beteiligt ist (215). Davon würden beispielsweise Mykolsäure-Biosynthese-Hemmer wie Delamanid (DLM) und Pretomanid betroffen sein (220,221).

Insgesamt legen diese Ergebnisse die Relevanz von Cyto bd im Rahmen von mykobakteriellen Infektionen dar. Der adjuvante Einsatz von pharmakologischen Hemmern, deren Target das Cyto bd ist, könnte den therapeutischen Effekt bereits zugelassener Therapeutika deutlich verbessern (215).

3.9.3.2. Proteasom

Das Proteasom von Mtb ist ein Zusammenspiel aus Proteasen, die eine Eiweißspaltung veranlassen (222). Das Proteasom ist für das Mykobakterium vor allem von Bedeutung, wenn es im Wirt über längere Zeit persistiert und hilft ihm sich

metabolisch bessern an die dortigen Gegebenheiten anpassen zu können (223,224).

Darüber hinaus dienen Proteasomen Mtb dazu, sich gegenüber nitrosativem Stress, der von Wirtsmakrophagen nach einer Infektion freigesetzt wird, zu widersetzen (225). Im Rahmen einer Studie konnten vier spezielle Substanzen identifiziert werden, deren Target das Proteasom von Mtb darstellt und die dessen Hemmung bewirken sollen (222). Dabei handelt es sich im Speziellen um Psoralen-Derivate, wobei sich vier Substanzen, die mit den Nummern 8, 11, 13 und 15 gekennzeichnet waren, als äußerst effektiv erwiesen hatten. Bereits niedrige Konzentrationen dieser Derivate waren ausreichend, um das mykobakterielle Proteasom in ausreichender Weise zu supprimieren (222).

Ferner hatte sich gezeigt, dass das eigentlich beim Menschen lediglich zur Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzte Bortezomib ebenfalls dazu in der Lage ist, am Proteasom von Mtb angreifen zu können (222,226).

Die Untersuchung von PR-957, einem spezifischen humanen Immunoproteasom-Inhibitor, erwies sich im mykobakteriellen Modell jedoch als weniger erfolgreich (222,227).

3.9.3.3. Transporter

Das phosphate-specific transport substrate binding protein-1 (PstS1) stellt eine Untereinheit des mykobakteriellen Phosphattransporters dar (228,229). Daten weisen darauf hin, dass dieses Antigen eine Auswirkung auf die Pathogenität des Mykobakteriums hat (230).

Im Rahmen einer Studie konnte durch die Entnahme von B-Zell-Antikörpern von Proband*innen, die unter aktiver Tuberkulose litten, festgestellt werden, dass zwei Antikörper – nämlich p4-163 und p4-36 – an PstS1 wirken, wobei dies durch Bindung an zweierlei unterschiedliche Epitope passiert (229). Außerdem konnte im Mausmodell veranschaulicht werden, dass eine Mtb-Infektion bei Vorbehandlung mit Anti-PstS1-B-Lymphozyten wesentlich milder ausfällt. Genauer gesagt konnte durch die prophylaktische Verabreichung der Antikörper die Zahl der Mykobakterien um circa die Hälfte reduziert werden. Die Autor*innen geben an, dass der - durch PstS1 induzierte -Effekt, eine Immunantwort hervorzurufen, die künftige Entwicklung neuer prophylaktischer TB-Behandlungen erleichtern könnte (229).

3.9.3.4. Coenzym A (CoA)

CoA dient als Schlüsselmolekül des zellulären Stoffwechsels, wobei es als Cofaktor eine besondere Rolle im Fettsäuremetabolismus spielt (231).

Für den Aufbau der mykobakteriellen Zellwand sind komplexe Lipide erforderlich, an deren Herstellung CoA beteiligt ist (232). Darüber hinaus macht sich Mtb im Zuge seiner Besiedelung die Lipolyse von Cholesterin zunutze, um genügend Energie bereitstellen zu können (233,234).

Daher kann CoA für die pathogene Wirkung von Tuberkulosebakterien mitverantwortlich gemacht werden (232).

CoA wird ursprünglich aus Pantothersäure aufgebaut, wobei zur Herstellung, im Zuge des CoA-Weges, das Enzym CoaBC erforderlich ist (235).

Letzteres gelang bereits in den Fokus der Wissenschaft, da es ein neues potentiell Target für antituberkulös wirksame Medikamente darstellen könnte (236). Der bakterizide Effekt soll durch potente Hemmer des CoaBC-Enzyms von Mtb vermittelt werden, welche hohe Selektivität für eine allosterische Stelle innerhalb von CoaB aufweisen (235).

3.10. Traditionell-chinesische Medizin

3.10.1. Einsatz als adjuvante Therapie

Konträr zu westlichen orientierten Therapieverfahren stellt die traditionell-chinesische Medizin (TCM) die körperliche Regeneration in den Fokus, was durch Linderung von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen und Schmerzzuständen erreicht werden soll. Eine Metaanalyse setzte sich zum Ziel, die Resultate von 23 randomisiert kontrollierten Studien auszuwerten, um anschließend eine Aussage über den potentiellen Nutzen von Arzneien, die der TCM zugehörig sind, zur Behandlung von TB-Patient*innen treffen zu können. Dazu wurde therapeutische Effekt des routinemäßig eingesetzten Standardregimes, bestehend aus Isoniazid (INH), Pyrazinamid (PZA), Rifampicin (RMP) und Ethambutol (EMB), jenem einer Kombinationstherapie mit TCM-Therapeutika gegenübergestellt (237).

Es zeigte sich einerseits, dass die TCM-Arzneien im Zusammenspiel mit den Antituberkulotika die Inzidenz an tuberkulösen Läsionen mindern konnten, andererseits führte die synergistische antimykobakterielle Wirkung deutlich häufiger

eine Sputumnegativität herbei. Ferner konnte durch Zugabe der TCM-Medikamente eine stärkere Linderung der durch das Standardregime bedingten Nebenwirkungen erzielt werden. Dies spiegelte sich auch in einer Regeneration des Blutbildes und der zuvor abnorm erhöhten Leberenzyme wider. Jedoch weisen die Autor*innen darauf hin, dass die Aussagekraft der Metanalyse durch die fehlende Zugabe von Placebo beschränkt sein könnte (237).

3.10.2. Ausgewählte Arzneimittel

3.10.2.1. Baihe Gujin

Baihe Gujin ist die Bezeichnung für eine spezielle Kräutermischung, die im Rahmen der TCM häufig zum Einsatz kommt. Bewährt hat sich ihre klinische Anwendung vor allem bei pulmonalen Beschwerden, insbesondere bei Beteiligung des Bronchialsystems und bei Nierenfunktionsstörungen (238).

Durch eine Vielzahl von Heilpflanzen, die diese Arznei enthält, kann eine starke antiinflammatorische Wirkung erzielt und eine Reduktion von oxidativem Stress bewirkt werden (239).

Zudem hat sich die Kräutermischung als hepatoprotektiv erwiesen (240). Nicht zuletzt kann durch Verabreichung von Baihe Gujin eine Schmerzstillung bewirkt werden (241).

Im Zuge einer randomisiert kontrollierten Studie sollte die Zugabe von Baihe Gujin zu standardmäßig eingesetzten Antituberkulotika erprobt werden. Deshalb wurde der Interventionsgruppe, im Gegensatz zur Kontrollkohorte, täglich zusätzlich 200 Milliliter Kräuterabsud verabreicht (238). Die Auswertung der Studienresultate stellte klar, dass das Patientenkollektiv, welches sich der adjuvanten Baihe Gujin-Therapie unterzogen hatte, deutlich seltener über klinische Symptome wie Thorakodynie oder Schlafstörungen klagte. Zudem konnte eine Stärkung der körpereigenen Immunabwehr unter Kombinationstherapie beobachtet werden, was auf die verminderte Aktivität von CD4⁺-CD25⁺-regulatorische T-Zellen zurückzuführen war (238). Denn anderenfalls kann deren Hochregulation in weiterer Folge die Unterdrückung der Immunantwort von Th1-Zellen bewirken. Dies war bereits aus Vorstudien bekannt (242).

Des Weiteren stellte sich ein nephroprotektiver Effekt in der Baihe Gujin-Kohorte ein, was sich durch signifikant niedrigere Kreatinin-Spiegel der Proband*innen

widergespiegelte. Vielversprechend war auch die Tatsache, dass die Kräutermischung von der Interventionsgruppe insgesamt gut vertragen wurde. Es konnten keine signifikanten Veränderungen der Leberwerte und seitens des Blutbildes verzeichnet werden. Vollends weisen die Autor*innen auf den nebenwirkungsmindernde Wirkung der adjuvanten Baihe Gujin-Gabe hin (238).

Diese Beobachtungen stehen mit Ergebnissen einer weiteren Studie im Einklang, bei der sich die Baihe Gujin-Gabe ebenso positiv auf den Behandlungserfolg der TB-Patient*innen auswirkte (243).

Auch die hepatoprotektive Wirkung der Arznei ist bereits aus Voruntersuchungen bekannt (244).

3.10.2.2. Mariendistel

Antituberkulös wirksame Pharmaka gelten als Hauptverursacher von medikamenteninduzierten Hepatopathien (245), wobei deren leberschädigende Wirkung hauptsächlich auf der Bildung von ROS basiert (246).

Eine hepatoprotektiver Effekt soll von bestimmten Flavonoiden ausgehen, die in der Mariendistel, einer pflanzlichen Arznei der TCM-Medizin, enthalten sind.

Zudem konnte im Zuge einer Metaanalyse deren präventiver hepatoprotektiver Effekt untermauert werden (247).

Diese Beobachtungen stehen auch im Einklang mit den Ergebnissen einer anderen Studie, die dem Heilkraut bereits antioxidative Eigenschaften zugeschrieben hat (248).

3.10.2.3. Qinbudan

Das zur Arzneitherapie der TCM zugehörige Qinbudan kommt bereits seit über 80 Jahren bei Tuberkulosepatient*innen in China zur Anwendung (249).

Der therapeutische Effekt wird vor allem durch deren Inhaltsstoffe wie dem antibakteriell wirksamen Tuberostemonin (250) und der auf das mykobakterielle Proteasom abzielenden Substanz Baicalin (251) hervorgerufen. Darüber hinaus enthält die pflanzliche Arznei Tanshinon, das hypoxischen Schädigungen entgegenwirken soll (252).

Eine randomisierte placebokontrollierte Studie setzte sich zum Ziel die Wirksamkeit einer adjuvanten Qinbudan-Gabe bei TB-Patient*innen, die standardmäßig

Antituberkulotika erhalten, zu beleuchten. Die Ergebnisse legen nahe, dass durch das pflanzliche Arzneimittel eine Reduktion der TB-induzierten pulmonalen Läsionslast erzielt werden kann. Hinsichtlich der Rate an negativen Kulturergebnissen konnte kein Unterschied zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe festgemacht werden (249).

3.11. Vakzine

3.11.1. Bacillus Calmette Guérin (BCG)

Bis dato wurde lediglich ein Impfstoff zur Prävention von humaner Tuberkulose zugelassen (253). Dabei handelt es sich um Bacillus Calmette Guérin, einem Lebendimpfstoff, der die abgeschwächte Form des Erregers der Rindertuberkulose, *Mycobacterium bovis*, beinhaltet (254). Die erste Impfung mit BCG fand bereits im Jahre 1921 statt (255).

Die Empfehlungen, die von der WHO zur TB-Prophylaxe ausgesprochen wurden, sehen eine Einmalimpfung in Ländern mit hoher Krankheitsinzidenz vor. Dabei ist die TB-Immunsierung primär Neugeborenen vorbehalten. In Ländern, in denen die Durchseuchungsrate mit *Mtb* geringer ausfällt, werden Neugeborene lediglich geimpft, sofern sie bestimmte Risikofaktoren aufweisen (256–258).

Den Empfehlungen der WHO widersprechend geben neue Studiendaten bekannt, dass sich eine Auffrischungsimpfung mit BCG günstig auf die mykobakterielle Infektionsrate auswirken könnte (259).

Das Vakzin soll vor allem im Zuge der Immunantwort eine Induktion von Effektor-Gedächtnis-T-Zellen (T_{EM}) auslösen, deren schützende Wirkung jedoch innerhalb von 10-15 Jahre abflacht. Eine längerfristige Immunität könnte durch das etwaige Vorhandensein zentraler-Gedächtnis-T-Zellen (T_{CM}) zu Stande kommen, jedoch scheint BCG deren Bildung nicht zu stimulieren (260,261).

Ferner konnte gezeigt werden, dass der Impfstoff in unterschiedlichem Ausmaß vor bestimmten Krankheitsverläufen, die im Rahmen der TB auftreten können, schützt. Eine Metanalyse aus dem Jahre 1993 gibt preis, dass durch die präventive Immunsierung vor allem schwere Erregerbefälle, wie es beispielsweise bei der Miliartuberkulose der Fall ist, abgewendet werden können. Jedoch sei die Erfolgsrate hinsichtlich der Vermeidung einer pulmonalen TB-Entwicklung begrenzt (262).

