

BRIT HÄCKER, RALF OTTO-KNAPP, TORSTEN BAUER, TOM SCHABERG, BERLIN

Update S2k-Leitlinie Tuberkulose im Erwachsenenalter – Was ist neu, was bleibt?

Seit Mitte 2022 ist die überarbeitete S2k-Leitlinie Tuberkulose im Erwachsenenalter verfügbar. In insgesamt neun Kapiteln und 109 Empfehlungen und Begründungstexten wird detailliert auf die unterschiedlichen Aspekte von Diagnostik, Versorgung, Therapie sowie spezielle Situationen eingegangen.

DIAGNOSTIK

Die **Diagnose der Tuberkulose (TB)** soll durch den mikrobiologischen Nachweis gesichert werden. Dazu eignen sich bei V.a. eine Lungentuberkulose drei hochwertige Sputa. Im Rahmen der Primärdiagnostik soll nun neben dem mikroskopischen und kulturellem Erregernachweis aus mindestens einer Probe auch eine molekularbiologische Untersuchung einschließlich dem Nachweis häufiger Erregermutationen erfolgen. Bei V.a. extrapulmonale Tuberkulose soll immer eine Diagnosesicherung mittels Punktion, CT- oder Sonographie-gestützte Punktion, Endoskopie, chirurgische Biopsie o.ä. angestrebt werden. Vom ersten verfügbaren Bakterienisolat soll eine kulturelle Resistenzbestimmung für die Medikamente der Standardtherapie und zusätzlich sollte eine molekularbiologische Untersuchung auf die mit einer Isoniazid- und Rifampicinresistenz assoziierten Genabschnitte erfolgen.

Empfehlung diagnostische Verfahren zur Empfindlichkeitsprüfung

Bei jeder Patientin und jedem Patienten mit Tuberkulose soll vom ersten verfügbaren Bakterienisolat eine Resistenzprüfung für die Medikamente der Standardtherapie (INH, RMP, EMB, PZA) durchgeführt werden.

Bei Nachweis von Resistenzen muss eine Resistenzprüfung für Medikamente der Nicht-Standardtherapie erfolgen.

Therapieempfehlungen für Erwachsene mit pulmonaler Tuberkulose

| Initialphase (Medikamente) | Dauer (Monate) | Kontinuitätsphase (Medikamente) | Dauer (Monate) | Gesamtdauer (Monate) |
|----------------------------|----------------|---------------------------------|----------------|----------------------|
| INH, RMP, PZA, EMB | 2 | INH, RMP | 4 | 6 |

Dosierung der Standardtherapie für Erwachsene mit pulmonaler Tuberkulose

| Substanz | Dosis ¹ (mg/kg KG) | Dosisbereich (mg/kg KG) | Minimal- und Maximaldosis (mg) | Dosis bei 70 kg Körpergewicht (mg) ⁵ |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------------------|---|
| Isoniazid (INH) ² | 5 | 4-6 | 200 / 300 | 300 |
| Rifampicin (RMP) ³ | 10 | 8-12 | 450 / 600 | 600 |
| Pyrazinamid (PZA) | 25 | 20-30 | 1.500 / 2.500 | 1.750 |
| Ethambutol (EMB) ⁴ | 15 | 15-20 | 800 / 1.600 | 1.200 |

¹ Dosisanpassung bei steigendem Körpergewicht im Heilungsverlauf beachten!

² Zur Vermeidung der Neurotoxizität bei Schwangerschaft und Vorerkrankungen in Kombination mit Vit. B6/Pyridoxin.

³ Höhere Dosen werden geprüft.

⁴ Die optimale Dosis ist nicht bekannt, jedoch sind unerwünschte okuläre Arzneimittelwirkungen in dieser Dosierung deutlich seltener als bei höherer Dosis.

⁵ Zur Berechnung der gewichtsadaptierten Dosis siehe auch Dosierungsrechner des DZK.

