

Komplexe Therapie erfordert enge Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Spezialisten

Tuberkulose: Prävention, Latenz und Multiresistenz

Yvonne Schmiedel, Stefan Zimmerli

Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern

Einleitung

Die Tuberkulose (TB) ist weltweit weiterhin eine der häufigsten Infektionskrankheiten und verursacht jährlich mehr als eine Million Todesfälle. In hochentwickelten Ländern wie der Schweiz ist sie mit einer Inzidenz von weniger als 100 Erkrankungsfällen pro Million Einwohner und Jahr selten geworden. Die WHO (World Health Organization) hat das Ziel erklärt, weltweit bis 2035 die Inzidenzrate auf das Niveau der hochentwickelten Länder zu senken. Diese Zielvorgabe scheint ambitioniert angesichts von Ländern mit heute >10 000 Fällen pro Million Einwohner. Weltweit entstehen die meisten TB-Fälle durch die Reaktivierung einer latenten TB. Eine Behandlung der latenten TB kann das Reaktivierungsrisiko vermindern. Allerdings dauert die Therapie vier bis neun Monate und kann Nebenwirkungen haben. Zudem reaktiviert auch ohne präventive Therapie nur eine kleine Minderheit der latenten TB. Deshalb sollten nur Personen mit dem höchsten Reaktivierungsrisiko behandelt werden. Da deren Identifikation schwierig sein kann, soll die Prophylaxe hier diskutiert werden. Die einzige verfügbare Impfung gegen TB mit BCG (Bacille Calmette-Guérin) wird in der Schweiz heute nur noch in Ausnahmefällen angewandt. Kenntnisse über ihre Wirkung können unseren Umgang mit TB beeinflussen.

Global erkrankt jährlich etwa eine halbe Million Menschen an multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB). Auch in der Schweiz treten immer wieder Fälle auf. Eine grosse Herausforderung stellt vor allem die fast zwei Jahre dauernde Therapie mit fünf bis sieben nebenwirkungsreichen Medikamenten dar. Entscheidend für eine gute Patientenführung und die Erhaltung der Compliance ist die enge Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und einem Spezialisten. Anliegen dieses Artikels ist daher, ein grundlegendes Verständnis der Behandlung der MDR-TB zu vermitteln. Die Therapie der auf alle gängigen Medikamente empfindlichen Tuberkulose hat sich in den letzten Jahren nicht verändert. Sie wurde im *Swiss Medical Forum* vor zwei Jahren umfassend dargestellt (Brändli O, Tuberkulose aktuell, Schweiz Med Forum 2013;13(25):493–8).



Pathophysiologie

Unser Verständnis der Pathophysiologie der Tuberkulose ist entscheidend für unseren Umgang mit der Infektion, weist aber grosse Lücken auf. Es stützt sich auf Studien, die oft vor Jahrzehnten publiziert wurden sowie auf Experimente in Tiermodellen, die alle die TB bei Menschen nur unvollständig abbilden. Einleitend sollen einige Aspekte zusammengefasst werden.

Ein einziger eingeatmeter Tröpfchenkern mit weniger als zehn ausgehusteten *Mycobacterium-tuberculosis*-Erregern kann in der Lungenperipherie eine Infektion auslösen. In Alveolarmakrophagen können sich die Bakterien vorerst scheinbar ungehindert vermehren und immer neue chemotaktisch angezogene Makrophagen infizieren. Dieser Prozess, der ein grosses infektiöses Reservoir entstehen lässt, wird durch sekretierte Glykolipide der Mykobakterien aktiv gefördert [1]. Über eine klinisch stumme Bakteriämie disseminieren Mykobakterien in den ganzen Körper, wo weitere



Yvonne Schmiedel

Infektionsherde entstehen. Bakterien scheinen auch in nicht-phagozytische Zellen (Endothelzellen verschiedener Organe, Pneumozyten) zu gelangen, wo sie jahrelang ausserhalb von Granulomen persistieren und allenfalls reaktivieren können [2]. Mykobakterien werden – vermutlich in dendritischen Zellen – auch in regionale Lymphknoten transportiert, wo sie eine T-Zell-gebundene Immunreaktion auslösen, die zur Bildung von Granulomen führt. Durch Interferon-gamma stimuliert, blockieren hier Makrophagen die zuvor ungehemmte bakterielle Vermehrung, töten Mykobakterien ab oder zwingen diese in einen metabolisch reduzierten Zustand.

Die initiale Infektion verläuft meist asymptomatisch [3]. Vermutlich besteht bei vielen Infizierten ein Kontinuum von Granulomen mit toten Mykobakterien, anderen mit metabolisch inaktiven und solchen mit aktiv replizierenden Mykobakterien. Die Beobachtung, dass eine reaktivierte TB, auch bei schwer immunsupprimierten HIV-Infizierten, von einem einzelnen Herd ausgeht (ausser- oder innerhalb eines Granuloms), spricht für eine lokale Balance zwischen immunologischer Kontrolle und bakterieller Replikation. Der Nachweis fibrotischer Läsionen auf früheren Röntgenaufnahmen von 70% aller Patienten mit reaktiver TB deutet auf die Möglichkeit subklinischer Reaktivierungen (bei fehlender Kontaktanamnese oder Hinweisen auf eine frühere aktive TB) [4].

