

S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter

Eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, einschließlich Chemoprävention und -prophylaxe des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Tuberculosis Guideline for Adults

Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)

Autoren

Tom Schaberg (federführend)¹, Torsten Bauer^{2,3}, Folke Brinkmann⁴, Roland Diel^{5,6}, Cornelia Feiterna-Sperling⁷, Walter Haas⁸, Pia Hartmann^{9,10}, Barbara Hauer⁸, Jan Heyckendorf¹¹⁻¹³, Christoph Lange¹¹⁻¹⁴, Albert Nienhaus¹⁵, Ralf Otto-Knapp^{3,16}, Martin Priwitzer¹⁷, Elvira Richter¹⁸, Rudolf Rumetshofer¹⁹, Karl Schenkel³, Otto Dagobert Schoch²⁰, Nicolas Schönfeld^{2,3}, Ralf Stahlmann²¹

Institute

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1 Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg, Zentrum für Pneumologie, Rotenburg (Wümme) 2 Lungenklinik Heckeshorn, Klinik für Pneumologie im HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin 3 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK e.V.), Berlin 4 Universitäts-Kinderklinik, Bochum 5 Institut für Epidemiologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel c/o LungenClinic, Grosshansdorf 6 Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) 7 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie, Berlin 8 Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet für respiratorisch übertragbare Erkrankungen des Robert Koch-Instituts (RKI), Berlin 9 Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene (IMMIH), Uniklinik Köln 10 Labor Dr. Wisplinghoff, Köln 11 Klinische Infektiologie, Medizinische Klinik, Forschungszentrum Borstel 12 Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Klinische Tuberkuloseeinheit (ClinTB), Borstel 13 International Health/Infectious Diseases, Universität zu Lübeck 14 Department of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden | <ol style="list-style-type: none"> 15 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg 16 MVZ PneumoCare, Berlin 17 Landeshauptstadt Stuttgart, Gesundheitsamt 18 MVZ Labor Dr. Limbach, Heidelberg 19 2. Lungeninterne Abteilung, Otto Wagner Spital, Wien, Österreich 20 Departement Innere Medizin, Klinik für Pneumologie, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz 21 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Berlin |
|--|--|

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-105954>

Pneumologie 2017; 71: 325–397

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. med. Tom Schaberg, Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg, Zentrum für Pneumologie
Elise-Averdieck-Straße 17, 27356 Rotenburg (Wümme)
Schaberg@diako-online.de

DZK – Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V.

Walterhöferstraße 11, Haus Q

14165 Berlin

info@dzk-tuberkulose.de

ZUSAMMENFASSUNG

In Deutschland ist seit 2015 ein deutlicher Anstieg der gemeldeten Tuberkulosefälle zu verzeichnen. Zurückzuführen ist dieser vor allem auf die aktuell vermehrte Migration. Durch die niedrige Inzidenz in den vorhergehenden Jahren konzentriert sich die Erfahrung im Umgang mit Tuberkulose immer mehr auf spezialisierte Zentren. Pneumologen wie auch andere Fachbereiche sind nun aber wieder häufiger an der Behandlung einer Tuberkulose beteiligt, sodass Fachwissen zur Standardtherapie wie auch zu selteneren Therapiesituationen benötigt wird. Die aktuelle Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, einschließlich Chemoprävention und -prophylaxe im Erwachsenenalter fasst den derzeitigen Wissensstand zusammen und passt die Empfehlungen an die Situation in Deutschland an. Realisiert wurde die AWMF S2k-Leitlinie durch das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e. V. (DZK) im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP). Zur Behandlung der Tuberkulose im pädiatrischen Bereich wird in Kürze eine eigenständige Leitlinie der entsprechenden Fachgesellschaften veröffentlicht. Im Vergleich zu den Empfehlungen von 2012 sind eigenständige Kapitel zur Labordiagnostik und zum therapeutischen Medikamentenmanagement entstanden. Die Kapitel Mehrfachresistenzen gegen Medikamente der Standardtherapie, HIV-Koinfektion und die Übersicht der Arzneimittel wurden erweitert. Die umfangreiche Überarbeitung der Empfehlungen soll Ärzten und auch anderen Beschäftigten im Gesundheitswesen helfen, den aktuellen Herausforderungen im Umgang mit dem selten gewordenen Tuberkuloseerreger zu begegnen.

ABSTRACT

Since 2015 a significant increase in tuberculosis cases is notified in Germany, mostly due to rising numbers of migrants connected to the recent refugee crisis. Because of the low incidence in previous years, knowledge on tuberculosis is more and more limited to specialized centers. However, lung specialist and healthcare workers of other fields have contact to an increasing number of tuberculosis patients. In this situation, guidance for the management of standard therapy and especially for uncommon situations will be essential.

This new guideline on tuberculosis in adults gives recommendations on diagnosis, treatment, prevention and prophylaxis. It provides a comprehensive overview over the current knowledge, adapted to the specific situation in Germany. The German Central Committee against Tuberculosis (DZK e. V.) realized this guideline on behalf of the German Respiratory Society (DGP). A specific guideline for tuberculosis in the pediatrics field will be published separately. Compared to the former recommendations of the year 2012, microbiological diagnostics and therapeutic drug management were given own sections. Chapters about the treatment of drug-resistant tuberculosis, tuberculosis in people living with HIV and pharmacological management were extended. This revised guideline aims to be a useful tool for practitioners and other health care providers to deal with the recent challenges of tuberculosis treatment in Germany.

Folgende Organisationen und Fachgesellschaften waren durch Autoren während des gesamten Leitlinienprozesses vertreten:

- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP e. V.) (T. Schaberg, R. Diel)
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) (C. Feiterna-Sperling)
- Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) (F. Brinkmann)
- Robert Koch-Institut (RKI) (W. Haas, B. Hauer)
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) (P. Hartmann, J. Heyckendorf)
- Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) (C. Lange)
- Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) (A. Nienhaus)
- Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK e. V.) (T. Bauer, R. Otto-Knapp, K. Schenkel)
- Bundesverband der Ärztinnen und Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes e. V. (BVGÖD) (M. Priwitzer)
- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) (E. Richter)
- Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) (R. Rumetshofer)
- Schweizer Gesellschaft für Pneumologie (SGP), Kompetenzzentrum Tuberkulose, Lungenliga Schweiz (O. Schoch)
- Verband Pneumologischer Kliniken (VPK) (N. Schönfeld)

- Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) (R. Stahlmann)

Punktuell und/oder abschließend beratend tätig waren folgende Fachgesellschaften:

- Berufsverband der Deutschen Radiologen e. V. (BDR) (PD Dr. med. Karina Hofmann-Preiß, Erlangen)
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNOKHC) (PD Dr. med. Armand Koch, Luxemburg, Luxemburg)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN) (PD Dr. med. Annette Spreer, Mainz)
- Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie e. V. (DGT) (PD Dr. med. Paul Schneider, Berlin)
- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. (DGOOC) (Prof. Dr. med. Peer Eysel, Köln)
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) (Prof. Dr. med. Christian Kneitz, Rostock; Prof. Dr. med. Ulf Wagner, Leipzig)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU) (Prof. Dr. med. Andreas Böhle, Bad Schwartau)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) (Prof. Dr. med. Mario Fabri, Köln)
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) (Prof. Dr. med. Manfred Zierhut, Tübingen)

► Inhaltsverzeichnis	
Danksagung	328
Methodik	328
Finanzierung	328
1 Standardtherapie der Tuberkulose	328
1.1 Voraussetzungen für eine Standardtherapie der Tuberkulose	328
1.2 Standardtherapie für Patienten ohne Risikofaktoren für eine Medikamentenresistenz	328
1.3 Anmerkungen zur Standardtherapie der Tuberkulose	329
1.4 Therapieeinleitung und Überwachung der Standardtherapie	330
1.5 Basisuntersuchungen vor Therapieeinleitung	331
1.6 Verlaufsuntersuchungen während der Therapie	331
1.7 Adjuvante Therapieformen	333
1.8 Besondere Therapiesituationen	333
1.9 Besondere Patienten- und Personengruppen	334
1.10 Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs)	336
1.11 Extrathorakale Tuberkulosen	339
1.12 Infektionen mit <i>M. bovis</i>	342
1.13 Entzündliche Reaktionen nach Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Instillation beim Harnblasenkarzinom	342
2 Versorgungsaspekte der Tuberkulose	343
3 Labordiagnostik der Tuberkulose	345
3.1 Präanalytik	345
3.2 Diagnostische Verfahren zum Nachweis von Tuberkulosebakterien	345
3.3 Empfindlichkeitsprüfung	348
4 Chemoprävention und Chemoprophylaxe der latenten Infektion mit <i>M. tuberculosis</i> (LTBI)	349
4.1 Diagnose und Indikationen zur Behandlung der latenten Infektion mit <i>M. tuberculosis</i>	350
4.2 Erneute Exposition nach Chemoprävention	351
4.3 Allgemeines zur Entscheidungsfindung zur Einleitung einer präventiven Chemotherapie	351
4.4 Durchführung und Wirksamkeit der präventiven Chemotherapie	351
4.5 Dauer der protektiven Wirkung nach präventiver Chemotherapie	352
4.6 Präventive Chemotherapie nach Kontakt mit multi-resistenter Tuberkulose	352
4.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der präventiven Chemotherapie	352
4.8 Besondere Personengruppen	353
4.9 Kontrolle nach der präventiven Chemotherapie	353
4.10 Chemoprophylaxe	353

5 Therapie der Tuberkulose bei Vorliegen von Mehrfachresistenzen/Unverträglichkeit gegen Medikamente der Standardtherapie	354
5.1 Beratungsmöglichkeiten zur MDR-Tuberkulose in Deutschland	354
5.2 Resistenzdefinitionen	354
5.3 Definitionen der MDR-/XDR-TB-Behandlungsergebnisse	354
5.4 Epidemiologie der medikamentenresistenten Tuberkulose in Deutschland	354
5.5 Risikofaktoren	354
5.6 Therapieempfehlung bei Monoresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einem Standardmedikament	355
5.7 Therapieempfehlung bei Mehrfachresistenz oder Unverträglichkeiten gegenüber mehr als einem Medikament der Standardtherapie	355
5.8 Therapie der MDR-/XDR-Tuberkulose oder bei Medikamentenunverträglichkeiten gegenüber Rifampicin und Isoniazid	355
5.9 Chirurgische Therapie	358
5.10 Adjuvante Therapie	359
5.11 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs)	359
5.12 Besonderheiten der stationären Therapie	361
5.13 Besondere Therapiesituationen	362
5.14 Therapiedauer	364
5.15 Therapiemonitoring	364
5.16 Therapieversagen	365
5.17 Palliative Therapie	365
5.18 Infektionskontrolle	365
5.19 Präventive Therapie für Kontaktpersonen von MDR-/XDR-Tuberkulose-Patienten	366
6 Patienten mit HIV-Infektion und Tuberkulose	366
6.1 Klinik und Diagnostik der Tuberkulose bei HIV-Infektion	366
6.2 Beginn der antiretroviralen Therapie (ART) bei Tuberkulosepatienten	366
6.3 Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)	367
6.4 Therapie der HIV-TB-Koinfektion	368
6.5 Therapiedauer bei HIV-TB-Koinfektion	374
7 Therapeutisches Medikamentenmanagement	374
7.1 Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)/Bestimmung der Serumspiegel von Tuberkulosemedikamenten	374
8 Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose	377
Abkürzungen	389
Literatur	390

Danksagungen

JWC Alffenaar, Associate Professor of Medicine, Dept. Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center, Groningen

Prof. Dr. med. Adrian C. Borges, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin I, HELIOS Klinikum Emil von Behring GmbH

Cordula Ehlers, Forschungszentrum Borstel

Dagmar Schmack-Nawrat, Christine Trost, Dr. Michael Knappik und Dr. Brit Häcker, DZK, Berlin

Methodik

Ziel der Leitlinie ist es, den aktuellen Wissensstand zur Diagnose und Therapie der Tuberkulose darzustellen. Sie richtet sich an alle in der Prävention, Diagnostik und Behandlung der Tuberkulose beteiligten Ärzte und Personengruppen und dient als Informationsquelle und Leitfaden im stationären und ambulanten Bereich. Sie gilt für alle erwachsenen Patienten ab dem 15. Lebensjahr mit dem Verdacht oder Nachweis einer Tuberkulose oder latenten Tuberkulose in Deutschland. Eine Leitlinie zur Tuberkulose bei Kindern erscheint im Laufe des Jahres 2017.

Die Erstellung der Leitlinie folgte der Systematik der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, www.awmf.org: AWMF-Registernummer 020-019) durch eine strukturierte Konsensfindung. Die Umsetzung wurde durch das DZK unter Beteiligung von Experten aller für die Tuberkulose relevanten Fachgesellschaften realisiert. Da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt, fand keine systematische Literaturrecherche oder Evidenzbewertung statt. Berücksichtigt wurden die aktuellen Empfehlungen des DZK, der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der American Thoracic Society (ATS), des Centers for Disease Control (CDC) und die Empfehlung der Lungenliga Schweiz (www.tbinfo.ch). In der konstituierenden Leitliniensitzung wurden die Mitglieder der Leitliniengruppe nach fachlicher Expertise in sechs Arbeitsgruppen eingeteilt. In den folgenden Leitliniensitzungen wurden die erarbeiteten Kapitel Schritt für Schritt auf Inhalt, Empfehlungsstärke und Konzeptionelles mithilfe eines unabhängigen Moderators unter Hinzunahme der Delphi-Technik konsentiert. Die Empfehlungsstärken wurden wie folgt festgelegt:

- „soll“, „sollen“ – hohe Empfehlungsstufe
- „sollte“, „sollten“ – mittlere Empfehlungsstufe
- „kann“, „können“ – niedrige Empfehlungsstufe

Nach Fertigstellung des Manuskriptes wurde dieses allen beteiligten Fachgesellschaften zur Verabschiedung vorgelegt und eine Frist von 8 Wochen zur Kommentierung eingeräumt. Eine Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten wurde von allen Autoren erbracht und ist über die AWMF einsehbar. Die Gültigkeit der Leitlinie beträgt 5 Jahre; sollte es zwischenzeitlich wesentliche, wissenschaftlich belegte, Änderungen geben, muss die Leitlinie gegebenenfalls vorher geändert werden.

Finanzierung

Die Aktualisierung der Leitlinie wurde vom Präsidium des DZK e.V. in der Sitzung vom 13.11.2014 beschlossen und am 20.11.2014 der AWMF zur Kenntnis gebracht. Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP e.V.) hat die Leitlinie durch einen Beitrag zu den laufenden Personalkosten in den Jahren 2015 und 2016 jeweils mit €20.000,00 unterstützt. Die folgenden Vereine und Gesellschaften haben die Erstellung dieser Leitlinie durch eine Zahlung ermöglicht: Niedersächsischer Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose, Lungen- und Bronchialerkrankungen e.V. (€20.000), Verband Pneumologischer Kliniken (€5.000), Westdeutsche Gesellschaft für Pneumologie (€3.000), Norddeutsche Gesellschaft für Pneumologie (€2.500) und die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (€1.500). Der Verwendungsnachweis der gespendeten Gelder liegt vor und kann direkt beim DZK angefordert werden (info@dzk-tuberkulose.de).

1 Standardtherapie der Tuberkulose¹

1.1 Voraussetzungen für eine Standardtherapie der Tuberkulose

Nach der Diagnose der Tuberkulose ist die Standardtherapie an zwei unverzichtbare Voraussetzungen gebunden:

1. Es darf keine Resistenz gegenüber einem der hier eingesetzten Medikamente der Standardtherapie vorliegen. Da zu Beginn einer Behandlung allenfalls genotypische Resistenzhinweise vorliegen können, muss auf Risikofaktoren für das Vorliegen eines resistenten Stammes geachtet werden. Wichtige Risikofaktoren sind: Jede bekannte oder anamnestisch berichtete und länger als vier Wochen durchgeführte Tuberkulose-therapie (Vorthherapie), die Herkunft aus Regionen mit bekannter hoher Resistenz-Prävalenz oder der Kontakt zu einem Indexfall mit bekannter Resistenz [1, 2].

2. Es müssen alle Medikamente der Standardtherapie über den vorgesehenen Therapiezeitraum eingesetzt werden. Die Medikamente der Standardtherapie sind nicht austauschbar [1].

1.2 Standardtherapie für Patienten² ohne Risikofaktoren für eine Medikamentenresistenz

Unter Berücksichtigung der für Deutschland bekannten Resistenzsituation wird für Patienten ohne Risikofaktoren für eine Resistenz entsprechend den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [1] und anderen internationalen Empfehlungen [3–5] eine initiale Vierfachtherapie mit den Medikamenten der Standardtherapie Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB) über zwei Monate (Initialphase) empfohlen. In der Kontinuitätsphase der Therapie sollen

¹ Die Klassifikation der antimykobakteriellen Medikamente ist zum Zeitpunkt der Drucklegung dieser Leitlinie in der Diskussion. Statt der Bezeichnung „Erst- und Zweitrangmedikamente“ verwenden wir daher die Begriffe „Medikamente der Standardtherapie“ (früher Erstrangmedikamente) und „Medikamente der Nicht-Standardtherapie“ (früher Zweitrangmedikamente).

² Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichten wir im Text auf die Nennung der weiblichen Form.

► **Tab. 1 a** 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

► **Tab. 1 b** Dosierung der Medikamente in der Standardtherapie.

Substanz	Dosis ¹ (mg/kg KG)	Dosisbereich (mg/kg KG)	Minimal- und Maximaldosis (mg)	Dosis bei 70 kg Körpergewicht
Isoniazid (INH)	5	4–6	200/300	300
Rifampicin (RMP)	10	8–12 ³	450/600 ³	600
Pyrazinamid (PZA)	25	20–30	1500/2500	1750
Ethambutol (EMB)	15 ²	15–20	800/1600	1200

¹ Dosisanpassung bei steigendem Körpergewicht im Heilungsverlauf beachten!

² Die optimale Dosis ist nicht bekannt, jedoch sind okuläre unerwünschte Wirkungen in dieser Dosierung deutlich seltener als bei höherer Dosis.

³ Höhere Dosen werden geprüft.

► **Tab. 2** Bioverfügbarkeit und Nahrungsaufnahme.

Medikament	Empfohlene Einnahme zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit
Isoniazid Rifampicin Pyrazinamid	auf nüchternen Magen, am besten mindestens ½ Stunde vor dem Frühstück
Ethambutol	unabhängig von den Mahlzeiten
Moxifloxacin	unabhängig von den Mahlzeiten
Linezolid	unabhängig von den Mahlzeiten
Bedaquilin	zusammen mit Nahrung
Delamanid	zusammen mit Nahrung
Clofazimin	mit fetthaltiger Nahrung

INH und RMP über weitere vier Monate bis zum Abschluss der sechsmonatigen Gesamttherapiedauer gegeben werden (► **Tab. 1 a** und ► **Tab. 1 b**).

Einnahme

Alle Medikamente der Standardtherapie sollten von Beginn an gleichzeitig nüchtern eingenommen werden. Bei schlechter Verträglichkeit kann die Einnahme nach einem leichten, fettarmen Frühstück erfolgen (► **Tab. 2**).

Intermittierende Therapie

Auch wenn intermittierende Therapieformen prinzipiell möglich sind, empfehlen wir wegen der größeren Therapiesicherheit die tägliche Einnahme der Medikamente über die gesamte Therapiedauer (6 Monate) [1].

Fixe Medikamentenkombinationen

Zur Erhöhung der Therapieadhärenz können Fixkombinationen eingesetzt werden.

1.3 Anmerkungen zur Standardtherapie der Tuberkulose

Eine Dreifachtherapie in der Initialphase wird nicht mehr empfohlen.

Die Gabe von nur drei Medikamenten (INH, RMP, PZA) in der Initialphase wird für Erwachsene nicht mehr empfohlen. Die große Gefahr einer initialen Dreifachtherapie mit INH, RMP und PZA liegt vor allem in einer nicht bekannten INH-Resistenz, da in einem solchen Fall wegen der Unwirksamkeit des PZA im nicht-sauren pH-Milieu de facto eine RMP-Monotherapie verabreicht wird, die in großen Erregerpopulationen zu einer Selektion RMP-resistenter Mutationen führen kann [5]. Eine solche Selektion kann durch EMB als viertes Medikament verhindert werden [6].

Nicht eindeutig kann die Frage beantwortet werden, ob es sinnvoll ist, nach dem Vorliegen der phänotypischen Resistenztestung und dem Nachweis voller Sensibilität gegenüber INH, RMP und PZA die Gabe von Ethambutol in der Initialphase einzustellen. Die WHO sieht dies wegen der Gefahr falscher Ergebnisse der PZA-Resistenzprüfung nicht vor [1]. Wir schließen uns dieser Empfehlung an. Allerdings wird dies in der Leitlinie der ATS, der CDC und der IDSA (siehe Abkürzungsverzeichnis) aus dem Jahre 2016 anders gesehen [5]. Hier wird der Verzicht auf EMB bei voller Sensibilität gegenüber INH, RMP und PZA als möglich beschrieben.

Unverträglichkeit eines Standardmedikamentes

Die sechsmonatige Standardtherapie setzt zwingend voraus, dass die Substanzen INH, RMP, PZA und EMB zum Einsatz kommen. Kann auch nur eine der Substanzen aus Verträglichkeitsgründen (Kontraindikation oder unerwünschte Arzneimittelwirkung) nicht gegeben werden, so ist analog einer Monoresistenz gegenüber der unverträglichen Substanz zu verfahren (S. 333).

