

ULRICH SEYBOLD, MÜNCHEN

Latente Tuberkulose-Infektion und Immunschwäche

Die Tuberkulose ist häufiger geworden und damit auch die latente Tuberkulose. Indikation zur Testung ist das erhöhte Risiko einer Reaktivierung, ein positiver Test ist dann auch eine Indikation zur Chemoprävention.

STEIGENDE MELDEZAHLEN

Auch wenn die Tuberkulose (TB) in Deutschland seit langem eine seltene Erkrankung ist, zeigen seit 2013 die Meldedaten des Robert Koch-Instituts wieder einen zunehmenden Trend. In Deutschland erkrankten 2014 4.488 Personen an TB, damit lag die Inzidenz bundesweit bei 5,6 Fällen/100.000.¹ Hauptgrund für den Anstieg der Meldezahlen ist der Zuzug von Patienten aus Hochinzidenzländern. Dies bedingt einen steigenden Anteil von im Ausland geborenen Patienten mit TB: 2013 betrug er 50%, 2015 bereits etwa 2/3. Auch die Verteilung dieser Herkunftsländer hat sich verändert. Stammt bis 2013 ein Großteil der TB-Patienten aus den Nachfolgestaaten der Sowjetunion (NUS) und der Türkei, so ist 2014 mit Somalia erstmals ein afrikanisches Land am häufigsten als Geburtsland angegeben.¹ Ab 2015 spielen Afrika und auch der Nahe Osten eine nochmals größere Rolle.²

MEHR LATENTE INFEKTIONEN

Die Exposition gegenüber *M. tuberculosis* führt bei Immungesunden üblicherweise nicht zu einer klinisch manifesten Erkrankung, da durch Granulombildung eine schnelle Immunkontrolle der Tuberkelbakterien erreicht wird. Dieser Zustand definiert die latente Infektion mit *M. tuberculosis* (LTBI), von der weltweit etwa 2 Milliarden Menschen betroffen sind.³ Die verstärkte Zuwanderung aus Hochinzidenzländern führt jetzt in Deutschland auch zu einer Zunahme von

Fällen mit LTBI. Aktuell werden bei Geflüchteten im Rahmen des Screening-Untersuchungen nach §62 AsylG/§36 Abs. 4 IfSG entweder durch auffällige Befunde der Röntgen-Thoraxaufnahme („Pleurakuppenschwielen“) oder durch die bei jungen Patienten oder Schwangeren durchgeführten Interferon-gamma-Release-Assays (IGRA) bereits eine Reihe von LTBI-Fällen diagnostiziert. Zusätzlich bedingt die Zunahme aktiver TB-Infektionen auch in Deutschland eine erhöhte Anzahl exponierter Personen und damit von LTBI-Fällen.

INDIKATION ZUR DIAGNOSTIK

Selbst viele Jahre inaktive Tuberkelbakterien können durch Verlust der Immunkontrolle im Granulom erneut replizieren und wieder einen klinisch manifesten Organbefall verursachen. Allerdings kommt es nur bei einem kleinen Teil der Menschen mit LTBI zu einer Reaktivierung. Eine präventive Therapie (oder „Chemoprävention“, in Abgrenzung zur „Chemoprophylaxe“ zur Verhinderung einer Erstinfektion) sollte daher nur Personen mit LTBI angeboten werden, die ein erhöhtes Risiko für eine Reaktivierung haben. Und nur bei diesen Personen sollte daher überhaupt eine entsprechende Diagnostik durchgeführt werden. Allerdings wird in Deutschland dem Prinzip „intention to test is intention to treat“ oft nicht gefolgt.⁴