Unser Verständnis der Mechanismen, die die Reaktivierung einer latenten TB auslösen, ist begrenzt. Die zunächst infektionskontrollierende Immunreaktion kann, übersteigert, bei der Reaktivierung zu Immunpathologie, Gewebedestruktion, gelegentlich Kavernenbildung, zum Einbruch in die Atemwege, zu Husten und Produktion eines infektiösen Aerosols führen. Myko-

Ein einziger eingeatmeter Tröpfchenkern mit <10 *M. tuberculosis*-Erregern kann in der Lungenperipherie eine Infektion auslösen

bakterien scheinen diesen für ihre erfolgreiche Übertragung zentralen Prozess aktiv zu steuern. Hinweis darauf ist die ausserordentlich treue Wahrung von im-mundominanten Epitopen, die eine überschüssige Immunreaktion fördern können [5].

Diagnose: latente versus aktive Tuberkulose

Etwa zwei bis drei Monate nach initialer Infektion werden mit der Entstehung von Granulomen der *Mantoux-Test* (Tuberkulin skin test, TST) und der IGRA (Interferon Gamma Release Assays) positiv. Definitionsgemäss ent-

spricht ein positives Ergebnis bei Beschwerdefreiheit einer latenten TB. Allerdings weisen beide Tests lediglich eine immunologische Reaktion auf eine stattgehabte Infektion mit Mykobakterien nach. Sie können also nicht zwischen einer anamnesticen Immunantwort auf eine zurückliegende und überwundene Infektion, einer vorhandenen Infektion (latente TB) oder einer aktiven TB differenzieren [6]. Der Übergang von einer

Der Übergang von einer latenten zur aktiven Tuberkulose ist gekennzeichnet durch einen Infektionsherd mit einer aktivierten Entzündungsantwort und einer mykobakteriellen Vermehrung

latenten zur aktiven TB ist gekennzeichnet durch einen Infektionsherd mit einer aktivierten Entzündungsantwort und mykobakterieller Vermehrung. Während des klinisch stummen Prodromalstadiums einer aktiven TB, das mehrere Wochen dauern kann, sind Mykobakterien zum Teil kulturell in respiratorischen Proben nachweisbar [7]. Der mikrobiologische Nachweis von Mykobakterien – nach wie vor der Goldstandard in der TB-Diagnostik – ist neben passenden klinischen und radiologischen Veränderungen das Hauptunterscheidungskriterium zwischen einer aktiven und einer latenten TB [8–10].

Der 1890 erstmals eingesetzte *Mantoux-Test* weist eine verzögerte zelluläre Immunreaktion auf intradermal injiziertes «purified protein derivative» (PPD) – eine Mischung verschiedenster Antigene von *M. tuberculosis* – nach, die teilweise auch in Umgebungsmykobakterien und im BCG-Impfstamm vorkommen [11]. Dies erklärt die geringe Testspezifität, vor allem in bereits BCG-geimpften Personen oder nach Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien [12]. Trotz dieser geringen Spezifität (29–39%) und des geringen positiven prädiktiven Werts für die spätere Entwicklung einer aktiven TB (2,7–3,1%) wird der TST heute wegen seiner leichten und kostengünstigen Anwendbarkeit ohne Laboreinrichtungen vor allem in Entwicklungsländern eingesetzt [13].

In der Schweiz wird heutzutage bei Erwachsenen und Kindern >5 Jahre primär der IGRA angewendet. Beim IGRA wird das durch T-Lymphozyten sezernierte Interferon-gamma als spezifische Immunantwort auf *M. tuberculosis* quantifiziert [14]. Sein Hauptvorteil gegenüber dem TST ist seine dank ausgewählten Antigenen verbesserte Spezifität von 53–86% [13]. Diese ist unbeeinflusst von einer früheren BCG-Impfung sowie früheren Exposition gegenüber den meisten Umgebungsmykobakterien. Die geschätzte Testsensitivität von 80–90% ist ähnlich wie die des TST [13], während der positive prädiktive Wert des IGRA für eine spätere aktive TB mit 4–8% leicht über dem des TST liegt [15]. Immunschwä-

chen, wie zum Beispiel eine HIV-Infektion oder eine bereits durchgemachte TB [15, 16], sorgen für eine verminderte Sensitivität von IGRA und TST.

Reaktivierungsrisiko und Prophylaxe bei latenter Tuberkulose

Von dem häufig zitierten Drittel der Weltbevölkerung mit latenter TB erkrankt die überwiegende Mehrheit nie an TB. Früheren Schätzungen zufolge tritt eine aktive TB bei etwa 10% der latent Infizierten auf. Das Risiko einer Erkrankung ist dabei in den ersten ein bis zwei Jahren nach Infektion am höchsten und liegt bei etwa 5% [17, 18]. Tritt innert fünf Jahren keine TB auf, beträgt das Risiko noch 2%, nach weiteren fünf Jahren 0,5% [6]. Reaktivierungen mehr als 15 Jahre nach Infektion sind selten [19], können aber auch nach Jahrzehnten noch auftreten [20]. Durch Prophylaxe mit Isoniazid (INH) konnte in früheren Studien eine aktive TB in 55–90% der Fälle verhindert werden [21–26]. Aktuelle Studien berichten niedrigere Progressionsraten von der latenten zur aktiven TB: In einer europäischen Multi-Center-Studie trat ohne Prophylaxe innerhalb von 2,5 Jahren bei 3,2% der Personen mit kürzlichem Risikokontakt und positivem IGRA eine TB auf. Das höchste Erkrankungsrisiko hatten Familienangehörige; diese machten 58% der TB-Neuerkrankungen aus. Mit Prophylaxe trat eine aktive TB nur bei 0,6% auf. Zur Vermeidung einer aktiven TB mussten also 38 Personen während neun Monaten eine prophylaktische Therapie einnehmen [27]. Vergleichbar niedrige Inzidenzraten über fünf Jahre zeigte eine Studie aus Holland. Allerdings war hier die Wirkung der Prophylaxe mit einer Reduktion der Erkrankungsrate von 2,4 auf 1,2% gering [27, 28]. In beiden Studien konnten bei der Umgebungsuntersuchung nach Risikokontakt aktive TB-Fälle identifiziert und adäquat behandelt werden. Klare Empfehlungen für eine Prophylaxe bei nachgewiesener Infektion finden sich in den 2015 aktualisierten, auf die Schweiz anwendbaren Richtlinien der WHO, die mit den Empfehlungen der *Lungenliga* übereinstimmen (Tab. 1) [29].

