

Vereinfachungen in Diagnostik und Betreuung

Tuberkulose-Update für Allgemeininternisten

Prof. Dr. med. Otto Schoch^{a,b}^a Klinik für Pneumologie und Schlafmedizin, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ^b Kompetenzzentrum Tuberkulose, Lungenliga Schweiz, Bern

135 Jahre nach der Entdeckung des *Mycobacterium tuberculosis* durch Robert Koch ist die Tuberkulose mit geschätzten 1,7 Millionen Todesfällen heute noch immer eine der zehn häufigsten Todesursachen weltweit.

Einleitung

Bisherige Erfolge und neue diagnostische und therapeutische Errungenschaften nähren die Hoffnung auf ein Ende der Tuberkuloseepidemie bis 2035, wenn auch die Verbreitung der multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB), internationale Konflikte, Armut und Migration den Erfolg dieses von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) formulierten Ziels gefährden. Aus klinischer Sicht haben sich dank der nun etablierten Polymerase-Kettenreaktion(PCR)-basierten Diagnostik mit dem Xpert[®] MTB/RIF bedeutende Vereinfachungen in der Diagnostik und der Betreuung von Patienten mit Tuberkuloseverdacht ergeben. Auch bei der Therapie der Tuberkulose und insbesondere der MDR-TB sind zurzeit wichtige neue Entwicklungen im Gang.

Bisherige Erfolge und aktuelle Ziele

Die bis 2015 ausgelegte «Stop TB Strategy» der WHO, unterstützt von der Union gegen Tuberkulose und Lungenkrankheiten und weiteren Organisationen, mit auf Sputum-Mikroskopie basierter Diagnostik bei symptomatischen Patienten, direkt überwachter, standardisierter ambulanter Therapie mit Isoniazid, Rifampizin, Pyrazinamid und Ethambutol für zwei Monate gefolgt von Isoniazid und Rifampizin für vier Monate, begleitet von politischen und organisatorischen Massnahmen, hat eindrucksvolle Erfolge vorzuweisen. Weltweit hat die Mortalitätsrate der Tuberkulose seit 1990 um 43% abgenommen, geschätzte 43 Millionen Todesfälle wurden durch erfolgreiche Therapien verhindert und die Tuberkulose-Inzidenzrate nimmt weltweit um 3% pro Jahr ab. Die WHO schätzt, dass 2016 weltweit 10,4 Millionen Menschen an Tuberkulose erkrankten und 1,7 Millionen daran verstarben.

Mit der neu erarbeiteten, ab 2015 eingeführten «End TB Strategy» hat die WHO nun als neue Zielsetzung eine

weltweite Reduktion der Tuberkulose-Inzidenzraten von heute weltweit 142 (119–166) auf <10 Fälle pro 100 000 Einwohner pro Jahr bis im Jahr 2035 formuliert, ein Ziel, das in der Schweiz zwar vor mehr als 20 Jahren erreicht worden ist, global gesehen aber erst in 30 von insgesamt 221 Ländern, die von der WHO analysiert werden, Realität ist. Das Ziel ist nur dann in Reichweite, wenn in den nächsten Jahren bedeutende diagnostische und therapeutische Innovationen realisiert und umgesetzt werden können [1]. In der Schweiz werden jährlich rund 550 Tuberkulosefälle gemeldet, was einer Inzidenzrate von 6,5 Fällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr entspricht, wobei 75% der Fälle bei im Ausland geborenen, meist jungen Personen auftreten. Asylsuchende und Flüchtlinge sind zunehmend häufig betroffen und machten 2015 rund einen Drittel aller in der Schweiz gemeldeten Tuberkulosefälle aus [1, 5].