Generell sollten Personen mit dokumentierter (rezenter) TB-Exposition untersucht werden, da das Risiko für eine Re-

aktivierung in den ersten 2 Jahren nach Primärinfektion am höchsten ist. Außerdem sind insbesondere Situationen mit systemischer Immundefizienz wie die (v.a. unbehandelte⁵) HIV-Infektion, eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz, der Einsatz von TNF- α -Inhibitoren oder die Immunsuppression nach Knochenmarks- oder Organtransplantation mit einem erhöhten Aktivierungsrisiko assoziiert.⁶⁻⁸ Auch die Silikose mit ca. 1.000 Fällen/Jahr⁹ ist ein Risikofaktor. Weitere akzeptierte Risikofaktoren sind Situationen mit weniger eindeutigem pathophysiologischen, aber gesichertem epidemiologischen Zusammenhang zur Reaktivierung einer LTBI. Für sehr häufige Situationen mit möglicherweise ebenfalls erhöhtem TB-Reaktivierungsrisiko wie etwa Diabetes mellitus, Rauchen oder die Gabe von Immunsuppressiva inklusive Glucocorticoide außerhalb des Transplantationssettings ist derzeit von der WHO keine spezifische LTBI-Diagnostik empfohlen.⁸ Tabelle 1 gibt einen Überblick über die beschriebenen Risikofaktoren und die Empfehlungen der WHO und des DZK bzgl. der Indikation für eine Testung bzw. eine präventive Therapie.

RISIKOFAKTOREN FÜR REAKTIVIERUNG

Bei Patienten in Deutschland nimmt seit Jahren die Prävalenz von Risikofaktoren für die Aktivierung einer bestehenden LTBI zu. Den stärksten Effekt hat hierbei die demographische Entwicklung mit der

aus dem höheren erreichten Lebensalter resultierenden Zunahme von malignen Erkrankungen. Auch die Zahl HIV-infizierter Personen nimmt in Deutschland zu¹⁰, außerdem benötigen immer mehr Patienten Nierenersatzverfahren.¹¹ Auch Fälle mit iatrogener Immunsuppression werden häufiger: an erster Stelle hier steht der Verbrauch an TNF- α -Inhibitoren in der Rheumatologie, der in Deutschland stetig steigt.¹² Bzgl. der absoluten Zahlen zwar weniger relevant aber im Einzelfall dafür bzgl. Dokumentation und Konsequenz für die Therapieplanung besonders wichtig sind Knochenmarkstransplantationen mit ebenfalls steigender Tendenz auf ca. 3.200 im Jahr 2014¹³ und solide Organtransplantationen, die allerdings zuletzt mit 200-300 Fällen/Jahr eher rückläufig waren.¹³

Neben einer Zunahme von LTBI-Fällen werden also in Deutschland auch die Situationen häufiger, in denen eine entsprechende Testung empfohlen wird (Tab. 1). Für diese Diagnostik kommt nach Anamnese und körperlicher Untersuchung zum Ausschluss einer möglichen aktiven TB entweder der Tuberkulin-Hauttest (THT) oder ein Interferon- γ -Release-Assay (IGRA) zum Einsatz.

IGRA

In den letzten Jahren hat der Einsatz der bereits in den 1990er Jahren entwickelten IGRAs dramatisch zugenommen. Sie ermöglichen den Nachweis einer TB-spezifischen Immunreaktion anhand der gesteigerten Produktion von Interferon- γ nach Stimulation mit TB-Antigenen. In Deutschland sind aktuell zwei IGRA verfügbar, ein möglicherweise bzgl. der Präanalytik etwas unproblematischerer ELISA-basierter Test sowie ein eventuell in manchen Situationen etwas sensitiveres Elispot-Verfahren. Allerdings sind beide gerade bei Patienten mit Immunsuppression oder Immundysre-

gulation häufiger nicht eindeutig interpretierbar: nicht selten zeigen sich bei diesen Patienten „unbestimmte“ Ergebnisse. Ein Grund hierfür kann beim ELISA eine negative Auslesung der Positivkontrolle sein, die außer bei ausgeprägter Immundefizienz auch durch Über- oder Unterfüllung des Röhrchens oder zu lange Lagerung der Probe auftreten kann. Bei beiden Testverfahren können i.R. einer „Immunkaktivierung“ z.B. bei HIV-Infektion hohe Werte der Negativkontrolle bzw. des Null-Panels zu ebenfalls nicht interpretierbaren Ergebnissen führen. Falsch-negative Tests müssen v.a. bei ausgeprägter Immun-

defizienz in Betracht gezogen werden, außerdem gibt es Hinweise auf nicht seltene falsch-positive Ergebnisse v.a. in Niedrigrisiko-Populationen bzgl. TB-Exposition.¹⁴ Auch wenn beide IGRA prinzipiell quantitative Verfahren sind, ist die Auswertung lediglich qualitativ, für die Abschätzung des Risikos der Aktivierung einer LTBI sind sie ebenso wenig geeignet wie zur Verlaufs- oder Abschlusskontrolle einer (präventiven) Therapie.