Immigranten und Gesundheitspersonal wird eine Prophylaxe nur noch bedingt empfohlen, während es für Patienten mit einer Langzeit-Steroidtherapie keine Prophylaxe-Empfehlung mehr gibt [29, 30].

Ein IGRA sollte bei beschwerdefreien Personen nur durchgeführt werden, wenn bei einem positiven Resultat auch eine Prophylaxe erfolgt. Bei manchen Gruppen kann die Indikationsstellung herausfordernd sein. Bei Personen, die in Hochinzidenzländern geboren wurden oder sich dort länger aufgehalten haben, lässt sich der Infektionszeitpunkt oft nicht bestimmen. Liegt er länger als zwei Jahre zurück, ist eine Prophylaxe in der Regel

Tabelle 1: Empfehlungen für eine Prophylaxe bei nachgewiesener Infektion (positiver IGRA oder TST) [29].

Patienten mit HIV
Kinder und Erwachsene mit einem kürzlichen Risikokontakt (<2 Jahren)
Patienten, die eine Therapie mit TNF-(Tumornekrosefaktor)-alpha-Hemmern beginnen
Patienten unter Dialyse
Patienten, die für eine Organ- oder hämatologische Transplantation vorbereitet werden
Patienten mit einer Silikose
Sowohl die Lungenliga als auch die WHO betonen die Dringlichkeit einer Prophylaxe bei den Gruppen mit dem höchsten Reaktivierungsrisiko: HIV-Infizierte und Kinder im Alter >1 Monat bis zu 5 Jahren [30]

nicht indiziert [8, 31, 32]. Wenig sinnvoll ist eine Prophylaxe auch bei Personen mit einem erhöhten Reinfektionsrisiko, zum Beispiel Personen, die regelmässig in Hochinzidenzländer reisen.

Therapie der latenten Tuberkulose: Schweiz

Laut *Lungenliga* ist derzeit eine neunmonatige Prophylaxe mit INH die Therapie der 1. Wahl bei latenter Tuberkulose (Tab. 2). In den neuesten Empfehlungen der WHO von 2015 wird eine sechsmonatige INH-Therapie als gleichwertig angesehen [29]. Alternativ stehen eine drei- bis viermonatige Therapie mit INH und Rifampicin oder eine drei bis vier Monate dauernde Monotherapie mit Rifampicin zur Verfügung [10, 29, 33]. Eine neun Monate dauernde INH-Prophylaxe wurde formal nie untersucht. Die Empfehlung basiert auf einem Kompromiss zwischen der in einer Studie dokumentierten geringeren Schutzwirkung einer sechsmonatigen Therapie und der erhöhten Hepatotoxizität bei zwölf Monaten Therapiedauer [34]. Tatsächlich zeigen Studien, dass die hepatotoxische Wirkung von INH bereits nach den ersten drei Monaten deutlich nachlässt und nach sechs Monaten minimal ist [34, 35]. Für eine hinreichende Wirksamkeit der neunmonatigen INH-Therapie wird eine mindestens 80%ige Therapie-Compliance vorausgesetzt [10], was angesichts der Einnahmedauer bei symptomfreien Infizierten eine Herausforderung darstellt. Vereinzelt berichten Studien über eine bessere Compliance bei kürzerer Therapiedauer, zum Beispiel vier Monate Rifampicin oder drei Monate Rifampicin und INH sowie unter direkt beobachteter Therapiegabe (DOT) [36–38].

Die Hauptnebenwirkungen von INH und Rifampicin sind in Tabelle 2 aufgelistet. Die bei beiden Medikamenten im Vordergrund stehende Hepatotoxizität tritt bei

Tabelle 2: Aktuelle WHO-Empfehlungen (2015) zur Therapie einer latenten Tuberkulose (Auswahl der in der Schweiz zugelassenen Therapieregime). Unterschiedliche prophylaktische Regime/Hauptnebenwirkungen [29].

	1. Wahl	Alternative	Alternative
Medikation	Isoniazid	Rifampicin	Isoniazid und Rifampicin
Dauer	6* oder 9 Monate	3–4 Monate	3–4 Monate
Dosis	1x täglich: Erwachsene: 5 mg/kg, Kinder: 10 mg/kg max. 300 mg/d	1x täglich: Erwachsene und Kinder 10 mg/kg max. 600 mg/d	Gleiche Dosis wie bei Monotherapie
Haupt-Nebenwirkungen	Hepatotoxizität (v.a. in den ersten 3–6 Monaten), periphere Neuropathie	Hepatotoxizität, Hautreaktionen, Verdauungsstörungen, Thrombozytopenie, Purpura, Fieber, grippeartiges Syndrom	Siehe Isoniazid und Rifampicin
Seltene Nebenwirkungen	Anämie, Leukopenie, Krampfanfälle, Lupus-Syndrom	Dyspnoe, Schock, hämolytische Anämie, Niereninsuffizienz	Siehe Isoniazid und Rifampicin
Therapiekontrolle	Klinische Kontrolle 1x/Monat Laborkontrolle nur bei klinischen Auffälligkeiten	Klinische Kontrolle 1x/Monat Laborkontrolle nur bei klinischen Auffälligkeiten	Klinische Kontrolle 1x/Monat Laborkontrolle nur bei klinischen Auffälligkeiten
Anmerkung	Therapie der ersten Wahl auch laut WHO- und CDC-Richtlinien * Nach den neuesten Richtlinien der WHO 2015 wird eine sechsmonatige Therapie als gleichwertig angesehen.	CAVE: Medikamenteninteraktionen, z.B. mit oralen Kontrazeptiva, Methadon, Antikoagulantien	