Dosierungen der Medikamente der Standardtherapie bei Niereninsuffizienz

| Substanz | Dosis ¹ (mg/kg KG) | GFR 80-30 (ml/min/KOF) | GFR <30 (ml/min/KOF) |
|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Isoniazid | 5 | täglich | täglich |
| Rifampicin | 10 | täglich | täglich |
| Pyrazinamid (PZA) | 25 ¹ | täglich | 3x / Woche |
| Ethambutol (EMB) ⁴ | 15 | täglich | 3x / Woche ² |

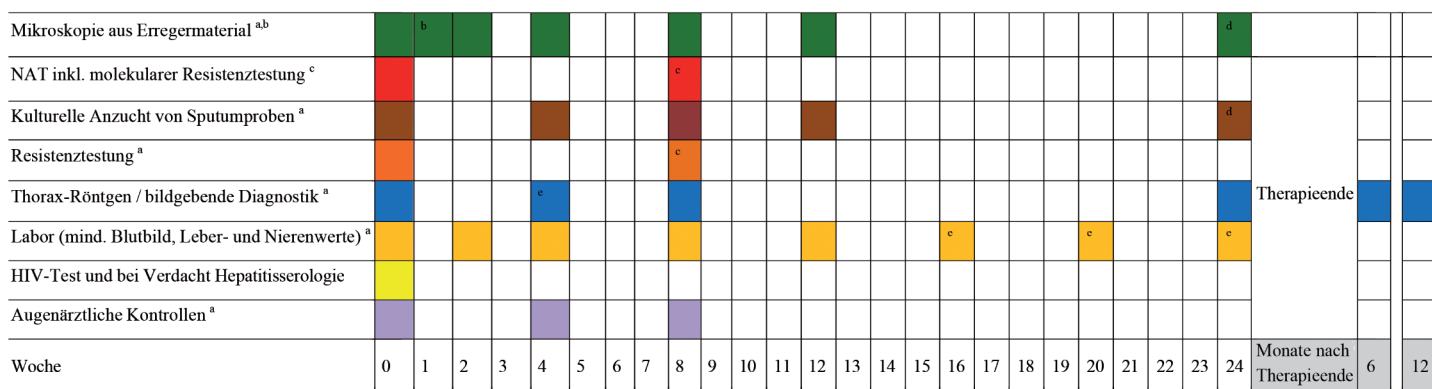
¹ Bei Menschen in höherem Lebensalter (≥ 65 Jahre) Pyrazinamid-Dosis innerhalb von zwei Wochen von 15 auf 25 mg/kg KG steigern.

² Serum-Spiegelbestimmungen durchführen, siehe Kapitel *Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)*.

STANDARDTHERAPIE

Die **Standardtherapie** der sensiblen Lungentuberkulose hat sich aktuell nicht geändert. Die sechsmonatige Therapie soll für acht Wochen mit den Medikamenten Rifampicin (RMP), Isoniazid (INH), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB) und anschließend für vier Monate mit RMP und INH

durchgeführt werden. Die international mögliche Therapieverkürzung auf vier Monate mit Rifapentin, Moxifloxacin, Isoniazid und Pyrazinamid wurde aufgrund fehlender Verfügbarkeit von Rifapentin in der EU noch nicht übernommen. Alle Medikamente der Standardtherapie sollten von Beginn an gleichzeitig nüchtern und möglichst



NAT Nukleinsäureamplifikationstest (NAT) (z.B. PCR)

^a zusätzliche Untersuchungen abhängig vom Verlauf

^b zusätzliche Sputumuntersuchungen vor Entisolierung (3 negative mikroskopische Sputumproben gefordert)

^c zusätzliche Resistenztestung nach 2 -3 Monaten Therapie bei zu diesem Zeitpunkt noch positiver Sputumkultur

^d beim überwiegenden Anteil der Patienten aufgrund fehlender Sputumproduktion nicht möglich

^e bei unkompliziertem Verlauf kann auf diese Diagnostik verzichtet werden

Abb. 1 **Vorschlag für den zeitlichen Ablauf von Verlaufskontrollen unter Standardtherapie der medikamentensensiblen Lungentuberkulose ohne Komplikationen für Erwachsene**

30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden. Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung muss die Dosis angepasst, bei Leberinsuffizienz sollen engmaschige Kontrollen erfolgen. Bei schlechter Verträglichkeit kann die Einnahme nach einem leichten, fettarmen Frühstück erfolgen. Nach einer Therapieunterbrechung, die länger als 2 Monate gedauert hat, soll die Standardtherapie neu begonnen werden. Wenn Therapieunterbrechungen durch die Patientin oder den Patienten wegen mangelnder Adhärenz verursacht sind, soll eine direkt überwachte Therapie durchgeführt werden.