Verlängerung der Therapiedauer

Bei ausgedehnter kaverner Lungentuberkulose und/oder einem mikroskopischen Nachweis von *M. tuberculosis*-Komplex über zwei Monate nach Behandlungsbeginn hinaus kann eine Gesamttherapiedauer von neun Monaten (2 Monate INH, RMP, PZA, EMB + 1 Monat INH, RMP, PZA + 6 Monate INH, RMP) auch bei erneut nachgewiesener bzw. bestätigter Medikamentensensibilität sinnvoll sein, um das erhöhte Risiko eines Rezidivs zu reduzieren [7].

Überprüfung der Therapie anhand der Resistenztestung

Beim Eintreffen der Ergebnisse der phänotypischen oder genotypischen Resistenztestung aus Kulturen oder direkt von Untersuchungsmaterialien, die vor Therapiebeginn gewonnen wurden, muss unmittelbar überprüft werden, ob bisher eine adäquate Therapie durchgeführt worden ist.

Therapieunterbrechungen

Unterbrechungen der Tuberkulosebehandlung können ärztlicherseits im Rahmen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen notwendig sein oder aber durch den Patienten infolge fehlender Therapieadhärenz bedingt sein. Unterbrechungen, die länger als zwei Monate dauern, gelten definitionsgemäß als Therapieabbruch und sind dem Gesundheitsamt zu melden. In diesem Fall ist die Therapie neu zu beginnen. Dabei muss vor allem bei mangelhafter Therapieadhärenz geprüft werden, ob sich die erneute Therapie jetzt an den Therapieempfehlungen für vorbehandelte Patienten orientieren muss. Das Vorgehen bei kürzerer Therapieunterbrechung ist von der Art der Erkrankung und Vorbehandlung (Medikamentensensibilität, Einsatz von Medikamenten der Nicht-Standardtherapie), der Länge der Therapieunterbrechung, dem Zeitpunkt der Therapiepause (in der Initial- oder Kontinuitätsphase) und ggf. der Menge der vom Patienten ausgeschiedenen Erreger (mikroskopisch/kultureller Nachweis) abhängig. Je früher die Unterbrechung der Behandlung erfolgt und je länger sie andauert, umso eher muss die Therapie gänzlich von vorne begonnen werden [3, 5]. Grundsätzlich sollte das weitere Vorgehen in Abstimmung mit einem Arzt erfolgen, der über eine ausreichende Erfahrung in der Therapie der Tuberkulose verfügt, da in diesen Fällen das Risiko für das Vorliegen bzw. die Entwicklung (weiterer) Resistenzen erheblich ist. Wenn Therapieunterbrechungen durch den Patienten wegen mangelnder Adhärenz verursacht sind, muss eine direkt überwachte Therapie durchgeführt werden. Wenn diese im Vorfeld der Therapieunterbrechung bereits stattgefunden hat, sind weitere Maßnahmen, die die Adhärenz des Patienten fördern können, zu überlegen und zu ergreifen. Als letzte Maßnahme ist bei unkooperativen infektiösen Patienten – nach richterlichem Beschluss – eine zwangsweise Absonderung in einer dafür vorgesehenen Abteilung möglich (§ 30, Absatz 2 Infektionsschutzgesetz (IfSG)).

Rezidive der Tuberkulose nach erfolgreicher Therapie

Im Allgemeinen sind Rezidive nach einer Standardtherapie einer sensiblen Tuberkulose über sechs Monate selten (weniger als 5%). Wenn Rezidive auftreten, dann überwiegend innerhalb

► **Tab. 3** Definition der Therapieergebnisse für alle Tuberkuloseformen mit sensiblen Erregern (modifiziert nach RKI 2004 [8]).

Ergebnis	Definition
Heilung	Bei kulturellem Nachweis von Bakterien des <i>M. tuberculosis</i> -Komplexes vor Behandlungsbeginn vollständig durchgeführte Behandlung mit Nachweis einer negativen Kultur im letzten Behandlungsmonat und zu wenigstens einem früheren Zeitpunkt
Vollständige Behandlung	Nachweisliche Einnahme der Medikamente über den gesamten geplanten Therapiezeitraum ohne Vorliegen eines negativen kulturellen Untersuchungsergebnisses nach Abschluss der Therapie
Behandlungserfolg	Heilung oder vollständig durchgeführte Behandlung
Versagen der Behandlung	Fünf Monate nach Behandlungsbeginn andauernde – oder nach kultureller Konversion erneute – kulturell nachweisbare Ausscheidung von Bakterien des <i>M. tuberculosis</i> -Komplexes
Tod	Tod an Tuberkulose: vor Beginn oder während der Behandlung
	Tod an anderer Erkrankung (als Tuberkulose): vor Beginn oder während der Behandlung
Behandlungsabbruch	Behandlungsunterbrechung über mehr als 2 aufeinander folgende Monate
Wegzug	Trotz Nachforschens unbekanntes Behandlungsergebnis, da der Patient ins Ausland oder unbekannt verzogen ist
Fortführung	Fortführung der Behandlung nach mehr als 12 Monaten Therapie, Ergebnis folgt noch

der ersten sechs (78%) bzw. zwölf Monate (91%) nach Ende der vorausgegangenen Behandlung [7].

Definition der Therapieergebnisse

Die Therapieergebnisse werden nach Kriterien des RKI standardisiert erfasst (► **Tab. 3**) [8]. Diese haben für den Kliniker weniger praktische Bedeutung, sind aber für die Gesundheitsämter und die Tuberkulose-Surveillance im Sinne einer Prüfung der Behandlungsqualität in Deutschland von Bedeutung und werden daher von den Gesundheitsämtern nach spätestens 12 Monaten beim behandelnden Arzt erfragt. Der Therapieabbruch ist nach § 6(2) IfSG meldepflichtig.

1.4 Therapieeinleitung und Überwachung der Standardtherapie

Therapieeinleitung

Vor der Therapieeinleitung ist eine Reihe von grundsätzlichen Gesichtspunkten zu beachten. Diese sind in der ► **Tab. 4** (S. 331) zusammengefasst.

► **Tab. 4** Grundprinzipien der Tuberkulosetherapie.

Sorgfältige Anamneseerhebung zu:
Tuberkulosevorerkrankung
Tuberkulosevorbehandlung (verwendete Medikamente, Dauer, Ergebnis)
Kontakt zu Tuberkulosekranken
Begleiterkrankungen
Immunsuppression durch Medikamente oder weitere Erkrankungen
Begleitmedikation
Alkohol- und Drogenanamnese
Risikofaktoren für das Vorliegen einer resistenten Tuberkulose (Herkunft, Vorbehandlung, Kontakt zu resistentem Tuberkulosefall oder zu Risikogruppen)
Diagnostik
HIV-Testung anbieten, ggf. Hepatitisserologie
Bakteriologische Diagnostikmöglichkeiten ausschöpfen; Einsatz von molekularbiologischen Schnellresistenztestverfahren bei Verdacht auf das Vorliegen von Medikamentenresistenzen
Immer kulturelle Sicherung mit phänotypischer Resistenztestung anfordern
Therapieplanung
Interaktionen und potenzielle unerwünschte Wirkungen der Tuberkulose-Medikamente berücksichtigen
Nutzung von länderspezifischen Informationen zur Resistenzsituation z. B. WHO/ECDC/RKI
Therapieplanung durch oder unter Begleitung eines in der Tuberkulose-Therapie erfahrenen Arztes/Zentrums
Einschätzung der Patientenmitarbeit (direkt überwachte oder unterstützte Therapie indiziert?)
Sorgfältige Aufklärung der Patienten, ggf. unter Nutzung fremdsprachlichen schriftlichen Materials, Sprachmittler; Ansprechbarkeit auch unter Therapie
Sorgfältige Dokumentation der Therapie und des Verlaufs (Therapiepass)
Einsatz von fixen Medikamentenkombinationen prüfen
Kommunikation mit dem zuständigen Gesundheitsamt: Meldepflicht (Erkrankung, Therapieabbruch und -verweigerung, Tod); Information über Entlassung aus dem Krankenhaus; Unterstützung bei der Ermittlung von Kontaktpersonen; Mitteilung der Resistenz- und Therapieergebnisse; Information über relevante Änderungen (z. B. Wegzug, mangelnde Patientenmitarbeit etc.); Absprache bei überwachter Therapie

Aufklärung vor Therapieeinleitung

Am Beginn einer antituberkulösen Therapie sind der Patient und ggf. seine Angehörigen oder Betreuer umfassend und verständlich über die Grundprinzipien der Tuberkulosetherapie sowie die wichtigsten und häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufzuklären. Wegen der Komplexität der Behandlung ist eine ergänzende schriftliche Information für den Patienten empfehlenswert. Bei Sprachbarrieren soll ein Dolmet-

scher hinzugezogen werden. Die Verwendung fremdsprachlichen Informationsmaterials wird ebenfalls empfohlen (z. B. ExplainTB: www.explaintb.org). Die Patienten müssen genauestens über die Notwendigkeit informiert sein, im Fall einer relevanten unerwünschten Wirkung unverzüglich den Arzt zu konsultieren [1, 2].

Dokumentation

Wir empfehlen, die Aufklärung des Patienten über die Therapie am Beginn der Therapie gründlich zu dokumentieren. Wenn möglich sollte auch eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten vorliegen. Als sehr günstig hat sich die Ausgabe von Therapiepässen erwiesen, in denen Daten zur Therapie, zu den Verlaufskontrollen und zu Therapiebesonderheiten eingetragen werden (z. B. DZK-Chemotherapiekarte, Bezug über das DZK, www.dzk-tuberkulose.de). Dieses Vorgehen erleichtert es allen aktuell und zukünftig in die Therapie eingebunden Personen, sich einen Überblick zu verschaffen.

1.5 Basisuntersuchungen vor Therapieeinleitung

Bildgebung

Die Tuberkulose ist mit geeigneten bildgebenden Verfahren vor Beginn der Therapie zu dokumentieren. Bei den pulmonalen Tuberkulosen reicht hierzu in der Regel eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen. Unter besonderen Umständen (z. B. komplexe Differenzialdiagnose, unklarer Röntgenbefund des Thorax, u. a.) kann es auch nötig sein, eine CT-Untersuchung des Thorax zu veranlassen.

Eine Röntgenuntersuchung des Thorax sollte auch bei Schwangeren bei Verdacht auf eine Tuberkulose oder zum Abschluss einer Tuberkulose nach der Diagnose einer latenten Infektion mit *M. tuberculosis* erfolgen [9]. Nach individueller Risiko/Nutzenabwägung kann die Röntgenaufnahme erst nach Abschluss der Organogenese, d. h. nach dem ersten Trimenon durchgeführt werden.

Bei extrathorakalen Tuberkulosen kommen weitere Techniken der Bildgebung zum Einsatz.

Mikrobiologische Basisdiagnostik

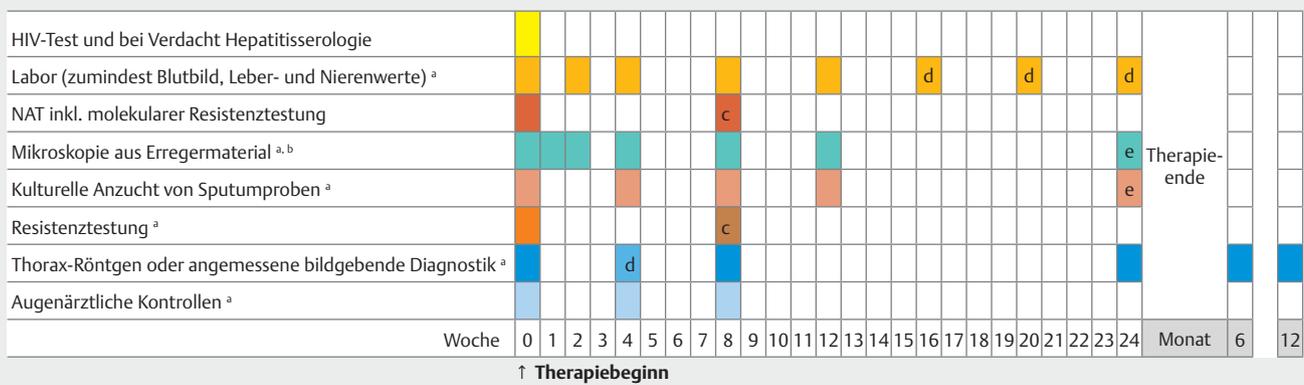
Zur mikrobiologischen Diagnostik verweisen wir auf das Kapitel 3 (S. 345).

Klinische Untersuchungen

Vor Beginn der Tuberkulosetherapie sollte ein umfassender klinischer Status (Symptomatik, Gewicht, usw.) erhoben werden. Hierzu gehört immer auch die Erfassung von Standardlaborparametern (Blutbild, Nieren- und Leberfunktionswerte). Eine HIV-Serologie soll nach entsprechender Beratung und Einwilligung ebenfalls durchgeführt werden. Bei Hinweisen (Anamnese, Laborwerte) soll eine Hepatitis-Serologie durchgeführt werden.

1.6 Verlaufsuntersuchungen während der Therapie

Die folgenden Routine-Kontrollintervalle werden empfohlen: Laborwerte (Blutbild, Leberfunktionswerte, Nierenfunktionswerte) sollten zwei und vier Wochen nach Behandlungsbeginn



NAT Nukleinsäure amplifizierender Test (z. B. PCR)

^a zusätzliche Untersuchung 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 bei unkompliziertem Verlauf kann auf diese Diagnostik verzichtet werden

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

► **Abb. 1** Vorschlag für den zeitlichen Ablauf von Verlaufskontrollen unter Standardtherapie der medikamentensensiblen Lungentuberkulose ohne Komplikationen für Erwachsene – Schweizer Empfehlungen (www.tbinfo.ch) teilweise abweichend.

und bei unauffälligen Befunden im Anschluss daran vierwöchentlich überprüft werden. Das Gewicht sollte vierwöchentlich kontrolliert werden, da die Medikamente nach dem Körpergewicht dosiert werden. Nach der Laborkontrolle in Woche 12 kann über die weiteren Laborkontrollen individuell entschieden werden. Bei sehr guter Verträglichkeit kann auf diese zugunsten von klinischen Kontrollen verzichtet werden (siehe ► **Abb. 1**).

Eine augenärztliche Kontrolle (Farbsehvermögen, Gesichtsfeld) wird in der Initialphase unter EMB-Gabe bei Beschwerdefreiheit zu Beginn und danach in vierwöchentlichen Abständen empfohlen. Aus Gründen der Zeitersparnis kann vor dem Therapiebeginn eine Prüfung des Farbsehvermögens mit Hilfe von Farbtafeln erfolgen. Dies soll aber nicht die fachärztliche Augenuntersuchung ersetzen, die zeitnah nachgeholt werden muss.

Bei eingeschränkter Funktion vor Therapiebeginn oder bei der Entwicklung auffälliger/pathologischer Resultate sollen alle oben genannten Kontrollen engmaschiger erfolgen, sofern sie nicht zum Absetzen der verursachenden Substanz führen.

Mikrobiologische Verlaufsdagnostik

Mikroskopische Kontrollen der bakteriologischen Befunde unter laufender Therapie sollten bei primär mikroskopisch positiven Lungentuberkulosen bis zur mikroskopischen Konversion des Sputums durchgeführt werden, um die Infektiosität beurteilen zu können. Die empfohlenen Kontrollintervalle sind der ► **Abb. 1** zu entnehmen. Erneute kulturelle Untersuchungen sollten jeweils nach vier, acht und 12 Wochen erfolgen. Zur Dokumentation des Therapieerfolges sollte eine kulturelle Sputumkonversion am Ende der Initialphase und in der Kontinuitätsphase gegen Ende der Therapie nachgewiesen werden [1]. Bei Patienten, die kein Sputum mehr produzieren können, müssen keine invasiven Materialentnahmen (z. B. Bronchoskopie)

erfolgen. Werden nach acht oder 12 Wochen noch Erreger kulturell nachgewiesen, soll eine erneute phänotypische und ggf. genotypische Empfindlichkeitsprüfung erfolgen. Unabhängig hiervon muss betont werden, dass erneute mikrobiologische Untersuchungen immer dann indiziert sind, wenn der klinische und/oder radiologische Verlauf der Erkrankung nicht den Erwartungen entspricht.

Bei bakteriologisch bestätigten extrapulmonalen Tuberkulosen ist wegen der schwierigen Materialgewinnung eine bakteriologische Verlaufskontrolle oft nicht durchführbar. Eine Ausnahme stellt die Urogenitaltuberkulose dar.

Radiologische Verlaufsdagnostik

Eine Verlaufskontrolle der Röntgenaufnahmen des Thorax soll bei thorakalen Tuberkulosen (Lunge, intrathorakale Lymphknoten, Pleura) nach acht Wochen erfolgen. Je nach dem Ausgangsbefund und dem klinischen Verlauf können jedoch auch kürzere Kontrollintervalle notwendig sein. Abhängig vom Erfolg der Therapie sind weitere Kontrollen festzulegen. In jedem Fall muss eine Thorax-Röntgen-Aufnahme am Ende der Therapie erfolgen, da sie Teil der Erfolgsbeurteilung der Therapie und Ausgangspunkt der weiteren Verlaufsbeobachtung ist. Bei klinisch günstigem Therapieverlauf empfehlen wir Kontrollen der Röntgenaufnahmen des Thorax wenigstens sechs und 12 Monate nach Beendigung der Behandlung (► **Abb. 1**).

Computertomografische Thoraxuntersuchungen sind kein Standard in der Verlaufsbeobachtung einer thorakalen Tuberkulose. Sollte sich in Einzelfällen eine Indikation hierfür ergeben (z. B. bei einer Tuberkulose durch MDR- oder XDR-Stämme), sollten bevorzugt „low-dose“-Techniken zum Einsatz kommen. Sollten bei Kindern Verlaufskontrollen pulmonaler Tuberkulosen mit Schnittbildverfahren erforderlich werden, ist aus strahlenhygienischen Erwägungen der Einsatz der MRT zu bevorzugen.

Bei extrathorakalen Tuberkuloseformen erfolgt die Verlaufsbeobachtung unter Verwendung des am besten geeigneten bildgebenden Verfahrens (Sonografie, Computertomografie, Kernspintomografie) in geeigneten Zeitintervallen und am Ende der Therapie. Über entsprechende Kontrollen in der Verlaufsbeobachtung nach der Therapie muss im Einzelfall entschieden werden.

Überwachung der Therapieadhärenz

Die Therapieleitlinien der WHO [1, 2] betonen die Zusammenarbeit aller an der Behandlung der Tuberkulose Beteiligten. Der Patient soll dabei als aktiver Partner beteiligt werden. Auf Seiten des behandelnden Teams werden gute Kommunikationsfähigkeit, Sensibilität für mögliche Nicht-Adhärenz und respektvoller Umgang gefordert. Aufmerksamkeit bezüglich möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen und ein adäquater Umgang damit fördern die Therapieadhärenz.

Zur Frage der überwachten Therapie wird auf das Kapitel „Versorgungsaspekte der Tuberkulose“ verwiesen (S. 343).

1.7 Adjuvante Therapieformen

Adjuvante Therapieformen umfassen u. a. die Ernährung, die Mobilisation und die psychologische/psychiatrische Betreuung. Weitere Informationen finden sich im Kapitel 5 (S. 354).

1.8 Besondere Therapiesituationen

Therapie der Tuberkulose ohne kulturelle Sicherung der Diagnose

Eine exakte Differenzialdiagnose unter Einschluss einer Bronchoskopie oder anderer invasiver Techniken (CT-gestützte Punktion, chirurgische Biopsie) mit entsprechender Materialgewinnung (Histologie, Mikroskopie, Kultur) wird in allen bakteriologisch negativen Fällen dringend empfohlen.

Erfolgt keine bakteriologische (kulturelle) Sicherung der Diagnose, wird in gleicher Weise mit der Standardtherapie behandelt wie bei bakteriologisch gesicherten Tuberkulosen, sofern keine Risikofaktoren für eine Resistenz des Erregers vorliegen. Auch eine Behandlungsdauer von sechs Monaten ist ausreichend.

Ergibt sich ein begründeter Verdacht auf eine Resistenz (vorbehandelter Patient, Herkunft aus Ländern mit hoher Resistenzprävalenz, Kontakt zu Indexfall mit resistentem Stamm), muss die Therapie entsprechend modifiziert werden (S. 333; S. 354).

Da INH weltweit die höchsten Resistenzraten aufweist, empfiehlt die WHO für Patienten, die aus Ländern stammen, in denen mit hohen Raten von INH-Resistenz gerechnet werden muss (www.who.int/tb/country/data/profiles/en/) die zusätzliche Gabe von EMB in der gesamten Kontinuitätsphase. Wir schließen uns dieser Empfehlung an.

Behandlung vorbehandelter Patienten

Die Therapie vorbehandelter Tuberkulosepatienten gehört stets in die Hand von damit erfahrenen Ärzten, da auch in Deutschland die Vorbehandlung ein wesentlicher Risikofaktor für eine Erkrankung durch resistente Stämme ist. Dies kann dadurch verdeutlicht werden, dass in Deutschland bei Patienten

mit Vorbehandlung deutlich häufiger eine Resistenz gegenüber einem Medikament der Standardtherapie vorliegt als bei Patienten ohne vorhergehende Tuberkulosetherapie [10]. Die aktuelle Entwicklung der epidemiologischen Situation ist dabei zu beachten (www.rki.de/tuberkulose).