TUBERKULIN-HAUTTEST

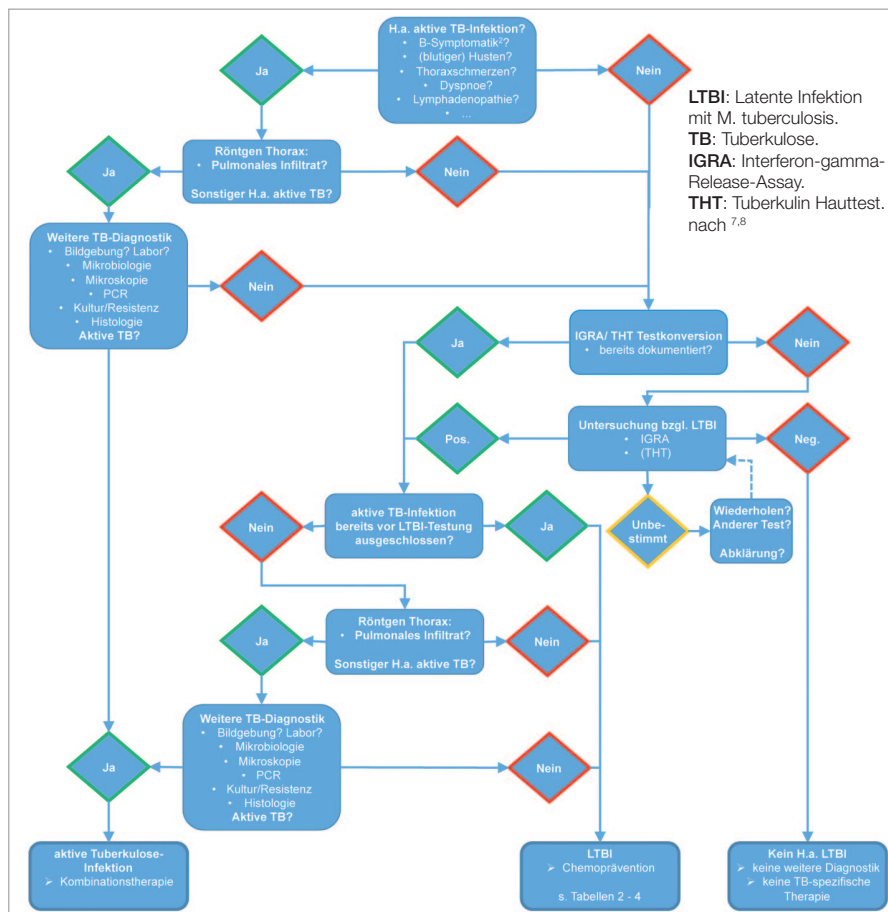
Seit Verfügbarkeit der IGRA ist der Einsatz des THT deutlich zurückgegangen. Dies liegt an der schlechteren Spezifität

Situationen	Erläuterung/Spezifizierung	Indikation für Deutschland	
		WHO	DZK
A. Bei Immundefizienz			
Iatrogene Immunsuppression (auch geplant)	<ul style="list-style-type: none"> • anti-TNF-α-Therapie • Knochenmark-/Organ-Transplantation • sonstige Immunsuppressiva • Glucocorticoide 	ja ja nein nein	ja ja k.A. k.A.
Comorbidität	<ul style="list-style-type: none"> • HIV-Infektion (v.a. HIV-Virämie) • Dialyse • malignes Lymphom, Leukämie • Diabetes mellitus 	ja ja k.A. nein	ja ja ja ja
B. Unabhängig vom Immunstatus			
dokumentierte TB-Exposition	• relevanter Kontakt ¹ vor \geq 8 Wochen	ja	ja
radiologisch postprimäre, inaktive TB ohne Therapie	• „Pleurakuppenschwielen“	k.A.	ja
Comorbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Silikose • Gastrektomie/jejuno-ilealer Bypass • Kopf-Hals-Karzinom 	ja k.A. k.A.	ja ja ja
iv-Drogengebrauch	• erhöhtes Risiko für Comorbidität	erwägen	ja
Alkoholmissbrauch, Nikotin		nein	nein
Immigration aus einem Hochinzidenzland	<ul style="list-style-type: none"> • Afrika (Somalia, Eritrea...) • Osteuropa (Türkei, Rumänien, Russische Föderation, Polen...) • Asien (Indien, Pakistan, Kasachstan, Afghanistan...) 	erwägen	erwägen
Beschäftigung im Gesundheitssystem	• je nach Tätigkeit/Bereich extrem unterschiedliches Risiko	erwägen	ja
Gefängnisaufenthalt		erwägen	erwägen
Obdachlosigkeit		erwägen	erwägen