KONTROLLEN

In regelmäßigen Abständen sind als Kontrolluntersuchungen ein Routinelabor, Sputummikroskopie und -kultur, augenärztliche Untersuchungen und radiologische Kontrollen empfohlen. Zu Beginn ist zusätzlich ein HIV-Test und ggf. eine Hepatitisserologie zu veranlassen. Die klinischen und radiologischen Verlaufskontrollen sollen nach einem, zwei und sechs Monaten erfolgen. Weitere Kontrollen sind 6 und

12 Monate nach Therapieende empfohlen. Bei ausgedehnten Befunden, einigen Formen der extrathorakalen Tuberkulosen, Nebenwirkungen oder bei Begleiterkrankungen können sich die Dauer und Zusammensetzung der Therapie ändern.

MONORESISTENZ

Bei einer **INH-Monoresistenz** soll die Therapie über 6 Monate mit Rifampicin, Levofloxacin, Pyrazinamid und Ethambutol erfolgen, wobei eine verkürzte Gabe von PZA und/oder EMB prinzipiell möglich ist. Im Fall einer Rifampicin-Resistenz, bei der keine Informationen über weitere Medikamentenresistenzen zu erhalten sind, empfiehlt die WHO eine MDR-TB-Therapie. Eine Pyrazinamid- oder Ethambutol-Monoresistenz ist in Deutschland sehr selten

und sollte individuell nach Rücksprache mit einem spezialisierten TB-Behandlungszentrum therapiert werden.

MDR-TB

Die **multiresistente (MDR-) TB** erfordert eine komplexe und langwierige Behandlung, daher soll die Therapie in oder in Kooperation mit einem erfahrenen TB-Behandlungszentrum erfolgen. Da die internationalen Studien und Therapieempfehlungen bei MDR-TB in raschem Wandel sind, kann es bereits zeitnah zu Änderungen der Empfehlung kommen.

Bei einer MDR-TB, also bei Vorliegen von Resistenzen gegen Rifampicin und Isoniazid soll die Therapie individualisiert zusammengestellt und über 18 Monate durchgeführt werden. Bei nachgewiesener Empfindlichkeit wer-

Therapieempfehlungen bei Monoresistenzen oder Unverträglichkeiten gegenüber Rifampicin oder Isoniazid

| Monoresistenz oder Unverträglichkeit | Therapieempfehlung | Gesamtherapiedauer |
|--------------------------------------|---------------------------|--------------------|
| Rifampicin | Bdq, Lfx oder Mfx, Lzd, H | 18* Monate |
| Isoniazid | R, Lfx, Z, E | 6* Monate |

*Orientiert an Therapieverlauf, Schwere und Ausdehnung der Erkrankung kann es notwendig sein, die Therapiedauer zu verlängern. Auch eine Therapieverkürzung kann bei Rifampicin-Monoresistenz nach Rücksprache mit einem spezialisierten TB-Behandlungszentrum möglich sein

den die drei Medikamente der WHO-Gruppe A (Bedaquilin, Moxifloxacin oder Levofloxacin, Linezolid) und mindestens ein Medikament der WHO-Gruppe B (Terizidon oder Clofazimin) verwendet. Kann aufgrund von weiteren Resistenzen, Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen damit keine Therapie aus mindestens vier Medikamenten zusammengestellt werden, wird durch Medikamente der Gruppe C ergänzt. Verkürzte Therapieregime sollten aktuell nur in Ausnahmefällen und in Absprache mit einem spezialisierten Zentrum angewendet werden. Durch die WHO ist eine Anpassung der Therapieempfehlung angekündigt. Eine Therapieverkürzung auf 6-9 Monate mit BPaL(M) (Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid) (Moxifloxacin) soll als Alternative empfohlen werden. Eine vorzeitige Aktualisierung der deutschen Empfehlungen zur MDR-TB-Therapie ist nach Sichtung der teilweise noch unveröffentlichten Studiendaten geplant.

Bei Verdacht auf Therapieversagen ohne Nachweis zusätzlicher Medikamentenresistenzen, bei potentiellen Resorption- oder Eliminationsstörungen, bei Risiken für Toxizität oder Interaktionen (z.B. bei HIV-Koinfektionen) oder bei fraglicher Adhärenz sollte eine **Messung der Medikamentenspiegel** im Blut erfolgen und die Dosierung der Medikamente daran angepasst werden.