Bei vorbehandelten Patienten muss differenziert werden, ob es sich um Patienten handelt, die nach einem Therapieabbruch die Behandlung wiederaufnehmen (Therapieabbruch), die ein Rezidiv nach erfolgreicher Therapie erleiden (Rezidiv) oder deren vorherige Behandlung versagt hat (Therapieversagen). Nach Therapieabbruch und beim Rezidiv ist die Wahrscheinlichkeit einer MDR-Tuberkulose (engl.: multidrug-resistant tuberculosis) geringer als nach einem Therapieversagen, wo die MDR-Tuberkulose-Wahrscheinlichkeit als hoch angesehen werden muss.

Da jedoch prinzipiell bei allen vorbehandelten Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für das Vorliegen von resistenten Erregern besteht [1], sollte vor Behandlungsbeginn immer mittels molekularbiologischer Methoden untersucht werden, ob Resistenz-assoziierte Mutationen für RMP allein oder für RMP und INH vorhanden sind. Gegebenenfalls sollte auch molekularbiologisch auf Resistenzmutationen für Medikamente der Nicht-Standardtherapie untersucht werden. Darüber hinaus müssen der kulturelle Nachweis des *M. tuberculosis*-Komplexes und eine phänotypische Resistenztestung in jedem Fall angestrebt werden. Nähere Informationen hierzu im Kapitel 3 (S. 345).

Therapie nach Therapieabbruch oder Rezidiv

Liegt das Ergebnis der molekularbiologischen Untersuchungen vor, kann die initiale Therapie am entsprechenden Resistenzmuster ausgerichtet werden. Liegt keine Resistenz gegen INH und/oder RMP vor, so empfehlen wir als Therapie in der Initialphase analog zur WHO [1, 2] eine Therapie mit INH, RMP, PZA, EMB und SM bis zum Vorliegen der Ergebnisse der phänotypischen Resistenztestung.

Können keine phänotypischen Resistenzteste durchgeführt werden, soll bei einem klinischen Erfolg nach der 2-monatigen Initialtherapie für einen weiteren Monat mit INH, RMP, PZA und EMB und für weitere fünf Monate mit INH, RMP und EMB behandelt werden (acht Monate Gesamttherapiedauer).

Therapie bei Monoresistenzen von *M. tuberculosis*

Resistenzdefinition (nach WHO) Unter einer Monoresistenz (engl.: mono-resistance) wird die Resistenz gegenüber nur einem Medikament der Standardtherapie verstanden [11, 12]. Hinsichtlich einer Mehrfachresistenz oder Unverträglichkeit von zwei oder mehr der Medikamente der Standardtherapie wird auf das Kapitel 5.7 verwiesen (S. 355).

Therapieempfehlung bei Unverträglichkeit oder Monoresistenz gegenüber einem Standardmedikament Fehler in der Therapie der monoresistenten Tuberkulose und in der Therapie bei Unverträglichkeit gegenüber einem Standardmedikament können rasch zur Entwicklung weiterer Resistenzen führen und sollten daher unbedingt vermieden werden. Resistenzen und Unverträglichkeiten erfordern häufig eine verlängerte Therapiedauer (► **Tab. 5**). Darüber hinaus ist die Ausdeh-

► **Tab. 5** Therapieempfehlungen bei Mono-resistenzen oder Unverträglichkeiten gegenüber einem Medikament der Standardtherapie [5, 6, 11, 12].

Mono-resistenz oder Unverträglichkeit	Initialphase	Kontinuitätsphase	Gesamttherapiedauer
Rifampicin ¹	2 Monate INH, PZA, EMB, FQ ²	10 – 18 Monate INH, EMB, FQ ²	12 – 20 Monate
Isoniazid	2 Monate RMP, FQ ² , PZA, EMB,	4 – 7 Monate RMP, EMB, FQ ²	6 – 9 Monate
Pyrazinamid	2 Monate INH, RMP, EMB, (FQ ^{2,3})	7 Monate INH, RMP	9 Monate
Ethambutol ⁴	2 Monate INH, RMP, PZA, (FQ ^{2,3})	4 Monate INH, RMP	6 Monate

¹ Empfehlung gilt nur bei Unverträglichkeit, eine Rifampicin-Mono-resistenz wird wie eine MDR-Tuberkulose behandelt.

² Moxifloxacin 400 mg/Tag; Levofloxacin 15 mg/kg/KG: 750 – 1000 mg/Tag. Der Einsatz von Ciprofloxacin wird nicht mehr empfohlen. In Kombination mit Rifampicin wurden verminderte Serumkonzentrationen von Moxifloxacin gemessen, daher sollte diese Kombination mit besonderer Vorsicht angewendet und wenn möglich durch eine therapeutische Serumspiegelbestimmung überwacht werden [13 – 15].

³ zusätzlich Fluorchinolone (FQ) bei ausgedehnter Erkrankung.

⁴ betrifft nur Unverträglichkeiten, Mono-resistenzen treten praktisch nicht auf.

nung der Erkrankung sowohl für die Anzahl der wirksamen Medikamente in der Initialphase als auch für die Dauer der Kontinuitätsphase mitentscheidend.

Die WHO setzt eine Rifampicin-Mono-resistenz *de facto* einer MDR-Tuberkulose gleich [12]. Eine Rifampicin-Unverträglichkeit kann nach Ansicht der Leitliniengruppe hingegen therapeutisch anders betrachtet werden (► **Tab. 5**).

Bei Antibiotikaresistenz oder Unverträglichkeit eines Standardmedikamentes können Fluorchinolone eine wesentliche Ergänzung für die Therapie darstellen. Ihren festen Platz haben sie in der Therapie bei Isoniazid-Resistenz/Unverträglichkeit und bei Rifampicin-Unverträglichkeit. Bei ausgedehnter Erkrankung können sie aber auch im Fall einer Pyrazinamid- oder einer Ethambutol-Unverträglichkeit/Mono-resistenz als viertes Medikament in der Initialphase eingesetzt werden [5, 6, 11, 12]. Wie bei der sensiblen Tuberkulose rechtfertigt eine ausgedehnte, kavernöse Erkrankung mit hohen Keimzahlen eine Verlängerung der Behandlung auf neun Monate bzw. sechs Monate nach kultureller Sputumkonversion.

Wenn innerhalb von zwei Monaten der Therapie keine Konversion der Sputumkulturen erzielt wurde, muss die Antibiotikaresistenztestung wiederholt werden (siehe auch ► **Abb. 1**, S. 332).

Therapie nach Therapieversagen

Stehen die molekularbiologischen Untersuchungsmethoden nicht zur Verfügung, kann nach einem Therapieversagen laut WHO empirisch entsprechend den Therapieprinzipien einer MDR-Tuberkulose behandelt werden, da in dieser Gruppe eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein multipler Resistenzen besteht [11, 12].

Empfehlung für Deutschland Nach einem Therapieversagen wird es unter den Gegebenheiten in Deutschland sinnvoller sein, zunächst umfängliche diagnostische Materialgewinnungsmaßnahmen durchzuführen (z. B. Bronchoskopie, CT-gestützte Punktionen u. a.), um eine aktuelle molekularbiologische und im Verlauf dann auch phänotypische Resistenzprüfung zu ermöglichen. Die initiale Therapie muss anhand der Ergebnisse molekularbiologischer Resistenzteste ausgerichtet werden und

► **Tab. 6** Dosierungen der Medikamente der Standardtherapie bei Niereninsuffizienz (modifiziert nach [16]).

Substanz	Dosis (mg/kg KG)	GFR 80 – 30 (ml/min/KOF)	GFR < 30 (ml/min/KOF)
Isoniazid	5	täglich	täglich
Rifampicin	10	täglich	täglich
Pyrazinamid	25 ¹	täglich	3 ×/Woche
Ethambutol	15	täglich	3 ×/Woche ²

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

² Serum-Spiegelbestimmungen durchführen: Ethambutol: C_{max} = 2 – 6 mg/l 2 Stunden nach Einnahme (Spitzen Spiegel) oder < 1,0 mg/l vor der nächsten Dosis (Talspiegel).

im Verlauf nach Kenntnis der phänotypischen Resistenz ggf. entsprechend modifiziert werden (s. auch Kapitel 3, S. 345)

Liegen keine molekularbiologischen Untersuchungsergebnisse vor, kann es unter bestimmten Umständen (z. B. geringe klinische Krankheitsschwere, mikroskopisch negative Sputumuntersuchungen und geringe radiologische Ausdehnung) sinnvoll sein, mit dem Therapiebeginn zu warten, bis Aussagen zur Resistenz möglich sind.

1.9 Besondere Patienten- und Personengruppen Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Medikamente INH und RMP können bei Niereninsuffizienz in unveränderter Dosis und mit unverändertem Dosierungsintervall gegeben werden [16, 17] (► **Tab. 6**). PZA sollte ab einer GFR < 30 ml/min 3 × pro Woche gegeben werden. EMB kann bei mäßiger Niereninsuffizienz in normaler Dosis dreimal pro Woche gegeben werden (► **Tab. 6**). Weitere Angaben zu den Medikamenten sind in Kapitel 8 (S. 377) und in der Fachinformation nachzulesen. Bei Peritoneal- oder Hämodialyse müssen die entsprechenden Vorschriften der Hersteller hinsichtlich des Dosierungszeitpunktes, der Dosis und des Dosierungsintervalls beachtet werden.

Beispielhaft kann bei der Hämodialyse die tägliche Gabe von INH und RMP in voller Dosis und von PZA und EMB in voller Dosis dreimal pro Woche empfohlen werden. Die Medikamente sollten an den Dialysetagen 4–6 Stunden vor der Dialyse oder unmittelbar nach der Dialyse eingenommen werden. Da eine Medikamentenakkumulation möglich ist, müssen ggf. Blutspiegelkontrollen erfolgen.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Hepatische Vorerkrankungen wie eine Hepatitis, ein Zustand nach Hepatitis (Leberzirrhose, chronisch aktive Hepatitis, positiver Antigennachweis für Hepatitis B oder C) oder ein Alkoholabusus erschweren die Therapie mit den potenziell hepatotoxischen Medikamenten (INH, RMP, PZA) unter Umständen erheblich. Bei diesen Patienten sind je nach Ausmaß der Leberbeschädigung wöchentliche bis mehrfach wöchentliche Kontrollen der entsprechenden Laborparameter in den ersten Monaten unverzichtbar. Bei Alkoholkarenz oder Transaminasenerhöhungen auf dem Boden einer Herzinsuffizienz, die auf eine kardiale/diuretische Therapie gut anspricht, kommt es trotz primär deutlich erhöhter Transaminasenwerte häufig rasch zu einer spontanen Remission, sodass die antituberkulöse Therapie hier unter entsprechenden Kontrollen weitergeführt werden kann und nicht verzögert werden sollte. Es muss abgewogen werden, ob eine schrittweise Dosiserhöhung, wie im Abschnitt „Hepatotoxizität“ (S. 337) ausführlich beschrieben, sinnvoll ist.

Nicht hepatotoxisch sind die Medikamente EMB und Streptomycin (SM), die durch ein renal eliminiertes Fluorchinolon wie z. B. das Levofloxacin ergänzt werden können. In jedem Fall muss aber auch bei eingeschränkter Leberfunktion versucht werden, zumindest eines der Medikamente INH oder RMP in die Therapie einzuführen, um eine suffiziente Therapie zu gewährleisten. Wird nur eines der beiden hepatotoxischen Medikamente vertragen, so ist abzuwägen, ob die schnellere Bakterizidie des INH oder die sterilisierende Wirkung des RMP im individuellen Fall von Vorteil sind. In der Regel sollte daher in der Initialphase der Therapie bei hoher Keimausscheidung INH eingesetzt werden und in der Kontinuitätsphase RMP.

Patienten nach Organtransplantation

Durch die medikamentöse Immunsuppression besteht sowohl ein höheres Tuberkulose-Infektions- als auch (Re-)Aktivierungs-Risiko [18,19]. Die Therapie unterscheidet sich nicht von der Standardtherapie. Für eine häufig praktizierte langfristige Fortsetzung der Therapie (INH weiter nach Beendigung der Standardtherapie) gibt es keine überzeugende Evidenz. Auf das vielfältige Interaktionspotenzial mit den Immunsuppressiva und anderen antimikrobiell wirksamen Substanzen muss geachtet werden.

Patienten unter intensivmedizinischer Behandlung

Die Behandlungsprinzipien gelten auch unter intensivmedizinischen Bedingungen. Besonderes Augenmerk ist auf die höhere Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu legen. INH, RMP und EMB stehen auch für die parenterale Gabe zur Verfügung. Die Gabe von INH, RMP, PZA und EMB ist auch über eine Magensonde möglich, wenn die Resorption gesichert erscheint.

Patienten mit der Notwendigkeit für eine parenterale Therapie

Die Medikamente INH, RMP und EMB können parenteral appliziert werden. INH, RMP und EMB können in der Regel zusammen in 500 ml 5%-Glucoselösung in 1–2 Stunden infundiert werden; dabei sind jedoch prinzipiell die aktuellen Informationen der Hersteller zu beachten. SM kann intramuskulär injiziert oder auch als langsame Infusion verabreicht werden (>90 Minuten).

Da bei bestimmten Konstellationen (z. B. MDR-Tuberkulose) parenterale Medikamente über einen sehr langen Behandlungszeitraum appliziert werden müssen, empfiehlt sich in solchen Fällen in der Regel die Implantation eines Port-Systems.

Patienten mit verminderter enteraler Resorption

Magen-Darm-Erkrankungen, Malabsorptionssyndrome, das Wasting-Syndrom bei AIDS-Kranken, zystische Fibrose und ein Zustand nach Darmteilresektionen können zur verminderten Resorption der Medikamente führen. In diesen Fällen ist die Resorption nach Rücksprache mit einem entsprechenden Labor mittels Serumspiegel-Untersuchungen zu prüfen und gegebenenfalls eine parenterale Therapie durchzuführen.

Tuberkulose bei Patienten unter TNF-alpha-Antagonisten-Therapie

Eine Tuberkulose unter TNF-alpha-Antagonisten entsteht häufig früh in den ersten acht Wochen nach Gabe dieser Medikamente, kann aber auch noch Monate nach Absetzen der Substanz auftreten [20,21]. Es kommt in vielen Fällen zu extrapulmonalen Tuberkulosen (ca. 50%) und schweren Verläufen. Hinsichtlich der Tuberkulosetherapie ergeben sich keine Besonderheiten. Die Immunsuppression mit den TNF-alpha-Inhibitoren sollte allerdings im Falle der Entwicklung einer Tuberkulose sofort beendet werden. In der Folge ist auf das Auftreten eines Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) zu achten [20,22].

Es ist unklar, wann unter einer laufenden antituberkulösen Therapie die Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten wiederaufgenommen werden kann. Es wurden nur kleinere Fallserien zu diesem Thema veröffentlicht [23–25].

Da hierzu nur wenig Daten existieren, schließt sich die Leitniengruppe den amerikanischen Empfehlungen an, dass diese Entscheidung individuell getroffen werden sollte. Sofern aufgrund der rheumatischen Grunderkrankung die dringende Notwendigkeit einer Wiederaufnahme der immunsuppressiven Therapie besteht, sollte diese erst nach eindeutigem Ansprechen der Tuberkulosetherapie erfolgen und das Immunsuppressivum mit dem geringsten Risikopotenzial gewählt werden [5].

Die Behandlung mit anderen Biologicals (beispielsweise Tocilizumab, Abatacept, Secukinumab und Ustekinumab) oder anderen systemisch wirksamen immunsuppressiven Medikamenten (beispielsweise anti-rheumatische Basistherapeutika) während der Tuberkulosetherapie sollte analog zur TNF-Blocker-Therapie unter strenger Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen.

Im Kapitel „Latente Tuberkulose“ (→Merkkasten SAFEBIO-Studie, S. 351) findet sich eine Auflistung immunsuppressiver Medikamente und deren nach Studienlage vermutetes Risiko-

potenzial, eine Tuberkuloseaktivierung zu verursachen. Die Übertragbarkeit dieser Einschätzung auf eine Behandlung mit diesen Medikamenten während der Tuberkulosetherapie ist derzeit unklar.

Patienten mit einer aus anderer Indikation unverzichtbaren Glukokortikoid-Therapie

Unter RMP-Therapie sinkt der Serumspiegel der Glukokortikoide um zirka 50%. Die Glukokortikoid-Dosis muss daher entsprechend erhöht werden.

Patienten mit einer Silikotuberkulose

Liegt als Grunderkrankung eine Silikose vor, erfolgt die Initialtherapie in üblicher Weise als Standardtherapie über zwei Monate. Allerdings ist die Therapiedauer in der Kontinuitätsphase auf sechs bis 10 Monate zu verlängern (Gesamtbehandlungsdauer 8–12 Monate), da von einer erschwerten Penetration der Medikamente in die fibrotisch veränderten Lungenareale sowie von einer eingeschränkten Alveolarmakrophagenfunktion ausgegangen werden muss [26].

Patienten nach chirurgischer Resektion eines pulmonalen Tuberkuloms

Die Leitliniengruppe spricht sich mehrheitlich für eine vollständige Tuberkulosetherapie auch nach vollständiger Resektion eines Tuberkuloms aus.

Therapie in der Schwangerschaft und in der Stillzeit

Die Behandlung einer Tuberkulose während einer Schwangerschaft sollte, sofern kein Anhalt für eine Medikamentenresistenz besteht, mit der Standardtherapie INH (+ Pyridoxin), RMP, EMB und PZA über zwei Monate, gefolgt von INH und RMP über vier Monate für eine Gesamttherapiedauer von 6 Monaten erfolgen. Der Einsatz von PZA in der Schwangerschaft wird von internationalen Organisationen und Experten empfohlen [1, 27], die American Thoracic Society hingegen lehnt die routinemäßige Anwendung in der Schwangerschaft aufgrund mangelnder Daten zur Teratogenität von PZA ab [3].

Wird auf PZA verzichtet, ist die verlängerte Therapiedauer von neun Monaten (2 Monate INH, RMP und EMB, 7 Monate INH und RMP) zu berücksichtigen.

Kontraindiziert oder relativ kontraindiziert sind in der Schwangerschaft viele Medikamente der Nicht-Standardtherapie (siehe auch: **Tab. 12**, S. 364). Selbstverständlich ist eine medikamentenresistente Tuberkulose auch in der Schwangerschaft eine behandlungsbedürftige Erkrankung. Die Therapie muss dann von Experten unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung des Schwangerschaftsstadiums zusammengestellt werden.

Eine antituberkulöse Therapie mit INH, RMP, PZA und EMB stellt im Falle einer unter Behandlung eintretenden oder bereits bestehenden Schwangerschaft keine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch dar [1, 3, 27, 28].

Streptomycin und andere Aminoglykoside/Polypeptid-Antibiotika sind potenziell toxisch für den Fötus und sollten daher in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Die Gabe dieser Substanzen in Unkenntnis einer Schwangerschaft stellen je-

doch ebenfalls keine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch oder für eine invasive pränatale Diagnostik dar (<http://www.embryotox.de>).

Während einer Therapie mit den Medikamenten der Standardtherapie kann gestillt werden, da die mit der Milch vom Säugling aufgenommenen Substanzkonzentrationen zu gering sind, um beim Säugling unerwünschte Wirkungen zu erzeugen [29]. Streptomycin und andere Aminoglykoside/Polypeptid-Antibiotika werden nach der Aufnahme durch die Muttermilch vom Kind nicht resorbiert und können allenfalls einen Einfluss auf die Zusammensetzung der Darmflora beim Kind haben.

Bei gleichzeitiger antituberkulöser Therapie von Mutter und Kind sind zwar die Wirkstoffspiegel beim gestillten Kind leicht erhöht, es dürfen aber deshalb keine reduzierten Dosen in der Therapie des Kindes eingesetzt werden. Zu berücksichtigen sind allerdings möglicherweise vermehrte unerwünschte Arzneimittelwirkungen beim Kind.

Beim Einsatz von Medikamenten der Nicht-Standardtherapie sind die Fachinformationen zu beachten.

Frauen im gebärfähigen Alter

Unter einer RMP-Therapie ist die Wirksamkeit von systemisch wirksamen hormonellen Kontrazeptiva eingeschränkt. Es müssen daher alternative Verhütungsmaßnahmen ergriffen werden.

Tuberkulose bei Menschen in höherem Lebensalter (≥ 65 Jahre)

Wir sind uns der Schwierigkeit der Altersdefinition bewusst. Gleichwohl ergeben sich in dieser Patientengruppe einige Besonderheiten, obgleich die Prinzipien der Therapie die gleichen sind. Zu achten ist vor allem auf das gehäufte Auftreten von unerwünschten Wirkungen der Pharmaka und mögliche Interaktionen mit Begleitmedikamenten [30, 31]. Der Einsatz von EMB ist möglich, bedarf jedoch bei entsprechenden Einschränkungen der Sehkraft einer besonders engmaschigen Überwachung durch den Augenarzt. Da die Kombination von INH, RMP und PZA beim alten Menschen nicht selten eine relevante Hepatotoxizität induziert, wird empfohlen, die PZA-Dosis innerhalb von zwei Wochen von 15 mg/kg KG auf 25 mg/kg KG zu steigern.

1.10 Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs)

Die Medikamente der Standardtherapie sind in der Regel gut verträglich. Bedingt durch die sehr hohe Zahl der bisher mit Kombinationstherapien behandelten Patienten verfügen wir über sehr gute Daten zur Verträglichkeit dieser Therapie [1, 2]. Abgesehen von Patienten mit einem erhöhten Risiko für Unverträglichkeitsreaktionen (z. B. bei Komorbidität) ist die Rate von Therapieabbrüchen wegen Medikamentenunverträglichkeiten bei den Medikamenten der Standardtherapie insgesamt sehr gering. Medikamente der Nicht-Standardtherapie sind hingegen häufig deutlich schlechter verträglich.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Medikamente werden im Kapitel 8 aufgeführt (S. 377). Darüber hinaus wird auf die aktuellen Herstellerinformationen verwiesen.

