



Wie behandle ich 2008 eine Tuberkulose?

Otto Brändli

Pneumologie, Universitätsspital Zürich

Quintessenz

- Eine Tuberkulose kann in über 97% der Fälle mit folgender Behandlung geheilt werden: Eine Viererkombination (von Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol) während zwei Monaten und eine Erhaltungstherapie mit einer Zweierkombination (von Isoniazid und Rifampicin) während weiteren vier Monaten unter Verwendung von fixen Kombinationstabletten und kontrollierter, wenn möglich direkt überwachter einmal täglicher Medikamenteneinnahme.
- Sorgfältige Patienteninformation, mit Rücksicht auf Sprache und kulturelle Besonderheiten bei ausländischen Patienten, die Meldepflicht für Arzt und Labors, die Umgebungsuntersuchungen und die konsequente Therapieüberwachung haben die epidemiologische Situation bei uns wieder unter Kontrolle gebracht.
- Auch die vor allem in Osteuropa, Afrika und Asien vermehrt aufgetretene Multiresistente (MDR) – oder sogar extrem resistente (XDR) – Tuberkulose ist mit Einsatz von Reservemedikamenten und sehr viel längerer Behandlungsdauer sowie höheren Kosten bei uns heilbar.
- Therapieprobleme und die individuelle Situation des Patienten sollten mit erfahrenen Pneumologen oder Infektiologen besprochen werden. Zu berücksichtigen sind besonders Nebenwirkungen, die Doppelinfektion mit HIV, bereits früher behandelte Rezidiv-Tuberkulose und Patienten aus Ländern mit hoher Rate von resistenter Tuberkulose.
- Präventive Chemotherapie mit Isoniazid senkt die Erkrankungsrate vor allem bei durch Tuberkulose exponierten Kindern unter fünf Jahren und bei Immunsuppression durch HIV/AIDS oder Behandlung mit TNF-Hemmern. Ob weitere Kreise präventiv behandelt werden sollen, muss von Fall zu Fall entschieden werden.

Summary

Tuberculosis treatment 2008

- *Tuberculosis is curable in more than 97% of cases by the following standard of treatment: a four-drug combination (of isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol) for two months and continuation therapy with a two-drug combination (of isoniazid and rifampicin) for a further four months using fixed combination tablets and controlled, where possible directly observed, once-daily ingestion of medication.*
- *Careful patient education with – in the case of non-nationals – due attention to language and cultural particularities, obligatory notification by physician and laboratory, tracing of contacts and careful monitoring of treatment have brought the epidemiological situation under control again in this country.*
- *The increasingly frequent multidrug-resistant (MDR) – or even extensively drug-resistant (XDR) – tuberculosis forms, particularly in Eastern Europe, Africa and Asia, are curable in this country by the use of 2nd-line drugs, with very much more prolonged treatment and at higher cost.*

Die bisherige Behandlungsstrategie hat sich bewährt!

Dank frühzeitiger Diagnose, raschem Therapiebeginn mit einer Kombination der vier Basismedikamente Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB) sind in der Schweiz die Tuberkulosezahlen seit 1990 wieder rückläufig. Die Viererkombination sollte während zwei Monaten, gefolgt von INH und RMP während vier Monaten und unter Verwendung fixer Kombinationstabletten und direkt überwachter Medikamenteneinnahme (directly observed therapy, DOT genannt) verschrieben werden (Tab. 1 ↩). Wenn die Medikamente konsequent unter ärztlicher Kontrolle während insgesamt sechs Monaten eingenommen werden, ist die Tuberkulose bei uns praktisch immer heilbar, und es werden keine Medikamentenresistenzen «gezüchtet». Todesfälle wegen zu später Entdeckung und weit fortgeschrittener Krankheit kommen allerdings immer noch vor. Die weltweit wichtigste tödliche Infektionskrankheit bleibt auch bei uns meldepflichtig. Sie ist dank der guten Zusammenarbeit der behandelnden Ärzte mit den Kantonsärzten und den Lungenligen in der Schweiz wieder unter Kontrolle. In Tabelle 2 ↩ sind die wichtigsten Punkte zusammengefasst, welche in den ausführlicheren Therapie-Richtlinien behandelt werden [1, 2].

Therapieüberwachung (DOT) auch bei uns?