¹ Relevante TB-Exposition: Kontakt über mind. 8 h bei Mikroskopie-positiver TB oder mind. 40 h bei Mikroskopie-negativer TB der Indexperson²⁴
 LTBI: latente Infektion mit M. tuberculosis; WHO: Weltgesundheitsorganisation; DZK: Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose; TNF-: Tumor-Nekrosefaktor-alpha; k.A.: keine Angabe. TB: Tuberkulose nach^{7,8}

Tab. 1 Indikationen für LTBI-Testung bzw. präventive Therapie

	THT (mit Tuberklin PPD RT23 SSI)	IGRA (QuantiFERON Gold oder T-Spot.TB)
Latenzzeit zwischen Exposition und erwarteter Testkonversion (abh. von Expositions-dosis)	mind. 8 Wochen, z.T. >6 Monate	möglicherweise länger als THT, z.T. bis 12 Monate
Assoziation mit TB-Exposition		eher besser als THT
„Falsch“ positives Ergebnis bei	<ul style="list-style-type: none"> • BCG (-Impfung), • vielen nicht-tuberkulösen Mycobakterien incl. <i>M. avium-intracellulare-Komplex</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>M. marinum</i> • <i>M. szulgai</i> • <i>M. kansasii</i> evtl. auch • <i>M. goodnae</i>
Diskordanz bei Wiederholung	möglich, aber evtl. diagnostisch verwertbar ----	nein
<ul style="list-style-type: none"> • Booster“-Effekt (1. Test neg.->2. Test pos.) • Reversion (1. Test pos.->2. Test neg.) 		bis >80% bei Patienten ohne identifizierbares TB-Risiko
Einfluss auf das Ergebnis durch Immunsuppression	deutlich, daher verschiedene Cut-off-Werte	ja, aber weniger als bei THT
Niedrigere number needed to ... (zur Verhinderung einer TB-Aktivierung)	... treat (bei Test-positiven Personen)	... test and treat (für Testung der Risikopopulation mit Therapie der Test-positiven)
Belastung für Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • intracutane Injektion • Ablesung nach 48-72 h • selten hyperergere Reaktion 	1x Blutentnahme
Direkte Kosten	Tuberkulin, 1 Flasche: € 69,31 für 15 Tests (nach Anbruch 24 h verwendbar)	EBM-Ziffer 32670: € 58.-

Tab. 2 Vergleich Tuberkulin-Hauttest (THT) vs. Interferon-gamma-Release-Assay (IGRA) nach^{14,15,25-27}

Abb. 1 Empfohlenes Vorgehen zur Abklärung einer latenten Infektion mit *M. tuberculosis* (LTBI) bei Patienten mit entsprechender Indikation

des THT, der auch nach BCG-Impfung und häufiger nach Exposition gegenüber nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) ein positives Ergebnis zeigen kann, sowie der Notwendigkeit der Wiedervorstellung 48-72 h nach Anlage zur Ablesung. Allerdings hat der THT gegenüber den IGRA auch Vorteile. Neben den im Rahmen der gleichzeitigen Testung mehrerer Patienten niedrigeren direkten Kosten ist hier v.a. der besser untersuchte prädiktive Wert bzgl. der Reaktivierung einer LTBI, die möglicherweise kürzere Zeit zwischen Exposition und Konversion¹⁵ und die niedrigere Anzahl der zu behandelnden Personen, um eine TB-Reaktivierung zu verhindern⁵ zu nennen. Für die Testauswahl relevante Charakteristika des THT und der IGRA sind in Tabelle 2 gegenübergestellt.