Studiendaten aus Nordamerika veranschaulichten, dass durch eine BCG-Immunsierung eine über zwei Jahrzehnte lang anhaltende Immunität von über 80% gegen Lungen-TB erzielt werden kann (263). Kontrovers dazu zeigte die Auswertung einer Studie, die mehr als 250.000 Teilnehmer*innen analysierte, dass sich die BCG-geimpfte Gruppe von der Kontrollkohorte, die lediglich Placebo erhielt, seitens ihrer Immunität nicht wesentlich abheben konnte (264).

Bemerkenswert ist, dass die BCG-Vakzinierung auch Effektivität gegenüber nicht-tuberkulösen mykobakteriellen Erregern zeigt (255). Dies wurde im Rahmen einer Metaanalyse demonstriert, wobei jene Kinder, die die BCG-Immunsierung erhalten hatten, signifikant seltener nichttuberkulöse, mykobakteriell assoziierte, Lymphadenitiden entwickelten (265).

Schlussendlich ist anzumerken, dass der Impfstoff BCG eine Herabsetzung der Mortalität bewirkt. Eine Metaanalyse, die sämtliche, zu dieser Thematik durchgeführte, Untersuchungen bis zum Jahr 2013 auswertete, geht von einer 30%igen Reduktion der Sterblichkeit aus (266). Diese Tendenz konnte im Zuge einer westafrikanischen Folgestudie untermauert werden (267).

Kontrovers zu obigen Behauptungen konnte bei einer Untersuchung auf indischen Intensivstationen kein Zusammenhang zwischen Sterberate und BCG-Immunsierung hergestellt werden (268). Es wurde gemutmaßt, dass die starken Differenzen hinsichtlich der Sterblichkeit auf die Verwendung unterschiedlicher Impfstämme zurückzuführen sind (269).

3.11.2. WHO-Richtlinien zur Impfstoffentwicklung

Die neuen Auflagen – seitens der WHO – aus dem Jahr 2018 besagen, dass neue TB-Vakzine eine Mindesteffektivität von mehr als 50% aufweisen müssen. Darüber hinaus sollten Auffrischungsimpfungen einen Zeitraum von zehn Jahren nicht unterschreiten (270). Laut Berichten der WHO sei eine Einhaltung der Ziele hinsichtlich der Eindämmung der TB, die im Rahmen der End TB Strategy für das Jahr 2035 festgesetzt wurden, nur möglich, sofern alternative Vakzine zur Prävention auf den Markt gebracht werden (271).

Die derzeit in Entwicklung befindlichen Impfstoffe sollen vor allem die Zielgruppe von jungen mit Mtb infizierten Erwachsenen ansprechen, um einen etwaigen TB-Ausbruch abwehren zu können. Nebstdem erscheint es sinnvoll, dass neue TB-

Vakzine auch off-target Wirkungen erzielen. Ansonsten könnte der verringerte Schutz gegenüber anderen Infektionen die neonatale Mortalitätsrate deutlich in die Höhe treiben (255).

3.11.3. Impfstoffe in Entwicklung

3.11.3.1. Ganzzellimpfstoffe

Bisher erfolgte die Erprobung mykobakterieller Ganzzellvakzine im Zuge klinischer Studien. Es konnte bereits gezeigt werden, dass sich diese Impfstoffe besonders gut für jene Kohorte von TB-Patient*innen eignen, die unter einer HIV-Koinfektion leiden. Außerdem ist es durch Einsatz solcher Impfstoffe möglich, die Behandlungsdauer, während der das antituberkulös-wirksame Therapieregime verabreicht wird, zu verkürzen (272). Im Gegensatz zu Immunreaktionen, die durch den regulären BCG-Impfstoff induziert werden, soll durch diese mykobakteriellen Ganzzell-Vakzine eine robustere Immunität erzeugt werden, die darüber hinaus auch länger anhält (273,274). Es erscheint sinnvoll den TB-Impfstoff mukosal oder i.v. zu applizieren, denn Studiendaten weisen darauf hin, dass durch diese Applikationsformen, im Gegensatz zur standardmäßigen intradermalen Verabreichung, ein besserer Impfschutz erzielt werden kann (275–277).

3.11.3.1.1. Δ LprG

Das Ganzzellvakzin Δ LprG wird durch Entfernung des mykobakteriellen Proteins LprG, welches für die virulenten Eigenschaften verantwortlich ist, hergestellt. Im Mausmodell erwies sich der durch Δ LprG induzierte Impfschutz als ebenbürtig gegenüber dem, der durch das BCG-Vakzin erzielt werden konnte. Darüber hinaus schien die Immunisierung mit Δ LprG den protektiven Effekt von BCG bei einem bestimmten Mäusestamm sogar zu übertreffen. Außerdem konnte im Rahmen einer Studie durch Δ LprG-Gabe eine stärkere Aktivierung von CD4⁺-T-Lymphozyten im Zuge der Immunantwort beobachtet werden, als es durch die BCG-Impfung möglich gewesen wäre. Die Autor*innen wiesen darauf hin, dass die erhöhte CD4⁺-T-Zell-Antwort mit einem verstärkten Impfschutz korrelierte (278).

Andere Studiendaten jedoch wie beispielsweise eine Untersuchung des MVA85A-Vakzins, widersprechen dieser Tatsache und gehen davon aus, dass kein direkter

Rückschluss von der Stärke der CD4⁺-T-Zell-Antwort auf die Empfängerimmunität möglich ist (279).

Im Gegensatz zu diesen Diskrepanzen konnte im Rahmen der obig erwähnten Studie veranschaulicht werden, dass BCG und Δ LprG gleichermaßen gut CD8⁺-T-Zellen aktivieren können. Erwähnenswert ist, dass das Auftreten von tuberkulösen Granulomen durch Verabreichung von Δ LprG minimiert wurde (278).

3.11.3.1.2. *Immuvac (MIP)*

Bei Immuvac, auch unter der Bezeichnung MIP bekannt, handelt es sich um ein neues TB-Vakzin, das durch Hitzeabtötung des Erregers *M. indicus pranii* hergestellt wurde. Ursprünglich wurde es zur Therapie von Lepra-Patient*innen in Indien zugelassen. Dort befindet sich MIP mittlerweile in der klinischen Studienphase III, wobei es derzeit nicht nur auf Sicherheit, sondern auch auf Wirksamkeit getestet wird (37). Laut WHO – Stand August 2020 – befinden sich derzeit zwei weitere TB-Vakzine in Phase IIb-Studien, darunter der Ganzzell-Impfstoff „DAR-901 Booster“ und ein Vakzin mit dem Eigennamen „RUTI“, welches durch Zellwandfragmente von *Mtb* hergestellt wurde (37).

3.11.3.2. Lebendimpfstoffe

Darüber hinaus sollen auch künftig abgeschwächte Lebendimpfstoffe in Zusammenhang mit TB eingesetzt werden können, deren Vorteil es ist, dass sie nicht nur das angeborene, sondern auch das erworbene Immunsystem ansprechen (280). Als nachteilig muss gewertet werden, dass deren Anwendung bei immundefizienten Personen nur mit Einschränkungen erfolgen kann (253).

3.11.3.2.1. *VPM1002*

Der WHO Bericht von 2020 beschreibt einen TB-Impfstoff namens VPM1002, der sich bereits in der Phase III der klinischen Erprobung befindet. Derzeit wird dessen Effizienz zur Vermeidung des Auftretens von tuberkulösen Rezidiven in Indien getestet. Darüber hinaus findet aktuell eine Evaluierung der präventiven Wirksamkeit von VPM1002 bei Mitbewohner*innen von TB-Patient*innen mit positivem Sputumabstrich statt (37).

Das grundlegende Prinzip in der Entwicklung von VPM1002 war die Abänderung des Vakzins BCG, indem die Integration von Listeriolysin, was aus dem Erreger

Listeria monocytogenes gewonnen wurde, erfolgte. Durch diese Modifikation sollte eine bessere Immunantwort erzielt werden, wobei diese vorrangig über CD8⁺-T-Lymphozyten vermittelt zu sein scheint. Eine Phase II-Studie, im Rahmen der eine Testung von intradermale VPM1002 an südafrikanischen Säuglingen durchgeführt wurde, konnte nachweisen, dass die Immunantwort, die durch dieses neue Vakzin ausgelöst wurde, vergleichbar war mit der von BCG (281).

3.11.3.2.2. MTBVAC

Der attenuierte Lebendimpfstoff MTBVAC rief bereits im Zuge seiner Erprobung in Studienphase I starke CD4⁺-T-Zell-Antworten hervor, was die Weiterentwicklung dieses Vakzins begünstigte (282).

Untersuchungen an Mäusen veranschaulichten, dass die Immunisierung mit MTBVAC auch einen schützenden Effekt gegenüber dem Erreger Streptococcus pneumoniae bewirkt, was sich in einem Überlebensvorteil der Tiere von 60% widerspiegelte (254). Diese Beobachtungen werden durch eine präklinische Studie untermauert, welche veranschaulichen konnte, dass MTBVAC bei der Behandlung von Blasenkrebs BCG überlegen ist (283).

Des Weiteren konnte präklinisch festgestellt werden, dass die einmalige Verabreichung des neuen Vakzins MTBVAC eine langfristige Immunität gegen Mtb hervorrufen kann, als es durch eine BCG-Immunisierung möglich gewesen wäre. Außerdem wurde der Einsatz von MTBVAC und BCG im Rahmen von Prime-Boost-Verfahren erprobt. Dabei handelt es sich um Impfstrategien, die darauf basieren, dass bei Erst- und Auffrischungsimpfung jeweils ein anderes Vakzin zum Einsatz kommt. Im Meerschweinchen-Modell war die Zweifachgabe Prime BCG und Boost MTBVAC unabhängig vom zeitlichen Abstand zwischen Erst- und Auffrischungsimpfung der Einmaldosis von BCG überlegen. Bei umgekehrter Reihenfolge, also Prime MTBVAC und Boost BCG wiesen jene Meerschweinchen eine verstärkte Immunität auf, denen die beiden Impfdosen kurz nacheinander verabreicht wurden (284).

Laut WHO Report, Stand August 2020, befindet sich MTBVAC derzeit in klinischer Erprobung Phase IIa. Darüber hinaus wird die Revakzinierung mit BCG im Zuge einer Phase IIb Studie getestet (37).

3.11.3.3. Adjuvans-haltige Impfstoffe

3.11.3.3.1. M72/AS01E

Das Vakzin M72/AS01E verwendet neben dem Adjuvans AS01E die beiden mykobakteriellen Antigene 39A und 32A. Eine placebokontrollierte Studie testete, wie effizient die zweimalige Gabe von M72/AS01E der Entwicklung einer aktiven TB bei LTBI-Proband*innen gegensteuern kann. Die Auswertung der Daten ergab, dass M72/AS01E einen 49,7%igen Schutz vor einer aktiven TB-Erkrankung über eine Zeitdauer von 36 Monaten gewährleisten konnte. Die auftretenden Nebenwirkungen waren gleichmäßig auf Interventions- und Kontrollgruppe verteilt (285).

Des Weiteren sollte im Rahmen einer Untersuchung die Auswirkung einer Postexpositionsprophylaxe mit einem Impfstoff, der M72 ähnelt, geschätzt werden. Man kam zum Schluss, dass dieses Vakzin das Auftreten von RR-TB bis zum Jahr 2035 um rund 10% reduzieren könnte. Damit einhergehen würde eine signifikante Verminderung der Patientensterblichkeit (286).

Laut WHO Bericht, Stand August 2020, befindet sich M72/AS01E derzeit in der klinischen Überprüfungsphase IIb. Weiters über ein Adjuvans verfügen die derzeit in Phase IIa getesteten Impfstoffe ID93 + GLA-SE und GamTBvac sowie das Vakzin H56:IC31, was sich bereits in Phase IIb befindet (37).

3.11.3.4. Genbasierte Impfstoffe

3.11.3.4.1. Vektorviren-Impfstoffe

Falls bereits zuvor Kontakt zwischen dem Impfling und dem Trägervirus bestand, ist von bereits bestehenden Antikörpern gegen den Vektorvirus auszugehen, was wiederum die Wirkung der Impfung stark beschränken würde (253).

3.11.3.4.1.1. MVA85A

Das Vakzin „MVA85A“ setzt sich aus dem abgeschwächten Kuhpocken-Virus, was als Träger fungiert und dem darauf befindlichen Mtb Antigen 85A zusammen. Die MVA85A-induzierte Wirkung wurde, im Zuge einer klinischen Phase IIb Studie, jedoch als unzureichend eingestuft (279).

Daher wird MVA85A im aktuellen WHO-TB-Report nicht mehr erwähnt (37).

3.11.3.4.1.2. RhCMV/TB

Der Impfstoff RhCMV/TB besteht aus einem Rhesus-Zytomegalie-Virus Vehikel mit eingebautem mykobakteriellen Antigen. Eine präklinische Testung an Rhesusaffen konnte erste Erfolge verzeichnen (287).