Multiresistente Tuberkulose

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass der MDR-TB, die von gegenüber Isoniazid und Rifampizin resistenten Tuberkulosebakterien verursacht wird, eine besondere klinische und epidemiologische Bedeutung zukommt. Gross angelegte weltweite Resistenzprüfungen zeigen, dass die Verbreitung dieser Sonderform des Tuberkuloseerregers in weiten Teilen der Welt, insbesondere in Ländern der früheren Sowjetunion, aber auch in Südafrika und Asien sehr verbreitet ist (Abb. 1). In einzelnen Ländern, beispielsweise in Kirgistan, liegt fast bei jedem vierten nicht vorbehandelten Patienten eine MDR-TB vor, bei vorbehandelten Patienten gar bei mehr als der Hälfte [1]. In der Schweiz ist die MDR-TB mit weniger als zehn Fällen pro Jahr selten, nimmt aber in den letzten Jahren in Abhängigkeit der Zuwanderung tendenziell zu.



Otto Schoch

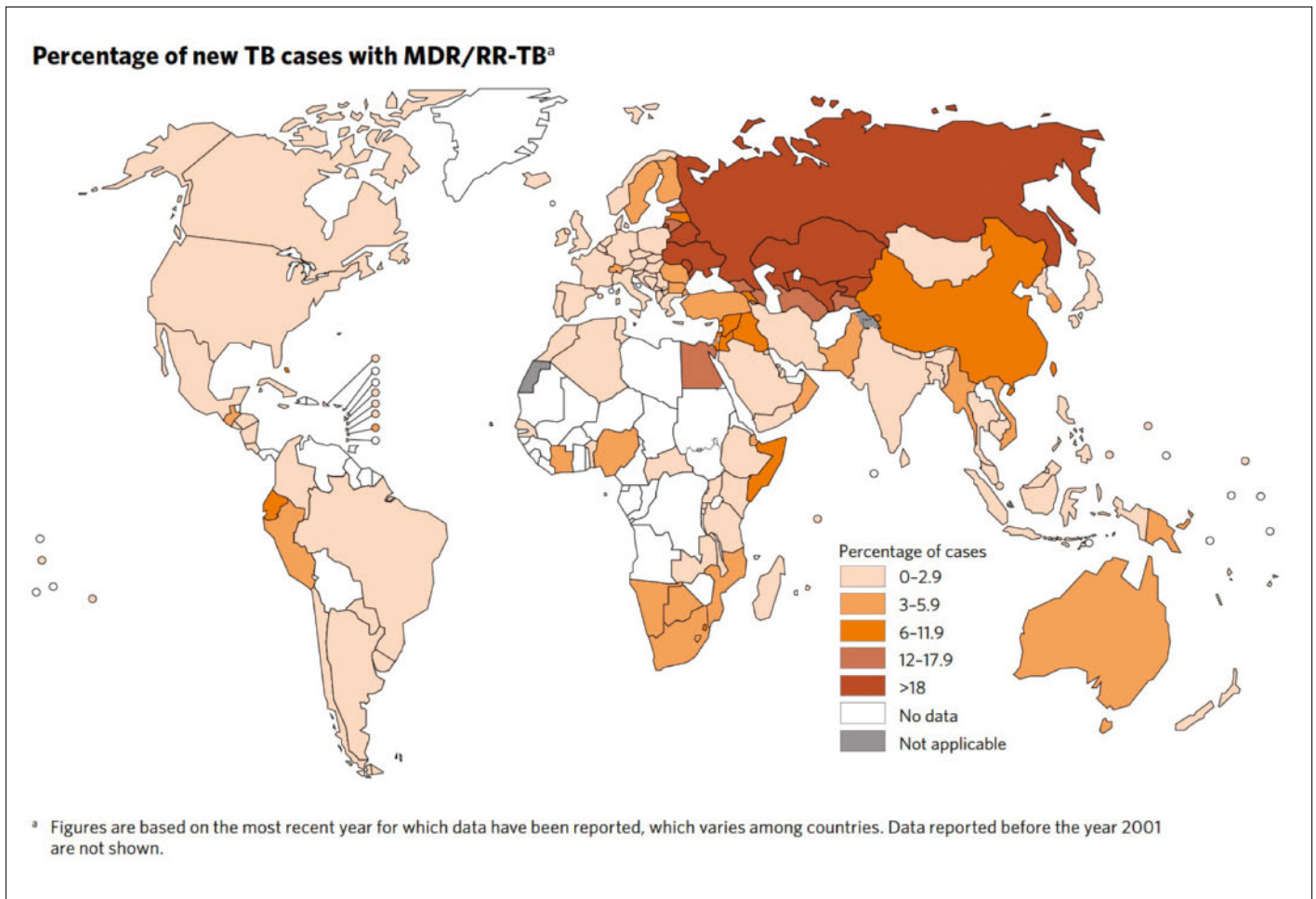


Abbildung 1: Anteil an multiresistenten Tuberkulosen bei allen neu diagnostizierten, nicht vorbehandelten Tuberkulosefällen. (Aus: Global Tuberculosis Report 2016 WHO/HMT/TB/2016.13, fig. 3.18, p. 40; © 2016, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der WHO).

Diagnostik

Die Symptome einer aktiven Tuberkulose sind bekanntermassen sehr unspezifisch, sodass im klinischen Alltag oft an die Möglichkeit einer Tuberkulose gedacht wird. Epidemiologische Hintergrundinformationen zur Herkunft des Patienten, Anamnese und radiologische Thorax-Untersuchungen können den Verdacht auf eine Tuberkulose unterstützen. Bei fremdsprachigen Patienten kann ein Anamnese-Hilfsmittel, das vom Bundesamt für Gesundheit in 32 Sprachen zur Verfügung gestellt wird, eine wertvolle Hilfe zur Festlegung der Vortestwahrscheinlichkeit liefern (www.tb-screen.ch). Je höher der Summenscore ausfällt, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit für eine Tuberkulose, sodass ab 10 Punkten eine sorgfältige klinische Beurteilung und ein Thorax-Röntgenbild dringend empfohlen sind. Die definitive Diagnose einer Tuberkulose basiert auf dem Erregernachweis, wobei heute der molekulare Diagnostik eine entscheidende Rolle zukommt, neben den