Ende der 1980er Jahre kam es auch bei uns zu einem Aufflackern der Tuberkulose wie in allen Industrie- und besonders den Entwicklungsländern. Neben der Doppelinfektion mit HIV wurde dafür vor allem der Abbau der organisatorischen Massnahmen gegen die Tuberkulose verantwortlich gemacht. Erst der Wiederaufbau der Behandlungskette, die Durchsetzung des seit über 20 Jahren etablierten Therapieschemas und die DOT haben die Situation wieder unter Kontrolle gebracht. Fixe Kombinationstabletten, die das selektive Einnehmen einzelner Tuberkulose-Medikamente verhindern, wurden bei uns neu einge-

● *Problems with treatment and the patient's individual situation should be discussed with experienced pneumologists or infectiologists. Factors requiring special attention are drug-adverse effects, HIV coinfection, earlier treated recurrences of tuberculosis and patients from countries with a high rate of resistant tuberculosis.*

● *Preventive chemotherapy with isoniazid lowers morbidity in particular in children under five exposed to tuberculosis and in subjects under immunosuppression for HIV/AIDS or treatment with TNF suppressors. Whether further groups require preventive treatment must be decided from case to case.*

führt. Damit und mit der umfassenden Aufklärung der Patienten und ihrer Umgebung durch spezialisierte Tuberkuloseverantwortliche in Kliniken und Lungenligen können die Patienten dazu gebracht werden, die vielen Tabletten über Monate ohne Unterbruch regelmässig einzunehmen, obwohl sie schon nach wenigen Tagen keine Symptome ihrer Krankheit mehr verspüren! Am besten wird die DOT bereits bei Therapiebeginn etabliert, in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt oder einer Apotheke, manchmal auch am Arbeitsplatz oder in der Familie selbst. Unter dem Eindruck des Schweregrads der Erkrankung, des Infektionsrisikos und besonders der notwendigen Isolationsmassnahmen akzeptieren die

Patienten diese Einschränkung leichter. Später kann das Medikamentenabgabintervall verlängert werden oder durch regelmässige Arztkonsultationen zu Medikamentenabgabe und Urinkontrolle auf INH-Metaboliten im Urin ersetzt werden.

«Bad bugs, no drugs»: multiresistente Tuberkulose und keine neuen Medikamente?

Resistenzen entstehen dann, wenn die ubiquitär vorhandenen resistenten Mutanten von *M. tuberculosis* durch unregelmässige oder unterdosierte Medikamenteneinnahme, vor allem in den ersten Wochen und Monaten der Behandlung, «gezüchtet» werden. In einer tuberkulösen Kaverne wachsen über 10^8 Mykobakterien. Auf etwa 10^6 Mykobakterien findet sich bereits eine Spontanmutation mit Resistenz auf INH. Deshalb kann nur durch eine Kombination von Medikamenten mit verschiedenem Angriffspunkt die Vermehrung dieser resistenten Mykobakterien verhindert werden. Das seit Beginn der Tuberkulose-Chemotherapie, seit den ersten Behandlungen mit Streptomycin, bekannte rasche Auftreten von Resistenzen unter Monotherapie ist der Grund für die obligate Mehr-

Tabelle 1. Wichtigste Tuberkulosemedikamente.

Hauptmedikament (Kurzbezeichnung, Einführungsjahr)	Wirkungsweise/Target/Resistenzgene	Dosis mg/kg KG/Tag (intermittierend 3×/Woche)	minimale Hemmkonzentration mcg/ml	Serumspiegel nach 2–6 Stunden mcg/ml	wichtigste Nebenwirkungen	Interaktionen	Kontrolluntersuchung
Isoniazid (INH, 1952)	bakterizid/Zellwand/katG; InhA; ndh	5 p.o. (i.v.) maximal 300 mg (15, max. 900)	0,01–0,2	0,2–5	Hautexanthem (2%), Fieber (1%), Hepatitis (0,3–2,3%), Polyneuropathie (0,2%), Transaminasen-Erhöhung ohne Symptome häufig	Phenytoin, Carbamazepin, Cumarine, Ciclosporin	SGOT (ALAT)
Rifampicin (RMP, 1966)	bakterizid/RNA-Polymerase beta subunit/rpoB	10 p.o. (i.v.) maximal 600 mg (10)	0,05–0,8	2–10	Rotfärbung von Urin, Nausea (1,5%), Hautexanthem (1%), Fieber (0,5%), Hepatitis, Thrombopenie, grippeähnliche Symptome, Transaminasenerhöhung	Protease-, Transkriptase-Inhibitoren, Ketoconazol, Cumarine, orale Kontrazeptiva, Glukokortikoide, Methadon, Ciclosporin	SGOT (ALAT), evtl. Thrombozytenzahl
Pyrazinamid (PZA, 1952)	bakterizid/Membranenergiestoffwechsel/pncA	25 p.o. maximal 2500 (25)	20	20–60	Hepatitis, Hyperurikämie (obligat!), Gelenksbeschwerden	keine	keine
Ethambutol (EMB, 1961)	bakteriostatisch/bakterizid/Zellwand, Arabingalaktan-Synthese/embCAB	15(–20) p.o. (i.v.) (30)	1–5	2–5	Optikusneuritis, dosisabhängig (1% bei 25 mg/kg KG 5%), Polyneuropathie	keine	Visus, Farbsehen monatlich bei Dosis über 20 mg/kg KG oder mehr als 2 Monate Dauer