Ein weiteres virus-vektoriertes Vakzin stellt TB/FLU-04L dar, welches sich derzeit in Studienphase IIa befindet (37).

3.11.3.4.2. DNA-Impfstoff

Zur Stärkung des Impfschutzes, der durch eine Immunisierung mit BCG ausgelöst werden kann, wurde ein spezielles DNA-Vakzin hergestellt. Dieses enthält sechs mykobakterielle Epitope, die von T-Zellen erkannt werden können. Im Mausmodell konnte unter Kombination des DNA-Vakzins und BCG eine verstärkte Immunität gegen Mtb erzielt werden (288).

3.11.3.5. Pflanzlicher BCG-Booster

3.11.3.5.1. Luteolin

Als Flavonoid entfaltet Luteolin nicht nur antientzündliche Wirkung, sondern ist auch für seine antioxidativen Fähigkeiten bekannt. Außerdem scheint Luteolin aufgrund seiner antitumorösen Eigenschaften auch für die Onkologie von Nutzen zu sein (289). Seinen Wirkmechanismus entfaltet Luteolin über die selektive Blockade von Kv1.3 K⁺ - Kanälen, die auf T_{EM} positioniert sind. Dadurch kann das Flavonoid eine Verschiebung des Verhältnisses von T_{EM} und T_{CM} zu Gunsten letzterer erreichen, was deren Zellanzahl bedeutend in die Höhe treibt. Wie bereits zuvor erwähnt, sind T_{CM} erforderlich, damit die Immunität nach BCG-Impfung weiterhin erhalten bleibt. Daher wurde im Mausmodell ein Tag nach Immunisierung mit BCG die Gabe von 5 mg pro kg KG Luteolin für einen Zeitraum von 21 Tagen veranlasst. Nach einer vierwöchigen Behandlungspause erfolgte die Infektion der Versuchstiere mit Mtb. Die Ergebnisse konnten veranschaulichen, dass der adjuvante Einsatz von Luteolin den Impfschutz deutlich verbessern konnte (290).

Selbiges Prinzip wurde bereits für Clofazimin (CFZ) beobachtet. Denn auch dieses scheint über eine Hemmung von Kv1.3 K⁺ - Kanälen den Effekt von BCG potenzieren zu können (291). Jedoch ist zu beachten, dass CFZ zur Immunisierung

kaum geeignet ist, was seiner langen Halbwertszeit und seiner Fähigkeit zur Gewebeakkumulation zuzuschreiben ist (292).

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

4.1.1. Wirtsmakrophagen bilden ein Granulom

Zwar werden alveoläre Makrophagen sofort nach Infektion mit Mtb rekrutiert, jedoch gelingt es ihnen nicht, den Erreger zu eliminieren. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass das Mykobakterium eine Phagosom-Lysosom Fusion verhindert (9).

Auch scheint der Erreger von PGE₂ unterstützt zu werden, welches ebenfalls dazu in der Lage ist, phagozytische Prozesse zu blockieren (206).

Zusätzlich wird PGE₂ eine Rolle in der Resistenzentwicklung von Tuberkelbakterien zugeschrieben. Aus diesem Grund ergibt sich ein neuer pharmakologischer Angriffspunkt in der TB-Therapie. Speziell in Kombination mit Isoniazid (INH) scheinen COX2-Hemmer sehr effektiv zu sein (203).

Andererseits weist eine Studie auf einen wirtsprotektiven Effekt hin, der durch PGE₂ vermittelt werden soll (207), sodass die Datenlage zu PGE₂ weiterhin uneinheitlich ist.

Neuen Erkenntnissen zufolge soll das Mykobakterium seinen Latenzzustand im Granulom zu seinen Zwecken missbrauchen können, beispielsweise um gegenüber Antibiotika resistenter werden zu können. Außerdem soll Mtb dazu in der Lage sein verschiedene Körperzellen des Wirtes auszubeuten, um sich unter anderem phagosomale Nährstoffe zunutze machen zu können (9). Zudem sucht das Bakterium in MSCs Unterschlupf, wo es metabolische Anpassungen widerfährt (203–205).

Rezente Studien weisen darauf hin, dass vor allem jene Fresszellen, die sich in der Leber befinden, das Mykobakterium mit größerer Wahrscheinlichkeit beseitigen können. Dies sei vor allem auf die phagozytische Aktivität des dort vorhandenen Ornithins zurückzuführen. Des Weiteren kann die bakterielle CYP-Enzym-Aktivität durch einen weiteren hepatischen Metaboliten, Imidazol, reduziert werden. Eine Substitution von Ornithin und Imidazol in Lungenmakrophagen könnte gute antibakterielle Erfolge erzielen (209).

4.1.2. Minimales Entzündungsgeschehen zur Erregerkontrolle

Im Rahmen einer Infektion mit Mtb werden Makrophagen rekrutiert, wobei sie durch TNF α zur Phagozytose angeregt werden (161,162).

Ebenso scheint durch Wegfall dieser Stimulation eine Reaktivierung latenter Mykobakterien wahrscheinlicher zu sein (163).

Die Datenlage hinsichtlich der eigentlichen Rolle von TNF α , im Rahmen der nach einer mykobakteriellen Infektion ausgelösten Entzündungsreaktion, ist kontrovers. Einerseits soll es durch niedrigere TNF α -Konzentrationen zu einer erhöhten entzündlichen Aktivität und in weiterer Folge zu einer stärkeren mykobakteriellen Belastung kommen (201).

Andererseits konnten rezente Untersuchungen veranschaulichen, dass fetthaltige Verbindungen niedrige TNF α -Spiegel hervorrufen und so eine Senkung der Bakterienlast bewirken (161).

Vermeehrt stellt sich jedoch die Theorie in den Raum, dass eine Eindämmung von Mtb nur in gering inflammatorischem Milieu möglich ist (169–171).

Dies wird beispielsweise auch durch weitere Beobachtungen deutlich, bei denen sich eine Reduktion der Entzündungsantwort günstig auf den Infektionsverlauf auswirkte.

Eine Hemmung des p38 MAPK-Weges konnte die Anzahl an TB-Granulomen reduzieren und darüber hinaus in Kombination mit Standardantituberkulotika die mykobakterielle Last senken (198).

Überdies wurde gezeigt, dass sich tuberkulöse Infektionen bei niedrigeren Calprotectin-Spiegeln besser eindämmen lassen (178). Bereits bekannt ist, dass Calprotectin eine entscheidende Rolle im Rahmen einer Entzündungsreaktion einnimmt (177).

Nicht zuletzt konnten Zusammenhänge zwischen Mtb-Infektionen und chronisch entzündlichen Erkrankungen festgestellt werden (176,177).

Außerdem wurde ein vermehrtes Vorkommen von MDSCs bei TB beobachtet (183–185). Eine Hemmung der Tyrosinkinase scheint die Aktivität von MDSCs unterdrücken zu können (191,192), was in weiterer Folge den Verlauf einer mykobakteriellen Infektion zu Gunsten des Wirtes beeinflusst.

4.1.3. Problematik der derzeitigen Pharmakotherapie

4.1.4. Hohe Nebenwirkungsraten und starkes Interaktionspotential

Obwohl sich die Nebenwirkungen der Standardantituberkulotika individuell voneinander unterscheiden, führt deren gleichzeitige Verabreichung regelrecht zur Kumulation nephrotoxischer und leberschädigender Effekte (1,56).

Darüber hinaus werden unter antituberkulöser Kombinationstherapie häufig Verlängerungen der QT-Zeit beobachtet (1).

Vor Behandlungsstart ist es außerdem notwendig etwaige Komorbiditäten abzuklären.

Beispielsweise würde eine Verabreichung von Pyrazinamid (PZA) bei Diabetiker*innen gefährliche Blutzuckerschwankungen verursachen und darüber hinaus den Effekt der antidiabetischen Therapie abschwächen (1).

Ebenso scheinen Antituberkulotika die Wirksamkeit von Antikoagulantien signifikant beeinträchtigen zu können, wodurch sich die Notwendigkeit eines Gerinnungsmonitorings unter Gabe bestimmter Pharmaka ergibt (1,9).

Einen Teil des TB-Patientenkollektivs weist eine Koinfektion mit HIV auf (4).

Studiendaten legen nahe, dass es sinnvoll wäre im Falle einer HIV-Positivität auf die Gabe von LZD zu verzichten, denn anderenfalls wäre mit verstärkten arzneimittelinduzierten Nebenwirkungen zu rechnen (77,78).

4.1.5. Hepatische Metabolisierung und Dosisfestlegung

Standardantituberkulotika beeinflussen sich gegenseitig über das CYP-System.

Als CYP3A4-Induktor agiert das Pharmakon Rifampicin (RMP), sodass dessen kombinierte Gabe mit Bedaquilin (BDQ) und Delamanid (DLM) – zwei CYP-Substraten – überdacht werden muss (1,9).

Ein weiterer Nachteil scheint der hepatische first-pass-Effekt zu sein (102), der die Bioverfügbarkeit der verabreichten Arzneimittel stark herabsetzt.

Obgleich von den deutschen Leitlinien Richtlinien zur Verabreichung bestimmter Antituberkulotika festgelegt worden sind, schüren sich vermehrt Zweifel an deren konkreter Dosierung. Studien liefern unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Effizienz von high- und low- dose LZD (75,76).

4.1.6. Resistenzaufkommen und regionale Unterschiede

Dem Erreger gelingt es nicht nur im Zuge chromosomaler Mutationen Resistenzen zu entwickeln, sondern auch durch Enzyminduktion. Darüber hinaus können Unempfindlichkeiten durch Aktivierung spezifischer bakterieller Transporter akquiriert werden (9), welche nun in der fortschrittlichen TB-Therapie als Target genutzt werden könnten (229).

Außerdem ist zu beachten, dass sich antituberkulös wirksame Behandlungsregime länderabhängig unterschiedlich gut eignen.

Beispielsweise wurde dies durch eine Untersuchung veranschaulicht, die feststellen konnte, dass nur knapp 8% der europäischen MDR-TB Patient*innen für das, von der WHO empfohlene, Kurzzeitregime in Frage gekommen wären. Dies sei auf die hohe Rate an Medikamentenresistenzen in Europa zurückzuführen (32).

Fest steht auch, dass in TB-Hochinzidenzländern die schlechte medizinische Versorgung eine zeitnahe und suffiziente diagnostische Abklärung sowie Therapie verunmöglicht (9,39,42,48,50). In weiterer Folge treibt dies die Resistenzentwicklung gar erst voran.

Ebenso scheint jedoch auch eine ausgeprägte antituberkulotische Vortherapie ein wesentliches Risiko zur Entwicklung einer DR-TB darzustellen (83). Dies betrifft vor allem bereits behandelte TB-Patient*innen in Europa (40).

4.1.7. Fortschritte der medikamentösen TB-Therapie

4.1.7.1. Wirkungsverstärkung zugelassener Pharmaka

Um das Potential derzeitiger Antituberkulotika besser ausnutzen zu können, werden lokale Applikationswege angestrebt, um höhere Wirkstoffkonzentrationen bei geringerer Arzneimitteldosis zu erreichen (99,102). Ebenso soll dadurch ein Umgehen der Nebenwirkungen des Systemkreislaufs sowie des hepatischen first-pass Effekts möglich sein (102).

Darüber hinaus konnten bereits zugelassene Arzneimittel identifiziert werden, die im Rahmen ihres off-label Einsatzes antimykobakterielle Wirkungen entfalten (143,156,158). Dies trifft beispielsweise auf Metformin zu, wobei dessen antibakterieller Effekt durch Anregung des körpereigenen Immunsystems zustande kommen soll (143). Ebenso bewährt hat sich der adjuvante Einsatz von Pharmaka

der TCM, die nicht nur die Wirksamkeit der Standardtherapie verbessern, sondern auch deren Nebenwirkungen reduzieren können (237).

Im derzeitigen Fokus der TB-Forschung steht das Protein Cyto bd (215). Es soll, speziell nach pharmakologischer Inaktivierung von Cyto bcc, alleine das mykobakterielle Überleben garantieren können (215,217), was die Notwendigkeit der Entwicklung pharmakologischer Hemmer nahelegt (215).

Weiters belegen Studien, dass die Wirksamkeit des BCG-Impfstoffs aufgrund der fehlenden Induktion von T_{CM} limitiert ist (260,261). Diese Problematik könnte durch Einsatz von pflanzlichem Luteolin gelöst werden, welches eine Induktion von T_{CM} bewirkt und infolgedessen die BCG vermittelte Immunität verstärken könnte (290). Ebenso deuten Daten darauf hin, dass die Effizienz des durch BCG -vermittelten Impfstoffes unter der Induktion von MDSCs leiden könnte (182,187). Ein gezieltes MDSCs-Targeting würde somit die eigentlich zu erzielende Wirkung wieder herstellen können (188).