Hepatotoxizität

Klinisch am bedeutendsten ist die additive Hepatotoxizität der drei Medikamente INH, RMP und PZA, die insbesondere bei Patienten mit hepatischen Vorerkrankungen und bei Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter eine Rolle spielt [1, 2, 4]. In diesen beiden Patientengruppen ergibt sich häufig die Notwendigkeit zum Ersatz eines der drei Medikamente (meist PZA) durch ein weniger hepatotoxisches Medikament.

Die Hepatotoxizität kann zu einer medikamentös bedingten Hepatitis und/oder intrahepatischen Cholestase führen. Bei Normalwerten vor Beginn der Therapie soll auch bei einer Erhöhung der Serum-Transaminasen (SGOT [international: ALAT] und SGPT [international: ASAT]) bis zum Fünffachen des oberen Normwertes unter engmaschiger Beobachtung und Kontrolle die Therapie fortgesetzt werden [1, 2, 4]. Gamma-GT und alkalische Phosphatase gehören nicht zur Definition der Hepatotoxizität durch Tuberkulosemedikamente, daher kann eine Erhöhung über die Grenzwerte hinaus in Einzelfällen unter engmaschigen Kontrollen toleriert werden. Es soll jedoch nach anderen möglichen Ursachen für die Erhöhung dieser Laborparameter gesucht werden [32, 33].

Steigen die Werte darüber hinaus an oder entwickelt sich eine Hyperbilirubinämie (Bilirubin >2-fach oberer Normwert), so muss die Therapie mit allen drei hepatotoxischen Medikamenten unterbrochen werden [34].

Laut US-amerikanischen Empfehlungen wird darüber hinaus eine Leberwerterhöhung bei begleitenden Symptomen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Gelbsucht oder unerklärte Müdigkeit) nur bis zum 3-fachen der oberen Normwerte toleriert. Bei vorbestehender Leberwerterhöhung sollte eine 2- bis 3-fache Erhöhung über den Ausgangswert zur Therapieunterbrechung führen.

Bei präventiver Behandlung der latenten Infektion mit *M. tuberculosis* (S. 349) und mit Risikofaktoren für eine Hepatotoxizität sollte die präventive Therapie laut dieser Empfehlung bereits bei einem 2- bis 3-fachen Anstieg über den Ausgangswert oder Hyperbilirubinämie unterbrochen werden [32].

An eine mögliche kumulative Toxizität von Alkohol zusammen mit antituberkulösen Medikamenten sollte gedacht werden. Liegt zu diesem Zeitpunkt eine zwingende Therapieindikation vor, so kann wie im Abschnitt „Leberinsuffizienz“ verfahren werden (Therapie mit EMB, SM und Levofloxacin). Nach weitgehender oder eindeutiger Normalisierung der Leberfunktionswerte (Transaminasen <2-fach oberer Normwert) sollte die Therapie mit den Medikamenten der Standardtherapie wieder aufgenommen werden. Die Gabe des ersten Medikamentes sollte dabei jeweils für 3–7 Tage bis zur Erweiterung der Therapie um die zweite bzw. dritte Substanz erfolgen. Dabei haben sich in der klinischen Praxis bei Erwachsenen schrittweise Dosiserhöhung bewährt: INH: Beginn mit 50 mg/d – Steigerung der Dosis auf 300 mg/d in 3–7 Tagen; RMP: Beginn mit 75 mg/d – Steigerung der Dosis auf 450–600 mg/d in 3–7 Tagen; Beginn mit PZA: 500 mg/d – Steigerung der Dosis auf 1500–2500 mg/d in 3–7 Tagen [35]. Ergibt sich nach dem Hinzufügen eines Medikamentes erneut eine deutliche Hepatotoxizität, so sollte das entsprechende Medikament endgültig aus der Therapie herausgenommen werden. Hinsichtlich der weite-

ren Therapieplanung ist darauf zu achten, dass mindestens drei Medikamente gegeben werden müssen und es sind die verlängerten Gesamttherapiezeiten zu beachten (► Tab. 5, S. 334). Bei der Auswahl der Medikamente, mit der die Therapie zunächst wiederaufgenommen wird, spricht die klinische Erfahrung zwar dafür, dass sich die Hepatotoxizität von INH am ehesten in einem Anstieg der SGOT und SGPT manifestiert, wohingegen RMP eher für eine Erhöhung der Cholestase-Parameter verantwortlich ist; jedoch ist dies durch Studien bisher nicht belegt.

Eine schwere Hepatitis mit Leberversagen und Todesfällen kann vor allem durch INH ausgelöst werden [36], ist aber auch für die Kombination RMP und PZA beschrieben worden [37].

Myelosuppressive unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei klinisch relevanter Neutropenie, Thrombozytopenie oder hämolytischer Anämie muss die Therapie nach Expertenmeinung bis zur Restitution des Knochenmarkes bzw. bis zum Ende der Hämolyse unterbrochen werden. Unter engmaschigen Kontrollen erfolgt dann ein Therapieaufbau unter strikter Vermeidung des mit der größten Wahrscheinlichkeit verantwortlichen Medikamentes. RMP und die Rifamycine sind am häufigsten für Myelotoxizität und Hämolyse verantwortlich. Steht RMP als myelotoxisches Medikament fest, soll keine erneute Exposition zu einem Medikament aus der Gruppe der Rifamycine erfolgen. Bei nicht durch RMP ausgelöster und nur mäßig ausgeprägter Leukozytopenie ist nach Meinung einiger Experten ein Therapieversuch mit systemischen Glukokortikoiden gerechtfertigt. Evidenz für eine solche Empfehlung existiert jedoch unseres Wissens nicht.

Kutane unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Gering ausgeprägte kutane Reaktionen können unter engmaschiger Beobachtung bei Fortsetzung der Standardtherapie toleriert werden. Insbesondere bei jugendlichen Patienten sollte bei einer durch INH induzierten Akne ein Behandlungsangebot erfolgen. Bei PZA kommt es gelegentlich zu Beginn der Therapie zu einer durch Histamin-Ausschüttung bedingten Flush-Reaktion, die unter einem vorsichtigen Therapieaufbau (Tag 1: 500 mg, Tag 2: 1000 mg, Tag 3: 1500 mg, Tag 4: volle Dosis) in der Regel nicht wiederauftritt. Es handelt sich hierbei nicht um eine Arzneimittel-induzierte Allergie. Bei zu Therapiebeginn auftretenden kutanen Reaktionen auf RMP und EMB kann in erfahrenen Zentren eine orale Hyposensibilisierung versucht werden [38]. Schwerwiegende kutane Reaktionen (z. B. schwere Mucositis, exfoliative Dermatitis, petechiales Exanthem mit Thrombozytopenie) zwingen zum Absetzen der Therapie. Bei leichtem Juckreiz können Antihistaminika systemisch und topisch eingesetzt werden. PZA erhöht die Photosensibilität der Haut. Bei PZA-Einnahme ist daher eine Sonnenlichtexposition zu meiden. Dies gilt auch für Fluorchinolone.

Renale Unverträglichkeitsreaktionen

Insbesondere unter Therapie mit RMP kann es zu einem akuten Nierenversagen kommen. Die Substanz muss sofort abgesetzt werden und darf nicht wieder gegeben werden [39]. Renale Unverträglichkeitsreaktionen unter anderen antituberkulösen Medikamenten sind beschrieben, jedoch insgesamt sehr selten.

Die Rotfärbung des Urins und anderer Körperflüssigkeiten unter Rifampicin ist regelhaft und keine Unverträglichkeitsreaktion.

Retrobulbäre Neuritis

Die retrobulbäre Neuritis wird fast ausschließlich durch EMB verursacht und äußert sich durch Verlust oder Einschränkung von Visus, Gesichtsfeld und und/oder des Farbsehvermögens. Erstes klinisches Zeichen der Neuritis ist in der Regel eine Rot-Grün-Farbsehschwäche, daher sollte das Farbsehvermögen für jedes Auge getrennt zu Beginn einer Therapie durch ein Farbtafelbuch geprüft werden, wenn keine unmittelbare augenärztliche Untersuchung erfolgen kann. Aus neurologisch-fachärztlicher Sicht kann prinzipiell auch die Durchführung von visuell evozierten Potentialen zur frühzeitigen Erfassung noch subklinischer Affektionen des *N. opticus* (paraklinische Erfassung einer Afferenzstörung der Sehbahn) in Erwägung gezogen werden.

Wegen der Gefahr der Erblindung muss bei Auftreten der oben genannten Sehstörungen EMB sofort abgesetzt und eine entsprechende augenärztliche Untersuchung veranlasst werden. Die Einschränkungen können reversibel sein, es sind jedoch auch dauerhafte Einschränkungen bis zur Erblindung beschrieben.

Bessern sich die Sehstörungen nach dem Absetzen von EMB nicht, sollte INH abgesetzt werden, das in seltenen Fällen auch verantwortlich sein kann [40].

Polyneuropathie

Polyneuropathien, insbesondere der unteren Extremitäten, können durch eine Vielzahl von antituberkulösen Medikamenten allein oder in Kombination ausgelöst werden. Insbesondere von INH ist bekannt, dass sich unter der Therapie Polyneuropathien neu entwickeln oder dass sich vorbestehende Neuropathien (z. B. metabolischer Genese [diabetogen, alkoholtoxisch, urämisch, Mangel an Vitamin B₆, B₁₂, Folsäure], medikamentös-toxischer, autoimmuner, paraneoplastischer Genese oder genetisch bedingt) verschlechtern. Eine Vorbeugung durch die gleichzeitige Gabe von Pyridoxin (Vitamin B₆) (50 mg/Tag) ist bei Vorerkrankungen und einer Schwangerschaft sinnvoll. Eine generelle Gabe von Pyridoxin bei allen Patienten erscheint zwar entbehrlich [41], jedoch werden Isoniazidpräparate zum Teil nur in fixer Kombination mit Pyridoxin angeboten. Eine Pyridoxin-Überdosierung (z. B. durch Selbstmedikation eines Vielfachen der empfohlenen Dosis) kann ebenfalls zu einer Polyneuropathie führen [42].

Nur bei einem sehr seltenen, schwerwiegenden klinischen Bild, trotz der Gabe von Pyridoxin, stellt die Polyneuropathie einen Grund für das Absetzen von INH dar.

Epileptische Anfälle

Isoniazid kann die zerebrale Anfallsbereitschaft senken. Bei Patienten mit einer Epilepsie oder stattgehabten epileptischen Anfällen muss daher die Therapieplanung in Rücksprache mit einem Neurologen/Epileptologen erfolgen [43]. Da Rifampicin die Serumspiegel von Antiepileptika senken kann, bedarf es entsprechender Korrekturen und einer Rücksprache mit den neurologischen Fachärzten.

Psychiatrische unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Isoniazid kann in seltenen Fällen Depressionen auslösen oder vorbestehende Störungen verschlechtern. In solchen Fällen bedarf es einer engen Zusammenarbeit mit Psychiatern, um zu prüfen, ob die INH-Therapie unter Anwendung entsprechender supportiver und/oder medikamentöser Behandlungsmaßnahmen fortgesetzt werden kann. Zu beachten ist dabei auch, dass depressive Verstimmungen die Therapieadhärenz erheblich herabsetzen können [44].

Durch Isoniazid kann die Alkoholtoleranz herabgesetzt werden, sodass es zum Bild eines pathologischen Rausches kommen kann.

Ebenso ist zu bedenken, dass die Serumspiegel von Psychopharmaka (z. B. Antidepressiva, Neuroleptika) durch RMP herabgesetzt werden können [44].

Arthralgie unter PZA-Therapie

Arthralgien unter PZA haben in der Regel keinen Bezug zur Serum-Harnsäure und sind in der Regel nicht Ausdruck einer Gicht. Mit einer symptomatischen analgetischen Therapie können Arthralgien in der Regel unter Fortsetzung der PZA-Gabe toleriert werden.

Hyperurikämie unter PZA-Therapie

Unter PZA-Therapie tritt nahezu regelhaft eine klinisch nicht relevante Hyperurikämie auf. Eine Gabe von Harnsäure senkenden Medikamenten braucht grundsätzlich nicht zu erfolgen, lediglich beim sehr seltenen Auftreten eines Gichtanfalles muss entsprechend gehandelt werden [3].

Übelkeit

Übelkeit unter der antituberkulösen Chemotherapie kommt nicht selten vor und sollte supportiv oder symptomatisch behandelt werden. Allerdings ist darauf zu achten, dass erhebliche Übelkeit und Inappetenz insbesondere Zeichen einer Hepatotoxizität und in seltenen Fällen auch einer Nierenfunktionsstörung sein können. Daher sind entsprechende Kontrollen zu veranlassen. Die abendliche Einnahme der Medikamente führt unter Umständen zu einer verminderten Resorption und ist daher mit dem Risiko nicht ausreichend wirksamer Serumkonzentrationen verbunden [45]. Sie sollte daher nur in gut begründeten Ausnahmen erfolgen.

Die Gabe von Protonenpumpen-Inhibitoren kann versucht werden. Antazida mit zwei- oder dreiwertigen Kationen (Calcium, Magnesium, Aluminium) sollten nicht eingesetzt werden, da sie insbesondere die Resorption von Fluorchinolonen verhindern können [5].

1.11 Extrathorakale Tuberkulosen

In diesem Kapitel können nur häufige Manifestationen der extrathorakalen Tuberkulose abgebildet werden. Die Diagnostik und Behandlung einer Tuberkulose mit seltener Lokalisation (z. B. Auge, Haut, u. a.) muss durch einen erfahrenen Facharzt in Rücksprache mit den zuständigen Tuberkuloseexperten erfolgen.

Besonderheiten der Diagnostik extrathorakaler Tuberkulosen

Eine Diagnosesicherung (Punktion, CT- oder Sonografie-gestützte Punktion, Endoskopie, chirurgische Biopsie) soll immer angestrebt werden (Histologie, Mikrobiologie, Kultur). Die Gewinnung von Material zur histologischen und mikrobiologischen Untersuchung gestaltet sich bei extrathorakalen Tuberkulosen häufig schwieriger als bei der Lungentuberkulose. Es ist von sehr großer Bedeutung, dass alle diese Materialien mit maximalem mikrobiologischem Aufwand einschließlich einer PCR untersucht werden können. Hierzu ist die Einsendung von unfixiertem Gewebe in 0,9% NaCl-Lösung unabdingbar, da Formalin-fixiertes Material weder molekularbiologisch noch kulturell aufgearbeitet werden kann (► **Tab. 8**, Labordiagnostik der Tuberkulose, S. 346).

Diagnostik und Therapie von extrapulmonalen Tuberkulosen ohne erforderliche Veränderungen der Standardtherapie

Die Therapie extrapulmonaler Tuberkulosen der Pleura, der Lymphknoten, des Urogenitalsystems und abdomineller Tuberkulosen folgt den Grundprinzipien der Behandlung der pulmonalen Tuberkulose.

Pleuritis tuberculosa

Diagnose Es sollte eine diagnostische Punktion des Pleuraergusses und eine Untersuchung des Materials im klinischen Labor (Eiweiß, LDH), in der Pathologie (Zytologie) und im mykobakteriologischen Labor (Mikroskopie und Kultur) erfolgen. Die PCR ist wegen endogener Hemmstoffe in der Ergussflüssigkeit häufig nicht aussagekräftig. In allen nicht eindeutigen Fällen ist eine Video-assistierte Thorakoskopie (VATS) oder Thorakoskopie mit histologischer und mikrobiologischer Untersuchung des gewonnenen Materials (Pleurabiopsate, Fibrinsegel) indiziert. Das Material aus Pleurastanzen kann ebenfalls histologisch und mikrobiologisch untersucht werden.

Therapie Zusätzlich zur Standardtherapie empfiehlt sich bei ausgedehnten Pleuraergüssen eine suffiziente Drainagetherapie mit anschließender intensiver physikalischer Therapie zur Vermeidung von funktionellen Einschränkungen durch verbleibende Pleuraschwarten [46]. Weder die systemische noch die topische Gabe von Kortikosteroiden bringen ein besseres Behandlungsergebnis [47, 48].

Verlauf Bei Pleuraschwarten am Ende der Behandlung muss geprüft werden, ob die Funktionseinschränkungen eine elektrische Dekortikation notwendig machen.

Lymphknotentuberkulose

Lymphknotentuberkulosen treten meist zervikal, seltener mediastinal/hilär, abdominal, axillär, inguinal oder multilokulär auf.

Diagnose Die histologische und kulturelle Sicherung (Histologie, Mikrobiologie, Kultur) der tuberkulösen Ätiologie ist bei dieser Manifestation durch geeignete Techniken (z. B. endobronchiale oder ösophageale Ultraschalluntersuchung EBUS, EUS, Exzision) anzustreben, da differenzialdiagnostisch eine durch nichttuberkulöse Mykobakterien ausgelöste Infektion ebenso zugrunde liegen kann wie ein malignes Lymphom [49]. Zur Vermeidung einer Fistelbildung sollten zervikale Lymphknotenpunktionen immer von kranial nach kaudal erfolgen.

Therapie Die Standardtherapie ist die Therapie der Wahl, die auch nach chirurgischer Exzision zu erfolgen hat.

Zusätzlich zur Standardtherapie können verlaufsabhängig chirurgische Interventionen, insbesondere bei zervikaler Lymphknotentuberkulose, mit Inzision, Abszessdrainage oder Exzisionen in Betracht kommen. Eine alleinige chirurgische Sanierung ist in aller Regel nicht möglich.

Verlauf Unter laufender Therapie kann es zu einer Vergrößerung der Lymphknoten in den ersten Wochen und Monaten kommen [50]. Bei mediastinaler Lymphknotentuberkulose findet sich in der Regel eine adäquate Rückbildung, bei zervikalem Lymphknotenbefall werden z. T. protrahierte Verläufe beobachtet, die auch unter antituberkulöser Therapie mit fortbestehender Fistelbildung oder einem Progress der Lymphome (in ihrer Größe und/oder Zahl) einhergehen können.

Tuberkulose im HNO-Bereich

Neben der zervikalen Lymphknotentuberkulose, welche bereits oben unter „Lymphknotentuberkulose“ erläutert wurde, findet sich die Tuberkulose im Bereich des Larynx und selten auch der Zunge (Zungentuberkulom). Im Larynx kann die Tuberkulose als asymmetrische oder einseitige Laryngitis (Monocorditis) oder teils exophytische, teils exulzierende Infektion imponieren. Manchmal verbirgt sich eine Tuberkulose hinter einem Befund, der ursprünglich klinisch für ein Karzinom gehalten wurde. Und schließlich gibt es in seltenen Fällen auch Larynxkarzinome, welche tuberkulös infiziert sind.

Diagnose Die Diagnose der Larynxtuberkulose erfolgt in der Regel aufgrund einer Biopsie (Histologie, Mikrobiologie, Kultur) im Rahmen einer indirekten oder besser direkten Laryngoskopie. Meistens findet man in Fällen von Larynxtuberkulose parallel auch eine Lungentuberkulose.

Therapie Die medikamentöse Therapie der medikamentensensiblen Larynxtuberkulose erfolgt in der Regel im Rahmen der sechsmonatigen Standardtherapie in Anlehnung an diejenige der Lungentuberkulose.

Verlauf Die Prognose nach entsprechender medikamentöser Therapie ist in der Regel gut und eine chirurgische Behandlung (z. B. partielle oder totale Laryngektomie) nicht indiziert. Eine chirurgische Therapie (erweiterte zervikale Lymphadenektomie, Exzision einer trotz medikamentöser Vorbehandlung weiterbestehenden zervikalen Fistel) ist in einzelnen Fällen nach entsprechender medikamentöser Vorbehandlung sinnvoll und

sollte aufgrund der vorliegenden Befunde interdisziplinär diskutiert werden.

Urogenitaltuberkulosen

Alle Organe des Urogenitaltraktes können betroffen sein. Am häufigsten sind Tuberkulosen der Niere und der ableitenden Harnwege.

Diagnose Die Diagnose erfolgt durch die Untersuchung des Morgenurins mikroskopisch und kulturell. Eine PCR sollte ergänzend durchgeführt werden. In allen unklaren Fällen (z. B. klinischer Verdacht und fehlender Nachweis von Mykobakterien) sind Biopsien des betroffenen Organs indiziert (Histologie, Mikrobiologie, Kultur).

Therapie Bei der Nierentuberkulose ist die Dosierung einiger Medikamente an die möglicherweise eingeschränkte Nierenfunktion anzupassen (siehe: Patienten mit Niereninsuffizienz und ▶ **Tab. 6** (S. 334)). Zusätzlich zur Standardtherapie können ergänzende chirurgische Behandlungsverfahren in Betracht kommen. Sie sind in der Regel notwendig bei einer fehlenden Ausheilung mit erheblichen strukturellen Defekten der Niere (partielle oder totale Nephrektomie). In Einzelfällen kann auch eine Epididymektomie erforderlich werden. Weitere Hinweise für die ergänzende chirurgische Therapie finden sich in den europäischen Leitlinien zum Management der urogenitalen Tuberkulose [51]. In jedem Falle sollte vor chirurgischer Intervention – außer vor der Einlage einer Ureterschleife – eine antituberkulöse Therapie über vier Wochen verabreicht worden sein.