Tabelle 2. Merkpunkte zur Tuberkulose-Behandlung.**Information von Patient/Angehörigen/Mitarbeitern**

Am besten mündlich und schriftlich und in der Muttersprache des Patienten, bei Fremdsprachigen mit Hilfe eines Übersetzers. Bei der Information der Angehörigen und Mitarbeiter der Angst vor Ansteckung, der Gefahr des Arbeitsplatzverlustes sowie dem Datenschutz Beachtung schenken.

Wahl, Dosis und Verabreichung der Medikamente

Therapie-Richtlinien (Lungenliga Schweiz) und Tuberkulose-Hotline für Ärzte 0800388388 oder der Rat eines Pneumologen oder Infektiologen sind hilfreich. Verwendung von Kombinationspräparaten und einmal tägliche Verabreichung, morgens zum Frühstück, trotz etwas geringerer Resorption nicht zwingend auf nüchternen Magen, oder bei Nausea auch abends vor dem Zubettgehen, erleichtern die Compliance.

Nebenwirkungen

Orientierung über zu erwartende Nebenwirkungen, wie die Rotfärbung des Urins unter RMP, fördert das Vertrauen und erleichtert die Weiterführung der Therapie.

Ansteckung

Durch Isolation unter Therapie während der ersten zwei Wochen, Schutz der Besucher durch Tragen einer P2-Maske und rasche Einleitung der Umgebungsuntersuchung können Ansteckungsfälle vermieden werden. Entscheidend dabei sind die sofort eingeleitete, resistenzgerechte und ununterbrochen weitergeführte Chemotherapie und die präventive Chemotherapie der Kontaktpersonen.

Kontrollierte (DOT) und intermittierende Medikamenteneinnahme

Im Spital ist die DOT die Regel und sollte zu Hause so gut wie möglich weitergeführt werden. Nach zwei Monaten kann die kontrollierte Medikamenteneinnahme auch intermittierend, besser dreimal als zweimal wöchentlich, mit entsprechend höherer Dosierung erfolgen.

Regelmässige Kontrollen

Engmaschige Sputum- und allenfalls auch Röntgenuntersuchungen, Untersuchungen auf Nebenwirkungen und insbesondere Compliance (rote Farbe und Nachweis von INH-Metaboliten im Urin) sind wichtig für den Therapieerfolg.

fachkombination von heute meist vier Medikamenten und die Forderung nach strenger Überwachung der Medikamenteneinnahme sowie, im Zweifelsfall, der erreichten Serumspiegel. Medikamentenwechsel oder ungenügende Dosierungen können sonst zur schrittweisen Resistenzbildung führen: zuerst nur auf INH, dann auch auf RMP («multi drug resistant», MDR genannt) und zuletzt auch auf die Reservemedikamente, insbesondere Fluorochinolone und Aminoglykoside («extensively drug resistant», XDR genannt). Einzelne Fälle von XDR-Tuberkulosen wurden schon früher auch bei uns beobachtet und meist erfolgreich behandelt [3]. Wegen vermehrten Auftretens mit Todesfällen vor allem in Südafrika haben sie jetzt grössere Beachtung gefunden [4, 5]. Südafrika ist nur wenige Flugstunden von uns entfernt. Ohne wirksame Therapie würden auch bei uns wieder bis zu 50% aller Tuberkulosekranken sterben wie in der Vorantibiotika-Ära!