traditionellen mikrobiologischen Verfahren mit Mikroskopie und Kultur im flüssigen oder festen Nährmedium. Während frühe PCR-basierte Methoden, die ab den 1990er Jahren verwendet wurden, wahrscheinlich aufgrund der geringeren inkubierten Probenmenge eine relativ tiefe Sensitivität aufwiesen, zeichnet sich das heute gebräuchlichste und von der WHO weltweit propagierte Testsystem, der Xpert® MTB / RIF der Firma Cepheid, durch eine deutlich höhere Sensitivität aus, mit positiven Befunden für das Genom des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes bei rund 85% der schliesslich nach 6–8 Wochen kulturell positiven Sputa. Das vollautomatisierte System verwendet vorfabrizierte Kapseln, die eine grössere Menge Sputum als frühere Systeme zur Analyse aufnehmen. Das Resultat ist bereits knapp zwei Stunden nach Inkubation ablesbar. Als zusätzliche Information wird eine Resistenz gegenüber Rifampizin mittels Mutationsanalyse im *rpoB*-Genabschnitt gesucht, sodass der Kliniker bereits bei Therapiebeginn weiss, ob die Standardtherapie erfolgversprechend eingesetzt

werden kann oder ob aufgrund der Rifampizinresistenz weitere Vorabklärungen respektive alternative Therapieschemata notwendig sein werden. Das System ist primär für Sputum validiert, kann aber auch für Biopsate, zum Beispiel aus Lymphknoten, oder für Stuhlproben eingesetzt werden. Im Pleuraerguss ist die Sensitivität der Methode leider sehr tief, sodass bei Verdacht auf pleurale Tuberkulose weiterhin eine Pleurabiopsie, bevorzugt thorakoskopisch entnommen, durchgeführt werden muss. Die Kosten für den Test sind stark unterschiedlich, in Hochprävalenzländern wird das WHO-gesponserte System im staatlichen Gesundheitssystem für unter 5 CHF angeboten, in der Schweiz liegen die Tarife gemäss der Eidgenössischen Analyseliste für «real-time» PCR zur Zeit bei 180 CHF, was in etwa den Kosten einer Mykobakterienkultur (ohne Speziesdiagnostik, die weitere 180 CHF kostet) entspricht.