INH häufiger auf als bei Rifampicin [39, 40]. Die INH-Hepatotoxizität zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit. Sie trat bei >54-Jährigen nahezu dreimal so häufig (7,7/1000) auf wie bei <35-Jährigen (2,8/1000) [41, 42]. Wie von der *Lungenliga* empfohlen, muss vor jedem Beginn einer Prophylaxe eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen werden. Ausser in bestimmten Risikogruppen (z.B. Alter >35 Jahre, Einnahme anderer hepatotoxischer Substanzen) erfolgen, neben der Bestimmung der Leberwerte vor Therapiebeginn, im Verlauf primär klinische Kontrollen.

Impfung mit BCG

Nach erfolgversprechenden Versuchen in den 50er Jahren in England [43] wurden in der Schweiz zwischen 1960 und 1980 gemäss den Empfehlungen der *Lungenliga* alle Säuglinge (<12 Monaten) mit BCG meist kurz nach der Geburt geimpft [44]. In Niedriginzidenzländern wie der Schweiz gelten diese Impfempfehlungen heute nur noch für HIV-negative Säuglinge, deren Eltern innerhalb der vergangenen zwölf Monate aus einem Hochprävalenzgebiet eingereist sind, dorthin zurückkehren oder in ein solches auswandern [30]. Die jeweils national geltenden Impfempfehlungen für BCG können auf der Website www.bcgatlas.org nachgelesen werden. Die häufigste Form der TB bei Kindern und Erwachsenen ist die Lungen-TB [33]. Vor allem Kinder unter zwei Jahren haben nach der Infektion ein hohes Erkrankungsrisiko, das bis zum fünften Lebensjahr rasch absinkt und nach der Pubertät wieder ansteigt [45, 46]. Der Schutz der BCG-Impfung richtet sich v.a. gegen die primär bei Kindern unter zwei Jahren auftretende disseminierte

primäre TB, die oft zu einer TB-Meningitis führt. Vor Einführung der BCG-Impfung oder anti-tuberkulöser Medikamente verliefen diese Formen der TB oft tödlich und stellen auch heute noch eine Lebensbedrohung für nicht geimpfte Kleinkinder dar. Bei Impfung im ersten Lebensjahr wurde für diese Formen von TB ein Impfschutz von 60–90% beschrieben [47, 48]. Hingegen sind Dauer und Umfang der BCG-Schutzwirkung gegen die pulmonale TB umstritten. Mangels qualitativer Langzeitstudien, die über das junge Erwachsenenalter hinausgehen, sind Aussagen der meisten Studien hinsichtlich der Dauer der BCG-Schutzwirkung unzureichend.

Eine kürzlich in Deutschland durchgeführte Studie zeigt, dass BCG-Geimpfte im Vergleich zu Ungeimpften nach Risikoexposition mit offener Lungen-TB weniger häufig einen positiven IGRA haben. Dies deutet auf eine Schutzwirkung auch bei lang zurückliegender Impfung hin [13]. Mehrere bis in die 40er Jahre zurückgehende retrospektive Studien aus den USA, Frankreich und Grossbritannien [49–51] mit einem Beobachtungszeitraum bis zu 40 Jahren weisen einen Langzeitschutz bis zu 52% nach [49]. Eine ähnliche Schutzwirkung beschreiben Studien aus den 30–40er Jahren bei latent Infizierten, die bei Reexposition im Vergleich zu nicht Infizierten ein verringertes Risiko für eine Progression zur aktiven TB aufwiesen. Interessanterweise gibt es auch Daten, wonach Geimpfte im Falle einer Neuerkrankung eine frühere Krankheitseindämmung mit geringerer Bakterienlast und somit abgeschwächter Krankheitsprogression haben können [52]. Eine Impfung nach durchgemachter TB zeigt keine Schutzwirkung mehr [53, 54].

Resistenzen: MDR-TB, XDR-TB

Eine multiresistente TB (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) ist definiert durch das Vorliegen von Resistenzen gegen mindestens Rifampicin und INH, während eine extensiv resistente TB (extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB) zusätzlich Resistenzen gegen wenigstens eines der injizierbaren Medikamente (Gruppe 2) und ein Fluorchinolon (Gruppe 3) aufweist (Tab. 3) [55]. Gemäss Schätzungen der WHO trat 2013 bei etwa 480 000 Personen eine MDR-TB auf [55]. Ungefähr die

Hälfte stammte aus einem der drei «high-burden»-Länder für MDR-TB: Indien, China und Russland. Diese Verteilung trifft auch für die in der Schweiz zwischen 2008 und 2013 diagnostizierten MDR-TB-Fälle zu. Weltweit finden sich unter den MDR-TB-Fällen etwa 9% mit einer XDR-TB [56]. Bei einer Erfolgsrate von 48% sind die Therapieoptionen der MDR/XDR-TB [55] bislang ungenügend [33].

Unterschieden wird zwischen der primären MDR-TB, das heisst einer Infektion mit einem multiresistenten Keim, und einer erworbenen MDR-TB, die sich während

Tabelle 3: WHO-Empfehlungen zur Therapie einer MDR-TB. Medikamentenklassen gegen MDR-TB und XDR-TB [55, 67, 69].