Wegen fehlenden finanziellen Anreizen hat die Pharmaindustrie seit RMP im Jahre 1968 leider kein neues Tuberkulosemedikament mehr auf den Markt gebracht, mit Ausnahme von neuen Rifamycinen, wie Rifabutin und Rifapentin, sowie den heute oft bei Tuberkulose eingesetzten Chinolonen. Insbesondere Moxifloxacin wird heute als Ersatz von INH oder EMB in der Erstbehandlung der Tuberkulose ausprobiert und ist eines der wichtigsten Reservemedikamente geworden. Neben

dem nur intravenös verabreichbaren Amikacin und dem auch intramuskulär verfügbaren Capreomycin wird Oxazolidinon als Reservemedikament verwendet. Neuerdings sind jetzt dank staatlichen Mitteln und Grossspendern wie Bill Gates neue Präparate in der Pipeline, aber noch viele Jahre von der klinischen Anwendung entfernt.

Die Behandlung einer resistenten Tuberkulose, die bei uns dank dem frühen Einsatz von Gensonden zur Bestimmung des Resistenzgens für RMP (rpo-B-Gen) und der routinemässigen Resistenzprüfung rascher entdeckt werden, soll unbedingt mit einem darin erfahrenen Kollegen besprochen werden. Die Beurteilung der Tolerierbarkeit der häufigen Nebenwirkungen und der ausreichenden Therapiedauer ist sehr schwierig. Oft ist zusätzlich eine chirurgische Parenchymresektion nötig, um die Heilung zu beschleunigen oder überhaupt zu ermöglichen.

Was muss kontrolliert werden?

Regelmässige, anfänglich wöchentliche, später monatliche klinische Kontrollen des Krankheitsverlaufs und der Medikamentennebenwirkungen sind entscheidend für den Therapieerfolg.

Sputumkontrollen auf Mykobakterien sollten monatlich bis zum Erhalt von negativen Kulturen durchgeführt werden. Positive Kultursergebnisse nach zwei Monaten sprechen noch nicht für ein Therapieversagen. Die Behandlungsdauer muss aber um mindestens einen Monat verlängert werden. Oft sind vor allem bei kaverner Lungen-tuberkulose Mykobakterien im Sputumdirektpräparat noch lange nachweisbar, während die Kulturen kein Wachstum mehr zeigen. Erst wenn auch die Röntgenkontrolle nach zwei Monaten keine Besserung zeigt oder die Kulturen auch nach fünf Monaten weiter wachsen, handelt es sich um ein Therapieversagen. Neben Medikamentenresistenz könnte mangelnde Compliance oder aber ungenügende Resorption ein Grund sein. Vor allem bei Asiaten und bei AIDS-Kranken können Resorptionsstörungen oder Interaktionen mit antiretroviraler Therapie, insbesondere Proteasehemmern, vorliegen. Hier ist die Blutspiegelbestimmung für INH und RMP indiziert z.B. in den Viollier-Labors [6].

Transaminasen- und Bilirubin-Kontrollen vor, ein bis zwei Wochen nach Therapiebeginn und dann in monatlichen Abständen werden im Alter von über 35 Jahren und bei Verdacht auf Lebererkrankung empfohlen. Bei asymptomatischen Patienten können Transaminasenerhöhungen bis zum Fünffachen der oberen Normgrenze unter Therapie noch toleriert werden. Die zusätzliche Gabe von Vitamin BV6 in niedriger Dosierung von 40 mg täglich wird besonders bei Risikofaktoren wie Alkohol oder vorbestehender Lebererkrankung empfohlen. Bei Verwendung von EMB in höherer Dosierung als 15 mg/kg oder länger als zwei Monate

Tabelle 3. Indikation für präventive Chemotherapie der latenten Tuberkulose mit (von oben nach unten) abnehmendem Erkrankungsrisiko.