4.1.7.2. Targeting

Als pharmakologischen Angriffspunkt konnte das mykobakterielle Proteasom identifiziert werden (222). Darüber hinaus könnte dem Cytochrom bc1, welches der bakteriellen Atmungskette zugehörig ist, große Bedeutung zukommen (121,122). Einen wesentlichen Beitrag an der mykobakteriellen Zellwandsynthese hat das CoA (232). Sollte es durch pharmakologische Intervention nur unzureichend hergestellt werden können, würde sich dies in einer erniedrigten mykobakteriellen Last widerspiegeln (235).

4.2. Studienqualität

Trotz vielversprechender Studienresultate ist anzumerken, dass es sich in den meisten Fällen um klinische Phase I- und II-Studien mit geringen Probanden*innenzahlen gehandelt hatte.

Ebenfalls auffallend war, dass der Großteil der Teilnehmer*innen der Impfstudien bereits mit BCG vorimmunisiert war (255).

Auch scheint die Aussagekraft von Metaanalysen, die TCM-Arzneimittel miteinander vergleichen, beschränkt zu sein. Dies ist einerseits auf die

unterschiedlichen Zusammensetzungen der Phytopharmaka und andererseits auf verschiedene Einnahmeempfehlungen zurückzuführen (237).

4.3. Forschungsbedarf

Bis dato ist unklar welchem konkreten Wirkmechanismus sich das Antituberkulotikum Pyrazinamid (PZA) bedient (57).

Darüber hinaus sind die Behandlungsergebnisse eines Bedaquilin (BDQ)- bzw. Delamanid (DLM)-haltigen Therapieregimes bei HIV-Positivität oder schweren Krankheitsverläufen von MDR/RR-TB Patient*innen verbesserungswürdig (71).

Der Einsatz von off-label Medikamenten scheint eine kostengünstige Alternative zu den – sich in Entwicklung befindlichen – neuen Antituberkulotika zu sein, wobei die adjuvante Gabe ersterer durchaus die Effektivität der derzeitigen Pharmakotherapie verbessern könnte. Die Identifikation weiterer potentiell einsetzbarer Arzneimittel sollte daher angestrebt werden.

Da für Metformin lediglich eine antibakterielle Aktivität gegen intrapulmonale TB-Manifestationen beobachtet werden konnte (156), sollten weitere Untersuchungen angestellt werden, um dessen therapeutische Effizienz für extrapulmonale TB-Befälle besser beurteilen zu können.

4.4. Resümee und Erkenntnisgewinn

Mtb hat sich über verschiedenste Wege einen Selektionsvorteil im menschlichen Wirt verschafft. Daher sollte die Therapie, mit der das Bakterium bekämpft wird, ebenso komplex aufgebaut sein und über verschiedenste Ansatzpunkte auf den Eindringling wirken können. Prinzipiell eignet sich eine kontinuierliche Medikamentengabe, deren therapeutische Wirksamkeit durch Phytopharmaka oder off-label Medikamenten unterstützt werden sollte. Einen interessanten Ansatzpunkt stellt die Stärkung der körpereigenen Immunabwehr im Zuge von host-directed-therapies dar. Da sich Mtb bereits ohnehin schon die Möglichkeit verschafft hat, Resistenzen zu bilden, würde dies einen neuen, alternativen Weg darstellen, um die weltweite Rate an LTBI zu senken.

4.5. *Limitationen des Literaturreviews*

Diese Diplomarbeit hat den Zusammenhang zwischen TB und Koinfektionen wie HIV und Covid-19 nur kurz gestreift. Auf TB-Impfstoffe, die sich laut WHO-Bericht von August 2020, in klinischer Testphase Ia befunden haben, wurde verzichtet. Diese Literaturarbeit enthält aufgrund von Unzugänglichkeiten nicht das gesamte Repertoire aller Artikel, die im Zuge der Literaturrecherche akquiriert wurden. Eine Kontaktaufnahme mit den Autoren über die Plattform Research Gate war lediglich in manchen Fällen erfolgreich.

5. Literaturverzeichnis

1. Tom Schaberg (federführend), Torsten Bauer, Folke Brinkmann, Roland Diel, Cornelia Feiterna-Sperling, Walter Haas, Pia Hartmann, Barbara Hauer, Jan Heyckendorf, Christoph Lange, Albert Nienhaus, Ralf Otto-Knapp, Martin Priwitzer, Elvira Richter, Rudolf Ru RS. S2k Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. 2017;(020):1–191.
2. World Health Organization. THE SHORTER MDR-TB REGIMEN [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 2]. Available from: www.who.int/tb
3. Lode MSR. Aktuelle Therapie der Tuberkulose [Internet]. 2015 [cited 2021 Jul 16]. Available from: <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2015/03/aktuelle-therapie-der-tuberkulose.html>
4. Robert Koch-Institut A für E und G. RKI-Ratgeber - Tuberkulose [Internet]. 2013 [cited 2021 Mar 1]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html
5. World Health Organization. GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2012 [Internet]. 2012 [cited 2021 Mar 1]. Available from: <http://www.who.int/about/>
6. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012 [Internet]. 2012 [cited 2021 Mar 1]. Available from: www.ecdc.europa.eu
7. Suárez I, Fünfer SM, Rademacher J, Fätkenheuer G, Kröger S, Rybniker J. übersichtsarbeit Diagnostik und Therapie der Tuberkulose. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(43):729–35.
8. Bange F, Hahn H, Kaufmann SHE, Ulrichs T, Koch R. Kapitel 41 Mykobakterien. In: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 2012. p. 341–55.
9. Lüllmann H, Mohr K WM et al. Pharmakologie und Toxikologie. In: Hrsg 18, vollständig überarbeitete Auflage Stuttgart: Thieme. 2016. p. 529–64.
10. Sinn P. Lungentuberkulose | el-IPH · Kurs Allgemeinpathologie [Internet]. Universität Heidelberg. 2017 [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/allg/106/lungentuberkulose>
11. Robert Koch-Institut A für E und G. Epidemiologisches Bulletin Tuberkulose.

- 2007.
12. Diel R, Loytved G, Nienhaus A, Castell S, Detjen A, Geerdes-Fenge H, et al. Neue empfehlungen für die umgebungsuntersuchungen bei tuberkulose: Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose [Internet]. Vol. 65, Pneumologie. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York; 2011 [cited 2021 Mar 1]. p. 359–78. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0030-1256439>
 13. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis.* 1999 Oct;3(10):847–50.
 14. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009 May;33(5):956–73.
 15. Horwitz O, Payne PG, Wilbek E. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 4. The isoniazid trial in Greenland. *Bull World Health Organ.* 1966;35(4):509–26.
 16. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis.* 1967 Jun;95(6):935–43.
 17. Comstock GW, Baum C, Snider DEJ. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis.* 1979 May;119(5):827–30.
 18. World Health Organization. Guidelines for treatment of tuberculosis. 2010.
 19. Yew WW, Lange C, Leung CC. Treatment of tuberculosis: update 2010. *Eur Respir J.* 2011 Feb;37(2):441–62.
 20. Beuth-Verlag. DIN 58943-8:2009-04 - Medizinische Mikrobiologie – Tuberkulosedagnostik – Teil 8: Empfindlichkeitsprüfung von Tuberkulosebakterien gegen Chemotherapeutika. Berlin: Beuth-Verlag; 2009.
 21. World Health Organization. Updated interim critical concentrations for first-line and second-line DS [Internet]. [cited 2021 Mar 2]. Available from: http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Updated critical concentration table_1st and 2nd line drugs.pdf

22. World Health Organization. Companion handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. 2014. 464 p.
23. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. 2016.
24. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Oct;63(7):e147–95.
25. Horsburgh CRJ, Barry CE 3rd, Lange C. Treatment of Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2015 Nov;373(22):2149–60.
26. Banerjee R, Allen J, Westenhouse J, Oh P, Elms W, Desmond E, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in California, 1993-2006. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Aug;47(4):450–7.
27. Nijland HMJ, Ruslami R, Suroto AJ, Burger DM, Alisjahbana B, van Crevel R, et al. Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Oct;45(8):1001–7.
28. Pym AS, Diacon AH, Tang S-J, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2016 Feb;47(2):564–74.
29. Payen MC, De Wit S, Martin C, Sergysels R, Muylle I, Van Laethem Y, et al. Clinical use of the meropenem-clavulanate combination for extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis*. 2012 Apr;16(4):558–60.
30. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med [Internet]*. 2012 Jun 6;366(23):2151–60. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112433>
31. Tang S, Yao L, Hao X, Liu Y, Zeng L, Liu G, et al. Clofazimine for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Study in China. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2015 May

- 1;60(9):1361–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/civ027>
32. Lange C, Duarte R, Fréchet-Jachym M, Guenther G, Guglielmetti L, Olaru ID, et al. Limited Benefit of the New Shorter Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in Europe. Vol. 194, *American journal of respiratory and critical care medicine*. United States; 2016. p. 1029–31.
 33. Günther G, van Leth F, Alexandru S, Altet N, Avsar K, Bang D, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2015 Mar;21(3):409–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25693485>
 34. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 2]. 104 p. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
 35. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, Murray M, Furin J, et al. The Lancet Respiratory Medicine Commission: 2019 update: epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(9):820–6.
 36. Dean AS, Zignol M, Cabibbe AM, Falzon D, Glaziou P, Cirillo DM, et al. Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: A multicountry analysis of cross-sectional data. *PLoS Med*. 2020;17(1):1–13.
 37. World Health Organization. GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1>
 38. World Health Organization. The End TB Strategy [Internet]. 2015 [cited 2021 Mar 3]. Available from: <https://www.who.int/tb/strategy/end-tb/en/>
 39. Chakaya JM, Harries AD, Marks GB. Ending tuberculosis by 2030—Pipe dream or reality? *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020;92:S51–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.021>
 40. Macneil A, Glaziou P, Sismanidis C. World TB Day — March 24 , 2020 Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets — Worldwide , 2018. 2020;69(11).
 41. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis

- Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016 Oct;13(10):e1002152.
42. Bello S, Afolabi RF, Ajayi DT, Sharma T, Owoeye DO, Oduyoye O, et al. Empirical evidence of delays in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis: systematic review and meta-regression analysis. *BMC Public Health* [Internet]. 2019;19(1):820. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7026-4>
 43. *Tb B, Africa S, Tb M, Strategy ETB, Nations U, Development S*. Key facts. 2021;(October 2020):1–6.
 44. Marks GB, Nguyen N V, Nguyen PTB, Nguyen T-A, Nguyen HB, Tran KH, et al. Community-wide Screening for Tuberculosis in a High-Prevalence Setting. *N Engl J Med*. 2019 Oct;381(14):1347–57.
 45. WHO. Assessing TB case-finding. 2014;1–9. Available from: https://www.who.int/tb/publications/tb_framework_checklist3.pdf
 46. Saini V, Garg K. Case finding strategies under National Tuberculosis Elimination Programme (NTEP). 2020;(January).
 47. Nagaraja SB, Satyanarayana S, Shastri S. Active tuberculosis case finding in India: need for introspection. *Public Heal Action*. 2018;7(4):307–307.
 48. Kweza PF, Van Schalkwyk C, Abraham N, Uys M, Claassens MM, Medina-Marino A. Estimating the magnitude of pulmonary tuberculosis patients missed by primary health care clinics in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis*. 2018 Mar;22(3):264–72.
 49. MacPherson P, Houben RMGJ, Glynn JR, Corbett EL, Kranzer K. Pre-treatment loss to follow-up in tuberculosis patients in low- and lower-middle-income countries and high-burden countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2014 Feb;92(2):126–38.
 50. Cox H, Dickson-Hall L, Ndjeka N, van't Hoog A, Grant A, Cobelens F, et al. Delays and loss to follow-up before treatment of drug-resistant tuberculosis following implementation of Xpert MTB/RIF in South Africa: A retrospective cohort study. *PLOS Med* [Internet]. 2017 Feb 21;14(2):e1002238. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002238>
 51. Hamada Y, Ford N, Schenkel K, Getahun H. Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: a systematic review. *Int*

- J Tuberc Lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis. 2018 Dec;22(12):1422–8.
52. Walsh KF, Vilbrun SC, Souroutzidis A, Delva S, Joissaint G, Mathurin L, et al. Improved Outcomes with High-dose Isoniazid in Multidrug-resistant Tuberculosis Treatment in Haiti. *Clin Infect Dis*. 2019;69(4):717–9.
 53. Rieder HL, Van Deun A. Rationale for high-dose isoniazid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Vol. 21, *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. France; 2017. p. 123–4.
 54. Springer B, Calligaris-Maibach RC, Ritter C, Böttger EC. Tuberculosis drug resistance in an area of low endemicity in 2004 to 2006: semiquantitative drug susceptibility testing and genotyping. *J Clin Microbiol*. 2008 Dec;46(12):4064–7.
 55. Jacobson KR, Theron D, Victor TC, Streicher EM, Warren RM, Murray MB. Treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis patients, Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Aug;53(4):369–72.
 56. Yew WW. Clinically significant interactions with drugs used in the treatment of tuberculosis. *Drug Saf*. 2002;25(2):111–33.
 57. PubChem Compound Summary for CID 1046, Pyrazinamide [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 2021. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pyrazinamide>
 58. Gopal P, Sarathy JP, Yee M, Rangunathan P, Shin J, Bhushan S, et al. Pyrazinamide triggers degradation of its target aspartate decarboxylase. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-15516-1>
 59. Russo PA, Chaglasian MA. Toxic optic neuropathy associated with ethambutol: implications for current therapy. *J Am Optom Assoc*. 1994 May;65(5):332–8.
 60. Weiner M, Burman W, Luo C-C, Peloquin CA, Engle M, Goldberg S, et al. Effects of rifampin and multidrug resistance gene polymorphism on concentrations of moxifloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Aug;51(8):2861–6.