SOZIALER KONTEXT

Die Tuberkulose ist eine meldepflichtige Infektionskrankheit, aber auch die Behandlungsführung und die Isolierung muss in Rücksprache mit dem zuständigen Gesundheitsamt erfolgen. Dies betrifft auch Kostenfragen bei Isolierungsmaßnahmen aus Infektionsschutzgründen und die Behandlung bei Unversicherten. Die Betreuung von



Abb. 2 **Unterschiedliche Ausprägung der pulmonalen TB**

Aktuelle WHO-Einteilung der Tuberkulosemedikamente zur Behandlung der resistenten Tuberkulose angepasst an die Verfügbarkeit der Medikamente im deutschsprachigen Raum

| WHO-Gruppen (und Empfehlung) | Medikamente (WHO-Abkürzung), in alphabetischer Reihenfolge |
|--|--|
| Gruppe A (alle 3 Medikamente verwenden) | Bedaquilin (Bdq) Levofloxacin (Lfx) oder Moxifloxacin (Mfx) Linezolid (Lzd) |
| Gruppe B (eines oder beide Medikamente hinzufügen) | Clofazimin (Cfz) Terizidon (Trd) ¹ |
| Gruppe C (Medikamente hinzufügen, wenn es nicht möglich ist, die Therapie mit Medikamenten der Gruppe A und B zu vervollständigen) | Amikacin ^{2,3} (Am) Delamanid (Dlm) Ethambutol (E) Imipenem – Cilastin (Ipm-Cln) oder Meropenem (Mpm) beide in Kombination mit Amoxicillin/Clavulansäure ⁴ Para-Aminosalicylsäure (PAS) Protionamid (Pto) ⁵ Pyrazinamid (Z) |

¹ Terizidon wird im deutschsprachigen Raum anstelle von Cycloserin verwendet.

² Amikacin (idealerweise über einen Port als einmal tägliche Applikation) sollte nur dann Teil der Kombinationsbehandlung sein, wenn das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen engmaschig überwacht werden kann.

³ Streptomycin wird von der WHO als Alternative genannt, ist aber im deutschsprachigen Raum zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie nicht erhältlich.

⁴ Meropenem sollte 2-3-mal täglich zeitgleich mit Clavulansäure (nur als Amoxicillin-Clavulansäure im Handel) intravenös, idealerweise über einen Port, appliziert werden.

⁵ Protionamid wird im deutschsprachigen Raum anstelle von Ethionamid verwendet.

Patientinnen und Patienten mit Tuberkulose ist häufig mit komplexen **sozialmedizinischen Herausforderungen** verbunden, die den Behandlungserfolg gefährden können und daher frühzeitig adressiert werden sollten. Hilfreich ist hierbei eine muttersprachliche Aufklärung und Kommunikation, eine wohnortnahe und wenn möglich ambulante Behandlung, Einbindung digitaler Unterstützungsangebote, die vorausschauende Evaluation und Klärung von Begleiterkrankungen, sozialen Risikofaktoren, finanziellen Fragen und aufenthaltsrechtlicher Probleme sowie Unterstützung bei dringlichen

organisatorischen Herausforderungen (z.B. Kinderbetreuung während Isolationsmaßnahmen).

POST-TB LUNG DISEASE

Auch nach erfolgreicher Beendigung der TB-Therapie, insbesondere nach MDR-TB, können Beschwerden persistieren, die eine Abklärung von Folgeerkrankungen erfordern. Diese werden als Post-TB lung disease (PTLD) zusammengefasst. Zur Diagnostik können radiologische und lungenfunktionelle Untersuchungen sowie Fragebögen herangezogen werden. Eine mögliche Therapie, Rehabilitations-

bedarf oder Symptomlinderung richtet sich nach dem vorliegenden Krankheitsbild.

LATENTE TUBERKULOSE

Per Definition ist eine **latente tuberkulöse Infektion (LTBI)** ein positiver immunologischer Test (Tuberkulin-Hauttest/THT oder Interferon-gamma release assay/IGRA) bei gleichzeitigem Ausschluss einer Erkrankung an Tuberkulose. Die verfügbaren Tests weisen nur eine Immunantwort nach, können aber nicht zwischen einer Erkrankung und einer Infektion unterscheiden und auch das Risiko einer Progression von der Infektion zur Erkrankung nicht vorhersagen. Daher soll die Indikation für einen Test gezielt nur bei Risikogruppen gestellt und über eine präventive Therapie bei Nachweis einer Infektion soll gemeinsam mit der betroffenen Person auf Grundlage einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung und der vorhandenen Rahmenbedingungen entschieden werden.