	Medikamente	Kommentare zum Aufbau einer MDR-TB-Therapie	Relevante Nebenwirkungen → Konsequenz
Gruppe 1: Orale «First-line»- Medikamente	Pyrazinamid (Z) Ethambutol (E) Rifabutin (Rfb)	Start mit einem First-line-Therapeutikum, das sehr wahrscheinlich wirksam ist Keine First-line-Medikamente mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Resistenzen	<ul style="list-style-type: none"> Hautausschlag (Z, Rfb), Ikterus, Hepatitis (Z, Rfb), Verwirrung (alle), Sehstörungen (E), Schock Purpura, akutes Nierenversagen (Rfb) → Medikamente absetzen <ul style="list-style-type: none"> Arthralgie (Z) → NSAR, Dosisreduktion oder Medikament absetzen
Gruppe 2: Injizierbare Medikamente	Amikacin (Am) Kanamycin (Km) Capreomycin (Cm)	Hinzufügen eines injizierbaren Medikaments, gestützt auf Resistenztestung und die bisherige Therapiegeschichte	<ul style="list-style-type: none"> Nephrotoxizität → regelmässige Kreatininkontrollen Elektrolytstörung → mindestens monatliche K⁺-Kontrolle, ggf. Medikamente stoppen Vestibuläre Toxizität, Hörverlust (Tinnitus, Schwindel) → Dosisreduktion oder ggf. Medikament absetzen
Gruppe 3: Fluorchinolone	Levofloxacin (Lfx) Moxifloxacin (Mfx) Gatifloxacin (Gtx) Ofloxacin (Ofx)	Hinzufügen eines Fluorchinolons, gestützt auf Resistenztestung und die bisherige Therapiegeschichte Vorzug für Mfx und Gtx besonders bei XDR-TB	<ul style="list-style-type: none"> Tendinitis und Sehnenruptur → mögl. Dosisreduktion, zusätzlicher Einsatz von NSAR, Ruhe, ggf. Medikamente absetzen QT-Verlängerung → s.u.
Gruppe 4: Orale bakteriostatische «Second-line»-Medikamente	Paraaminosalicylsäure (PAS) Cycloserin (Cs) Terizidone (Trd) Ethionamid (Eto) Prothionamid (Pto)	Hinzufügen von Gruppe-4-Medikamenten, bis das Therapieregime aus mindestens vier wirksamen Medikamenten besteht Basis für die Entscheidung sollten das bisherige Nebenwirkungsprofil und die Kosten sein	<ul style="list-style-type: none"> Hypothyreoidismus (PAS, Eto, Pto) → TSH-Kontrolle in Monat 6, 9 Struma (PAS, Eto, Pto) Hepatitis (Eto, Pto) → Kontrolle der Leberenzyme Gastritis (PAS, Eto, Pto) → PPI-Therapie, Medikament absetzen oder Dosisreduktion Periphere Neuropathie (Cs) → s.u. Epilepsie, psychotische Symptome (Cs) → Antikonvulsive/antipsychotische Therapie, Medikament absetzen oder Dosisreduktion
Gruppe 5: Medikamente mit unklarer Rolle in der MDR-TB-Therapie	Clofazimin (Cfz) Linezolid (Lzd) Amoxicillin/Clavulanat (Amx/Clv) Thioacetazone (Thz) Imipenem (Ipm) Hochdosis-Isoniazid Clarithromycin (Clr)	Hinzufügen eines Gruppe-5-Medikaments, gemeinsam mit einem MDR-TB-Experten, falls nicht bereits vier wirksame Medikamente aus Gruppe 1–4 genutzt werden Falls Medikamente aus dieser Gruppe genutzt werden, sollten es mindestens zwei sein	<ul style="list-style-type: none"> Periphere Neuropathie (v.a. Lzd) → Dosisreduktion, ggf. Medikament absetzen Blutbildabnormalitäten (Lzd) → Medikament absetzen bei Myelosuppression, Transfusion
	Bedaquilin Delamanid	Einsatz v.a. bei XDR-TB mit oder anstatt von Gruppe-5-Medikamenten CAVE: keine Kombination wegen potenziell synergistischen Kardiotoxizitätseffekts	<ul style="list-style-type: none"> QT-Verlängerung → falls >500 ms Medikament absetzen, Kontrolle von Kalium, Magnesium
In klinischer Testung: Phase-3-Studie	Pretomanid (PA-824) plus Moxifloxacin und Pyrazinamid	Phase 2b: nach 8 Wochen bessere bakterizide Aktivität bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil wie Placebo	

Die Tabelle hat keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Aufgeführte Nebenwirkungen sind eine Auswahl der häufigsten Nebenwirkungen.

einer unzureichenden Therapie aus einem primär sensiblen Stamm entwickelt [56]. Beide Formen treten lokal sehr unterschiedlich auf. Während in Südafrika bei hoher Prävalenz von TB und MDR-TB meist eine primäre MDR-TB auftritt [57], ist die in der Schweiz beobachtete MDR-TB meist erworben.

Lungenliga und WHO empfehlen bei jeder Form der TB eine molekulare Resistenztestung mit dem GenXpert MTB/RIF® [10, 55]. Dieser mit Sputum durchgeführte «Schnelltest» für die Diagnostik und Rifampicin-Resistenztestung liefert innert weniger Stunden ein Ergebnis. Eine allfällige Rifampicin-Resistenz gilt als Marker für eine mögliche MDR-TB [58, 59]. Neue molekularbiologische Tests können oft innert weniger Tage wertvolle Hinweise auf die zu erwartende Wirksamkeit der Medikamente aus Gruppe 1–3 liefern. Bis zum Erhalt des Resultats der erweiterten phänotypischen Resistenztestung vergehen meist mehr als drei Wochen [55, 60].