61. Van Deun A, Decroo T, Kuaban C, Noeske J, Piubello A, Aung KJM, et al. Gatifloxacin is superior to levofloxacin and moxifloxacin in shorter treatment regimens for multidrug-resistant TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(9):965–71.
62. Guan Y, Liu Y. Meta-analysis on Effectiveness and Safety of Moxifloxacin in Treatment of Multidrug Resistant Tuberculosis in Adults. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(25):e20648.
63. Koul A, Dendouga N, Vergauwen K, Molenberghs B, Vranckx L, Willebrords R, et al. Diarylquinolines target subunit c of mycobacterial ATP synthase. *Nat Chem Biol*. 2007 Jun;3(6):323–4.
64. Prevention C for DC and. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports*. 2013 Oct;62(RR-09):1–12.
65. Bouton TC, de Vos M, Ragan EJ, White LF, van Zyl L, Theron D, et al. Switching to bedaquiline for treatment of rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa: A retrospective cohort analysis. *PLoS One [Internet]*. 2019 [cited 2020 Jul 27];14(10). Available from: </pmc/articles/PMC6797261/?report=abstract>
66. Belarus and drug-resistant tuberculosis. *Bull World Health Organ [Internet]*. 2019 Dec 1;97(12):795–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819286>
67. Kendall EA, Malhotra S, Cook-Scalise S, Denkinger CM, Dowdy DW. Estimating the impact of a novel drug regimen for treatment of tuberculosis: A modeling analysis of projected patient outcomes and epidemiological considerations. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1–12.
68. Bedaquiline E, Ds- PZABA, Dawson R, Harris K, Conradie A, Burger D, et al. Efficacy of Bedaquiline, Pretomanid, Moxifloxacin & PZA (BPamZ) Against DS- & MDR-TB. 2017;(1):10005.
69. Lewis JM, Sloan DJ. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:779–91.
70. Sasahara K, Shimokawa Y, Hirao Y, Koyama N, Kitano K, Shibata M, et al. Pharmacokinetics and Metabolism of Delamanid, a Novel Anti-Tuberculosis

- Drug, in *Animals and Humans: Importance of Albumin Metabolism In Vivo*. *Drug Metab Dispos*. 2015 Aug;43(8):1267–76.
71. Franke MF, Khan P, Hewison C, Khan U, Huerga H, Seung KJ, et al. Culture Conversion in Patients Treated with Bedaquiline and/or Delamanid. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(1):111–9.
 72. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, et al. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med [Internet]*. 2012 Oct 17;367(16):1508–18. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1201964>
 73. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar J-WC, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012 Dec;40(6):1430–42.
 74. Zhang X, Falagas ME, Vardakas KZ, Wang R, Qin R, Wang J, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Thorac Dis [Internet]*. 2015 Apr;7(4):603–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25973226>
 75. Activity FB. Fourteen-Day Bactericidal Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Linezolid in Adults with Drug-Sensitive Pulmonary Tuberculosis. 2020;64(4):1–8.
 76. Lifan Z, Sainan B, Feng S, Siyan Z, Xiaoqing L. Linezolid for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(12):1293–307.
 77. Letswee G, Kamau H, Gaida R, Truter I. Haematological adverse effects associated with linezolid in patients with drug-resistant tuberculosis: an exploratory study. *Int J Pharm Pract*. 2019;27(6):575–7.
 78. Olayanju O, Esmail A, Limberis J, Gina P, Dheda K. Linezolid interruption in patients with fluoroquinolone-resistant tuberculosis receiving a bedaquiline-based treatment regimen. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2019;85:74–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.04.028>
 79. Lange C, Abubakar I, Alffenaar J-WC, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho ACC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively

- drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. Vol. 44, *The European respiratory journal*. 2014. p. 23–63.
80. Diacon AH, van der Merwe L, Barnard M, von Groote-Bidlingmaier F, Lange C, García-Basteiro AL, et al. β -Lactams against Tuberculosis--New Trick for an Old Dog? Vol. 375, *The New England journal of medicine*. United States; 2016. p. 393–4.
 81. de Jager VR, Vanker N, van der Merwe L, van Brakel E, Muliaditan M, Diacon AH. Optimizing β -Lactams against Tuberculosis. Vol. 201, *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020. p. 1155–7.
 82. Hameed S, Ahmad SR, Rahman MA ur, Nazir H, Ullah I. Drug resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* and predictors associated with the development of drug resistance. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2019;18(March):155–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.03.009>
 83. Tembo BP, Malangu NG. Prevalence and factors associated with multidrug/rifampicin resistant tuberculosis among suspected drug resistant tuberculosis patients in Botswana. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1–8.
 84. Mulu W, Mekonnen D, Yimer M, Admassu A, Abera B. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State. *Afr Health Sci*. 2015 Jun;15(2):368–77.
 85. Flores-Treviño S, Rodríguez-Noriega E, Garza-González E, González-Díaz E, Esparza-Ahumada S, Escobedo-Sánchez R, et al. Clinical predictors of drug-resistant tuberculosis in Mexico. *PLoS One*. 2019;14(8):1–9.
 86. Huang D, Wang Y, Wang Y, Liang Z. The impact of diabetes mellitus on drug resistance in patients with newly diagnosed tuberculosis: A systematic review and metaanalysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020;9(2):152–62.
 87. Liu Q, Li W, Xue M, Chen Y, Du X, Wang C, et al. Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: A meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-01213-5>
 88. Bajehson M, Musa BM, Gidado M, Nsa B, Sani U, Habibu AT, et al. Determinants of mortality among patients with drug-resistant tuberculosis in northern Nigeria. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(11):1–10. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0225165>

89. Van LH, Phu PT, Vinh DN, Son VT, Hanh NT, Nhat LTH, et al. Risk factors for poor treatment outcomes of 2266 multidrug-resistant tuberculosis cases in Ho Chi Minh City: A retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1–10.
90. Jaber AAS, Ibrahim B. Health-related quality of life of patients with multidrug-resistant tuberculosis in Yemen: Prospective study. *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):1–14.
91. Akkerman OW, ter Beek L, Centis R, Maeurer M, Visca D, Muñoz-Torrico M, et al. Rehabilitation, optimized nutritional care, and boosting host internal milieu to improve long-term treatment outcomes in tuberculosis patients. *Int J Infect Dis.* 2020;92:S10–4.
92. Bhering M, Kritski A, Nunes C, Duarte R. Multidrug-resistant tuberculosis in Lisbon: Unfavourable treatment and associated factors, 2000–2014. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(10):1075–81.
93. Girum T. Survival Status and Treatment Outcome of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) among Patients Treated in Treatment Initiation Centers (TIC) in South Ethiopia: A Retrospective Cohort Study. 2017;331–6.
94. Molie T, Teklemariam Z, Klinkenberg E, Dessie Y, Kumsa A, Mohammed H, et al. Intensive phase treatment outcome and associated factors among patients treated for multi drug resistant tuberculosis in Ethiopia: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1–10.
95. Bhering M, Duarte R, Kritski A. Predictive factors for unfavourable treatment in MDR-TB and XDR-TB patients in Rio de Janeiro State, Brazil, 2000-2016. *PLoS One.* 2019;14(11):1–14.
96. Perez-Navarro LM, Restrepo BI, Fuentes-Dominguez FJ, Duggirala R, Morales-Romero J, López-Alvarenga JC, et al. The effect size of type 2 diabetes mellitus on tuberculosis drug resistance and adverse treatment outcomes. *Tuberculosis (Edinb).* 2017 Mar;103:83–91.
97. Samuels JP, Sood A, Campbell JR, Ahmad Khan F, Johnston JC. Comorbidities and treatment outcomes in multidrug resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep [Internet].* 2018;8(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-23344-z>
98. Alene KA, Viney K, Gray DJ, McBryde ES, Xu Z, Clements ACA.

- Development of a risk score for prediction of poor treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0227100>
99. Qayoom I, Verma R, Murugan PA, Raina DB, Teotia AK, Matheshwaran S, et al. A biphasic nanohydroxyapatite/calcium sulphate carrier containing Rifampicin and Isoniazid for local delivery gives sustained and effective antibiotic release and prevents biofilm formation. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70726-3>
 100. Liu P, Zhu Q, Jiang J. Distribution of three antituberculous drugs and their metabolites in different parts of pathological vertebrae with spinal tuberculosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Sep;36(20):E1290-5.
 101. Ge Z, Wang Z, Wei M. Measurement of the concentration of three antituberculosis drugs in the focus of spinal tuberculosis. *Eur Spine J*. 2008;17(11):1482–7.
 102. Hussain A, Altamimi MA, Alshehri S, Imam SS, Shakeel F, Singh SK. Novel approach for transdermal delivery of rifampicin to induce synergistic antimycobacterial effects against cutaneous and systemic tuberculosis using a cationic nanoemulsion gel. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:1073–94.
 103. Poh W, Ab Rahman N, Ostrovski Y, Sznitman J, Pethe K, Loo SCJ. Active pulmonary targeting against tuberculosis (TB) via triple-encapsulation of Q203, bedaquiline and superparamagnetic iron oxides (SPIOs) in nanoparticle aggregates. *Drug Deliv*. 2019;26(1):1039–48.
 104. Gandhimathi C, Venugopal JR, Sundarrajan S, Sridhar R, Tay SSW, Ramakrishna S, et al. Breathable Medicine: Pulmonary Mode of Drug Delivery. *J Nanosci Nanotechnol*. 2015 Apr;15(4):2591–604.
 105. Rashid J, Absar S, Nahar K, Gupta N, Ahsan F. Newer devices and improved formulations of inhaled insulin. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015 Jun;12(6):917–28.
 106. Ostrovski Y, Hofemeier P SJ. Augmenting regional and targeted delivery in the pulmonary acinus using magnetic particles. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2016;11:3385–95. Available from:

<https://doi.org/10.2147/IJN.S102138>

107. Tenero D, Derimanov G, Carlton A, Tonkyn J, Davies M, Cozens S, et al. First-time-in-human study and prediction of early bactericidal activity for GSK3036656, a potent leucyl-tRNA synthetase inhibitor for tuberculosis treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(8):1–15.
108. Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, Narunsky K, Venter A, Hittel N, et al. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(7):949–54.
109. Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, Symons G, Venter A, Donald PR, et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet (London, England).* 2012 Sep;380(9846):986–93.
110. WHO. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. [Internet]. WHO Publication. 2018. 174 p. Available from: <http://apps.who.int/iris>.
111. Barbachyn MR, Hutchinson DK, Brickner SJ, Cynamon MH, Kilburn JO, Klemens SP, et al. Identification of a novel oxazolidinone (U-100480) with potent antimycobacterial activity. *J Med Chem.* 1996 Feb;39(3):680–5.
112. Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(5):1189–91.
113. Wallis RS, Jakubiec W, Kumar V, Bedarida G, Silvia A, Paige D, et al. Biomarker-assisted dose selection for safety and efficacy in early development of PNU-100480 for tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):567–74.
114. Sowajassatakul A, Prammananan T, Chaiprasert A, Phunpruch S. Molecular characterization of amikacin, kanamycin and capreomycin resistance in M/XDR-TB strains isolated in Thailand. *BMC Microbiol* [Internet]. 2014;14(1):165. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-165>
115. Machado D, Perdigão J, Ramos J, Couto I, Portugal I, Ritter C, et al. High-level resistance to isoniazid and ethionamide in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* of the Lisboa family is associated with inhA double mutations. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Aug;68(8):1728–32.