1. Personen mit HIV/AIDS (insbesondere bei CD4 <200/μl oder vor Behandlung mit TNF-Hemmern) und mit einem Tuberkulose-Hauttest von über 5 mm und/oder positivem Bluttest.
2. Neugeborene und Kinder unter 5 Jahren mit Tuberkulose-Exposition, nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose. Sofort mit der präventiven Behandlung beginnen, bis nach 6–8 Wochen mittels negativen Hauttests eine Infektion ausgeschlossen werden kann.
3. Kinder zwischen 5 und 12 Jahren mit Tuberkulose-Exposition werden erst nach Nachweis eines positiven Hauttests über 5 mm und/oder positivem Bluttest, über 12-Jährige erst bei über 10 mm behandelt.
4. Personen mit vorbestehenden, bisher nicht behandelten Tuberkuloseherden, nachdem eine aktive Tuberkulose mittels Sputumkultur ausgeschlossen wurde.
5. Personen unter 35 Jahren mit einem Hauttest über 10 mm und/oder positivem Bluttest.
6. Personen über 35 Jahren mit einem Hauttest über 15 mm und/oder positivem Bluttest, nur im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung.

werden Visus- und Farbsehprüfung empfohlen. Nach Abschluss einer erfolgreichen sechsmonatigen Behandlung, bei Meningitis- und Lymphknoten-Tuberkulose während neun Monaten, sind weitere Kontrollen ausser nach längeren Therapieunterbrüchen oder bei unsicherer Medikamenteneinnahme nicht mehr notwendig. Bei der Lymphknoten-Tuberkulose kann anfänglich unter der Therapie eine stärkere Schwellung auftreten. Dies ist ein passageres immunologisches Phänomen und wird oft als Therapieversagen fehlinterpretiert.

Was tun bei Nebenwirkungen?

Patienten klagen sowohl unter der präventiven Monotherapie mit INH und noch mehr unter der Kombinationstherapie oft über uncharakteristische Beschwerden wie Nausea und Müdigkeit. Diese müssen nicht nur wegen der möglichen Nebenwirkungen, sondern auch zum Aufrechterhalten der Einnahmedisziplin ernst genommen werden. Manchmal hilft die Verschiebung der Einnahmezeit auf den Abend vor dem Zubettgehen. Der Patient «verschläft» die Beschwerden, und die Tabletten auf leeren Magen werden erst noch besser resorbiert. Man ist aber davon abgekommen, die Tuberkulosemedikamente deswegen morgens nüchtern einnehmen zu lassen. Die bis zu zehn Tabletten täglich werden besser zusammen mit dem Frühstück oder bei DOT mit einem Snack geschluckt.

Die Patienten müssen über die wichtigsten Nebenwirkungen, besonders Erbrechen, unerklärbare Müdigkeit und Gelbverfärbung von Haut und Skleren gut informiert werden (Tab. 1) [7]. Bei Auftreten von Symptomen müssen bereits bei Transaminasenerhöhungen über das Dreifache der oberen Normgrenze alle Medikamente gestoppt werden. Nach Rückgang der Transaminasen können zuerst RMP zusammen mit EMB und nach weiteren drei bis sieben Tagen auch INH wieder eingesetzt werden. Dank der Enzyminduktion und einer Adaptation des Leberparenchyms wird

dann die Therapie, allerdings ohne PZA, meist wieder toleriert. Wenn die Patienten gut über die möglichen Nebenwirkungen informiert sind, können so auch schwerwiegendere Komplikationen vermieden werden.

HIV/AIDS und Tuberkulose

Wegen Interaktionen vor allem von RMP mit der antiretroviralen Therapie soll, wenn immer möglich, zuerst nur die Tuberkulosetherapie allein begonnen werden. Erst nach mindestens zwei Monaten kann man, allerdings unter Substitution von RMP durch Rifabutin (in der Regel 150 mg), auch die antiretrovirale Therapie starten. Bei neu auftretenden Symptomen unter der Kombinationstherapie ist oft nur schwer zwischen Nebenwirkungen und dem sogenannten Immunrekonstitutionssyndrom zu unterscheiden.

Latente Tuberkulose nur suchen, wenn man sie auch behandeln will!