Kontaktpersonen, Menschen, die mit HIV leben (PLWH) mit zusätzlichen Risikofaktoren und Patientinnen und Patienten vor Therapie mit TNF-Inhibitoren (TNFi) und ggf. anderen Biologika und JAK-Inhibitoren sollen auf eine LTBI untersucht und präventiv behandelt werden. Bei Personen mit schwerwiegenden Grunderkrankungen mit Immunsuppression, Personen vor Transplantationen oder Menschen aus Hochprävalenzländern sollte im Falle einer LTBI eine präventive Therapie angeboten werden. Dazu stehen verschiedene präventive Therapieregime zur Verfügung, wobei die kürzeren Rifamycin-basierten Schemata (vier Monate RMP oder drei Monate RMP und INH) zu bevorzugen sind. Auch Rifapentin-basierte Schemata sind theoretisch möglich, stellen allerdings aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit in Europa aktuell keine praktische Alternative dar. Auch bei Kontakt zu Erkrankten mit einer ansteckenden MDR-TB und nachfolgender Infektion sollte nach individueller

Risiko-Nutzen-Abwägung eine präventive Therapie (nach Resistogramm der Indexperson) angeboten werden.

BERATUNG JEDERZEIT

In diesem Beitrag konnten wir nicht auf alle Details und Sonderfälle dieser in Deutschland seltenen Erkrankung eingehen. Bei Fragen lohnt es sich, einen ausführlicheren Blick in die Leitlinie zu werfen und/oder sich mit in der Tuberkulosetherapie erfahrenen Kolleginnen und Kollegen auszutauschen. Bei Unklarheiten oder komplexen Fragen steht auch das DZK und das NRZ/FZB zur Verfügung. Direkte Rückmeldungen zur Leitlinie können an das DZK gerichtet werden.

Für die Autoren:

Brit Häcker¹, Ralf Otto-Knapp¹,
Torsten Bauer^{1,2}, Tom Schaberg¹

¹ Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK), Berlin

² Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin

Walterhöferstraße 11, Haus Q, 14165 Berlin

E-Mail: info@dzk-tuberkulose.de

Das DZK – Aufgaben, Ziele, Ansprechpartner

Das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) ist seit über 125 Jahren an der Tuberkulosekontrolle in Deutschland beteiligt. Dabei fungiert das DZK als Bindeglied zwischen Patientinnen und Patienten, dem öffentlichen Gesundheitsdienst, der klinischen und ambulanten Versorgung und verschiedenen nationalen Tuberkuloseorganisationen. Zu den langjährigen Aufgaben zählt die Koordination und Erstellung von Leitlinien und Empfehlungen für verschiedene Aspekte in der Prävention, Diagnostik und Therapie der Tuberkulose. Zusätzlich beteiligt sich das DZK an der Versorgungsforschung in Zusammenar-

beit mit verschiedenen Partnern, auch internationale Kooperationen werden zunehmend gestärkt.

Ein weiteres Aufgabenfeld ist die Informationserstellung für Ärztinnen, Ärzte, Gesundheitsämter, Patientinnen und Patienten. Über ein breites mediales Angebot wird das Wissen über Tuberkulose für verschiedene Zielgruppen aufbereitet. Hierzu gehören auch digitale Tools wie die Apps ExplainTB und TBCompanion. Über verschiedene Fortbildungsangebote und Öffentlichkeitsarbeit vermittelt das DZK aktuelles Wissen um die Tuberkulose und nimmt an gesundheitspolitischen Prozessen teil.

Ein vielfältiges Informationsangebot finden Sie auf unserer Webseite:

www.dzk-tuberkulose.de

Ein individuelles Beratungsangebot können Sie wahrnehmen unter

info@dzk-tuberkulose.de sowie telefonisch unter **0 30 / 814 909 22**

The screenshot shows the DZK website interface. At the top, there are navigation tabs for 'Aktuelles', 'Tuberkulose', 'Ärzte', 'Das DZK', and 'Infomaterial'. Below this, there are several news articles with dates and titles. The first article is dated 30.09.2022 and titled 'LEITLINIEN-UPDATE TUBERKULOSE – FRISCHER WIND ODER EIN ALTER HUT'. The second article is dated 14.09.2022 and titled 'PNEUMO ACOFFEEZGO – NEUE LEITLINIE: THERAPIE DER TUBERKULOSE'. To the right of the articles is a 'KONTAKT' section with contact details: Tel.: +49 (0)30 81 49 09 22, Fax: +49 (0)30 80 49 44 09, and E-Mail: info@dzk-tuberkulose.de. The address is also listed: Walterhöferstr. 11, Haus Q, 14165 Berlin. At the bottom right, there is a logo for 'Gefördert durch: Bundesministerium für Gesundheit'.