In Bezug auf das konkrete Vorgehen bei klinischem Verdacht auf eine Tuberkulose haben sich in den letzten Jahren nun einige konkrete Vereinfachungen ergeben. Das früher übliche tagelange Absondern des Patienten in Einzelzimmerisolation mit Warten auf drei Morgensputa kann heute durch eine direkte, «on-the-spot»-Abnahme von Sputum mit Anforderung eines Xpert® MTB/RIF ersetzt werden. Ein zweites Sputum kann bereits nach einer Stunde wieder gesammelt werden, das ist gegenüber einem Warten auf das nächste Morgensputum mit keiner signifikanten Reduktion der Sensitivität verbunden. Falls kein Sputum abgegeben werden kann, soll je nach Verfügbarkeit eine Sputumprovokation mit Inhalation von hypertensiver Kochsalzlösung (3–5 ml NaCl 3–6% via Ultraschallvernebler) oder eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage, transbronchialer Biopsie (bei Verdacht auf miliäre Tuberkulose oder zur Klärung der Differentialdiagnose bei Malignomverdacht) und Abnahme von Post-Bronchoskopie-Sputum erfolgen [5].

Bei negativem Xpert® MTB/RIF-Resultat ist eine Einzelzimmerisolation nicht notwendig, bei Nachweis von *Mycobacterium-tuberculosis*-Genom (also positivem Xpert® MTB/RIF-Resultat) soll sofort eine Therapie mit Isoniazid, Rifampizin, Pyrazinamid und Ethambutol, bevorzugt mit der Kombinationstablette Rimstar®, eingeleitet werden, sofern keine Mutation im *rpoB*-Genabschnitt vorhanden ist.

Eine Isolation eines neu diagnostizierten Patienten unter Therapie erfolgt in der Schweiz bevorzugt zuhause im gewohnten Umfeld, nur in Ausnahmefällen im Spital [4]. Die Infektionsgefahr nimmt nach Therapieeinleitung sehr rasch ab und damit auch die Wahrscheinlichkeit für nicht bereits früher infizierte Familienmitglieder, sich beim erkrankten Patienten anzustecken. Mit diesem Vorgehen kann der Kreis der exponierten Perso-

nen, die in eine Umgebungsuntersuchung einbezogen werden müssen, so klein wie möglich gehalten werden. Innerhalb einer Woche nach Einleitung einer Tuberkulosebehandlung muss eine Meldung an den Kantonsarzt gemacht werden. Bei Asylsuchenden soll zudem das Staatssekretariat für Migration über den Therapieplan informiert werden, damit die Behandlung in der Schweiz und vor einer allfälligen Rückschaffung abgeschlossen werden kann.

Falls beim Xpert® MTB/RIF-Test eine Mutation im *rpoB*-Genabschnitt als Hinweis auf eine Rifampizinresistenz nachgewiesen wird, sind weitere Abklärungen notwendig. Da bei tiefer Prävalenz der Rifampizinresistenz in der Schweiz falsch positive Befunde relativ häufig sind, ist eine Wiederholung der Untersuchung indiziert, bevor eine MDR-TB-Therapie begonnen wird (siehe weiter unten).

Therapie

In den letzten Jahren konnten erstmals seit Jahrzehnten zwei neue Medikamente zur Behandlung der Tuberkulose bis zur Marktreife entwickelt werden: das Delamanid (Handelsname Deltyba®; Hersteller Otsuka Pharmaceutical) und das Bedaquilin (Handelsname Sirturo®; Hersteller Janssen Pharmaceutica). Für beide Substanzen gilt, dass sie zur Tuberkulosebehandlung nur dann eingesetzt werden dürfen, wenn die übliche Standardbehandlung mit Isoniazid, Rifampizin, Pyrazinamid und Ethambutol während zwei Monaten, gefolgt von Isoniazid und Rifampizin während vier Monaten aufgrund von Resistenzen nicht eingesetzt werden kann. Im Sinne von «orphan drugs» können diese Substanzen für einzelne Patienten in die Schweiz importiert werden, insbesondere dann, wenn bei MDR-TB weitere Resistenzen gegenüber Chinolonen und injizierbaren Zweitlinien-Medikamenten bestehen und damit eine sogenannte XDR-TB vorliegt. Weitere neue Substanzen sind zur Zeit in verschiedenen Stufen der Entwicklung (Abb. 2).