Verlauf Während der Initialphase einer Tuberkulose der ableitenden Harnwege kann es durch ein Schleimhautödem zu Abflussbehinderungen kommen, die mit geeigneten Schienenkathetern versorgt werden müssen. Daher sind regelmäßige sonografische Kontrollen in Hinblick auf eine Hydronephrose auch unter Therapie zu veranlassen. Die frühzeitige Schienung bei Ureterstrikturen erhöht die Erfolgsaussichten für eine unter Umständen später notwendige chirurgische Rekonstruktion und vermindert das Risiko des Verlustes der betroffenen Niere.

Ein Nutzen einer adjuvanten systemischen Therapie mit Kortikosteroiden ist nicht belegt, jedoch kann es bei einer Tuberkulose der Nebennieren zur Entwicklung eines *Morbus Addison* kommen. Wenn in einem solchen Fall Glukokortikoide substituiert werden müssen, ist daran zu denken, dass Rifampicin deren Serumspiegel um zirka 50% senkt und eine entsprechende Dosisanpassung notwendig macht.

Abdominal-Tuberkulosen

Diagnose Die häufigsten Differenzialdiagnosen der Abdominal-Tuberkulose stellen Malignome und chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie der *Morbus Crohn* dar. Vor Behandlung einer vermeintlichen Abdominal-Tuberkulose sollte daher immer eine definitive Diagnosesicherung endoskopisch oder wenn notwendig auch mit chirurgischen Techniken zur Gewinnung von geeignetem Untersuchungsmaterial angestrebt werden [52] (Histologie, Mikrobiologie, Kultur). Zur Stuhlagnostik finden sich Informationen in ▶ **Tab. 8** (S. 346).

Therapie Die abdominale Tuberkulose (Darm, Peritoneum) ist in der Regel mit einer sechsmonatigen Standardtherapie erfolgreich zu behandeln.

Verlauf Bei Abdominal-Tuberkulosen besteht nach der Literatur in bis zu 75% der Fälle die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention [53]. Die häufigsten Indikationen sind: Diagnosesicherung, intestinale Obstruktionen mit Ausbildung eines akuten Abdomens oder Darmperforationen. Postoperative Komplikationen und ungünstige Heilungsverläufe sind nach Darmperforationen häufig [54].

Diagnostik und Therapie von extrapulmonalen Tuberkulosen mit Veränderungen der Standardtherapie

Eine Anpassung der Standardtherapie, hinsichtlich der Länge der Behandlungsdauer sowie der Indikation zu einer adjuvanten Steroidtherapie, ist in der Regel bei Tuberkulosen, die den Knochen, das Perikard und das ZNS betreffen sowie bei der Miliartuberkulose notwendig (▶ **Tab. 7**, S. 341).

Knochen- und Gelenktuberkulosen

Diagnose Der klinische Verdacht soll durch CT- und MRT-Befunde erhärtet werden. Eine Diagnosesicherung (CT-gestützte Punktion, chirurgische Biopsie) soll immer angestrebt werden (Histologie, Mikrobiologie, Kultur).

Therapie Die im Knochen- und Gelenkknorpel erreichten Konzentrationen der Medikamente INH, RMP und PZA sind wahrscheinlich ausreichend hoch, um auch diese Form der Tuberkulose bei angenommener oder bestätigter Medikamentensensibilität mit einer sechsmonatigen Standardtherapie zu behandeln [4]. So wie die WHO empfehlen wir aber für Deutschland generell eine neunmonatige Therapie (2 Monate INH, RMP, PZA, EMB und 7 Monate INH, RMP) [1]. In Einzelfällen kann eine deutlich längere Therapie notwendig sein. Zusätzliche chirurgische Interventionen können, insbesondere bei relevanten neurologischen Komplikationen oder der Instabilität tragender Knochen, frühzeitig indiziert sein.

Verlauf Perioessäre Abszesse und Senkungsabszesse sollten primär drainiert werden. Für die Instillation von Medikamenten gibt es keine Evidenz.

Tuberkulosen des Perikards

Diagnose Der Verdacht ergibt sich in der Regel auf der Basis echokardiografischer Befunde und einer MRT-Untersuchung. Angestrebt werden sollte immer eine diagnostische Perikardpunktion (Histologie, Mikrobiologie, Kultur).

Therapie Zusätzlich zur sechsmonatigen Standardtherapie wird eine Therapie mit Kortikosteroiden nicht mehr generell empfohlen [5]. Bei ausgedehntem Perikarderguss, einer hohen Zahl von Entzündungszellen im Erguss oder frühen Zeichen einer Konstriktion ist allerdings eine Behandlung mit Kortikosteroiden gerechtfertigt [5]. Als Behandlungsdosis werden initial 60 mg Prednisolon (bei gleichzeitiger Rifampicin-Therapie) pro Tag – mit schrittweiser Dosisreduktion über sechs Wochen – empfohlen [55, 56]. Bei Patienten mit kalzifizierender konstriktiver Perikarditis kann bei hämodynamischer Relevanz eine Perikardektomie indiziert sein.

Verlauf Bei ausgedehnten Perikardergüssen, die hämodynamische Relevanz haben, sollte ein Perikardkatheter zur Drainage implantiert werden. Sollte unter der antituberkulösen Therapie nach 6–8 Wochen eine zunehmende Konstriktion

► **Tab. 7** Empfehlung zur Dauer der Therapie und zu einer adjuvanten Steroidgabe abweichend von der Standardtherapieempfehlung bei unkomplizierten extrapulmonalen Tuberkulosen beim Erwachsenen (mod. nach [3]).

Lokalisation	Medikamente der Initialphase	Dauer der Initialphase (Monate)	Medikamente der Kontinuitätsphase	Dauer der Kontinuitätsphase (Monate)	Gesamtdauer der Therapie (Monate)	Adjuvante Kortikosteroide
Knochen Gelenke	INH, RMP, PZA, EMB	2	INH, RMP	7	9	nein
Perikard	INH, RMP, PZA, EMB	2	INH, RMP	4	6	uneinheitliche Empfehlungen, wahrscheinlich jedoch von Vorteil: 60 mg ¹ Prednisolon/Tag; Reduktion 10 mg/Woche
miliare Ausbreitung	INH, RMP, PZA, EMB (SM oder Fluorchinolon statt EMB bei ZNS-Befall)	2	INH, RMP	4 bei ZNS-Befall: 10 ²	6 bei ZNS-Befall: 12 ²	uneinheitliche Empfehlungen, wahrscheinlich jedoch von Vorteil bei ZNS-Beteiligung oder bei respir. Insuffizienz: z. B. Prednisolon Tag 1–5: 2 x 40 mg, Tag 6–10: 1x 40 mg, Tag 11–21: 1x 20 mg, dann langsam reduzieren und absetzen
ZNS	INH, RMP, PZA, SM oder Fluorchinolon	2	INH, RMP	10 ²	12 ²	empfohlen: 40 mg ¹ Prednisolon/Tag; Reduktion nach 2–3 Wochen um jeweils 10 mg/Woche

¹ Dosierung bei Gabe von RMP, ansonsten Dosisreduktion um 50 %.

² Die WHO empfiehlt bei ZNS-Tuberkulosen eine achtmonatige Therapie. Wir empfehlen die längere Therapiedauer (siehe Text).

des Perikards auftreten, so besteht ebenfalls eine Indikation zur operativen Therapie [55].

Tuberkulosen des ZNS

Diagnose Bei klinischem Verdacht auf eine Beteiligung des zentralen Nervensystems sollte eine zerebrale und spinale Bildgebung erfolgen, um frühzeitig raumfordernde Komplikationen zu erkennen (idealerweise cMRT und spinales MRT). Eine diagnostische Liquorpunktion darf bei Vorliegen von Hinweisen auf eine zerebrale Druckerhöhung (auf das ZNS hinweisende Fokalneurologie, erstmalige epileptische Anfälle, Vigilanzminderung, Vorliegen von Stauungspapillen) oder bei immunsupprimierten Patienten erst nach einer zerebralen Bildgebung erfolgen (CCT, cMRT). Stets sollten eine qualifizierte Liquoranalytik und eine Messung des Liquoreröffnungsdrucks erfolgen (DD: *Hydrocephalus malresorptivus*).

Therapie Eine Anpassung der medikamentösen Therapie ergibt sich aus dem unterschiedlichen Penetrationsvermögen der Medikamente durch die Blut-Hirn-Schranke in Abhängigkeit vom Grad der Entzündung. Während INH und PZA immer eine ausreichende Penetration zeigen, ist diese bei RMP weniger gut [57, 58]. Ob eine Dosiserhöhung von RMP empfehlenswert ist, kann zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Leitlinie nicht entschieden werden.

TYPISCHE LIQUORBEFUNDE BEI NEUROTUBERKULOSE

- leichte bis mäßige Liquorpleozytose 10–1000 Zellen/ μ l, zytologisch Zellbild je nach Erkrankungsstadium variabel, überwiegend Nachweis einer „bunten“ Mischpleozytose aus Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten
- sehr hohe Gesamteiweißwerte von 2000–10 000 mg/l („Spinnwebgerinnsel“)
- sehr schwere Schrankenfunktionsstörung mit einem Albumin-Liquor/Serum-Quotient (QAlb) $> 25 \times 10^3$ [82]
- regelhaft erhöhter Laktatwert im Liquor oder reduzierte Glucosewerte ($< 2,2$ mmol/L; CSF/Plasma Quotient $< 50\%$)
- typischerweise Nachweis der Dominanz der intrathekalen IgA-Synthese anhand der Quotientendiagramme [83]

EMB durchdringt die Blut-Hirn-Schranke auch bei entzündlichen Veränderungen nur im mäßigen Ausmaß [59, 60]. Die Therapieempfehlungen verschiedener internationaler Fachgesellschaften unterscheiden sich in Hinblick auf die Dauer der Therapie wie auch auf die Zusammensetzung der Medikamentenkombination. Die WHO empfiehlt neben INH, RMP und PZA anstelle von EMB den Einsatz von SM für zwei Monate, aller-

dings nur eine Stabilisierungsphase (INH und RMP) von sechs Monaten [1]. Wir sehen jedoch keine ausreichenden Belege, um dieser Empfehlung zu folgen.

Wir empfehlen als Standardtherapie die Gabe von INH, RMP, PZA und SM über zwei Monate, gefolgt von 10 Monaten INH und RMP [3]. In Einzelfällen (z. B. bei intrazerebralen Abszessen) kann eine Verlängerung der Therapiedauer notwendig sein. Bei Nicht-Verfügbarkeit des Medikamentes Streptomycin können andere, gut liquorgängige Substanzen, bevorzugt Moxifloxacin, verwendet werden.

Es wird empfohlen, begleitend zur antituberkulösen Chemotherapie, bei allen Formen der tuberkulösen Meningitis zusätzlich Dexamethason oder Prednisolon zu verabreichen [61, 62]. Wir empfehlen für Deutschland in Übereinstimmung mit den NICE-Empfehlungen beim Erwachsenen (> 15 Jahre) eine Prednisolon-Dosis von 40 mg/Tag (ohne RMP-Gabe: 20 mg/Tag), die nach 2–3 Wochen um jeweils 10 mg/Woche reduziert und dann ausgeschlichen werden kann [4]. Bei therapierefraktären, raumfordernden Läsionen oder bei Vorliegen eines *Hydrocephalus occlusus* oder *malresorptivus* sollte eine neurochirurgische Therapie erwogen werden. Die antiepileptische Therapie einer vorbestehenden oder symptomatischen Epilepsie sollte potenzielle Medikamentenwechselwirkungen berücksichtigen.

Verlauf Je nach Klinik sind cMRT-Kontrollen (ggf. spinale MRT) und Liquoranalysen bis kurz vor Beendigung der Therapie indiziert. Zu Beginn und im Verlauf sollten Audiogramme erfolgen.

Miliartuberkulose und andere disseminierte Tuberkuloseformen

Diagnose Die Verdachtsdiagnose Miliartuberkulose wird durch bildgebende Verfahren gestellt. Eine mikrobiologische Diagnostik soll immer angestrebt werden. Allerdings sind Sputumuntersuchungen hinsichtlich der Mikroskopie oft negativ. Daher sollte eine bronchoskopische Abklärung, möglichst auch mit histologischer Probenentnahme (z. B. periphere transbronchiale Biopsie = TBB), erfolgen. Auch der Urin kann untersucht werden.

Der Therapiebeginn sollte bei hochgradigem Verdacht nicht verzögert werden.

Therapie Bei dieser disseminierten Tuberkuloseform wird die sechsmonatige Standardtherapie in der Regel nicht als ausreichend angesehen, da eine Beteiligung des ZNS und/oder der Meningen meist nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Somit wird eine 12-monatige Therapie wie bei der Tuberkulose des ZNS empfohlen, es sei denn, dass die Bildgebung und die Untersuchungen des Liquors eindeutig negativ sind.

Bei Miliartuberkulose und respiratorischer Partialinsuffizienz kann analog zur Therapie bei schweren Pneumocystis-Pneumonien die Gabe von Kortikosteroiden in den ersten Wochen der Erkrankung zur Behandlung einer Diffusionsstörung als Folge eines alveolo-kapillären Blocks sinnvoll sein (z. B. Prednisolon Tag 1–5: 2×40 mg, Tag 6–10: 1×40 mg, Tag 11–21: 1×20 mg, dann schrittweise reduzieren und absetzen).

Verlauf Protrahierte Verläufe sind nicht selten.

1.12 Infektionen mit *M. bovis*

M. bovis, nicht jedoch *M. bovis ssp. caprae*, weist eine natürliche Resistenz gegen PZA auf. Die Therapiedauer beträgt daher unter Verzicht auf PZA neun Monate (2 Monate INH, RMP, EMB, 7 Monate INH und RMP). Bei ausgedehnten Befunden sollte über eine Erweiterung der Therapie z. B. durch Moxifloxacin diskutiert werden [63].

1.13 Entzündliche Reaktionen nach *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)-Instillation beim Harnblasenkarzinom

Bei der Therapie des Harnblasenkarzinoms wird als adjuvante, immunmodulatorische Therapie eine *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)-Instillation in die Blase vorgenommen [64]. Nach der Instillation unterscheiden die Empfehlungen der „International Bladder Cancer Group“ vier Schweregrade der inflammatorischen und infektiösen Komplikation [65]. Eine Graduierung erfolgt hier über Höhe des Fiebers, sodass Reaktionen mit einer Temperatur <38,5° Celsius als moderat und darüber als schwerwiegend eingestuft werden (≥38,5° Celsius). Darüber hinaus ist es von Belang, ob von einer lokal begrenzten Infektion oder von einer generalisierten Erkrankung ausgegangen wird:

- Schweregrad 1: moderat und Fieber <48 h
- Schweregrad 2: schwerwiegend und/oder Fieber >48 h
- Schweregrad 3: lokale, regionale, systemische, und immunoallergische Reaktion (systemische BCG Reaktion)
- Schweregrad 4: BCG-Sepsis (disseminierte Erkrankung)

Eine moderate klinische Reaktion mit Fieber für weniger als 48 Stunden (Schweregrad 1) kommt in 30,5% der BCG-therapierten Patienten vor, sie sollte symptomatisch behandelt werden und stellt keine Indikation für eine systemische antibiotische Therapie dar [66]. Eine antibiotische Therapie soll erfolgen, wenn das Fieber über 48 Stunden hinaus persistiert und der Infekt auf ein Organ, z. B. die Blase, beschränkt bleibt (Schweregrad 2). Da Infekte nach Instillation in hohem Anteil auch katheterisierungsbedingt (nicht-BCG) sein können, wird Levofloxacin (Dosierung 1×500 mg täglich) empfohlen, welches bei beiden Infektionen eine gute Wirksamkeit besitzt [67].

Spricht die Erkrankung nach 1–2 Wochen klinisch rasch an, so ist eine Therapiedauer von 3–4 Wochen ausreichend. Zeigt sich nach 1–2 Wochen kein Ansprechen, so wird aus urologisch-fachärztlicher Sicht eine Hochdosistherapie mit Levofloxacin (2×500 mg täglich) oder die zusätzliche Gabe von Rifampicin und eine Therapiedauer von drei Monaten als ausreichend angesehen [68–70]. Aus infektiologischer Sicht ist die Erweiterung der Therapie durch Rifampicin der Dosiserhöhung vorzuziehen, es sei denn, es liegt eine MHK des BCG-Stammes vor, die ein solches Vorgehen rechtfertigt. Der Einsatz von Ciprofloxacin wird bei wahrscheinlicher Infektion mit BCG nicht empfohlen.

Bei einer systemischen Infektion (Schweregrad 3 und 4) besteht immer die Indikation zu einer kombinierten antituberkulösen Dreifachtherapie (INH, RMP und EMB, gegenüber PZA ist BCG immer resistent; ▶ **Tab. 1 b**, S. 329) für mindestens sechs

Monate. *In vitro* wurde auch Moxifloxacin bei BCG ausnahmslos als wirksam getestet [63], sodass dieses Fluorchinolon eine *In-vitro*-Wirksamkeit besitzt. In Kombination mit Rifampicin wurden allerdings verminderte Serumkonzentrationen von Moxifloxacin gemessen, daher sollte diese Kombination mit besonderer Vorsicht angewendet und wenn möglich durch eine therapeutische Serumspiegelbestimmung überwacht werden [13–15].

Es muss initial zwischen der systemischen BCG-Reaktion (Schweregrad 3) und der BCG-Sepsis bzw. disseminierten Erkrankung (Schweregrad 4) unterschieden werden. Bei der systemischen BCG-Reaktion sollten zusätzlich Kortikosteroide bis zum Sistieren der klinischen Reaktion erwogen werden, da es sich hier zusätzlich um ein allergieähnliches Krankheitsbild handelt [71, 72].

Beweisend für eine disseminierte Erkrankung durch BCG wäre der Erregernachweis aus anderen Materialien als dem Urin, da der Urin langfristig durch die instillierten Bakterien kontaminiert sein kann. Allerdings gelingt der Erregernachweis selbst mit allen zur Verfügung stehenden Methoden (Mikroskopie, PCR und/oder Kultur und/oder der Nachweis einer Tuberkulose-kompatiblen Histologie) in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht. Daher muss die Entscheidung zur Therapieeinleitung in der Regel klinisch gefällt werden. Häufig ist die Lunge in Form einer miliaren Aussaat betroffen, sodass oft eine Röntgen- oder eine CT-Thorax-Untersuchung für die Diagnosestellung allein entscheidend sind. Die Ausbreitung über den nahe gelegenen Venenplexus mit der Folge einer Spondylodisitis ist selten [73]. In diesem Fall sollte sich die Behandlungsdauer an der Knochentuberkulose orientieren (► **Tab. 7**, S. 341).

Bei einer Sepsis durch BCG können Kortikosteroide im Rahmen der Sepsis-Behandlung ebenfalls indiziert sein. Beide systemischen BCG-Reaktionen treten in geringerer Häufigkeit auf, wenn der Beginn der BCG-Therapie frühestens zwei Wochen nach einer transurethralen Tumorsektion (TURBT, „*transurethral resection of bladder tumors*“) und nur bei symptomfreien Patienten ohne Hämaturie erfolgt.

2 Versorgungsaspekte der Tuberkulose

Eine vollständig ambulante Abklärung und Behandlung ist bei Patienten ohne Risikofaktoren möglich, sofern die psychosozialen und häuslichen Rahmenbedingungen dies zulassen. Die überwiegende Mehrheit der Tuberkulose wird in Deutschland jedoch im Krankenhaus diagnostiziert und/oder behandelt (83,5% im Jahr 2014 [10]). Eine vollstationäre Krankenhausbedürftigkeit nach § 39 SGB V wird auf der Basis einer Vielzahl von Kriterien festgestellt, von denen im Einzelfall vor allem die Schwere der Grunderkrankung, etwaige Begleiterkrankungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen maßgebend sind.