Die Meldung einer Tuberkuloseerkrankung an den Kantonsarzt innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn und die meist von der Lungenliga durchgeführte Umgebungsuntersuchung haben zum Ziel, mögliche Streuquellen und Ansteckungsfälle zu finden. Eine Ansteckung ist nur wahrscheinlich bei engem Kontakt mit einer an Lungentuberkulose erkrankten Person während mindestens acht bis zwölf Stunden, meist im selben Haushalt oder am Arbeitsplatz. Es sollten aber nur Personen mittels Tuberkulin-Hauttest oder Interferon-gamma-Bluttest auf Infektion mit Tuberkulose (latente Tuberkulose) untersucht werden, bei welchen auch eine präventive Chemotherapie mit INH in Betracht gezogen wird. Dies betrifft vor allem Kinder und Personen mit Immunschwäche durch HIV/AIDS (Tab. 3) [8]. Ob bei HIV/AIDS, vor allem bei erniedrigter CD4-Zahl, die präventive Chemotherapie mit INH, ausschliesslich die antiretrovirale Therapie allein oder die Kombination beider Behandlungsarten die Tuberkuloseerkrankungsrate am effektivsten senken können, müssen noch weitere Studien zeigen [9].

Wegen des mit dem Alter zunehmenden Risikos einer Hepatitis unter präventiver Chemotherapie mit INH ab 35 Jahren sollte die SGOT (ALAT) nicht nur vor, sondern auch regelmässig, zumindest nach 1, 3 und 5 Monaten, unter Therapie bestimmt werden [7]. INH soll höchstens für einen Monat aufs Mal rezeptiert und die Patienten gleichzeitig klinisch kontrolliert werden. Die Dosierung beträgt 5 mg/kg Körpergewicht, maximal 300 mg, täglich. Eine Alternative bei INH-Resistenz wäre vier Monate RMP 10 mg/kg KG täglich. Die Kombination von RMP und PZA musste wegen höherer Hepatitisrate wieder verlassen werden.

Ausser in der Schweiz und den USA wurde bisher auch die präventive INH-Therapie während nur sechs Monaten durchgeführt [10, 11]. Dies aufgrund schlechter Therapietreue (fehlende Krankheitssymptome, Leidensdruck) und in Angleichung zur gleichzeitig erfolgten Chemotherapie einer aktiven Tuberkulose innerhalb der Familie. Im aktuellen Schweizer Tuberkulose-Handbuch (S. 35) wird neu nicht nur bei HIV/AIDS eine 9-Monate-Therapie empfohlen [1]. In der einzi-

gen grossen prospektiven Studie reduziert eine Behandlungsdauer von sechs Monaten das Erkrankungsrisiko um 69%, eine solche von zwölf Monaten allerdings um 93% [12]. Entscheidend für den Therapieerfolg ist die konsequente Motivation durch den Arzt und seine Mitarbeiter für diese lange dauernde Medikamenteneinnahme.

Herzlichen Dank an Dr. Max Kuhn, Chur, für seine Mitarbeit.

Literatur

- 1 Handbuch Tuberkulose. Hrsg. Lungenliga Schweiz und Bundesamt für Gesundheit, 2007; oder http://www.tbinfo.ch/uploads/media/Handbuch_Tuberkulose_d_140507.pdf
- 2 Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International Standards for Tuberculosis Care. *Lancet Infect Dis* 2006;6:710–25.
- 3 Gimmi R, Pfyffer GE, Brändli O. Multiresistente Tuberkulose – in der Schweiz heilbar. *Schweiz Med Forum* 2003;4:80–90.
- 4 Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Govender T, Lalloo U et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575–80.
- 5 US Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55:301–5.
- 6 Tappero JW, Bradford WZ, Agerton TB, Hopewell P, Reinhold AL et al. Serum Concentrations of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in Botswana. *Clin Infect Dis* 2005;41:461–9.
- 7 Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA et al. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. An official ATS Statement. *Amer Rev Respir Crit Care Medicine* 2006; 174:935–52.
- 8 Elzi L, Schlegel M, Weber R et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skintesting, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis* 2007; 44:94–102.
- 9 Golub JE, Saraceni V, Vavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS* 2007;21:1441–8.
- 10 Rieder HL. Preventing latent tuberculosis among HIV-infected patients: efficacious and effective, yet inefficient? *Clin Infect Dis* 2007;44:103–4.
- 11 National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London 2006 www.nice.org.uk/CG033.
- 12 International Union against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis. *Bull WHO* 1982;60:555–64.
- 13 Langenskiöld E, Herrmann FR, Luong BL, Rochat T, Janssens JP. Contact tracing for tuberculosis and treatment for latent infection in a low incidence country. *Swiss Med Wkly.* 2008;138:78–84.

Korrespondenz:
Dr. med. Otto Brändli
Pneumologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
braendli@swisslung.org