Therapie der MDR-TB

Bei Vorliegen einer MDR-TB sollte für die Therapieauswahl und -anpassungen im Verlauf ein erfahrener Spezialist beigezogen werden. Da die Patientenbetreuung in enger Zusammenarbeit mit dem Hausarzt erfolgt, scheinen Grundkenntnisse der Behandlung und der

Für den Aufbau einer MDR-TB-Therapie empfiehlt die WHO eine empirische Kombinations-therapie mit wenigstens fünf Medikamenten zusammenzustellen

angewendeten Medikamente wertvoll. Die aktuellen Therapieempfehlungen basieren auf den Richtlinien der WHO [10, 55, 56].

Im Idealfall erfolgt die Kombinationstherapie einer MDR-TB auf Basis eines aktuellen Antibiogramms, das tatsächlich meist erst nach mehreren Wochen vollständig vorliegt. Ist der Indexfall bekannt, kann dessen Resistenzmuster als Grundlage des Therapieaufbaus dienen. Bei Verdacht auf eine sekundäre MDR-TB, wie zum Beispiel bei Therapieversagen, muss eine neue Resistenztestung erfolgen. Die WHO empfiehlt bei Verdacht auf eine MDR-TB bis zum Erhalt der Resistenztestung eine empirische Therapie [30, 55, 56]. Ein frühzeitiger Therapiebeginn vermindert die Ansteckungsgefahr Dritter, hat jedoch bislang keinen nachweisbaren Effekt auf die Morbidität oder Mortalität der Betroffenen. Um bei Therapieversagen eine weitere Resistenzbildung zu verhindern, sollte in jedem Fall die Zugabe eines einzelnen Medikaments vermieden werden [56, 61, 62].

Für den Aufbau einer MDR-TB-Therapie empfiehlt die WHO eine empirische Kombinationstherapie mit wenigstens fünf Medikamenten zusammenzustellen [55, 56]:

- 1) aus allen noch wirksamen «First-line»-Medikamenten
- 2) einem injizierbaren Medikament
- 3) einem Fluorchinolon
- 4) einem oder mehreren Medikamenten aus der Gruppe 4 und ggf. aus der Gruppe 5 (Tab. 3).

Bis zum Vorliegen der Resistenztestung besteht die Therapie jedoch oft aus sieben, danach meist aus fünf Medikamenten [56]. Die gesamte Behandlungsdauer beträgt derzeit etwa 20 Monate, wobei die intensiverte Therapie einschliesslich des injizierbaren Medikaments in der Regel nach 8 Monaten abgeschlossen ist.

Die Therapie ist sehr belastend, und Therapieanpassungen wegen vielfältiger Nebenwirkungen sind die Regel (Tab. 3) [10, 56]. Ausmass und Häufigkeit der Kontrollen richten sich nach der Verträglichkeit und dem Therapieschema. Vor Therapiebeginn wird ein Grundstatus (Blutchemie, Hämatologie, EKG) erhoben. Bei ausgeprägten Nebenwirkungen erfolgt neben einer Behandlung der akut aufgetretenen Symptome (z.B. NSAR bei Schmerzen) eine Therapieanpassung mit vorübergehendem Aussetzen des am ehesten auslösenden Medikaments, das allenfalls in reduzierter Dosis später wieder verabreicht oder durch ein anderes Medikament ersetzt wird (Tab. 3).

Aufgrund der anfänglich erhöhten Infektiosität sowie zur Überwachung einer möglichen Therapieunverträglichkeit, die oft in den ersten vier bis sieben Tagen auftritt, ist eine initial stationäre Therapie sinnvoll [63]. Allerdings nimmt die Infektiosität auch bei der MDR-TB innert zwei Wochen nach Einleitung einer wirksamen Therapie rasch ab [64]. Eine prolongierte Hospitalisation bis zur Sputum-Negativierung, die mehrere Monate dauern kann, ist daher wohl nur in Einzelfällen indiziert. Gemäss aktuellen WHO-Richtlinien werden in Hochprävalenzgebieten die meisten MDR-TB-Patienten ambulant betreut [56]. Ungeklärt ist bislang der Umgang mit Personen mit einer Risikoexposition gegenüber MDR-TB-Patienten. Aufgrund unzureichender Daten wird keine Prophylaxe, sondern eine regelmässige Verlaufskontrolle während der ersten zwei Jahre empfohlen.

Neue Therapien

Bedaquilin, das erste neue TB-Medikament mit bakterizider Wirkung seit 40 Jahren, wurde mit bemerkenswertem Erfolg für XDR-TB (und MDR-TB) eingesetzt [65, 66]. Es ist ein Diarylchinolon und hemmt die mykobakterielle ATP-Synthase. Im Vergleich zur Standardtherapie wurde unter seinem zusätzlichen Einsatz eine Kul-