Eine neue Therapiekombination, die gegenüber der etablierten Behandlung mit zwei Monaten Isoniazid, Rifampizin, Pyrazinamid und Ethambutol plus vier Monaten Isoniazid und Rifampizin Vorteile bringen würde, wurde mit den neuen Medikamenten bisher noch nicht gefunden. Neue Therapiekombinationen, die für sensible und für multiresistente Tuberkuloseformen eingesetzt werden könnten, sind zurzeit aber in Evaluation, Resultate sind in den nächsten Jahren zu erwarten [2, 3].

Die Dauer der Tuberkulosebehandlung von mindestens sechs Monaten erschwert die erfolgreiche Umsetzung der Therapie. Patienten sollen deshalb während der

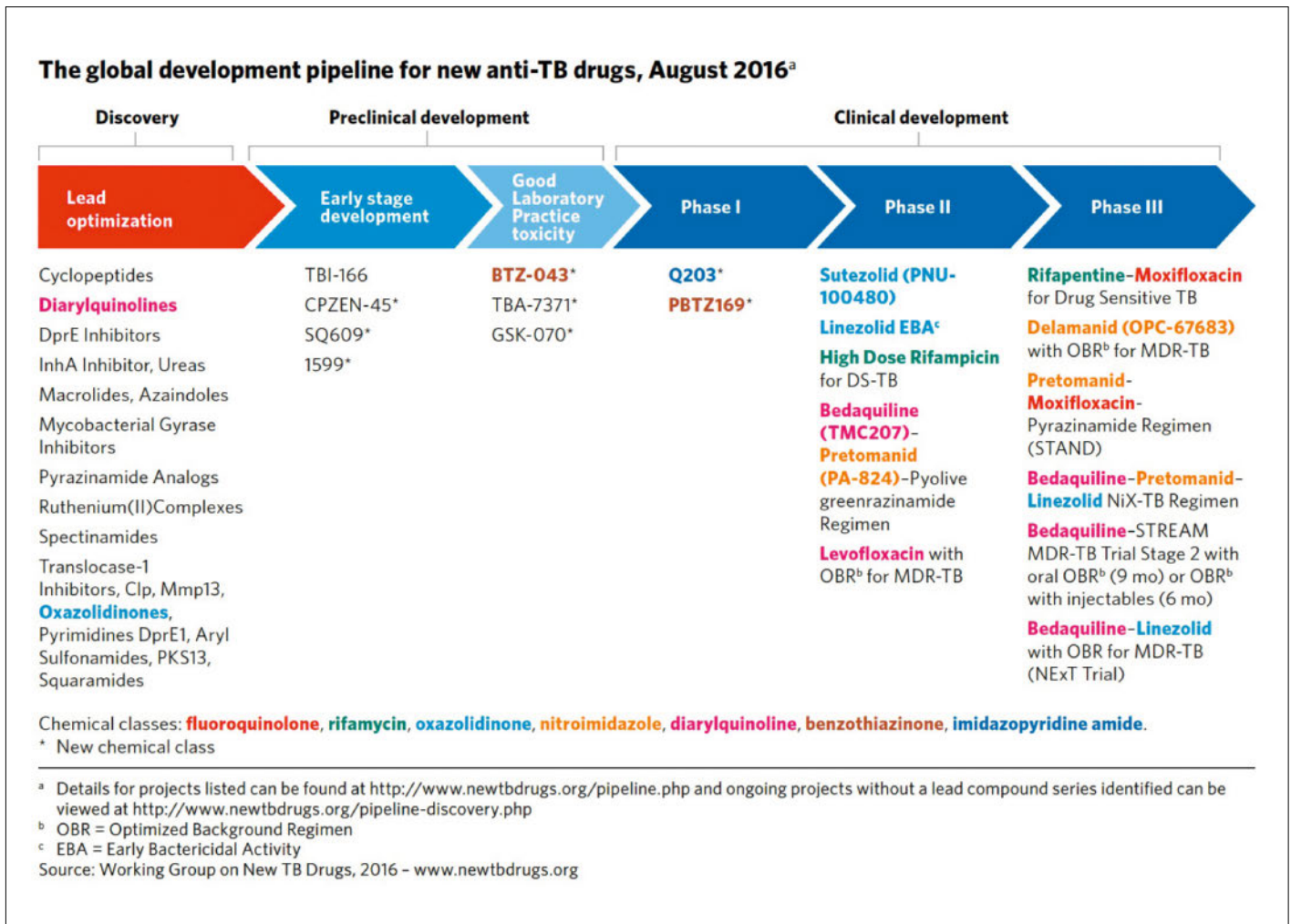


Abbildung 2: Übersicht über die Entwicklungsstufen von neuen Anti-Tuberkulose-Medikamenten.

(Aus: Global Tuberculosis Report 2016 WHO/HMT/TB/2016.13, fig. 8.2, p. 127; © 2016, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der WHO und der Working Group on New TB Drugs).

Therapie regelmässig, mindestens einmal pro Monat gesehen und so gut wie möglich ermutigt und unterstützt werden. Übersetzerdienste oder zumindest übersetzte Texte zur Tuberkulose, zum Beispiel via www.explaintb.org oder www.tbinfo.ch, können sehr hilfreich sein. Parallel zur bestmöglichen individuellen Betreuung wird aber auch nach Therapieschemata gesucht, die innerhalb von kürzerer Zeit eine zuverlässige Heilung der Tuberkulose ohne Rezidivgefahr ermöglichen. Beispielsweise wurde in einer gross angelegten prospektiv randomisierten Multizenterstudie bei 1930 Patienten ein verkürztes viermonatiges Therapieschema unter Einbezug von Moxifloxazin getestet. Gegenüber der sechsmonatigen Standardtherapie ist es mit der um zwei Monate verkürzten Behandlung aber zu vermehrt Rezidiven gekommen. Die Behandlung mit zwei Monaten Isoniazid, Rifampizin, Pyrazinamid und Ethambu-