In einer Niedrigprävalenzsituation wie in Deutschland hat ein negatives THT- oder IGRA-Ergebnis einen hohen negativen prädiktiven Wert für eine TB-Reaktivierung von >97%.¹⁶ Sowohl IGRA als auch der THT können nicht zwischen latenter und aktiver TB-Infektion unterscheiden, daher muss bei positivem Testergebnis eine aktive TB ausgeschlossen werden. Dies geschieht primär durch eine Röntgenaufnahme des Thorax zum Ausschluss von Infiltraten und mediastinaler Lymphadenopathie. Wenn sich kein Hinweis auf eine aktive TB ergibt, besteht für die LTBI auch keine Meldepflicht.¹ Das nach den aktuellen Leitlinien^{7,8} empfohlene Vorgehen zur LTBI-Abklärung bei Patienten mit entsprechender Indikation (Tab. 1) ist in der Abbildung 1 dargestellt.

AUSWAHL DER THERAPIE

Eine Therapieindikation bei LTBI zur Senkung des persönlichen Risikos¹⁷ für eine TB-Aktivierung ergibt sich bereits aus der Indikation zur Testung. Dieser Risikoreduktion muss aber immer die Belastung durch und mögliche Toxizität

Substanz	Einzelpräparate in Deutschland	tägliche Dosierung	maximale / übliche Dosis	Wichtige Neben- und Wechselwirkungen, Anmerkungen
A. Standard				
Isoniazid + Pyridoxin ¹	Isozid® comp. ¹ N Filmtbl. 100/20, 200/40, 300/60, 400/80 mg	5 (4-6) mg/kg (+ Pyridoxin ¹ bis 60 mg/d)	300 mg/d oder	Transaminasenanstieg (regelmäßige Kontrollen!), Müdigkeit, Akne. Spiegelhöhung ZNS-wirksamer Medikamente und u.a. Paracetamol
Isoniazid (INH)	Isozid® Tbl. 50, 100, 200 mg		900 mg 1x Woche	
B. Zur Therapievereinfachung bzw. -verkürzung				
Rifapentin ² (RFP)	(USA: Priftin® 150 mg Tbl.) als Orphan Drug importierbar	-----	900 mg 1x Woche	Nicht empfohlen bei Schwangerschaft oder HIV-Therapie Nebenwirkungen ähnlich wie RMP CYP3A4-Induktion
Rifampicin (RMP)	Eremfat® Filmtbl. 150, 300, 450, 600 mg Eremfat® Sirup 100 mg/5 ml	10 (8-12) mg/kg	600 mg/d	Rot-/Orangefärbung aller Körperflüssigkeiten, Transaminasenanstieg, Myelotoxizität, Hämolyse. CYP3A4 Induktion
C. Für Sonderfälle				
Rifabutin (RFB)	Mycobutin® Kps. 150 mg	5 mg / kg	300 mg (150 jd. 2. d bis 450 tgl.)	wie RMP, aber Wechselwirkungen einfacher zu managen, Dosierung je nach Komedikation
Pyrazinamid (PZA)	Pyrafat® Filmtbl. 500 mg Pyrazinamid JENAPHARM® Tbl. 500 mg	25 (20-30) mg/kg	1.500-2.000 mg/d	Gelenkschmerzen, Myopathie, Flush, Harnsäure-, BZ-Anstieg
Ethambutol (EMB)	EMB-Fatol® Tbl. 100; -Filmtbl. 250, 400, 500 mg Myambutol® Filmtbl. 400 mg	15 (15-20) mg/kg	1.200-1.600 mg/d	Nur selten Lebertoxizität. Regelmäßige ophthalmologische Kontrolle!
Levofloxacin	Tavanic® Filmtbl. 250, 500 mg (+Generika)	10-15 mg/kg	1.000 mg/d	Sehenschäden, nicht in Schwangerschaft/Stillzeit
Moxifloxacin	Avalox® Filmtbl. 400 mg		400 mg	V.a. Moxifloxacin: QT-Verlängerung