Eine stationäre Aufnahme ins Krankenhaus wird empfohlen bei:

- Hämoptysen bei Lungentuberkulose bzw. bei Verdacht auf Lungentuberkulose
- Verdacht auf Lungentuberkulose mit nachgewiesener Poly- oder Multiresistenz oder Herkunft aus Ländern mit vermehrt MDR-Tuberkulose-Resistenz zur Etablierung einer kalkulier-

ten, resistenz- bzw. leitliniengerechten Kombinationstherapie

- Verdacht auf Lungentuberkulose mit respiratorischer Insuffizienz und/oder deutlich reduziertem Allgemeinzustand, der eine ambulante Abklärung für die Patientensicherheit nachteilig erscheinen lässt
- schwerer extrapulmonaler Tuberkulose (z. B. Knochentuberkulose mit WK-Frakturen oder ZNS-Tuberkulosen)
- Tuberkulose bzw. Verdacht auf Tuberkulose bei bekannten schwerwiegenden Begleiterkrankungen mit besonderem Einfluss auf den klinischen Krankheitsverlauf (z. B. immunsupprimierte Patienten nach Organtransplantation bzw. immundefiziente Patienten mit AIDS, Leukämien oder Lymphomen, Niereninsuffizienz)
- manifester Tuberkulose bzw. Verdacht auf Tuberkulose bei psychiatrischen Begleitkrankheiten (z. B. Demenz oder Psychosen), Alkohol- und Drogenabhängigkeit
- Überprüfung bzw. Neueinstellung einer begonnenen antituberkulösen Therapie bei ambulant aufgetretenen oder bei entsprechenden Vorschädigungen, drohenden schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z. B. medikamentös induzierte Hepatitis oder Niereninsuffizienz)
- ungenügender Infrastruktur für eine ambulante Diagnose-sicherung und -behandlung (z. B. zu geringe Facharzt-dichte)
- Tuberkulose bzw. Verdacht auf Tuberkulose bei Kindern

Die rasche Diagnose einer Tuberkulose und die Bestimmung der jeweiligen stammbezogenen Resistenzprofile sind nicht nur für die frühe Behandlung und die damit verbundene Vermeidung einer Übertragung der Tuberkulose von Bedeutung. Sie ist auch essenziell für die Bewirtschaftung knapper wirtschaftlicher Ressourcen: In Deutschland gilt seit 1. Januar 2004 für die Vergütung von Krankenhausleistungen das G-DRG-System, in welchem jeder Tuberkulosefall in Abhängigkeit von der Schwere eventueller Begleiterkrankungen dem Relativgewicht einer von zwei Kategorien (E76B oder E 76C) zugeordnet wird. Aus der Multiplikation dieses Relativgewichts mit einem festen länderspezifischen „Basisfallwert“ resultiert – unabhängig von den tatsächlich entstandenen Kosten – der Erlös für das behandelnde Krankenhaus. Sofern eine Krankenhausbehandlung über 13 Tage hinaus erforderlich ist (Kategorie E76A), zahlen die Träger der gesetzlichen Krankenkassen lokal vereinbarte Tages-sätze, die jedoch in der Regel unter dem Durchschnitt der täglichen Erstattung für die ersten 13 Tage liegen. Daher sind Krankenhäuser aufgefordert, die Dauer eines Krankenhausaufenthalts pro Tuberkulosepatienten so kurz wie möglich zu halten [74, 75]. Insbesondere die Kostenerstattung für die Therapie der MDR-Tuberkulose, bei der je nach Resistenzprofil allein die Medikamentenkosten eines konventionellen MDR-Tuberkulose-Basisregimes durchschnittlich €51.113 betragen, ist nicht kostendeckend [76]. Zusätzliche hohe Kosten für neu oder zukünftig entwickelte Medikamente sind hierbei noch nicht berücksichtigt. So sind z. B. für die 2014 neu zugelassenen Zusatztherapeutika Delamanid und Bedaquilin Tagestherapiekosten von €150 [77, 78] bzw. €702 [78] in Woche 1 und 2, anschließend €150 pro Tag zu veranschlagen.

Die ökonomische Situation der Krankenhäuser wird zusätzlich belastet durch die unklare Kostenübernahme bei der Behandlung von EU-Bürgern, sofern diese in ihrem Heimatland nicht krankenversichert sind. Dies gilt auch für die stationäre Aufnahme nicht gesetzlich krankenversicherter Immigranten, die mit Tuberkulose-suspekten Röntgenbefunden aus der Untersuchung nach § 36 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) bzw. nach § 4 des Asylgesetzes (AsylG) zugewiesen werden, und bei denen ein Behandlungsanspruch gemäß §§ 4 und 6 des Asylbewerberleistungsgesetzes besteht. Es empfiehlt sich daher, für jede durch den Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) veranlasste Diagnostik und/oder Therapie von Tuberkuloseverdächtigen bzw. an Tuberkulose Erkrankten im Krankenhaus eine Kostenübernahme zu vereinbaren. Dies betrifft auch die alleinige Unterbringung als notwendige Schutzmaßnahme im Sinne des IfSG.

Vor Entlassung sollte eine wirksame antituberkulöse Therapie unter Berücksichtigung bestehender Komorbiditäten und eventuell bekannter Resistenzen vollständig etabliert worden sein, um eine adäquate Behandlung ambulant fortführen zu können. Einen festgelegten Zeitraum bis zur Entlassung gibt es nicht. Über die Entlassung aus der stationären Behandlung entscheiden vor allem klinische Kriterien, wie z. B. Entzündungswerte, Besserung des Hustens bzw. des Auswurfbefunds, der Röntgenverlauf, der Allgemeinzustand des Patienten sowie die Verträglichkeit der Therapie und die Qualität der nach Entlassung organisierten Betreuung.

Nach Entlassung aus der vollstationären Therapie oder im Rahmen der primär ambulanten Behandlung der Tuberkulose kommt dem zuständigen Gesundheitsamt eine wichtige Lenkungs- und Koordinierungsfunktion in der weiteren Therapiebegleitung zu. Das Gesundheitsamt muss daher unverzüglich über die Kontaktdaten von in Frage kommenden Fach- und/oder Hausärzten, eventuellen Betreuern oder ambulanten Pflegediensten in Kenntnis gesetzt werden, um auf eventuelle Therapieunterbrechungen oder -abbrüche frühzeitig reagieren zu können.

Dies betrifft insbesondere die Notwendigkeit einer direkt überwachten Behandlung (DOT = directly observed treatment) bei Anhaltspunkten für eine mangelnde Therapieadhärenz, die nicht auf gesetzlicher Grundlage angeordnet werden kann. Hier ist es die Aufgabe des Gesundheitsamtes und aller weiteren Behandlungspartner, Rahmenbedingungen zu schaffen, die es dem Patienten ermöglichen, eine überwachte Behandlung bis zu deren geplanter Beendigung zu akzeptieren.

Eine direkt überwachte Behandlung sollte erwogen werden bei Patienten mit:

- bekanntem Missbrauch von Alkohol und Drogen (auch in der Vorgeschichte)
- schweren psychiatrischen Erkrankungen
- erheblichen Gedächtnisstörungen
- disziplinarischen Problemen während des Krankenhausaufenthaltes
- Therapie bei poly-, multi- oder extensiv-resistenten Erregern [79]
- Rezidiven nach früherer Therapie oder Therapieversagen aufgrund unzureichender Medikamenteneinnahme [79]

- ungünstigen Wohn- oder Unterbringungsverhältnissen, fehlendem festem Wohnsitz, Unterbringung in Gemeinschaftsunterkünften, in Alten- und Pflegeheimen, in Justizvollzugsanstalten
- Pflegebedürftigkeit
- unzureichender ambulanter Betreuungsmöglichkeit und/oder fehlender Krankenversicherung
- problematischer Verständigung [79]

Die direkt überwachte Medikamenteneinnahme kann außer im Gesundheitsamt in weiteren Institutionen durchgeführt werden:

- durch medizinisches oder anderes Fachpersonal in Einrichtungen der stationären Pflege und Betreuung (z. B. Altenpflege-, Behinderten- und Obdachlosenheimen oder Justizvollzugsanstalten)
- durch ambulante Pflegedienste im Rahmen der Verordnung häuslicher Krankenpflege gemäß § 37 Abs. 1 und 2 SGB V
- im Rahmen einer Substitutionsbehandlung in Schwerpunktpraxen oder Methadon-Ausgabestellen
- in Arztpraxen sowie im Rahmen einer spezialärztlichen ambulanten Versorgung nach § 116b Abs. 3 SGB V/ASV im Krankenhaus

Je nach den Umständen des Einzelfalls kann eine direkt überwachte Medikamenteneinnahme zwar angezeigt, aber nicht realisierbar sein. In diesem Fall sind andere Maßnahmen notwendig, die es dem Patienten ermöglichen, die Behandlung erfolgreich abzuschließen. Zur Therapiesicherung ist in erster Linie der Aufbau einer vertrauensvollen professionellen Beziehung zwischen Fallbetreuer und Patient essenziell. Neben dem selbstverständlichen Angebot von muttersprachlichem Informations- und Aufklärungsmaterial (z. B. Explain-TB www.explain-tb.org), ggf. auch eines Dolmetschers, können die folgenden Maßnahmen das Ziel der Behandlungssicherung unterstützen:

- sozialdienstliche Betreuung, z. B. zur Klärung des Krankenversicherungsstatus bzw. der Kostenübernahme für die antituberkulöse Therapie (ggf. nach § 19 IfSG)
- Klärung der Unterbringung von Patienten ohne festen Wohnsitz
- Bereitstellung adäquater krankheitsangemessener Unterbringung in Gemeinschaftseinrichtungen
- Hilfe bei Antragsstellungen
- Übernahme von Zuzahlungen für Medikamente durch das Gesundheitsamt
- Unterstützung bei behördlichen Angelegenheiten
- Unterstützung bei der Wohnungssuche
- Vermittlung von Spenden- oder Stiftungsgeldern für die Deckung von Grundbedürfnissen und wohnraumbezogene Anschaffungen, solange (noch) kein Anspruch auf Sozialleistungen besteht
- persönliche oder telefonische Kontaktaufnahme durch das Gesundheitsamt in regelmäßigen Abständen
- praktische Hilfestellungen durch das Gesundheitsamt (wie z. B. kostenlose Fahrkarten)

Bei Patienten mit infektiöser Tuberkulose, die die Therapie verweigern oder unterbrechen, ist als letzte Maßnahme – nach richterlichem Beschluss – eine zwangsweise Absonderung in einer dafür vorgesehenen Abteilung möglich (§ 30 Abs 2 IfSG).

3 Labordiagnostik der Tuberkulose

Die Diagnose einer Tuberkulose wird durch den Nachweis der Erreger mit mikroskopischen, kulturellen oder molekularbiologischen Verfahren sichergestellt. Der Nachweis einer Immunantwort ermöglicht nicht die Diagnose einer Tuberkulose. Interferon- γ -Release-Assays (IGRA) und Tuberkulin-Hauttest (THT) können allenfalls eine umfassende Diagnostik ergänzen. Als alleinige Untersuchung sind sie nicht geeignet, eine Tuberkulose sicher zu beweisen oder auszuschließen.

Die Erreger der Tuberkulose (Tuberkulosebakterien, *M. tuberculosis*-Komplex) sind

- Mycobacterium tuberculosis*
- M. africanum*
- M. bovis ssp. bovis* (Synonym *M. bovis*)
- M. bovis ssp. caprae* (Synonym *M. caprae*)
- M. microti*
- M. pinnipedii*
- M. mungi*³
- M. orygis*³
- M. suricattae*³
- M. canettii*³

Der Impfstamm BCG (Bacille Calmette-Guérin) wird nicht zu den pathogenen Erregern der Tuberkulose gerechnet. Der Stamm wird in Deutschland auch zur Therapie des oberflächlichen Blasenkarzinoms eingesetzt und kann somit im Urin dieser Patienten nachgewiesen werden (S. 342).

3.1 Präanalytik

Die Qualität des Untersuchungsmaterials (Art, Menge, Gewinnung) hat erheblichen Einfluss auf die Aussagekraft der Labordiagnostik [80, 81]. Dem behandelnden Arzt kommt somit eine wichtige Rolle bei der Auswahl und der Gewinnung der Proben zu (siehe ► **Tab. 8**, S. 346).

Das Untersuchungsmaterial soll möglichst vor Therapiebeginn entnommen werden. Die genaue Art und Herkunft der Probe soll angegeben werden. Bei Patienten mit Verdacht auf Lungentuberkulose ist Morgensputum das wichtigste Untersuchungsmaterial. Davon sollen mindestens drei an unterschiedlichen Tagen gewonnene Proben untersucht werden. Falls ohnehin eine bronchoskopische Untersuchung durchgeführt wird, stellt die Entnahme von Sputum nach der Untersuchung eine wertvolle ergänzende diagnostische Möglichkeit dar [84, 85].

Zur Häufigkeit der Untersuchung von Proben zur Verlaufskontrolle unter Therapie verweisen wir auf ► **Abb. 1** im Kapitel Standardtherapie.

Das Untersuchungsgut soll möglichst schnell ins Labor gesandt werden. Ist dies nicht sofort möglich, soll das Material bei 2–8 °C gelagert werden.

3.2. Diagnostische Verfahren zum Nachweis von Tuberkulosebakterien

Mikroskopie

Die mikroskopische Untersuchung ist das schnellste und kostengünstigste Verfahren zum Nachweis von Tuberkulosebakterien [86]. Durch sie können sehr schnell die hochinfektiösen (da mikroskopisch positiven) Patienten erkannt werden. Die Dauer der Isolierung des Patienten [87] sowie der Umfang der Umgebungsuntersuchung [88] orientieren sich am mikroskopischen Ergebnis der Sputumuntersuchung, daher soll die mikroskopische Untersuchung des Sputums im Rahmen der Erstuntersuchung bei Tuberkuloseverdacht immer zur Anwendung kommen.

Die Mikroskopie hat eine geringere Sensitivität als die Kultur (20–80%) [89]. Die Sensitivität ist am höchsten bei Sputumproben von Patienten mit kaverner Lungentuberkulose und gering bei Patienten mit wenig ausgeprägter Klinik. Nicht-respiratorische Proben sind im allgemeinen paucibazillär, sodass die mikroskopische Untersuchung häufig negativ ausfällt. Die Wertigkeit eines positiven Befundes in diesen Proben ist dadurch umso höher. Durch die mikroskopische Untersuchung kann nicht zwischen Tuberkulosebakterien und nichttuberkulösen Mykobakterien sowie zwischen vermehrungsfähigen und nicht vermehrungsfähigen Mykobakterien unterschieden werden. Als Methoden stehen lichtmikroskopische (Ziehl-Neelsen- oder Kinyoun-Färbung) oder fluoreszenzmikroskopische (Auramin, Auramin-Rhodamin, Acridinorange) Verfahren zur Verfügung [86].

Kultur

Die kulturelle Untersuchung ist der ‚Goldstandard‘ des Erregernachweises und soll daher im Rahmen der Erstuntersuchung bei Tuberkuloseverdacht immer zur Anwendung kommen.

Wachstum von Tuberkulosebakterien in einer Kultur beweist das Vorliegen einer Tuberkulose. In Deutschland sind etwa die Hälfte der Fälle mit offener Lungentuberkulose auch mikroskopisch positiv (46% im Jahr 2014; [10]). Die anderen Patienten werden somit erst mit der positiven Kultur diagnostiziert, sofern parallel zur mikroskopischen Untersuchung keine molekularbiologische Untersuchung durchgeführt wurde. Alle nichtsterilen Proben müssen vor der Kultivierung durch die Vorbehandlung, z. B. mit N-Acetyl-L-Cystein-NaOH dekontaminiert, homogenisiert und konzentriert [90] werden.

Die kulturelle Untersuchung soll mit Hilfe einer Flüssig- und zweier Festkulturen durchgeführt werden.

In der Regel beträgt die Kultivierungszeit bis zu einem positiven Ergebnis mit den modernen Verfahren etwa ein bis drei Wochen. Nur bei negativen Untersuchungsergebnissen muss die Gesamtkulturzeit von acht Wochen, bei keimarmen und schwierig zu gewinnenden Proben bis zu 12 Wochen, abgewartet werden.

³ nicht valide beschriebene Spezies

► **Tab. 8** Untersuchungsmaterialien in der Tuberkulosedagnostik, Hinweise zur Entnahme, Aufbereitung und Versand/Transport.

Untersuchungsmaterial	Hinweise zur Entnahme, Aufbereitung und zum Versand
Sputum 2 – 5 ml	Erstes Morgensputum durch Abhusten aus tiefen Atemwegen mit möglichst geringer Speichelkontamination. Keine Mundspülung vor Sputumgewinnung. Kein Sammelsputum (wenn notwendig: max. Zeitraum 1 Std.). Sputuminduktion mit 3 – 6% NaCl-Inhalation möglich. <i>Cave:</i> Infektionsgefahr durch Aerosole. Bronchoskopie ist bei Erwachsenen, Magennüchternsekret bei Kindern vorzuziehen.
Bronchialsekret 2 – 5 ml	Bronchoskopisch gewinnen: Trachealsekret von intubierten Patienten oder Trachealtubus ist wegen der Kolonisation von Begleitkeimen weniger sinnvoll. <i>Cave:</i> Lokalanästhetika bei Bronchoskopie; wegen der möglichen bakteriziden Wirksamkeit kann das Untersuchungsergebnis verfälscht sein.
BAL mind. 20 – 30 ml	Möglichst gezielt betroffenes Segment lavagieren. Recovery-Flüssigkeit ohne weitere Behandlung gesondert für Tuberkulosedagnostik auffangen.
geschützte Bürste und bronchoskopisch gewonnene Biopsie	Wegen Gefahr der Austrocknung ca. 0,5 ml sterile physiologische NaCl-Lösung zufügen. <i>Cave:</i> Lokalanästhetika bei Bronchoskopie; wegen der möglichen bakteriziden Wirksamkeit kann das Untersuchungsergebnis verfälscht sein.
Magennüchternsekret/ Magenspülwasser 2 – 5 ml/20 – 30 ml	Bei jüngeren Kindern ist Magennüchternsekret oder -spülwasser der Sputuminduktion vorzuziehen. Bei älteren Kindern und Erwachsenen ist bronchoskopisch gewonnenes Material oder Sputum dem Magensaft vorzuziehen. Magennüchternsekret/-spülwasser müssen mit Phosphatpuffer neutralisiert werden (über das Labor erhältlich).
Urin mind. 30 ml	Vorzugsweise Morgenurin nach Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr am Vorabend. Kein Mittelstrahlurin, kein Sammelurin, nicht aus Urinauffangbeuteln, (Ausnahme Säuglinge, Kleinkinder); Entnahme unter Vermeidung mikrobieller Verunreinigung.
Sperma, Prostatasekret	In sterilem Gefäß auffangen, ohne Zusatz versenden.
Stuhl 1 – 2 g	Stuhlproben nur bei Patienten mit zellulärem Immundefekt untersuchen. Endoskopisch gewonnene Biopsien sind bei Verdacht auf Darm-Tuberkulose vorzuziehen.
Menstrualblut/Lochien/Plazenta	Gynäkologisch gewinnen und zu gleichen Teilen mit sterilem Wasser versetzen.
Blut 5 – 10 ml	Nur Vollblut (Citrat- oder Heparinblut), Untersuchung nur sinnvoll bei Patienten mit zellulärem Immundefekt, das Vollblut wird im Labor in Blutkulturmedien überführt, Bebrütungsdauer: 8 Wochen. Die Blutprobe muss im Fieberanstieg entnommen werden!
Knochenmark	Knochenmarkbiopsate und -aspirate sind zu behandeln wie Blut (Citrat/Heparinzusatz).
Abstrichtupfer/Wundmaterial	Abstrichtupfer sind im Regelfall nicht geeignet , Alternativen wie Punktion, Biopsie etc. sind zu überlegen und vorzuziehen. Falls kein Eiter eingeschickt werden kann, so viel Material wie möglich mit dem Tupfer aufnehmen, den Tupfer in ein Gefäß mit 1 – 2 ml physiologischer NaCl-Lösung überführen. Für die allgemeine Bakteriologie sollte ein weiterer Abstrich entnommen werden.
Gewebe, Biopsien	So viel Material wie möglich gewinnen, Probe mit Zusatz von steriler, physiologischer NaCl vor Austrocknung schützen. (KEIN Formalin) Gewebeprobe immer auch histologisch untersuchen lassen!
Liquor mögl. 3 – 5 ml	Nativ – nicht in Blutkultur-Flaschen ; wiederholte Probengewinnung mit jeweils großen Probenvolumina für die mikrobiologische Diagnostik (Mikroskopie, Kultur, PCR), zusätzlich > 2 – 3 ml für Liquor-analytische Basisuntersuchungen (Zellzahl, Gesamteiweiß, Laktat, zytologische Präparatsbestimmung der Proteine Albumin, Immunglobulin G, A und M in Liquor und Serum und die Auswertung der Quotienten in den Reiber-Felgenhauer-Quotientendiagrammen). Siehe auch: Merkkasten – Typische Liquorbefunde bei Neurotuberkulose (S. 341)
Körperflüssigkeiten (Punktionen, Aspirate, Exsudate) mögl. 30 – 50 ml	Körperflüssigkeiten (Pleuraexsudat, Perikardflüssigkeit, Synovialflüssigkeit, Abszesspunktat) ebenfalls nativ; Blutige Proben: evt. Zusatz von Citrat erforderlich, so viel wie möglich entnehmen!

Wegen der aufwändigen manuellen Probenverarbeitung kann es, besonders bei mikroskopisch positiven Untersuchungsmaterialien, zu einer Übertragung von Tuberkulosebakterien von einer Probe zur nächsten kommen. Laboratorien müssen deshalb strikte Verfahrensabläufe zum Vermeiden von Laborkontaminationen einhalten [80]. Hinweise auf eine mögliche Laborkontamination können sein, wenn nur eine von mehreren Proben positiv wird, wenn die Kultur sehr spät positiv wird oder nur einer der drei Nährböden positiv wird. Einsender sollten den kulturellen Nachweis von Tuberkulosebakterien kritisch hinterfragen, wenn eine Diskrepanz zur klinischen Einschätzung vorliegt und dazu mit dem Labor kommunizieren. Zur Aufklärung können DNA-Typisierungsverfahren (z. B. Spoligo-, MIRU-Typisierung) eingesetzt werden.

Sobald eine Kultur mit Mykobakterien positiv geworden ist, muss unverzüglich untersucht werden, ob Tuberkulosebakterien oder NTM gewachsen sind. Diese Untersuchung kann innerhalb von Minuten mit immunochromatografischen Schnelltests oder innerhalb weniger Stunden mit molekularbiologischen Methoden (z. B. Streifenhybridisierungsverfahren) durchgeführt werden. Das Ergebnis ‚Wachstum von Mykobakterien‘ darf wegen der Möglichkeit des Nachweises von NTM keinesfalls als Befund erstellt werden. Der Befund muss eine eindeutige Aussage enthalten, ob Tuberkulosebakterien nachzuweisen waren oder NTM.