116. Wyskiel C. To be or not to be exclusive: the sutezolid story. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2016 Feb 1;4(2):e91. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00283-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00283-1)
117. Lessem E. The tuberculosis treatment pipeline: activity, but no answers. *Pipeline Rep* 2016. :163.
118. Yip PCW, Kam KM, Lam ETK, Chan RCY, Yew WW. In vitro activities of PNU-100480 and linezolid against drug-susceptible and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. Vol. 42, *International journal of antimicrobial agents*. Netherlands; 2013. p. 96–7.
119. Wallis RS, Dawson R, Friedrich SO, Venter A, Paige D, Zhu T, et al. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94462.
120. de Jager VR, Dawson R, van Niekerk C, Hutchings J, Kim J, Vanker N, et al. Telacebec (Q203), a New Antituberculosis Agent. Vol. 382, *The New England journal of medicine*. United States; 2020. p. 1280–1.
121. Pethe K, Bifani P, Jang J, Kang S, Park S, Ahn S, et al. Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis. *Nat Med*. 2013 Sep;19(9):1157–60.
122. Lupien A, Foo CSY, Savina S, Vocat A, Piton J, Monakhova N, et al. New 2-Ethylthio-4-methylaminoquinazoline derivatives inhibiting two subunits of cytochrome bc1 in *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*. 2020;16(1):1–19.
123. Chetty S, Ramesh M, Singh-Pillay A, Soliman MES. Recent advancements in the development of anti-tuberculosis drugs. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017 Feb;27(3):370–86.
124. Protopopova M, Hanrahan C, Nikonenko B, Samala R, Chen P, Gearhart J, et al. Identification of a new antitubercular drug candidate, SQ109, from a combinatorial library of 1,2-ethylenediamines. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Nov;56(5):968–74.
125. Tahlan K, Wilson R, Kastrinsky DB, Arora K, Nair V, Fischer E, et al. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium*

- tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Apr;56(4):1797–809.
126. Sacksteder KA, Protopopova M, Barry CE 3rd, Andries K, Nacy CA. Discovery and development of SQ109: a new antitubercular drug with a novel mechanism of action. *Future Microbiol*. 2012 Jul;7(7):823–37.
 127. Heinrich N, Dawson R, du Bois J, Narunsky K, Horwith G, Phipps AJ, et al. Early phase evaluation of SQ109 alone and in combination with rifampicin in pulmonary TB patients. *J Antimicrob Chemother*. 2015 May;70(5):1558–66.
 128. Silvestry-Rodriguez N, Sicairos-Ruelas EE, Gerba CP, Bright KR. Silver as a disinfectant. *Rev Environ Contam Toxicol* [Internet]. 2007;191:23–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17708071>
 129. Russell AD, Hugo WB. 7 Antimicrobial Activity and Action of Silver. In: Ellis GP, Luscombe DKBT-P in MC, editors. Elsevier; 1994. p. 351–70. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079646808700249>
 130. Tăbăran AF, Matea CT, Mocan T, Tăbăran A, Mihaie M, Iancu C, et al. Silver nanoparticles for the therapy of tuberculosis. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:2231–58.
 131. Dakal TC, Kumar A, Majumdar RS, Yadav V. Mechanistic Basis of Antimicrobial Actions of Silver Nanoparticles. *Front Microbiol*. 2016;7:1831.
 132. Dey Bhowmik A, Bandyopadhyay A, Chattopadhyay A. Cytotoxic and mutagenic effects of green silver nanoparticles in cancer and normal cells: a brief review. *Nucl*. 2019 Aug 20;62.
 133. Nasiruddin M, Neyaz MK, Das S. Nanotechnology-Based Approach in Tuberculosis Treatment. Apt AS, editor. *Tuberc Res Treat* [Internet]. 2017;2017:4920209. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/4920209>
 134. Rai M, Ingle AP, Pandit R, Paralikar P, Gupta I, Chaud M V, et al. Broadening the spectrum of small-molecule antibacterials by metallic nanoparticles to overcome microbial resistance. *Int J Pharm*. 2017 Oct;532(1):139–48.
 135. Baptista P V, McCusker MP, Carvalho A, Ferreira DA, Mohan NM, Martins M, et al. Nano-Strategies to Fight Multidrug Resistant Bacteria—“A Battle of the Titans.” *Front Microbiol* [Internet]. 2018;9:1441. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.01441>
 136. Uraskulova BB, Gyusan AO. The clinical and bacteriological study of the

- effectiveness of the application of silver nanoparticle for the treatment of tuberculosis. *Vestn Otorinolaringol.* 2017;82(3):54–7.
137. Singh R, Manjunatha U, Boshoff HIM, Ha YH, Niyomrattanakit P, Ledwidge R, et al. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release. *Science.* 2008 Nov;322(5906):1392–5.
 138. Manjunatha U, Boshoff HI, Barry CE. The mechanism of action of PA-824: Novel insights from transcriptional profiling. *Commun Integr Biol.* 2009 May;2(3):215–8.
 139. Dawson R, Diacon AH, Everitt D, van Niekerk C, Donald PR, Burger DA, et al. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pu. *Lancet (London, England).* 2015 May;385(9979):1738–47.
 140. Rivers EC, Mancera RL. New anti-tuberculosis drugs in clinical trials with novel mechanisms of action. *Drug Discov Today.* 2008 Dec;13(23–24):1090–8.
 141. Lin PL, Flynn JL. CD8 T cells and *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Semin Immunopathol.* 2015 May;37(3):239–49.
 142. Foreman TW, Mehra S, LoBato DN, Malek A, Alvarez X, Golden NA, et al. CD4+ T-cell-independent mechanisms suppress reactivation of latent tuberculosis in a macaque model of HIV coinfection. *Proc Natl Acad Sci [Internet].* 2016 Sep 20;113(38):E5636 LP-E5644. Available from: <http://www.pnas.org/content/113/38/E5636.abstract>
 143. Böhme J, Martinez N, Li S, Lee A, Marzuki M, Tizazu AM, et al. Metformin enhances anti-mycobacterial responses by educating CD8+ T-cell immunometabolic circuits. *Nat Commun [Internet].* 2020;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-19095-z>
 144. Slütter B, Pewe LL, Kaech SM, Harty JT. Lung Airway-Surveilling CXCR3hi Memory CD8+ T Cells Are Critical for Protection against Influenza A Virus. *Immunity [Internet].* 2013;39(5):939–48. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761313004731>
 145. O’connor. Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell

- death and innate immunity. *Physiol Behav.* 2016;176(1):139–48.
146. Boillat-Blanco N, Ramaiya KL, Mganga M, Minja LT, Bovet P, Schindler C, et al. Transient Hyperglycemia in Patients With Tuberculosis in Tanzania: Implications for Diabetes Screening Algorithms. *J Infect Dis [Internet]*. 2016 Apr 1;213(7):1163–72. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv568>
 147. Magee MJ, Salindri AD, Kyaw NTT, Auld SC, Haw JS, Umpierrez GE. Stress Hyperglycemia in Patients with Tuberculosis Disease: Epidemiology and Clinical Implications. *Curr Diab Rep [Internet]*. 2018;18(9):71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1036-y>
 148. Podell BK, Ackart DF, Kirk NM, Eck SP, Bell C, Basaraba RJ. Non-Diabetic Hyperglycemia Exacerbates Disease Severity in Mycobacterium tuberculosis Infected Guinea Pigs. *PLoS One [Internet]*. 2012 Oct 4;7(10):e46824. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046824>
 149. Jeon CY, Murray MB. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. *PLOS Med [Internet]*. 2008 Jul 15;5(7):e152. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050152>
 150. Hayashi S, Chandramohan D. Risk of active tuberculosis among people with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Heal.* 2018;23(10):1058–70.
 151. Lee PH, Fu H, Lee MR, Magee M, Lin HH. Tuberculosis and diabetes in low and moderate tuberculosis incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(1):7–16.
 152. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Med [Internet]*. 2011;9(1):81. Available from: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-81>
 153. Podell BK, Ackart DF, Obregon-Henao A, Eck SP, Henao-Tamayo M, Richardson M, et al. Increased severity of tuberculosis in guinea pigs with type 2 diabetes: A model of diabetes-tuberculosis comorbidity. *Am J Pathol [Internet]*. 2014;184(4):1104–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.12.015>

154. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000 Dec;49(12):2063–9.
155. Foretz M, Hébrard S, Leclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, Mithieux G, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest* [Internet]. 2010 Jul 1;120(7):2355–69. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI40671>
156. Frenkel JDH, Ackart DF, Todd AK, DiLisio JE, Hoffman S, Tanner S, et al. Metformin enhances protection in guinea pigs chronically infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73212-y>
157. Ishii I, Harada Y, Kasahara T. Reprofilng a classical anthelmintic, pyrvinium pamoate, as an anti-cancer drug targeting mitochondrial respiration. *Front Oncol* [Internet]. 2012;2:137. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2012.00137>
158. Guan Q, Zhan L, Liu ZH, Pan Q, Chen XL, Xiao Z, et al. Identification of pyrvinium pamoate as an anti-tuberculosis agent in vitro and in vivo by SOSA approach amongst known drugs. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):302–12.
159. Smith TC, Kinkel AW, Gryczko CM, Goulet JR. Absorption of pyrvinium pamoate. *Clin Pharmacol Ther*. 1976 Jun;19(6):802–6.
160. Xu W, Lacerda L, Debeb BG, Atkinson RL, Solley TN, Li L, et al. The Antihelmintic Drug Pyrvinium Pamoate Targets Aggressive Breast Cancer. *PLoS One* [Internet]. 2013 Aug 27;8(8):e71508. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071508>
161. Ruiz A, Sarabia C, Torres M, Juárez E. Resolvin D1 (RvD1) and maresin 1 (Mar1) contribute to human macrophage control of *M. tuberculosis* infection while resolving inflammation. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2019;74(May):105694. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105694>
162. Daniel E Shumer Norman P Spack NJN. Heme oxygenase-1 regulates inflammation and mycobacterial survival in human macrophages during *M.*

- tuberculosis infection. *Physiol Behav.* 2017;176(12):139–48.
163. Ai J-W, Ruan Q-L, Liu Q-H, Zhang W-H. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect.* 2016 Feb;5(2):e10.
164. Lin PL, Myers A, Smith L, Bigbee C, Bigbee M, Fuhrman C, et al. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent *Mycobacterium tuberculosis* infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model. *Arthritis Rheum.* 2010 Feb;62(2):340–50.
165. Ai J-W, Zhang S, Ruan Q-L, Yu Y-Q, Zhang B-Y, Liu Q-H, et al. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol.* 2015 Dec;42(12):2229–37.
166. Ikuta K, Ota Y, Kuroki S, Matsumoto Y, Senda E, Mukohara S, et al. Development of Disseminated Tuberculosis with Intestinal Involvement due to Adalimumab Administration Despite Latent Tuberculosis Treatment. *Intern Med.* 2020 Mar;59(6):849–53.
167. Ramos GP, Stroh G, Al-Bawardy B, Faubion WA, Papadakis KA, Escalante P. Outcomes of Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Biologic Therapy. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2018 Sep 15;24(10):2272–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/ibd/izy133>
168. Amorim RF, Viegas ERC, Carneiro AJ V, Esberard BC, Chinem ES, Correa RS, et al. Superiority of Interferon Gamma Assay Over Tuberculin Skin Test for Latent Tuberculosis in Inflammatory Bowel Disease Patients in Brazil. *Dig Dis Sci.* 2019 Jul;64(7):1916–22.
169. Juárez E, Carranza C, Hernández-Sánchez F, León-Contreras JC, Hernández-Pando R, Escobedo D, et al. NOD2 enhances the innate response of alveolar macrophages to *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *Eur J Immunol.* 2012 Apr;42(4):880–9.
170. Juárez E, Carranza C, Hernández-Sánchez F, Loyola E, Escobedo D, León-Contreras JC, et al. Nucleotide-oligomerizing domain-1 (NOD1) receptor activation induces pro-inflammatory responses and autophagy in human

- alveolar macrophages. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2014;14(1):152. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-152>
171. Juárez E, Carranza C, Sánchez G, González M, Chávez J, Sarabia C, et al. Loperamide Restricts Intracellular Growth of *Mycobacterium tuberculosis* in Lung Macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016 Dec;55(6):837–47.
 172. Calder PC. The role of marine omega-3 (n-3) fatty acids in inflammatory processes, atherosclerosis and plaque stability. *Mol Nutr Food Res*. 2012 Jul;56(7):1073–80.
 173. Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M, Rossi AG. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2004 May;3(5):401–16.
 174. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(5):349–61.
 175. Spite M, Serhan CN. Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins. *Circ Res*. 2010 Nov;107(10):1170–84.
 176. Gopal R, Monin L, Torres D, Slight S, Mehra S, McKenna KC, et al. S100A8/A9 proteins mediate neutrophilic inflammation and lung pathology during tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Nov;188(9):1137–46.
 177. Chen Y-S, Yan W, Geczy CL, Brown MA, Thomas R. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and of S100 proteins are associated with inflammatory, autoantibody, and classical risk markers of joint and vascular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R39.
 178. Scott NR, Swanson R V., Al-Hammadi N, Domingo-Gonzalez R, Rangel-Moreno J, Kriel BA, et al. S100A8/A9 regulates CD11b expression and neutrophil recruitment during chronic tuberculosis. *J Clin Invest*. 2020;130(6):3098–112.
 179. Eruslanov EB, Lyadova I V, Kondratieva TK, Majorov KB, Scheglov I V, Orlova MO, et al. Neutrophil responses to *Mycobacterium tuberculosis* infection in genetically susceptible and resistant mice. *Infect Immun*. 2005 Mar;73(3):1744–53.