¹ Vitamin B6 (Pyridoxin)-Supplementation bei erhöhtem Risiko für INH-induzierte periphere Polyneuropathie, damit praktisch immer bei Immundefizienz

²in Deutschland nicht im Handel CYP3A4: Cytochrom P450 3A/4 nach^{7,28-31}

Tab. 3 Medikamente zur Behandlung der Latenten Infektion mit *M. tuberculosis* (LTBI)

der Therapie gegenübergestellt werden. Die breiteste Evidenzbasis besteht für eine Isoniazid (INH)-Monotherapie über 6 oder 9 Monate. Im Rahmen einer direkt beobachteten Therapie (DOT) bietet die 1x wöchentliche Einnahme von INH und Rifapentin (RFP) den Vorteil einer mit 12 Wochen kürzeren Therapiedauer mit weniger Tabletten und geringeren Nebenwirkungen, insbesondere weniger Hepatotoxizität. RFP ist allerdings in Deutschland nur als Import erhältlich und in den USA nicht für Schwangere oder Patienten mit HIV-Infektion empfohlen.¹⁸ Eine weitere Alternative zu INH z.B. bei (vermuteter) Resistenz oder Unverträglichkeit ist der Einsatz von Rifampicin (RMP) als (in Deutschland nicht zugelassene) Monotherapie über (3-)4 Monate. Zur besseren Kontrolle des ausgeprägten Wechselwirkungspotentials von RMP z.B. bei gleichzeitiger HIV-Therapie kann auch Rifabutin (RFB,

hierfür ebenfalls nicht als Monotherapie zugelassen) verwendet werden. Die Kombination von INH und RMP über (3-)4 Monate scheint nicht toxischer, aber wohl auch nicht wirksamer zu sein als die entsprechenden Monotherapien. Klar kontraindiziert ist inzwischen die Kombination von RMP mit Pyrazinamid (PZA) aufgrund der signifikant erhöhten Mortalität^{7,8}, die Aufrechterhaltung der Empfehlung für die Kombination RFB und PZA als Alternative bei HIV-Infektion in den DZK-Leitlinien⁷ scheint daher problematisch. Die Verwendung anderer nicht-INH/Rifamycin-Kombinationen zur Behandlung einer LTBI in ausgewählten Spezialfällen sollte Experten vorbehalten bleiben. Einen Überblick über die bei der LTBI-Therapie eingesetzten Medikamente gibt Tabelle 3, die möglichen von den entsprechenden Leitlinien empfohlenen Regimes sind in Tabelle 4 dargestellt.

OFFENE FRAGEN

Während bei HIV-infizierten Patienten etwas ältere Schweizer Daten noch einen klaren protektiven Effekt einer präventiven Therapie nach positivem THT zeigen¹⁷, legt eine neuere europaweite Studie nahe, Test- und Behandlungsbemühungen auf Patienten mit unkontrollierter HIV-Infektion zu fokussieren, da die Reaktivierung einer LTBI bei virologisch suffizient behandelten Patienten wahrscheinlich ein extrem seltenes Ereignis ist.¹⁹ Ob auch für andere Ursachen von Immundefizienz bestimmte Patienten (sub)gruppen mit besonders hohem Risiko identifizierbar sind, ist noch weniger klar. Eine allgemeingültige Empfehlung für das im individuellen Fall optimale Testverfahren erscheint derzeit v.a. aufgrund der in den Studien z.T. sehr unterschiedlichen Patientengruppen kaum möglich. Gerade bei Patienten mit Immundefizienz sind bei allen Testverfahren falsch-

negative oder nicht eindeutige Testergebnisse möglich. Andererseits ermöglicht keiner der Tests bei positivem Ergebnis eine gute Prädiktion bzgl. der (für Patienten in Europa wohl eher seltenen^{20,21}) späteren Progression zu einer manifesten TB-Erkrankung. Trotz mancher unbestrittener Vorteile des THT (kürzere Latenzzeit, weniger falsch-positive Ergebnisse¹⁵) hat sich in Deutschland aber inzwischen wohl v.a. aufgrund der einfacheren Handhabung die Benutzung von IGRAs zur LTBI-Diagnostik durchgesetzt.