Von jedem Patienten soll von mindestens einer Kultur eine genaue Speziesidentifizierung der Tuberkulosebakterien durchgeführt werden. Neben der epidemiologischen Bedeutung hat dies auch therapeutische Relevanz, da *M. bovis* PZA-resistent ist und somit eine Anpassung der Therapie erfolgen muss (S. 334). Auch sollte der ‚Impfstamm‘ *M. bovis* BCG (Siehe auch: Kapitel Entzündliche Reaktionen nach *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)-Instillation beim Harnblasenkarzinom, S. 342) erkannt und von allen anderen *M. tuberculosis*-Komplex-Stämmen unterschieden werden, da auch dieser Stamm PZA-resistent ist. Darüber hinaus sind Infektionen durch BCG nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) nicht meldepflichtig. Eine BCG-itis kann bei im Ausland geimpften jungen Kindern als Impfkomplication auftreten. Bei älteren deutschen Patienten kann BCG entweder aus dem Urin oder auch aus anderen Organen isoliert werden, wenn sie nach der Diagnose eines Harnblasenkarzinoms mit Instillationen mit dem BCG-Stamm therapiert wurden.

Molekularbiologische Methoden (Nukleinsäureamplifikationstests, NAT)

Nachweis von Tuberkulosebakterien Mit molekularbiologischen Methoden kann sehr schnell und mit einer höheren Sensitivität als mit der Mikroskopie der Nachweis von Tuberkulosebakterien im Untersuchungsmaterial durchgeführt werden [91, 92]. Sensitivität und Spezifität der molekularbiologischen Methoden sind bei mikroskopisch positiven Proben nahezu 100%. Eine negative PCR aus einem mikroskopisch positiven Untersuchungsmaterial weist somit auf eine Infektion mit NTM hin. Bei mikroskopisch negativen Proben ist die diagnostische Sensitivität (d. h. PCR im Vergleich zu Kultur und klinischer Diagnose) geringer (70–90%). Ein negatives PCR-Ergebnis bei mikroskopisch negativen Materialien schließt somit eine Tuber-

kulose nicht aus. Die Aussagekraft der PCR kann durch die Untersuchung mehrerer Proben eines Patienten erhöht werden. Durch die PCR können auch nicht vermehrfähige Bakterien ein positives Ergebnis erzeugen, sodass die Verfahren nicht zur Therapiekontrolle geeignet sind.

PCR-Verfahren sollen nicht als Screeningmethode eingesetzt werden, sondern nur bei begründetem Verdacht auf eine Tuberkulose, vor allem bei besonders gefährdeten Personen (z. B. Kinder, HIV-infizierte Patienten) oder bei einem schweren Krankheitsbild (z. B. miliare Tuberkulose). Wichtig ist der molekularbiologische Nachweis bei schwer und nicht wiedergewinnbaren Proben wie z. B. Gewebeproben oder *Liquor cerebrospinalis*. Solche Materialien sind in der Regel keimarm und damit mikroskopisch negativ, sodass hier der DNA-Nachweis eine Diagnose erheblich beschleunigen kann. Bei der Untersuchung von *Liquor cerebrospinalis* steigert die Untersuchung großer Probenvolumina (> 5 ml) und die Wiederholung der Liquoranalytik die Sensitivität.

MERKE

Der Nachweis von Tuberkulosebakterien, mit Ausnahme von *M. bovis* BCG, ist nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtig.

Molekularbiologischer Nachweis von Antibiotikaresistenzen Neben dem positiven Nachweis von Tuberkulosebakterien können heute mit bestimmten Verfahren zeitgleich im Untersuchungsmaterial auch Mutationen im Genom der Tuberkulosebakterien detektiert werden, die mit Antibiotikaresistenzen korrelieren und es somit ermöglichen, Patienten mit resistenten Stämmen sehr frühzeitig zu erkennen. Besonders bei Patienten, die aus Regionen mit einer hohen Prävalenz resistenter Stämme kommen, sind diese Verfahren sinnvoll und aussagekräftig.

RMP-Resistenz Mit einem Kartuschensystem zum automatisierten Nachweis von Tuberkulosebakterien durch eine RealTime PCR können gleichzeitig Mutationen im *rpoB*-Gen der Tuberkulosebakterien detektiert werden, die mit einer Resistenz gegen Rifampicin korrelieren [92]. Dieser Test kann auch bei mikroskopisch negativen Proben eingesetzt werden. Da mono-RMP-resistente Stämme weltweit sehr selten sind, wird in der Regel bei einem RMP-resistenten Ergebnis von einer MDR-Tuberkulose ausgegangen.

Die Verlässlichkeit eines resistenten Ergebnisses (positiver prädiktiver Wert [PPV]) ist abhängig von der Häufigkeit der Resistenz in der untersuchten Bevölkerung. Je höher die Resistenzrate ist, desto verlässlicher sind die Ergebnisse und umgekehrt (liegt die MDR-Rate in der untersuchten Population unter 5%, sinkt der positive prädiktive Wert auf unter 70%). Der Test ist somit gut geeignet bei Patienten aus einer Region mit hoher MDR-Rate. Eine sorgfältige Beurteilung der Patientensituation ist deshalb sehr wichtig für die Bewertung der Ergebnisse.

Wenn der Direktnachweis ein RMP-resistentes Ergebnis bei einem Patienten mit geringem Risiko für Multiresistenz ergibt, sollte eine Kontrolle des Resistenzergebnisses, z. B. durch einen

Streifenhybridisierungstest oder eine Sequenzanalyse, wenn möglich noch direkt aus dem Untersuchungsmaterial, erfolgen. Ist dies nicht möglich, sollte die molekularbiologische Untersuchung sofort aus einer bewachsenen Kultur durchgeführt werden.

Beim Nachweis einer genotypischen Resistenz handelt es sich in den meisten Fällen um Mutationen, die mit einer hohen MHK gegen Rifampicin einhergehen (am häufigsten wird die Mutation Ser531Leu im *rpoB*-Gen beobachtet). In seltenen Fällen (ca. 2–3% der Tuberkulosefälle) verursachen bestimmte Mutationen im *rpoB*-Gen ein resistentes genotypisches Ergebnis, obwohl diese Mutationen nicht mit einer phänotypischen Resistenz korrelieren (sog. ‚disputed mutations‘ [93, 94]). Die Bedeutung dieser Konstellation für die Therapie wird kritisch beobachtet, da Hinweise auf nicht erfolgreiche Therapien bei Patienten mit Tuberkulosestämmen, die solche Mutationen aufwiesen, gefunden wurden [95–97].

Etwas 1–2% RMP-resistenter Stämme werden durch den Direkttest als falsch sensibel detektiert, da die für die Resistenz verantwortlichen Mutationen außerhalb des analysierten Bereichs liegen.

INH- und RMP-Resistenz Mit anderen molekularbiologischen Verfahren (z. B. Streifenhybridisierungstests [98, 99]) können direkt im Untersuchungsmaterial Mutationen untersucht werden, die mit Resistenzen gegen INH und RMP einhergehen. Die Tests sind vor allem bei mikroskopisch positiven Proben einsetzbar. Sie haben, im Vergleich zum oben genannten Kartuschen-Verfahren, den Vorteil, dass bestimmte Mutationen, die sicher mit einer hohen MHK korrelieren, eindeutig nachgewiesen werden.

Der Nachweis der INH-Resistenz beruht auf der Analyse einer bestimmten Mutation im *katG*-Gen sowie zweier Bereiche in der Promotor-Region des *inhA*-Gens. Die Sensitivität des Resistenznachweises von INH liegt mit ca. 70–90% geringer als bei RMP, sodass bei einem sensiblen genotypischen Ergebnis eine INH-Resistenz nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Resistenz gegen Fluorchinolone und injizierbare Antibiotika Mit molekularbiologischen Methoden (z. B. Streifenhybridisierungstests [100, 101]) können ebenfalls direkt im (mikroskopisch positiven) Untersuchungsmaterial Mutationen, die mit einer Resistenz gegen Fluorchinolone (z. B. Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) (im *gyrA/gyrB*-Gen) sowie gegen injizierbare Medikamente der Nicht-Standardtherapie (z. B. Capreomycin, Kanamycin oder Amikacin) (im *rrs*- und *eis*-Gen) korrelieren, nachgewiesen werden. Auch bei diesen Tests werden nicht alle Mutationen, die Resistenzen verursachen, erfasst, sodass ein sensibles Ergebnis keinen Ausschluss einer Resistenz bedeutet. Ein resistentes genotypisches Ergebnis ist aber ein sicherer Hinweis auf die phänotypische Resistenz. In diesem Fall ist von einem prä-XDR- bzw. XDR-Stamm auszugehen.

3.3 Empfindlichkeitsprüfung

Bei jedem Tuberkulosepatienten soll möglichst von dem ersten Isolat eine Empfindlichkeitsprüfung gegen die Medikamente der Standardtherapie (Isoniazid = INH, Rifampicin = RMP, Ethambutol = EMB, und Pyrazinamid = PZA) durchgeführt werden. Streptomycin wird nicht mehr zu den Medikamenten der Stan-

dardtherapie gerechnet. Werden nach mehr als acht Wochen Therapie kulturell immer noch Tuberkulosebakterien nachgewiesen, muss die Empfindlichkeitsprüfung mit einem neuen Isolat wiederholt werden. Auch das Ergebnis der Empfindlichkeitsprüfung muss nach Infektionsschutzgesetz gemeldet werden.

Phänotypische Resistenztestung

Die phänotypische Resistenztestung ist immer noch die Standardmethode zur Überprüfung der Antibiotika-Empfindlichkeit von Tuberkulosebakterien. Dazu wird, anders als bei anderen Bakterien, keine Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration vorgenommen, sondern es werden Empfindlichkeitsprüfungen bei nur jeweils einer bestimmten Konzentration (der kritischen Konzentration) durchgeführt [102].

Mit Flüssigkulturverfahren beträgt die Analysezeit dieser Testung etwa 7 bis 10 Tage. Die Methode ist sehr gut standardisiert und umfangreich evaluiert [103]. Vor allem die Ergebnisse für INH und RMP sind sehr gut reproduzierbar. Die Testung von EMB ist bei sonst sensiblen Stämmen ebenfalls verlässlich, bei MDR-Stämmen ist die Reproduzierbarkeit geringer. Die Testung von PZA ist im Vergleich zur Testung von INH und RMP fehleranfälliger. Die WHO empfiehlt deshalb, PZA bei MDR-/XDR-Patienten auch bei einem resistenten Ergebnis in der Therapie zu belassen. Bei mono-PZA-resistenten Stämmen (die nicht *M. bovis*-Stämme sind) sollte das Ergebnis hinterfragt und überprüft werden.

Entscheidend für die phänotypische Resistenztestung ist die Festlegung der Testkonzentration (kritische Konzentration), für die es bei modernen, in der Tuberkulosebehandlung eingesetzten Antibiotika keine Absicherung durch klinische Studien gibt. Eine Empfehlung der WHO gibt Testkonzentrationen für Medikamente der Standard- und der Nicht-Standardtherapie an [104]. Die Testung von Fluorchinolonen (Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin), injizierbaren Antibiotika (Amikacin, Capreomycin) und Linezolid ist im Flüssigkulturverfahren gut reproduzierbar und verlässlich. Für die Testung von Kanamycin gibt es weniger Daten. Weniger gut reproduzierbar ist die Testung von Protionamid/Ethionamid. Cycloserin kann nur auf Festnährböden getestet werden, sodass die Analysedauer deutlich länger ist, und auch hier ist die Reproduzierbarkeit gering. Für die neuen Antibiotika Delamanid und Bedaquilin liegen erste Veröffentlichungen zur Testung im Flüssigkulturverfahren mit möglichen Testkonzentrationen vor [105–107].

Inzwischen werden vermehrt Verfahren zur MHK-Bestimmung bei *M. tuberculosis* etabliert und evaluiert, einerseits um Korrelationen zwischen bestimmten Resistenz-Mutationen und der Resistenzhöhe zu bestimmen, aber auch um bei hoch resistenten Stämmen eine individualisierte Therapie zu ermöglichen. Patienten, die mit Stämmen infiziert sind, deren MHK-Werte nicht weit oberhalb der kritischen Testkonzentration liegen, könnten von einer Therapie mit einer höheren Dosis profitieren. Allerdings ist zurzeit die Datenbasis zu MHK-Werten bei *M. tuberculosis* in weiten Bereichen noch unzureichend und die Erfahrung in der klinischen Umsetzung gering. Eine genauere Ermittlung des Resistenzniveaus, ggf. kombiniert mit Serumspiegelwerten, und zunehmende klinische Erfahrung werden

vielleicht in Zukunft die Therapieoptionen bei resistenten Stämmen verbessern.

Genotypische Resistenztestung

Zumindest bei Verdacht auf einen resistenten Stamm (z. B. bei Patienten aus Risikogebieten wie z. B. NUS = Neue Unabhängige Staaten der ehemaligen Sowjetunion, Kontaktpersonen zu MDR-Tuberkulose-Patienten, vorbehandelte Patienten) sollte bei einer positiven Kultur eine genotypische Resistenztestung für INH und RMP durchgeführt werden, sofern noch keine derartigen Ergebnisse der Untersuchungen direkt aus dem Untersuchungsmaterial vorliegen (s. o.).

Für die Aussagekraft der genotypischen Verfahren gelten ebenfalls die oben genannten Ausführungen. Da nicht alle Mutationen, v. a. bei INH-Resistenz, erfasst werden, muss immer auch eine phänotypische Resistenztestung folgen.

Die beiden Hauptmechanismen der INH-Resistenz, die auch mit den gängigen Streifen-Tests erfasst werden, werden durch Mutationen in einem Gen (*katG*-Gen) bzw. einem Gen-Regulationsbereich (*inhA*-Promotor) verursacht. Die MHK-Werte der INH-Resistenzen sind unterschiedlich hoch, abhängig vom Genort der Mutation. So führen Mutationen im *katG*-Gen überwiegend zu einem hohen MHK-Wert, Mutationen im *inhA*-Regulationsbereich dagegen vorwiegend zu niedrigen MHK-Werten, jedoch gibt es auch Ausnahmen von dieser Korrelation [108, 109]. Wird eine Hochdosis-INH-Therapie in Betracht gezogen, sollte möglichst eine phänotypische MHK-Bestimmung angestrebt werden.

Für Thioamide (Protionamid und Ethionamid) besteht eine Kreuzresistenz mit einer INH-Resistenz, wenn diese durch eine Mutation im *inhA*-Regulationsbereich verursacht wird. Diese Kreuzresistenz gilt nicht für die durch eine Mutation im *katG*-Gen verursachte INH-Resistenz. Allerdings können letztere Stämme unter Protionamid-Therapie eine von der INH-Resistenz unabhängige Protionamid-Resistenz entwickeln (z. B. Mutationen im *ethA*-Gen) [110].

Eine Resistenz gegen Pyrazinamid korreliert in den meisten Fällen mit Mutationen im *pncA*-Gen. Im Gegensatz zu z. B. INH und RMP können im Fall von *pncA* die Mutationen im gesamten Gen (561 Bp) vorkommen. Es gibt also nicht einzelne, definierte Mutationen, die gezielt analysiert werden können, sondern das gesamte Gen muss durch Sequenzierung analysiert und nach Mutationen untersucht werden. Neben bekannten, mit Resistenz korrelierten Mutationen treten auch Mutationen auf, für die eine Resistenz nicht gesichert ist [111].

Eine Resistenz gegen Fluorchinolone wird überwiegend durch Mutationen im *gyrA*-Gen, in seltenen Fällen im *gyrB*-Gen, verursacht. Eine Korrelation zwischen spezifischen Mutationen und den MHK-Werten ist nicht gesichert [112]. Auch eine Sensibilität gegenüber einzelnen Fluorchinolonen (z. B. Moxifloxacin) kann bei spezifischen Mutationen nicht belegt werden [113].

Resistenzen gegen die injizierbaren Medikamente der Nicht-Standardtherapie Capreomycin, Kanamycin oder Amikacin werden überwiegend durch Mutationen im *rrs*-Gen und selten in anderen Genen (z. B. *eis*-Gen) verursacht. Abhängig von der spezifischen Mutation können Kreuzresistenzen zwischen allen

drei oder nur zwischen zwei Antibiotika auftreten [114]. Selten ist nur ein Antibiotikum resistent. Die am häufigsten beobachtete Mutation (*rrs* 1401) führt in der Regel zu Resistenzen gegenüber allen drei Antibiotika. Mutationen im *eis*-Gen dagegen verursachen überwiegend eine Resistenz gegenüber Kanamycin. Nur durch eine phänotypische Testung der in Frage kommenden Antibiotika kann die Wirksamkeit der Therapie gesichert werden.

Da inzwischen für nahezu alle in der Tuberkulosetherapie eingesetzten Antibiotika Mutationen bekannt sind, die mit Resistenzen korrelieren, kann durch Gesamtgenomanalysen ein umfassendes Bild zur möglichen Resistenzsituation des untersuchten Stammes gewonnen werden [115]. Noch sind die Kosten dafür hoch und die Infrastrukturen nicht ausreichend, um diese Methoden umfangreicher anzuwenden. In speziellen Fällen, z. B. mit diskrepanten Ergebnissen (wie phänotypisch resistent – molekularbiologisch sensibel), bei nicht eindeutigen oder grenzwertigen Ergebnissen der phänotypischen Testung oder hochresistenten Stämmen können Gesamtgenomanalysen im Einzelfall hilfreich sein.

4 Chemoprävention und Chemoprophylaxe der latenten Infektion mit *M. tuberculosis* (LTBI)

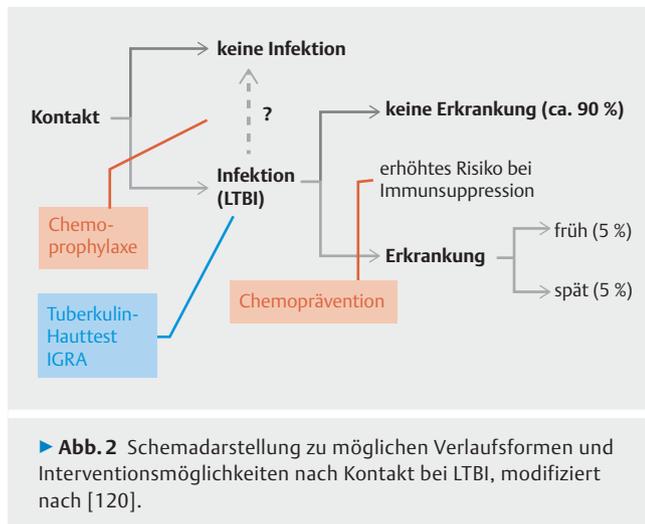
Die latente Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* (fortan gemäß der englischen Abkürzung als LTBI bezeichnet) beschreibt die Persistenz vitaler *M. tuberculosis*-Bakterien im Organismus nach einer Infektion. Die infizierte Person ist klinisch gesund und nicht ansteckend für ihre Umgebung. Verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen immunologischer Kontrolle und bakterieller Aktivität zu Ungunsten der Immunität, kann sich aus der LTBI eine Tuberkulose entwickeln (Reaktivierung).

Unter **Chemoprävention** (synonym: Präventive Chemotherapie) wird die Therapie einer nachgewiesenen LTBI verstanden, deren Ziel es ist, eine Reaktivierung von persistierenden *M. tuberculosis*-Bakterien und die konsekutive Tuberkulose zu verhindern.

Im Unterschied zur Chemoprävention handelt es sich bei der **Chemoprophylaxe** (synonym: Prophylaktische Chemotherapie) um die Einleitung einer medikamentösen Behandlung, bevor eine Infektion mittels Tuberkulin-Hauttest (THT) bzw. Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) erfasst werden kann, also bevor eine Reaktion des Immunsystems auf den Kontakt mit *M. tuberculosis* nachweisbar ist.

Klinisch ist die LTBI durch ein positives Ergebnis eines immunologischen Tests (IGRA und/oder THT) definiert, sofern nach eingehender Diagnostik kein Anhalt für das Vorliegen einer Tuberkulose besteht. Da jedoch beide diagnostischen Verfahren falsch positive Resultate liefern können, ist ein positiver Test nicht zwingend Beweis für eine tatsächliche latente Infektion [116]. Die Diagnose einer LTBI bedarf daher immer auch einer klinischen Abwägung (siehe weiter unten und [117]).

Im Kindesalter unter 5 Jahren wird der THT bevorzugt, zwischen 5 und 14 Jahren alternativ der IGRA oder der THT angewendet (siehe Leitlinie Tuberkulose im Kindes- und Jugend-



alter). Bei Erwachsenen (ab 15 Jahre) sollte bevorzugt ein IGRA eingesetzt werden. Ein Flussschema zu den möglichen Verlaufsformen und Interventionsmöglichkeiten bei LTBI zeigt die

► **Abb. 2).**

Personen mit einer LTBI sind ein wichtiges Reservoir für Neuerkrankungen [118].

Das pathologische Korrelat der Tuberkuloseinfektion, das Granulom, begrenzt die Infektion lokal. Die immunologische Kontrolle der LTBI wird durch ein komplexes Zusammenspiel der Zellen, die das Granulom bilden, gewährleistet. Geringfügige Störungen in den komplexen immunologischen Regulationsmechanismen können aber auch nach vielen Jahren dazu führen, dass sich die organisierte Struktur des Granuloms, in dem sich in der Regel nur kleine Bakterienpopulationen befinden, auflöst. Es kommt dann zu einer Tuberkulose, die durch eine unkontrollierte Erregerreplikation und Destruktion des den Infektionsherd umgebenden Gewebes gekennzeichnet ist (Reaktivierung). Das Erkrankungsrisiko ist in den ersten zwei Jahren nach der Infektion am höchsten [119].