180. Daley JM, Thomay AA, Connolly MD, Reichner JS, Albina JE. Use of Ly6G-specific monoclonal antibody to deplete neutrophils in mice. *J Leukoc Biol.* 2008 Jan;83(1):64–70.
181. Ehlermann P, Eggers K, Bierhaus A, Most P, Weichenhan D, Greten J, et al. Increased proinflammatory endothelial response to S100A8/A9 after preactivation through advanced glycation end products. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2006;5(1):6. Available from: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-5-6>
182. Bronte V, Brandau S, Chen SH, Colombo MP, Frey AB, Greten TF, et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun.* 2016;7.
183. Daker S El, Sacchi A, Tempestilli M, Carducci C, Goletti D, Vanini V, et al. Granulocytic myeloid derived suppressor cells expansion during active pulmonary tuberculosis is associated with high nitric oxide plasma level. *PLoS One.* 2015;10(4):1–10.
184. du Plessis N, Loebenberg L, Kriel M, von Groote-Bidlingmaier F, Ribechini E, Loxton AG, et al. Increased frequency of myeloid-derived suppressor cells during active tuberculosis and after recent mycobacterium tuberculosis infection suppresses T-cell function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Sep;188(6):724–32.
185. Tumino N, Turchi F, Meschi S, Lalle E, Bordoni V, Casetti R, et al. In HIV-positive patients, myeloid-derived suppressor cells induce T-cell anergy by suppressing CD3 ζ expression through ELF-1 inhibition. *AIDS.* 2015 Nov;29(18):2397–407.
186. Sui Y, Hogg A, Wang Y, Frey B, Yu H, Xia Z, et al. Vaccine-induced myeloid cell population dampens protective immunity to SIV. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2538–49.
187. He Y-M, Li X, Perego M, Nefedova Y, Kossenkova A V, Jensen EA, et al. Transitory presence of myeloid-derived suppressor cells in neonates is critical for control of inflammation. *Nat Med.* 2018 Feb;24(2):224–31.
188. Dorhoi A, Kotzé LA, Berzofsky JA, Sui Y, Gabilovich DI, Garg A, et al. Therapies for tuberculosis and AIDS: Myeloid-derived suppressor cells in focus. *J Clin Invest.* 2020;130(6):2789–99.
189. Ding AS, Routkevitch D, Jackson C, Lim M. Targeting Myeloid Cells in

- Combination Treatments for Glioma and Other Tumors. *Front Immunol.* 2019;10:1715.
190. Santegoets SJ, Stam AG, Lougheed SM, Gall H, Jooss K, Sacks N, et al. Myeloid derived suppressor and dendritic cell subsets are related to clinical outcome in prostate cancer patients treated with prostate GVAX and ipilimumab. *J Immunother cancer.* 2014;2:31.
 191. Najjar YG, Finke JH. Clinical perspectives on targeting of myeloid derived suppressor cells in the treatment of cancer. *Front Oncol.* 2013;3:49.
 192. Draghiciu O, Lubbers J, Nijman HW, Daemen T. Myeloid derived suppressor cells-An overview of combat strategies to increase immunotherapy efficacy. Vol. 4, *Oncoimmunology.* 2015. p. e954829.
 193. Heine A, Schilling J, Grünwald B, Krüger A, Gevensleben H, Held SAE, et al. The induction of human myeloid derived suppressor cells through hepatic stellate cells is dose-dependently inhibited by the tyrosine kinase inhibitors nilotinib, dasatinib and sorafenib, but not sunitinib. *Cancer Immunol Immunother.* 2016 Mar;65(3):273–82.
 194. Nefedova Y, Fishman M, Sherman S, Wang X, Beg AA, Gabrilovich DI. Mechanism of all-trans retinoic acid effect on tumor-associated myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res.* 2007 Nov;67(22):11021–8.
 195. Mirza N, Fishman M, Fricke I, Dunn M, Neuger AM, Frost TJ, et al. All-trans-Retinoic Acid Improves Differentiation of Myeloid Cells and Immune Response in Cancer Patients. *Cancer Res [Internet].* 2006 Sep 15;66(18):9299 LP – 9307. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/66/18/9299.abstract>
 196. Mourik BC, Leenen PJM, de Knecht GJ, Huizinga R, van der Eerden BCJ, Wang J, et al. Immunotherapy Added to Antibiotic Treatment Reduces Relapse of Disease in a Mouse Model of Tuberculosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017 Feb;56(2):233–41.
 197. Knaut JK, Jörg S, Oberbeck-Mueller D, Heinemann E, Scheuermann L, Brinkmann V, et al. Lung-residing myeloid-derived suppressors display dual functionality in murine pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Nov;190(9):1053–66.
 198. Hölscher C, Gräb J, Hölscher A, Müller AL, Schäfer SC, Rybniker J.

- Chemical p38 MAP kinase inhibition constrains tissue inflammation and improves antibiotic activity in *Mycobacterium tuberculosis*-infected mice. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70184-x>
199. Arthur JSC, Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Sep;13(9):679–92.
 200. Gräß J, Suárez I, van Gumpel E, Winter S, Schreiber F, Esser A, et al. Corticosteroids inhibit *Mycobacterium tuberculosis* -induced necrotic host cell death by abrogating mitochondrial membrane permeability transition. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10(1):688. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08405-9>
 201. Plessner HL, Lin PL, Kohno T, Louie JS, Kirschner D, Chan J, et al. Neutralization of tumor necrosis factor (TNF) by antibody but not TNF receptor fusion molecule exacerbates chronic murine tuberculosis. *J Infect Dis*. 2007 Jun;195(11):1643–50.
 202. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001 Oct;345(15):1098–104.
 203. Jain N, Kalam H, Singh L, Sharma V, Kedia S, Das P, et al. Mesenchymal stem cells offer a drug-tolerant and immune-privileged niche to *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-16877-3>
 204. Ehlers S, Schaible UE. The granuloma in tuberculosis: dynamics of a host-pathogen collusion. *Front Immunol*. 2012;3:411.
 205. Boshoff HIM, Barry CE 3rd. Tuberculosis - metabolism and respiration in the absence of growth. *Nat Rev Microbiol*. 2005 Jan;3(1):70–80.
 206. Kaul V, Bhattacharya D, Singh Y, Van Kaer L, Peters-Golden M, Bishai WR, et al. An important role of prostanoid receptor EP2 in host resistance to *mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J Infect Dis*. 2012;206(12):1816–25.
 207. Mayer-Barber KD, Andrade BB, Oland SD, Amaral EP, Barber DL, Gonzales J, et al. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and

- type I interferon crosstalk. *Nature*. 2014 Jul;511(7507):99–103.
208. Divangahi M, Chen M, Gan H, Desjardins D, Hickman TT, Lee DM, et al. *Mycobacterium tuberculosis* evades macrophage defenses by inhibiting plasma membrane repair. *Nat Immunol*. 2009 Aug;10(8):899–906.
209. Sivangala Thandi R, Radhakrishnan RK, Tripathi D, Paidipally P, Azad AK, Schlesinger LS, et al. Ornithine-A urea cycle metabolite enhances autophagy and controls *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-17310-5>
210. Bradfute SB, Castillo EF, Arko-Mensah J, Chauhan S, Jiang S, Mandell M, et al. Autophagy as an immune effector against tuberculosis. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 2013;16(3):355–65. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527413000702>
211. He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu Rev Genet*. 2009;43:67–93.
212. Rodwell VW. Conversion of amino acids to specialized products. In: Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A. & Rodwell PW, editor. *Harper's biochemistry*, 25th edn. 2000.
213. Foster JW. *Escherichia coli* acid resistance: tales of an amateur acidophile. *Nat Rev Microbiol*. 2004 Nov;2(11):898–907.
214. Munro AW, McLean KJ, Marshall KR, Warman AJ, Lewis G, Roitel O, et al. Cytochromes P450: novel drug targets in the war against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochem Soc Trans*. 2003 Jun;31(Pt 3):625–30.
215. Mascolo L, Bald D. Cytochrome bd in *Mycobacterium tuberculosis*: A respiratory chain protein involved in the defense against antibacterials. *Prog Biophys Mol Biol* [Internet]. 2020;152:55–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2019.11.002>
216. Lindqvist A, Membrillo-Hernández J, Poole R, Cook G. Roles of respiratory oxidases in protecting *Escherichia coli* K12 from oxidative stress. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2004;78:23–31.
217. Arora K, Ochoa-Montaña B, Tsang PS, Blundell TL, Dawes SS, Mizrahi V, et al. Respiratory flexibility in response to inhibition of cytochrome C oxidase in

- Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Nov;58(11):6962–5.
218. Small JL, Park SW, Kana BD, Ioerger TR, Sacchettini JC, Ehrt S. Perturbation of cytochrome c maturation reveals adaptability of the respiratory chain in *Mycobacterium tuberculosis*. *MBio*. 2013;4(5):1–8.
219. Lu P, Asseri AH, Kremer M, Maaskant J, Ummels R, Lill H, et al. The anti-mycobacterial activity of the cytochrome bcc inhibitor Q203 can be enhanced by small-molecule inhibition of cytochrome bd. *Sci Rep [Internet]*. 2018;8(1):2625. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20989-8>
220. Stover CK, Warren P, VanDevanter DR, Sherman DR, Arain TM, Langhorne MH, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*. 2000 Jun;405(6789):962–6.
221. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Sasaki H, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):e466.
222. Rožman K, Alexander EM, Ogorevc E, Bozovičar K, Sosič I, Aldrich CC, et al. Psoralen derivatives as inhibitors of mycobacterium tuberculosis proteasome. *Molecules*. 2020;25(6).
223. Gandotra S, Schnappinger D, Monteleone M, Hillen W, Ehrt S. In vivo gene silencing identifies the *Mycobacterium tuberculosis* proteasome as essential for the bacteria to persist in mice. *Nat Med*. 2007 Dec;13(12):1515–20.
224. Imkamp F, Ziemski M, Weber-Ban E. Pupylation-dependent and-independent proteasomal degradation in mycobacteria. *Biomol Concepts*. 2015;6(4):285–301.
225. Darwin KH, Ehrt S, Gutierrez-Ramos J-C, Weich N, Nathan CF. The proteasome of *Mycobacterium tuberculosis* is required for resistance to nitric oxide. *Science*. 2003 Dec;302(5652):1963–6.
226. Meregalli C. An overview of bortezomib-induced neurotoxicity. *Toxics*. 2015;3(3):294–303.
227. Ogorevc E, Schiffrer ES, Sosič I, Gobec S. A patent review of immunoproteasome inhibitors. *Expert Opin Ther Pat*. 2018 Jul;28(7):517–40.
228. Espitia C, Cervera I, González R, Mancilla R. A 38-kD *Mycobacterium*

- tuberculosis antigen associated with infection. Its isolation and serologic evaluation. *Clin Exp Immunol.* 1989 Sep;77(3):373–7.
229. Watson A, Li H, Ma B, Weiss R, Bendayan D, Abramovitz L, et al. Human antibodies targeting a Mycobacterium transporter protein mediate protection against tuberculosis. *Nat Commun.* 2021;12(1).
230. Peirs P, Lefèvre P, Boarbi S, Wang XM, Denis O, Braibant M, et al. Mycobacterium tuberculosis with disruption in genes encoding the phosphate binding proteins PstS1 and PstS2 is deficient in phosphate uptake and demonstrates reduced in vivo virulence. *Infect Immun.* 2005;73(3):1898–902.
231. Leonardi R, Jackowski S. Biosynthesis of Pantothenic Acid and Coenzyme A. *EcoSal Plus.* 2007 Apr;2(2).
232. Marrakchi H, Lanéelle M-A, Daffé M. Mycolic acids: structures, biosynthesis, and beyond. *Chem Biol.* 2014 Jan;21(1):67–85.
233. Guerrini V, Prideaux B, Blanc L, Bruiners N, Arrigucci R, Singh S, et al. Storage lipid studies in tuberculosis reveal that foam cell biogenesis is disease-specific. *PLoS Pathog.* 2018 Aug;14(8):e1007223.
234. Peyron P, Vaubourgeix J, Poquet Y, Levillain F, Botanch C, Bardou F, et al. Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for M. tuberculosis persistence. *PLoS Pathog.* 2008;4(11):1–14.
235. Mendes V, Green SR, Evans JC, Hess J, Blaszczyk M, Spry C, et al. Inhibiting Mycobacterium tuberculosis CoaBC by targeting an allosteric site. *Nat Commun [Internet].* 2021;12(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-20224-x>
236. Evans JC, Trujillo C, Wang Z, Eoh H, Ehrt S, Schnappinger D, et al. Validation of CoaBC as a Bactericidal Target in the Coenzyme A Pathway of Mycobacterium tuberculosis. *ACS Infect Dis.* 2016;2(12):958–68.
237. Li X, Li X, Liu Q, Sun N, Zhang B, Shi C, et al. Traditional Chinese medicine combined with western medicine for the treatment of secondary pulmonary tuberculosis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(16):e19567.
238. Ge HB, Zhu J. Clinical efficacy of Baihe Gujin decoction combined with anti-tuberculosis therapy for pulmonary tuberculosis with Yin-deficiency and Fire-