HOHES ZIEL

Für die LTBI-Therapie besteht neben dem Patienten-orientierten Ziel der Krankheitsvermeidung weiterhin auch das von der WHO ausgegebene epidemiologische Ziel der (Prä-) Elimination der TB im Rahmen der End-TB-Strategie.²² In Anbetracht der aktuellen Entwicklung erscheint dies aber zumindest für Deutschland aktuell unrealistisch²³, die dadurch bedingte größere Zahl von Testungen und ggfs. Behandlungen wird daher auch entsprechend kritisch diskutiert. Neben der

Regime, Dauer	Empfehlung durch		In Deutschland		Bemerkung
	WHO	DZK	zugelassen	verfügbar	
INH täglich 9 Monate	ja	ja	ja	ja	breiteste Evidenzgrundlage
INH täglich 6 Monate	ja	nein	ja	ja	möglicherweise v.a. bei Immundefizienz weniger sicher
INH/RFP ¹ wöchentlich 12 Wochen	ja, als DOT	erwähnt	ja ¹	RFP als Import	nur 12 Einzeldosen, nebenwirkungsarm, v.a. Hepatotoxizität geringer als INH
RMP täglich (3-)4 Monate	ja	ja	nein ²	ja	Hepatotoxizität geringer als INH
RFB täglich 4 Monate	nein	ja	nein ³	ja	Alternative falls INH nicht möglich, v.a. bei HIV
INH/RMP täglich 3-4 Monate	ja	ja	ja	ja	Hepatotoxizität vergleichbar zu INH Monotherapie
EMB/PZA, EMB/FQ, PZA/FQ nach Expertenkonsultation	nein	erwähnt	ja	ja	mögl. Alternativen in Sonderfällen
RMP/PZA	nein	nein			gehäuft Todesfälle

¹ RFP: Europäische Zulassung als Orphan drug ² Zulassung nur in Kombination mit anderen Medikamenten

³ Zulassung der Monotherapie nur zur Prophylaxe gegen *M. avium-intracellulare*-Komplex

WHO: Weltgesundheitsorganisation. DZK: Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. DOT: directly observed therapy, Medikamenteneinnahme unter Aufsicht. INH: Isoniazid. RFP: Rifapentin. RMP: Rifampicin. RFB: Rifabutin. EMB: Ethambutol. PZA: Pyrazinamid. FQ: Fluorquinolon (Levofloxacin oder Moxifloxacin) nach^{7,8}

Tab. 4 Mögliche Regimes zur Therapie einer latenten Infektion mit *M. tuberculosis* (LTBI)

Frage, wer eine Chemoprävention erhalten sollte, ist schließlich noch die Frage nach dem jeweils optimalen Regime und der optimalen Behandlungsdauer nicht abschließend geklärt. Der breiten Evidenzbasis der INH-Monotherapie stehen hier unbestreitbare Vorteile alternativer Regimes gegenüber, wie etwa eine kürzere Therapiedauer und/oder niedrigere Toxi-

zität. Zusätzlich wird die Auswahl noch durch den aktuellen Stand der Zulassung und Verfügbarkeit einzelner Medikamente in Deutschland kompliziert.

*PD Dr. med. Ulrich Seybold, MSc
Sektion Klinische Infektiologie
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Campus Innenstadt, Klinikum der Universität
Ludwig-Maximilians-Universität München
Pettenkoferstr. 8a, 80336 München
E-Mail: useybold@med.uni-muenchen.de*

¹ Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2014. Zuletzt aufgerufen am 28. Dez. 2015 unter <http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2014.pdf>. 2015

² Michels H, Bartz C. Tuberkulose-Screening im Rahmen der infektionshygienischen Untersuchung Asylbehrender in Rheinland-Pfalz, Trier. *Epid Bull* 2015; 11/12: 88-89

³ Rangaka MX, Cavalcante SC, Marais BJ et al. Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *Lancet* 2015

⁴ Gutsfeld C, Olaru ID, Vollrath O et al. Attitudes about tuberculosis prevention in the elimination phase: a survey among physicians in Germany. *PLoS one* 2014; 9: e112681

⁵ Lange C, van Leth F, Sester M. Viral load and risk of tuberculosis in HIV-infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2016; 71: e51-53

⁶ Dheda K, Barry CE, 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet* 2015