tol gefolgt von vier Monaten Isoniazid und Rifampizin wird deshalb vorläufig als Standard beibehalten [5]. Die MDR-TB ist eine grosse therapeutische Herausforderung, weil die Therapie deutlich komplexer ist und die Sterblichkeit, insbesondere bei gleichzeitig HIV-infizierten Personen, sehr hoch sein kann. Voraussetzung für eine erfolgversprechende Therapieplanung sind zunächst erweiterte genetische und später auch konventionelle Empfindlichkeitsprüfungen, zumindest gegenüber Chinolonen und injizierbaren Medikamenten, wie sie in der Schweiz am Nationalen Zentrum für Mykobakterien der Universität Zürich durchgeführt werden. Die zurzeit empfohlene Therapiedauer liegt je nach Behandlungsschema bei mindestens neun, oft aber bei 24 oder mehr Monaten. Der Anteil an Patienten, die nicht erfolgreich behandelt werden können, ist deutlich höher als bei der normalen Tuberkulo-

setherapie. Im klinischen Alltag soll deshalb ein Kollege beigezogen werden, der Erfahrung in der Planung einer MDR-TB-Therapie mitbringt, zum Beispiel via «MDR-TB expert group» oder via Tuberkulose-Hotline des Kompetenzzentrums Tuberkulose der Lungenliga Schweiz (www.tbinfo.ch; Gratis-Hotline: 0800 388 388).

Latente tuberkulöse Infektion und präventive Therapie

Die Suche nach einer latenten tuberkulösen Infektion (LTBI) ist dann sinnvoll, wenn bei positivem Befund eine prophylaktische Behandlung durchgeführt wird, um so das Risiko einer Progression in eine Tuberkulose zu minimieren. Zur Diagnostik der LTBI wird statt des früher üblichen Tuberkulin-Hauttests nach Mantoux heute meist ein immunologischer Bluttest eingesetzt, da die BCG-Impfung und Umweltmykobakterien keinen Einfluss auf das Resultat haben, der Test also spezifischer ist. Typische Indikationen für die Suche nach LTBI sind Umgebungsuntersuchungen bei engen Kontakten von Patienten mit Sputum-mikroskopisch positiver Lungentuberkulose. Die Umgebungsuntersuchung wird im Auftrag des Kantonsarztes meist durch speziell ausgebildete Tuberkulosefachpersonen der lokalen Lungenliga durchgeführt [5].