Korrespondenz:
PD Dr. med. Stefan Zimmerli
Universitätsklinik für Infektiologie
Inselspital
CH-3010 Bern
stefan.zimmerli[at]insel.ch

turnegativierung in <3 Monaten statt >4 Monaten erreicht. Nach WHO-Definitionen waren nach 120 Wochen von 160 MDR-TB-Patienten 58% unter Bedaquilin im Vergleich zu 32% ohne Bedaquilin geheilt. Eine leicht erhöhte Mortalität in der Bedaquilin-Gruppe konnte nicht auf eine Medikamentenwirkung zurückgeführt

werden [66]. In einer französischen Studie waren bereits nach sechs Monaten 97% aller Patienten unter Bedaquilin Kultur-negativ [65]. Delamanid ist ein weiteres neues Medikament mit einem ähnlichen Wirkmechanismus wie Ethambutol und INH. Im Vergleich zur Standardtherapie wurde unter Zugabe von Delamanid eine Kulturnegativierung nach zwei Monaten um den Faktor 1,5 (30 vs. 45%; $p = 0,008$) verbessert. Im Nebenwirkungsprofil wurde bei beiden Medikamenten vor allem eine QT-Verlängerung vermerkt. Bislang beschränkt sich die Zulassung beider Medikamente auf die Nutzung bei XDR-TB und gegebenenfalls MDR-TB [56, 67, 68]. Weiterhin sind aktuell in Südafrika Phase-3-Studien mit einer Kombinationstherapie aus Pretomanid, einem Nitroimidazolderivat, Moxifloxacin und Pyrazinamid unterwegs. Unter dieser Kombination erreichten nach zwei Monaten 71% der Patienten mit normal empfindlichen Erregern eine Kulturnegativierung; unter Standardtherapie waren es nur 38%. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den wenigen Patienten mit MDR-TB erreicht [69].

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Titelbild

Mycobacterium tuberculosis; © National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Ein Screening auf latente Tuberkulose (TB) sollte nur bei Personen durchgeführt werden, bei denen bei positivem Resultat eine Prophylaxe indiziert ist.
- Eine Indikation für eine Prophylaxe bei nachgewiesener latenter tuberkulöser Infektion besteht bei: Kindern <5 Jahren, Immunsupprimierten (HIV, TNF-alpha-Inhibitoren, Transplantation), Risikosituationen wie Dialyse und Silikose sowie bei Personen mit einem kürzlichen Risikokontakt (<2 Jahren).
- Die bei uns nur noch bei Risikogruppen angewandte BCG-Impfung hat neben einer Schutzwirkung gegen die disseminierte TB im Kleinkindesalter möglicherweise auch nach Jahrzehnten noch eine protektive Wirkung gegen eine TB.
- Trotz ihrer Seltenheit ist die multiresistente Tuberkulose (MDR-TB) besonders bei vorbehandelten Patienten eine wichtige Differenzialdiagnose.
- Eine im GenXpert MTB/RIF[®] nachgewiesene Rifampicinresistenz ist als Hinweis auf eine MDR-TB zu werten.
- Die mindestens 20-monatige Therapie der MDR-TB ist komplex, und Nebenwirkungen sind häufig. Sie sollte in enger Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Spezialisten erfolgen.