⁷ Schaberg T, Bauer T, Castell S et al. Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). *Pneumologie* 2012;66:133-171

⁸ World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Zuletzt aufgerufen am 29. Apr. 2016 unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/wholattb/pdf/>. 2015

⁹ Ringshausen FC, Nienhaus A, Schablon A et al. Frequent detection of latent tuberculosis infection among aged underground hard coal miners in the absence of recent tuberculosis exposure. *PLoS one* 2013; 8: e82005

¹⁰ Robert Koch-Institut. Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland, Stand Ende 2014. *Epid Bull* 2015; 45: 475-486

¹¹ Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Hintergrundtext Dialyse. Verfügbar unter <http://www.dgfn.eu/presse/downloadbereich/dialyse.html>. 2014

¹² IGES Institut GmbH. Teil-Indikationsgruppe rheumatoide

Arthritis - Anteile der Therapieansätze (2012-2014). In *Arzneimittel-Atlas*. Berlin. Verfügbar unter http://www.arzneimittel-atlas.de/indikationsgruppen/immunsuppressiva/teil-indikationsgruppe/verbrauch/rheumatoide-arthritis/index_ger.html; 2015

¹³ Zentrales Knochenmarkspenderregister Deutschland. Spendersuche für deutsche Patienten. Verfügbar unter http://www.zkrd.de/de/presse/zahlen/statistiken_bilder.php. 2015

¹⁴ Gray J, Reeves R, Johnson S et al. Identification of false-positive QuantiFERON-TB Gold In-Tube assays by repeat testing in HIV-infected patients at low risk for tuberculosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; 54: e20-23

¹⁵ Collins LF, Geadas C, Ellner JJ. Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Too Soon to Pull the Plug on the Tuberculin Skin Test. *Annals of internal medicine* 2016; 164: 122-124

¹⁶ Diel R, Goletti D, Ferrara G et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal* 2011; 37: 88-99

¹⁷ Elzi L, Schlegel M, Weber R et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007; 44: 94-102

¹⁸ Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2011; 60: 1650-1653

¹⁹ Lange C, van Leth F, Sester M et al. Viral Load and Risk of Tuberculosis in HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71: e51-53

²⁰ Sester M, van Leth F, Bruchfeld J et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TB-NET study. *American journal of respiratory and critical*

care medicine 2014; 190: 1168-1176

²¹ Pullar ND, Steinum H, Bruun JN et al. HIV patients with latent tuberculosis living in a low-endemic country do not develop active disease during a 2 year follow-up; a Norwegian prospective multicenter study. *BMC infectious diseases* 2014; 14: 667

²² World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Zuletzt aufgerufen am 28. Dez. 2015 unter http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf. 2015

²³ Robert Koch-Institut. Tuberkulose in Deutschland. Ende des rückläufigen Trends? *Epid Bull* 2015; 43: 461-463

²⁴ Ziegler R, Just HM, Castell S et al. Infektionsprävention bei Tuberkulose – Empfehlungen des DZK. *Pneumologie* 2012; 66: 269-282

²⁵ Hermansen TS, Thomsen VO, Lillebaek T et al. Non-tuberculous mycobacteria and the performance of interferon gamma release assays in Denmark. *PLoS one* 2014; 9: e93986

²⁶ Oxford Immunotec. T-Spot.TB - FAQ. Verfügbar unter <http://www.tspot.com/faq-2/>. 2016

²⁷ Qiagen. Frequently Asked Questions - QuantiFERON TB Gold. Verfügbar unter http://usa.quantiferon.com/imm/content/pdfs/FAQ_QFT_HCP-US_EN_1113_H_LR.pdf. 2016

²⁸ Horsburgh CR, Jr., Barry CE, 3rd, Lange C. Treatment of Tuberculosis. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2149-2160

²⁹ World Health Organization. Treatment of Tuberculosis Guidelines, Fourth Edition. Zuletzt aufgerufen am 28. Dez. 2015 unter http://www.who.int/entity/tb/publications/tb_treatmentguidelines/en/index.html. 2009

³⁰ World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Zuletzt aufgerufen am 28. Dez. 2015 unter http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf. 2013

³¹ World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Zuletzt aufgerufen am 28. Dez. 2015 unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/whodela/pdf/>. 2014