HIV-infizierte Patienten und Patienten vor immunsuppressiver Behandlung (sei es vor einer Organtransplantation oder vor TNF-alpha-Antikörper-Behandlung) sollen ebenfalls auf LTBI untersucht werden. Bei positiven Befunden und falls keine anamnestischen, klinischen oder radiologischen Hinweise auf eine Tuberkulose vorliegen, ist wahlweise eine neunmonatige Behandlung mit Isoniazid, eine viermonatige Behandlung mit Rifampizin oder eine dreimonatige Behandlung mit Isoniazid und Rifampizin zu empfehlen [5].

Ausblick

Die von der WHO visionär formulierten Ziele für 2035 mit 95% Reduktion der weltweiten Tuberkulose-Todesfälle und 90% Reduktion der Inzidenzraten können nur erreicht werden, wenn in den nächsten Jahren aufgrund intensiverer Forschung neue Hilfsmittel zu Diagnostik und Therapie gefunden und rasch implementiert werden können (Abb. 3). Mit der PCR-basierenden Diagnostik mit sofort verfügbaren Informationen zur individuellen Resistenzsituation sind bereits grosse Fortschritte Realität geworden. Nun gilt es, die neuen Methoden dort umzusetzen, wo sie am dringendsten benötigt werden. Neue standardisierte Therapieschemata zur Behandlung der MDR-TB, die für