- hyperactivity syndrome. *J Int Med Res.* 2020;48(5).
239. Lu CH, Xu HQ, Liu K et al. Protective effects of Habitat Iridoid Glycosides of *Radix Rehmanniae* on HUVEC injured by AGEs. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med.* 2015;31:55–9.
 240. Galloway LF. The effect of maternal and paternal environments on seed characters in the herbaceous plant *Campanula Americana* (Campanulaceae). *Am J Bot.* 2001 May;88(5):832–40.
 241. Ullah I, Subhan F, Lu Z, Chan SW, Rudd JA. Action of *Bacopa monnieri* to antagonize cisplatin-induced emesis in *Suncus murinus* (house musk shrew). *J Pharmacol Sci.* 2017 Apr;133(4):232–9.
 242. Geffner L, Yokobori N, Basile J, Schierloh P, Balboa L, Romero MM, et al. Patients with multidrug-resistant tuberculosis display impaired Th1 responses and enhanced regulatory T-cell levels in response to an outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* M and Ra strains. *Infect Immun.* 2009;77(11):5025–34.
 243. YY W. Integrated western and Chinese medicine in the treatment of pulmonary tuberculosis: report of 53 cases. *Chin J Ethnomedicine Ethnopharm.* 2014;44.
 244. WH WC and Z. Influence of Baihe Gujin decoction on medicamentous liver lesion caused by antiphthisic medicine. *Hubei J Tradit Chin Med.* 2004;26(40).
 245. Baghaei P, Tabarsi P, Chitsaz E, Saleh M, Marjani M, Shemirani S, et al. Incidence, Clinical and Epidemiological Risk Factors, and Outcome of Drug-Induced Hepatitis Due to Antituberculous Agents in New Tuberculosis Cases. *Am J Ther* [Internet]. 2010;17(1). Available from: https://journals.lww.com/americantherapeutics/Fulltext/2010/01000/Incidence,_Clinical_and_Epidemiological_Risk.4.aspx
 246. Wang J, Guo H, Kong J et al. Analysis on clinical characteristics and risk factors of patients with drug-induced liver injury caused by antituberculosis drugs. *J Pr Hepato.* 2020;23:58–61.
 247. Shi Z, Wu J, Yang Q, Xia H, Deng M, Yang Y. Efficacy and safety of milk thistle preventive treatment of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).*

- 2020;99(52):e23674.
248. Smith RE, Ozben T, Saso L. Modulation of Oxidative Stress: Pharmaceutical and Pharmacological Aspects 2018. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019;2019:6380473. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/6380473>
 249. Zhang SY, Fu JY, Guo XY, Wu DZ, Zhang T, Li C, et al. Improvement cues of lesion absorption using the adjuvant therapy of traditional Chinese medicine Qinbudan tablet for retreatment pulmonary tuberculosis with standard anti-tuberculosis regimen. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):1–11.
 250. Liu JX, Li MY CH. Experimental study of 7 kinds of Chinese medicine against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Chin Community Dr Med*. 2011;26:6 (in Chinese).
 251. Zheng Y, Jiang X, Gao F, Song J, Sun J, Wang L, et al. Identification of plant-derived natural products as potential inhibitors of the *Mycobacterium tuberculosis* proteasome. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2014;14(1):400. Available from: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-400>
 252. Ji XY, Tan BK, Zhu YZ. *Salvia miltiorrhiza* and ischemic diseases. *Acta Pharmacol Sin*. 2000 Dec;21(12):1089–94.
 253. Méndez-Samperio P. Novel vaccination strategies and approaches against human tuberculosis. *Scand J Immunol*. 2019;90(2):1–6.
 254. Tarancón R, Domínguez-Andrés J, Uranga S, Ferreira A V., Groh LA, Domenech M, et al. New live attenuated tuberculosis vaccine MTBVAC induces trained immunity and confers protection against experimental lethal pneumonia. *PLoS Pathog*. 2020;16(4):1–18.
 255. Bacille Calmette Guérin (BCG) and new TB vaccines: Specific, cross-mycobacterial and off-target effects. 2020;(January).
 256. Gwee A, Rodrigo R, Casalaz D, Ritz N, Curtis N. Infants born in Australia to mothers from countries with a high prevalence of tuberculosis: to BCG or not to BCG? *Med J Aust* [Internet]. 2013 Sep 1;199(5):324–6. Available from: <https://doi.org/10.5694/mja13.10107>
 257. Dierig A, Tebruegge M, Krivec U, Heininger U, Ritz N. Current status of Bacille Calmette Guérin (BCG) immunisation in Europe - A ptbnet survey and review of current guidelines. *Vaccine*. 2015 Sep;33(38):4994–9.
 258. Kontturi A, Santiago B, Tebruegge M, von Both U, Salo E, Ritz N, et al. The

- impact of Bacille Calmette-Guérin shortage on immunisation practice and policies in Europe – A Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group (ptbnet) survey. *Tuberculosis* [Internet]. 2016;101:125–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472979216302025>
259. Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, Rutkowski KT, Ratangee F, Bilek N, et al. Prevention of *M. tuberculosis* Infection with H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination. *N Engl J Med*. 2018;379(2):138–49.
 260. Orme IM. The Achilles heel of BCG. *Tuberculosis* (Edinb). 2010 Nov;90(6):329–32.
 261. Lindenstrøm T, Knudsen NPH, Agger EM, Andersen P. Control of Chronic Mycobacterium tuberculosis Infection by CD4 KLRG1– IL-2–Secreting Central Memory Cells. *J Immunol* [Internet]. 2013 Jun 15;190(12):6311 LP – 6319. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/190/12/6311.abstract>
 262. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 1993 Dec;22(6):1154–8.
 263. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. *JAMA*. 2004 May;291(17):2086–91.
 264. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first report-- Tuberculosis Prevention Trial. *Bull World Health Organ*. 1979;57(5):819–27.
 265. Zimmermann P, Finn A, Curtis N. Does BCG Vaccination Protect Against Nontuberculous Mycobacterial Infection? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis*. 2018 Jul;218(5):679–87.
 266. Higgins JPT, Soares-Weiser K, López-López JA, Kakourou A, Chaplin K, Christensen H, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 2016 Oct;355:i5170.
 267. Biering-Sørensen S, Aaby P, Lund N, Monteiro I, Jensen KJ, Eriksen HB, et al. Early BCG-Denmark and Neonatal Mortality Among Infants Weighing <2500 g: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017 Oct;65(7):1183–90.

268. Jayaraman K, Adhisivam B, Nallasivan S, Krishnan RG, Kamalarathnam C, Bharathi M, et al. Two Randomized Trials of the Effect of the Russian Strain of Bacillus Calmette-Guérin Alone or With Oral Polio Vaccine on Neonatal Mortality in Infants Weighing <2000 g in India. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Feb;38(2):198–202.
269. Curtis N. BCG Vaccination and All-Cause Neonatal Mortality. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2019;38(2):195–7. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/30640189>
270. WHO. WHO Preferred Product Characteristics for New Tuberculosis Vaccines. Geneva World Heal Organ 2018 [Internet]. 2018;Licence: C. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273089/WHO-IVB-18.06-eng.pdf>
271. World Health Organization. The End TB Strategy. *J Chem Inf Model*. 2013;53(9):1689–99.
272. Scriba TJ, Kaufmann SHE, Henri Lambert P, Sanicas M, Martin C, Neyrolles O. Vaccination Against Tuberculosis With Whole-Cell Mycobacterial Vaccines. *J Infect Dis*. 2016 Sep;214(5):659–64.
273. Huang C-Y, Hsieh W-Y. Efficacy of Mycobacterium vaccae immunotherapy for patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Sep;13(9):1960–71.
274. Prabowo SA, Gröschel MI, Schmidt EDL, Skrahina A, Mihaescu T, Hastürk S, et al. Targeting multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) by therapeutic vaccines. *Med Microbiol Immunol*. 2013 Apr;202(2):95–104.
275. Perdomo C, Zedler U, Kühl AA, Lozza L, Saikali P, Sander LE, et al. Mucosal BCG Vaccination Induces Protective Lung-Resident Memory T Cell Populations against Tuberculosis. *MBio*. 2016 Nov;7(6).
276. Aguilo N, Alvarez-Arguedas S, Uranga S, Marinova D, Monzón M, Badiola J, et al. Pulmonary but Not Subcutaneous Delivery of BCG Vaccine Confers Protection to Tuberculosis-Susceptible Mice by an Interleukin 17-Dependent Mechanism. *J Infect Dis*. 2016 Mar;213(5):831–9.
277. Sharpe S, White A, Sarfas C, Sibley L, Gleeson F, McIntyre A, et al. Alternative BCG delivery strategies improve protection against

- Mycobacterium tuberculosis* in non-human primates: Protection associated with mycobacterial antigen-specific CD4 effector memory T-cell populations. *Tuberculosis* (Edinb). 2016 Dec;101:174–90.
278. Martinot AJ, Blass E, Yu J, Aid M, Mahrokhian SH, Cohen SB, et al. Protective efficacy of an attenuated *Mtb* Δ lprG vaccine in mice. *PLoS Pathog* [Internet]. 2020;16(12 December):1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1009096>
279. Tameris MD et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 381(9871):1021–8.
280. Grode L, Ganoza CA, Brohm C, Weiner J 3rd, Eisele B, Kaufmann SHE. Safety and immunogenicity of the recombinant BCG vaccine VPM1002 in a phase 1 open-label randomized clinical trial. *Vaccine*. 2013 Feb;31(9):1340–8.
281. Loxton AG, Knaul JK, Grode L, Gutschmidt A, Meller C, Eisele B, et al. Safety and immunogenicity of the recombinant mycobacterium bovis BCG vaccine VPM1002 in HIV-unexposed newborn infants in South Africa. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24(2):1–16.
282. Tameris M, Mearns H, Penn-Nicholson A, Gregg Y, Bilek N, Mabwe S, et al. Live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine MTBVAC versus BCG in adults and neonates: a randomised controlled, double-blind dose-escalation trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2019;7(9):757–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260019302516>
283. Alvarez-Arguedas S, Uranga S, Martín M, Elizalde J, Gomez AB, Julián E, et al. Therapeutic efficacy of the live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine, MTBVAC, in a preclinical model of bladder cancer. *Transl Res*. 2018 Jul;197:32–42.
284. Clark S, Lanni F, Marinova D, Rayner E, Martin C, Williams A. Revaccination of Guinea Pigs With the Live Attenuated *Mycobacterium tuberculosis* Vaccine MTBVAC Improves BCG's Protection Against Tuberculosis. *J Infect Dis*. 2017 Sep;216(5):525–33.
285. Tait DR, Hatherill M, Van Der Meeren O, Ginsberg AM, Van Brakel E, Salaun B, et al. Final Analysis of a Trial of M72/AS01 E Vaccine to Prevent

- Tuberculosis . *N Engl J Med*. 2019;381(25):2429–39.
286. Fu H, Lewnard JA, Frost I, Laxminarayan R, Arinaminpathy N. Modelling the global burden of drug-resistant tuberculosis avertable by a post-exposure vaccine. *Nat Commun* [Internet]. 2021;12(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-20731-x>
287. Hansen SG, Zak DE, Xu G, Ford JC, Marshall EE, Malouli D, et al. Prevention of tuberculosis in rhesus macaques by a cytomegalovirus-based vaccine. 2019;24(2):130–43.
288. Maurya SK, Aqdas M, Das DK, Singh S, Nadeem S, Kaur G, et al. A multiple T cell epitope comprising DNA vaccine boosts the protective efficacy of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) against Mycobacterium tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–14.
289. López-Lázaro M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. *Mini Rev Med Chem*. 2009 Jan;9(1):31–59.
290. Singh DK, Dwivedi VP, Singh SP, Kumari A, Sharma SK, Ranganathan A, et al. Luteolin-mediated kv1.3 k+ channel inhibition augments bcg vaccine efficacy against tuberculosis by promoting central memory t cell responses in mice. *PLoS Pathog* [Internet]. 2020;16(9):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1008887>
291. Singh DK, Dwivedi VP, Ranganathan A, Bishai WR, Van Kaer L, Das G. Blockade of the Kv1.3 K+ Channel Enhances BCG Vaccine Efficacy by Expanding Central Memory T Lymphocytes. *J Infect Dis*. 2016 Nov;214(9):1456–64.
292. Swanson R V, Adamson J, Moodley C, Ngcobo B, Ammerman NC, Dorasamy A, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clofazimine in a Mouse Model of Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2015 Jun 1;59(6):3042 LP – 3051. Available from: <http://aac.asm.org/content/59/6/3042.abstract>