Literatur / Références

1. Cambier, C.J., et al., Mycobacteria manipulate macrophage recruitment through coordinated use of membrane lipids. *Nature*, 2014. 505(7482): p. 218-22.
2. Laal, S., How does Mycobacterium tuberculosis establish infection? *J Infect Dis*, 2012. 206(8): p. 1157-9.
3. Wallgren, A., The time-table of tuberculosis. *Tubercle*, 1948. 29(11): p. 245-51.
4. Stead, W.W., Pathogenesis of the sporadic case of tuberculosis. *N Engl J Med*, 1967. 277(19): p. 1008-12.
5. Comas, I., et al., Human T cell epitopes of Mycobacterium tuberculosis are evolutionarily hyperconserved. *Nat Genet*, 2010. 42(6): p. 498-503.
6. Esmail, H., et al., The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014. 369(1645): p. 20130437.
7. Oni, T., et al., High prevalence of subclinical tuberculosis in HIV-1-infected persons without advanced immunodeficiency: implications for TB screening. *Thorax*, 2011. 66(8): p. 669-73.
8. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep*, 2000. 49(RR-6): p. 1-51.
9. Mack, U., et al., LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*, 2009. 33(5): p. 956-73.
10. Schweiz, L., Handbuch Tuberkulose. 2012, Bundesamt für Gesundheit BAG: Bern, Schweiz.
11. Lee, E. and R.S. Holzman, Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(3): p. 365-70.
12. Andersen, P., et al., Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*, 2000. 356(9235): p. 1099-104.
13. Diel, R., et al., Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-gamma release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183(1): p. 88-95.
14. Dheda, K., et al., Interferon gamma assays for tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 2005. 5(6): p. 324-5; author reply 325-7.
15. Horsburgh, C.R., Jr. and E.J. Rubin, Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*, 2011. 364(15): p. 1441-8.
16. Belle, B., et al., Evaluation of a whole-blood interferon-gamma release assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in 2 study populations. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(11): p. 1449-56.
17. Horsburgh, C.R., Jr., Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*, 2004. 350(20): p. 2060-7.
18. Borgdorff, M.W., et al., The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *Int J Epidemiol*, 2011. 40(4): p. 964-70.
19. McCarthy, O.R., Asian immigrant tuberculosis--the effect of visiting Asia. *Br J Dis Chest*, 1984. 78(3): p. 248-53.
20. Lillebaek, T., et al., Stability of DNA patterns and evidence of Mycobacterium tuberculosis reactivation occurring decades after the initial infection. *J Infect Dis*, 2003. 188(7): p. 1032-9.
21. Comstock, G.W., C. Baum, and D.E. Snider, Jr., Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis*, 1979. 119(5): p. 827-30.
22. Comstock, G.W., S.H. Ferebee, and L.M. Hammes, A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis*, 1967. 95(6): p. 935-43.
23. Comstock, G.W., S.F. Woolpert, and C. Baum, Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a progress report. *Am Rev Respir Dis*, 1974. 110(2): p. 195-7.
24. Ferebee, S.H., Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc*, 1970. 26: p. 28-106.
25. Landry, J. and D. Menzies, Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008. 12(12): p. 1352-64.
26. Smieja, M.J., et al., Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD001363.
27. Zellweger, J.P., et al., Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN-gamma Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. 191(10): p. 1176-84.
28. Sliet, R., et al., Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. 190(9): p. 1044-52.
29. WHO, Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015, WHO: Geneva.
30. Lungenliga Schweiz, K.T., Tuberkulose in der Schweiz, Leitfaden für Fachpersonen des Gesundheitswesens, B. Lungenliga Schweiz, Editor. 2014, Bundesamt für Gesundheit BAG: Bern, Switzerland.
31. WHO, TB/HIV: Clinical Manual, in Clinical Manual. 2004, WHO Geneva.
32. Lobue, P. and D. Menzies, Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*, 2010. 15(4): p. 603-22.
33. WHO, Global TB Report, WHO, Editor. 2014, WHO: Geneva.
34. prophylaxis, I.u.a.t.c.o., Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bull World Health Organ*, 1982. 60(4): p. 555-64.
35. Byrd, R.B., et al., Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis. Role of biochemical monitoring in 1,000 patients. *JAMA*, 1979. 241(12): p. 1239-41.
36. Menzies, D., et al., Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008. 149(10): p. 689-97.
37. Fresard, I., et al., Adverse effects and adherence to treatment of rifampicin 4 months vs isoniazid 6 months for latent tuberculosis: a retrospective analysis. *Swiss Med Wkly*, 2011. 141: p. w13240.
38. Sterling, T.R., et al., Three months of rifampin and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*, 2011. 365(23): p. 2155-66.
39. Schärer, L. and J.P. Smith, Serum transaminase elevations and other hepatic abnormalities in patients receiving isoniazid. *Ann Intern Med*, 1969. 71(6): p. 1113-20.
40. Kopanoff, D.E., D.E. Snider, Jr., and G.J. Caras, Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis*, 1978. 117(6): p. 991-1001.
41. Riska, N., Hepatitis cases in isoniazid treated groups and in a control group. *Bull Int Union Tuberc*, 1976. 51(1): p. 203-8.
42. Black, M., Editorial: Isoniazid and the liver. *Am Rev Respir Dis*, 1974. 110(1): p. 1-3.
43. Hart, P.D. and I. Sutherland, BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Br Med J*, 1977. 2(6082): p. 293-5.
44. Alice Zwerling, M.B., Aman Verma, Timothy Brewer, Dick Menzies & Madhukar Pai. THE BCG WORLD ATLAS. 2011 [cited 2015 19.05.2015]; A database of global BCG vaccination policies and practices]. Available from: <http://www.bcgatlas.org/>.
45. Marais, B.J., Donald, P.R., The natural history of tuberculosis infection and disease in children, in Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference. 2009, Elsevier Health Sciences.
46. Bentley, F.J., Grzybowski, S., Benjamin, B., Tuberculosis in Childhood and Adolescence. 1954, National Association for the Prevention of Tuberculosis: London, UK.
47. Colditz, G.A., et al., The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*, 1995. 96(1 Pt 1): p. 29-35.
48. Colditz, G.A., et al., Efficacy of BCG vaccine in the

- prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*, 1994. 271(9): p. 698-702.
49. Aronson, N.E., et al., Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. *JAMA*, 2004. 291(17): p. 2086-91.
 50. Gernez-Rieux, C. and M. Gervois, [Protection conferred by BCG during the twenty years following vaccination]. *Bull World Health Organ*, 1973. 48(2): p. 139-54.
 51. B.C.G. AND vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescents; first (progress) report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. *Br Med J*, 1956. 1(4964): p. 413-27.
 52. Russell, D.G., C.E. Barry, 3rd, and J.L. Flynn, Tuberculosis: what we don't know can, and does, hurt us. *Science*, 2010. 328(5980): p. 852-6.
 53. Brosch, R., et al., Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(13): p. 5596-601.
 54. Mangtani, P., et al., Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*, 2014. 58(4): p. 470-80.
 55. WHO, Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. 2011, WHO: Geneva.
 56. WHO, Companion handbook: to the WHO guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. 2014, WHO: Geneva.
 57. Dheda, K., et al., Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management challenges. *Infect Dis Clin North Am*, 2010. 24(3): p. 705-25.
 58. Hanrahan, C.F., et al., Xpert MTB/RIF as a measure of sputum bacillary burden. Variation by HIV status and immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. 189(11): p. 1426-34.
 59. Helb, D., et al., Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol*, 2010. 48(1): p. 229-37.
 60. Minion, J., et al., Microscopic-observation drug susceptibility and thin layer agar assays for the detection of drug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2010. 10(10): p. 688-98.
 61. Joshi, J.M., Tuberculosis chemotherapy in the 21 century: Back to the basics. *Lung India*, 2011. 28(3): p. 193-200.
 62. Gandhi, N.R., et al., Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet*, 2010. 375(9728): p. 1830-43.
 63. Bharty, S., et al., Initiation of MDR TB treatment: is hospitalization worth? *Indian J Tuberc*, 2014. 61(1): p. 57-64.
 64. Dharmadhikari, A.S., et al., Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014. 18(9): p. 1019-25.
 65. Guglielmetti, L., et al., Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis*, 2015. 60(2): p. 188-94.
 66. Diacon, A.H., et al., Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*, 2014. 371(8): p. 723-32.
 67. WHO, The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis 2013, WHO: Geneva.
 68. WHO, The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. 2014 WHO: Geneva.
 69. Dawson, R., 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 pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 2015. 385(9979): p. 1738-47.