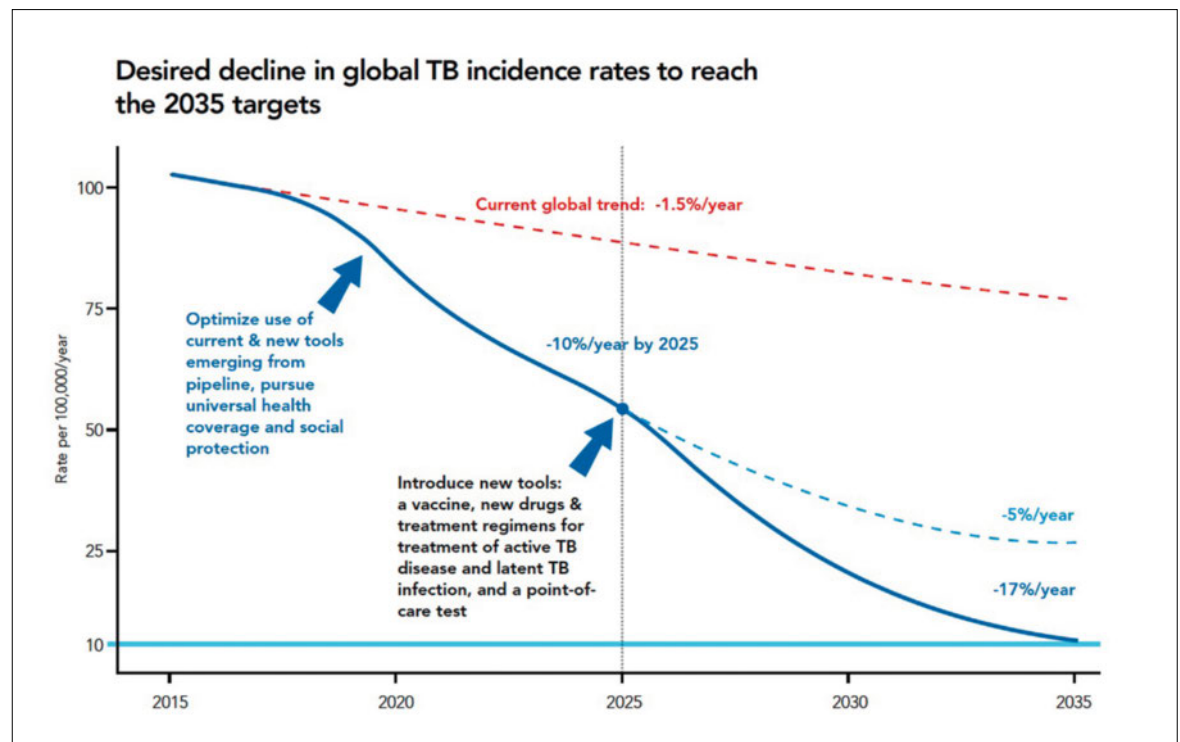


Abbildung 3: Projektierte Entwicklung der weltweiten Tuberkulose-Inzidenzraten, die zur Erreichung der visionären Ziele der «End TB Strategy» bis 2035 nötig sind. (Aus: The End TB Strategy. WHO/HTM/TB/2015.19 , p. 11; © 2015, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der WHO.)

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Otto Schoch
Kompetenzzentrum
Tuberkulose
der Lungenliga Schweiz
Klinik für Pneumologie
und Schlafmedizin
Kantonsspital St.Gallen
CH-9007 St.Gallen
[otto.schoch\[at\]kssg.ch](mailto:otto.schoch[at]kssg.ch)

Das Wichtigste für die Praxis

- Tuberkulose ist weltweit mit jährlich rund 10 Millionen Erkrankungen und 1,7 Millionen Todesfällen eine der zehn häufigsten Todesursachen.
- In der Schweiz ist die Tuberkulose mit 550 bis 600 Fällen pro Jahr eine seltene Krankheit, die zu 75% bei nicht in der Schweiz geborenen Personen diagnostiziert wird.
- Die multiresistente Tuberkulose mit Resistenz gegenüber Rifampizin und Isoniazid ist in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion, dem südlichen Afrika, Indien und Asien verbreitet.
- Bei unspezifischen Symptomen wie Husten, Auswurf, Gewichtsverlust, vor allem bei Personen, die in Ländern mit hoher Tuberkuloseprävalenz gelebt haben, sind eine radiologische Thorax-Untersuchung und eine Erregersuche durchzuführen.
- Der Xpert[®] MTB/RIF-Test mit gleichzeitiger PCR-basierter Suche nach *Mycobacterium tuberculosis* und Rifampizinresistenz ist deutlich sensitiver als die Sputum-Mikroskopie, sodass bei negativem Befund keine Patientenisolation nötig ist.
- In der Schweiz erfolgen die Tuberkuloseabklärung und -therapie bevorzugt ambulant, initial mit Isolation des Patienten im häuslichen Umfeld.
- Die intensive Unterstützung und Betreuung des Patienten während der sechsmonatigen Tuberkulosetherapie ist für den Behandlungserfolg entscheidend.
- Eine latente tuberkulöse Infektion (LTBI) wird im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen und vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie gesucht, um bei positivem Befund und nach Ausschluss einer Tuberkulose eine präventive Therapie durchzuführen.

den betreuenden Arzt und den Patienten wesentliche Vereinfachungen bringen und auch in Hochprävalenzländern mit limitierten Ressourcen eingesetzt werden können, sind zurzeit in Evaluation.

Verdankung

Hans L. Rieder, Tuberculosis Consultant Services, danke ich herzlich für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Global Tuberculosis Report 2016. WHO 2016. Document WHO/HTM/TB/2016.13, accessed 2. March 2017 at http://who.int/tb/publications/global_report/en/.
- 2 Pai M et al. Tuberculosis. *Nature Reviews*. 2016;2:1–23. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
- 3 Horsburgh CR Jr et al. Treatment of Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2015;373:2149–60.
- 4 Nahid P 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*. 2016;63:853–67.
- 5 Tuberkulose in der Schweiz – Leitfaden für Fachpersonen des Gesundheitswesens. Herausgeber: Lungenliga Schweiz und Bundesamt für Gesundheit. Bern 2014. <http://www.tbinfo.ch/de/publikationen/handbuch-tuberkulose.html> (accessed 7.6.2018).