4.1 Diagnose und Indikationen zur Behandlung der latenten Infektion mit *M. tuberculosis*

Die Diagnostik einer LTBI soll dann durchgeführt werden, wenn Personen ein erhöhtes Risiko haben, eine Tuberkulose zu entwickeln. Die Risikoeinschätzung muss der Infektionsdiagnostik voraus gehen. Die Intention, eine präventive Therapie für eine LTBI einzuleiten, sollte in der Regel einer Untersuchung auf eine LTBI vorgeschaltet sein. Die Indikation zur Behandlung der LTBI wird schließlich auf der Basis eines IGRA und/oder THT und in Abhängigkeit von der klinischen Situation bzw. des Erkrankungsrisikos der infizierten Person gestellt.

Ziel einer präventiven Chemotherapie ist es, ruhende Tuberkuloseerreger zu eliminieren, sodass eine spätere Reaktivierung mit Progression zu einer Tuberkulose verhindert wird. Vor Einleitung einer präventiven Chemotherapie oder einer Chemo prophylaxe ist eine Tuberkulose, die eine Kombinationstherapie mit mehreren antimykobakteriellen Substanzen erfordern würde, auszuschließen.

Bei Vorliegen eines positiven IGRA bzw. THT und sofern nach eingehender Diagnostik kein Anhalt für das Vorliegen einer Tuberkulose besteht, gelten für Personengruppen mit einem erhöhten Risiko für eine Reaktivierung einer LTBI folgende Empfehlungen:

- Bei Personen mit engem Kontakt zu einem kulturell oder molekularbiologisch gesicherten, an Lungentuberkulose mit oder ohne mikroskopischem Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum-Direktpräparat erkrankten Indexfall (entsprechend den Kriterien der DZK-Empfehlungen zu den Umgebungs-Untersuchungen bei Tuberkulose [88]) soll eine präventive Chemotherapie durchgeführt werden.
- Bei Patienten vor Einleitung bzw. unter einer Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren soll eine präventive Chemotherapie durchgeführt werden.⁴
- Bei Patienten mit einer HIV-Infektion soll eine präventive Chemotherapie durchgeführt werden.
- Bei Patienten mit einer schwerwiegenden Grunderkrankung wie Diabetes mellitus, malignen Lymphomen, Leukämien oder Kopf-Hals-Karzinomen sollte eine präventive Chemotherapie durchgeführt werden; bei vorbestehender Silikose sollte eine präventive Chemotherapie erwogen werden.
- Bei Schwangeren sollte eine präventive Chemotherapie erwogen werden, wenn eine kurz zurückliegende Infektion (Kontakt zu ansteckendem Indexfall) oder eine definierte Immunsuppression (vor allem HIV-Infektion) vorliegt.
- Bei Patienten vor geplanter bzw. nach Organ- oder hämatologischer Transplantation sollte wegen der notwendigen iatrogenen Immunsuppression eine präventive Chemotherapie erwogen werden [121].
- Bei Dialysepatienten kann eine präventive Chemotherapie erwogen werden, insbesondere wenn eine weitere Grunderkrankung neben der Niereninsuffizienz vorliegt [121].
- Bei Personen mit i. v. Drogenabhängigkeit kann eine präventive Chemotherapie erwogen werden.
- Darüber hinaus sollte bei besonderen Personengruppen die Indikation zur präventiven Chemotherapie erwogen werden, bei denen erfahrungsgemäß eine erhöhte Reaktivierungstendenz besteht (z. B. Personen aus Hochinzidenzländern [vgl. Global Tuberculosis Report der WHO http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/], Personen, die in Justizvollzugsanstalten untergebracht sind oder obdachlose Personen).

Die Herkunft einer Person aus einem Tuberkulose-Hochinzidenzland spricht nicht dagegen, eine Chemoprävention z. B. nach Kontakt zu einem Patienten mit einer ansteckenden Tuberkulose durchzuführen. Die Annahme, dass bei solchen Per-

⁴ Zum Tuberkulose-Reaktivierungsrisiko unter Therapie mit anderen Biologika und anderen Immunsuppressiva ist wenig bekannt. Eine Einschätzung des Risikos einer Tuberkulose-Reaktivierung unter verschiedenen Immunsuppressiva wurde von der Arbeitsgruppe SAFE BIO veröffentlicht (siehe Merkkasten SAFE BIO-Studie, S. 351). Trotz vermutlich geringem Risiko, eine Tuberkulose-Reaktivierung zu verursachen, wird von den Herstellern einiger Biologika eine LTBI-Diagnostik empfohlen. Eine präventive Therapie sollte unter Abwägung von Risiko und Nutzen im Fall eines positiven Testes erwogen werden. Individuelle Faktoren als Risiko für eine Tuberkulose-Reaktivierung sollten hierbei beachtet werden (siehe auch: Allgemeines zur Entscheidungsfindung zur Einleitung einer präventiven Chemotherapie).

SAFE BIO-STUDIE

Die italienische Arbeitsgruppe SAFE BIO („*Italian multidisciplinary task force for screening of tuberculosis before and during biologic therapy*“) stellte 2015 eine Literaturrecherche zur Verfügung [122]. Den Ergebnissen zufolge ist das Tuberkulose-Reaktivierungsrisiko unter Therapie mit dem TNF-alpha-Antagonisten Etanercept geringer als unter Adalimumab und Infliximab. Zu Golimumab, Certolizumab und CT-P13 (Infliximab biosimilar) existierten noch zu wenig Daten. Ein niedriges bis nicht vorhandenes Tuberkulose-Reaktivierungsrisiko besteht unter Therapie mit anderen Biologicals wie Rituximab, Abatacept, Tocilizumab, Ustekinumab und Anakinra.

Das Tuberkulose-Reaktivierungsrisiko für die anti-rheumatischen Basistherapeutika wurde aufgrund der hier ausgewerteten Studien wie folgt bewertet: Leflunomid (RR 11,7), Ciclosporin (RR 3,8), Methotrexat (RR 3,4), Sulfasalazin, Azathioprin, Hydroxychloroquin (RR 1,6). In Kombination scheinen die Basistherapeutika das Risiko einer TNF-alpha-Antagonisten-Therapie zu steigern [122]. Für die Bewertung des Tuberkulose-Reaktivierungsrisikos unter Therapie mit Kortikosteroiden scheint die Höhe der Steroiddosis entscheidend zu sein.

sonen grundsätzlich von einer bereits früher erworbenen Infektion mit in der Folge positivem IGRA auszugehen ist und von daher eine Chemoprävention nicht sinnvoll sei, ist nicht zutreffend. Vielmehr zeigte eine Untersuchung [123], dass es in einem relevanten Anteil zu frischen Übertragungen und somit zu einem erneut erhöhten Erkrankungsrisiko kommt, auch wenn möglicherweise bereits früher eine Infektion stattgefunden hat.

4.2 Erneute Exposition nach Chemoprävention

In der Regel wird eine Chemoprävention bei Erwachsenen nur einmal durchgeführt. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine hinreichende Evidenz für den Nutzen einer erneuten präventiven Chemotherapie. Eine erneute Chemoprävention bzw. -prophylaxe kann ggf. im individuellen Einzelfall (enger Kontakt zu ansteckender Lungentuberkulose) bei Personen mit besonderem Risiko (z. B. Immunschwäche) erwogen werden.

4.3 Allgemeines zur Entscheidungsfindung zur Einleitung einer präventiven Chemotherapie

Die Entscheidung über die Einleitung einer Chemoprävention muss gemeinsam mit der infizierten Person auf der Grundlage einer individuellen Risikoabwägung getroffen werden. Dabei ist, falls bekannt, die Infektionsanamnese zu berücksichtigen (bereits früher stattgehabte Infektion und/oder eine vorbestehende berufliche Exposition, zeitnahe Exposition zu einem bekannten Indexpatienten). Die Ansteckungsfähigkeit des Indexpatienten sowie mögliche Resistenzen des Erregers sind weitere wichtige Faktoren für die Entscheidungsfindung sowohl für die Testung auf LTBI als auch zur Indikationsstellung für eine präventive Chemotherapie. Ferner sind die wahrscheinliche

Therapieadhärenz, das Alter des Patienten und die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen, etwa durch Komorbidität oder Medikamenteninteraktionen, bei der Indikationsstellung in Betracht zu ziehen.

Bei zu erwartender geringer Compliance sollte – sofern eine dringende Behandlungsindikation besteht – auf Biologika zurückgegriffen werden, bei denen ein möglichst geringes Risiko der Tuberkulosereaktivierung besteht (Merkkasten SAFE BIO-Studie)

Infizierte Personen sollen – unabhängig von der Durchführung einer Chemoprävention – über mögliche Symptome einer Tuberkulose und die Notwendigkeit einer entsprechenden Diagnostik im Falle des Auftretens von Symptomen hingewiesen werden. Für die Aufklärung von Betroffenen in der Muttersprache eignet sich z. B. die multilinguale Anwendung ExplainTB, die auf Smartphones oder auf dem PC verfügbar ist (www.explaintb.org).

Es sollte beachtet werden, dass mit steigendem Lebensalter auch das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen steigt.

4.4 Durchführung und Wirksamkeit der präventiven Chemotherapie

Im Gegensatz zur behandlungsbedürftigen Tuberkulose sind die Keimpopulationen bei der LTBI wahrscheinlich sehr klein. Diese Annahme basiert auf den Ergebnissen tierexperimenteller Studien. Es ist jedoch unklar, wie weit die bakterielle Belastung (*bacterial burden*) des einzelnen Individuums bei einer LTBI reduziert werden kann, da es keine geeigneten Methoden gibt, die intrazellulären Erreger genau zu quantifizieren. Obwohl eine Studie an Primaten gezeigt hat, dass *M. tuberculosis* auch im latenten Stadium der Infektion Mutationen akkumulieren kann [124], gilt die Wahrscheinlichkeit spontaner Resistenzmutation von *M. tuberculosis* bei Vorliegen einer LTBI beim Menschen als sehr gering. Daher ist die Monotherapie der LTBI ausreichend sicher [125] (Ausnahme: angenommene Infektion durch INH- bzw. RMP-resistente Erreger).

Durchführung der präventiven Chemotherapie

Es stehen vier unterschiedliche Schemata zur Behandlung einer LTBI zur Auswahl, von denen keines im Vergleich zu den anderen hinsichtlich seiner Wirksamkeit eindeutig überlegen ist. Eine Zusammenstellung der verschiedenen Therapiemöglichkeiten zur präventiven Chemotherapie bei Erwachsenen unter Berücksichtigung des Evidenzlevels findet sich in ► **Tab. 9** (S. 352).

Die höchste Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit der präventiven Therapie zeigen randomisierte Studien für Therapie-schemata mit 12 Monaten INH oder drei Monaten RMP plus INH [116]. Die größten Erfahrungen liegen mit einer INH-Monotherapie vor. Da es keine direkten Vergleichsstudien (6 vs. 9 vs. 12 Monate) gibt, basiert die Äquivalenzprüfung dieser Behandlungsdauern auf einer Re-Analyse früherer Daten aus den 1950er und 60er Jahren, die eine Therapiedauer von neun Monaten für eine optimale Protektion favorisiert [126].

Die Kombination von INH und RMP täglich über 3–4 Monate, eine RMP-Monotherapie über 4 Monate als auch die einmal wöchentliche Gabe von Rifapentin (in Deutschland für diese In-

► **Tab. 9** Darstellung der Evidenz, Dosierung und Dauer der möglichen präventiven Therapien für Erwachsene.

Wirkstoff	Evidenzlevel	Dosierung (bei täglicher Gabe)	Dosierung (bei wöchentlicher Gabe)	Therapiedauer
INH-Mono	A	5 mg/kg KG, max. 300 mg		9 Monate
RMP-Mono	A	600 mg		4 Monate
INH und RMP	A	analog zur jeweiligen Monotherapie		3–4 Monate
INH und Rifapentin ¹	B (Studiendaten bisher nur für überwachte Gabe/DOT)		jeweils 900 mg plus 900 mg einmal wöchentlich	12 Wochen

¹ in Deutschland noch nicht zugelassen

dikation bisher nicht zugelassen) und INH in erhöhter Dosierung über drei Monate zeigten in Metaanalysen randomisierter Studien im Vergleich zur mindestens sechsmonatigen täglichen Gabe von INH keine Unterlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit bei ähnlicher oder geringerer Häufigkeit und Schwere einer Hepatotoxizität [127, 128].

Wirksamkeit der präventiven Therapie

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der präventiven Therapie mit INH liegen in ausreichender Zahl kontrollierte Studien vor, die sowohl für HIV-negative [129] als auch für HIV-positive Personen [130] jeweils in einer Cochrane-Metaanalyse analysiert wurden. Die Anzahl der chemopräventiv zu behandelnden Personen, um eine Tuberkulose zu verhindern (NNT, *number needed to treat*), liegt bei Immunkompetenten zwischen 30 und 89 und bei Immungeschwächten zwischen 14 und 80 [131]. Möglicherweise sind Therapieschemata basierend auf Rifamycin-Derivaten sogar effektiver als die INH-Monotherapie für die Behandlung der LTBI [126, 128].

4.5 Dauer der protektiven Wirkung nach präventiver Chemotherapie

Basierend auf der bisherigen Datenlage kann bei HIV-negativen Personen von einer langdauernden Protektion (>5 Jahre bis 19 Jahre) ausgegangen werden [132–134]. Bei HIV-infizierten Patienten ist der Langzeitschutz bei fortbestehendem Immundefekt jedoch unzureichend, sofern es nicht unter antiretroviraler Therapie (ART) zu einer Rekonstitution des Immunsystems kommt [135, 136]. Für die Behandlung von Tuberkuloseerkrankungen gilt, dass Rückfälle eher zeitnah nach Abschluss der Behandlung und Reaktivierungen vor allem innerhalb des ersten Jahres nach Therapieende auftreten. Ob dies auch für die Behandlung der LTBI gilt, und wie häufig Reinfektionen nach durchgeführter präventiver Therapie vorkommen, ist bisher nicht hinreichend untersucht.

4.6 Präventive Chemotherapie nach Kontakt mit multiresistenter Tuberkulose

Insgesamt gibt es nur sehr wenige Daten als Grundlage für eine Empfehlung hinsichtlich möglicher chemopräventiver Therapieregime nach Kontakt mit multiresistenter Tuberkulose. Ein systematisches Review des ECDC ergab keine ausreichende Evi-

denz zugunsten oder Ungunsten einer präventiven Therapie nach Kontakt zu Patienten mit gesicherter MDR-Tuberkulose [137].

Wenn im individuellen Fall eine Chemoprävention erwogen wird, soll die Auswahl der präventiven Therapie nach Kontakt zu Patienten mit multiresistenter Tuberkulose nur durch in der Therapie multiresistenter Tuberkulosen erfahrene Behandler und immer gestützt auf die Resistenzergebnisse des Indexfalles erfolgen [138, 139].

Die modifizierte Chemoprävention bei Infektion durch einen Indexfall mit MDR-Tuberkulose sollte laut CDC über sechs bzw. bei Immunsupprimierten über 12 Monate erfolgen [140].

Da die Wirksamkeit der Schemata sowie auch die Dauer der präventiven Chemotherapie ausschließlich in Hochprävalenzländern untersucht wurde, deren Epidemiologie und Infrastruktur der medizinischen Versorgung sich gravierend von den Umständen in Deutschland unterscheiden, ist es kaum möglich, basierend auf der jetzigen Datenlage, eine Empfehlung für die präventive Therapie nach Kontakt zu einer MDR-Tuberkulose auszusprechen.

Dennoch kann zumindest bei Kontaktpersonen mit hohem Erkrankungsrisiko (Kinder < 5 Jahre), Personen mit Immunschwäche) eine Chemoprävention mit einem Fluorchinolon und einem weiteren vermutlich wirksamen Antibiotikum, z. B. Ethambutol oder Protionamid, erwogen werden. Die Alternative, besonders bei immunkompetenten Kontaktpersonen, ist eine regelmäßige klinische und/oder radiologische Überwachung (z. B. vierteljährlich über 2 Jahre) und Aufklärung der infizierten Personen über die möglichen Symptome einer Tuberkulose.

4.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der präventiven Chemotherapie

Analog zur Therapie der Tuberkuloseerkrankung müssen die behandelten Personen im Rahmen der präventiven Therapie der LTBI insbesondere hinsichtlich des Auftretens einer Hepatotoxizität beobachtet werden (zu den spezifischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen von INH und RMP bzw. Rifapentin siehe Kapitel 8, S. 377).

Die weltweit bisher größte prospektive Studie des US Public Health Service (USPHS) dokumentierte eine Häufigkeit schwerwiegender hepatischer UAW bei mit 300 mg INH täglich über

12 Monate behandelten Patienten von 1,7% [36]. Hinsichtlich des Hepatitis-Risikos ist eine Altersabhängigkeit sowie ein erhöhtes Risiko bei Personen mit vorgeschädigter Leber (z. B. bei Alkoholkrankheit) vorhanden, wobei nicht sicher unterschieden werden kann, ob beide Faktoren koinzident sind [36]. Für eine Altersbeschränkung liegt für RMP keine Evidenz vor. Unter einer RMP-Monotherapie treten schwerwiegende hepatische UAW mit 1–2% auf. Die Abbruchrate einer präventiven Therapie mit RMP wegen aller UAW liegt bei 1–4% [141–143]. Die Monotherapie mit RMP hat bei vorwiegend HIV-negativen Personen gegenüber einer neunmonatigen INH-Gabe zu einer geringeren Hepatotoxizität und besseren Akzeptanz geführt [141, 142]. In der gleichen Größenordnung traten UAW bei chemopräventiver Therapie mit RMP in Kombination mit INH auf [144].

4.8 Besondere Personengruppen

Kinder

Zum Vorgehen einer präventiven Therapie im Kindesalter (Chemoprophylaxe und Chemoprävention) wird auf die geltenden Leitlinien verwiesen.

Schwangere

Bei Schwangeren ist die Indikation zur Chemoprävention besonders sorgfältig zu stellen. Die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) empfehlen eine präventive Therapie mit unmittelbarem Therapiebeginn in der Schwangerschaft bei kürzlich zurückliegender Ansteckung (nach Kontakt zu einem ansteckenden Tuberkulosefall) und bei HIV-positiven Schwangeren [145, 138]. Bei Gabe von Isoniazid wird eine Komedikation mit 10–25 mg/Tag Pyridoxin (Vitamin B₆) empfohlen. Für Schwangere ohne Risikofaktoren (keine HIV-Infektion, keine kürzlich zurückliegende Ansteckung) schlagen die CDC alternativ die Verschiebung der LTBI-Behandlung auf einen Zeitpunkt 2–3 Monate *post partum* unter entsprechender Beobachtung der Schwangeren vor. Für eine erhöhte Hepatotoxizität durch INH, die in einigen Studien angeführt wird, gibt es keine hinreichende Evidenz [146, 147].

Beruflich exponierte Personen

Beschäftigte im Gesundheitswesen haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für Tuberkulose [148]. Allerdings sind nicht alle Beschäftigten gegenüber *M. tuberculosis* exponiert. Ein erhöhtes Risiko besteht nur in bestimmten Bereichen oder bei bestimmten Tätigkeiten, z. B. Tuberkulose- und Infektionsstationen, Notaufnahmen, Geriatrie, Bronchoskopie-Einheiten und bei Kontakt zu Risikopatienten [149]. Entsprechend wird ein generelles Screening aller im Gesundheitswesen Beschäftigten nicht als sinnvoll erachtet. In der Verordnung zur Arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV [126]) ist daher eine regelmäßige Untersuchung (Pflichtvorsorge) nur bei Beschäftigten in der Pneumologie, im Labor oder Forschungseinrichtungen mit regelmäßigem Kontakt zu Tuberkulosepatienten, infizierten Proben oder Tieren sowie kontaminierten Gegenständen oder Materialien vorgesehen. Bei allen anderen Beschäftigten muss der Arbeitgeber lediglich nach einem Kontakt zu einem Tuberkulosepatienten oder infektiösen Materialien

eine Vorsorge anbieten (Angebotsvorsorge). Die Prävalenz positiver THT bzw. positiver IGRA beträgt bei diesen Untersuchungen nach der ArbMedVV rund 20% bzw. 10% [150].

Die Prävalenz positiver IGRAs ist bei Beschäftigten im deutschen Gesundheitswesen altersabhängig. Bei den bis zu 25-jährigen liegt sie unter 2% und bei den über 50-jährigen liegt sie über 20% [151]. Als Risikofaktoren für einen positiven IGRA wurden das Alter und eine vormals stattgehabte Tuberkulose mit nahezu gleicher Odds-Ratio ermittelt. Ein positiver IGRA ist daher bei älteren Beschäftigten wahrscheinlich auf eine alte LTBI zurückzuführen. Zwei Publikationen, die über ein mögliches Progressionsrisiko bei Beschäftigten im Gesundheitswesen berichten, fanden ein Progressionsrisiko von 0 bis 1% innerhalb von 2 Jahren nach einem positiven IGRA [151, 152]. Die Indikation für eine präventive Chemotherapie muss bei Beschäftigten im Gesundheitswesen deshalb im Einzelfall gestellt werden. Die Kosten für ein pneumologisches Konsil und eine evtl. indizierte Chemoprävention können von den Trägern der gesetzlichen Unfallversicherung im Rahmen eines Berufskrankheitsverfahrens übernommen werden. Die Reversionsrate nach einem positiven IGRA beträgt bei Beschäftigten im Gesundheitswesen etwa 37% [151]. Die klinische Bedeutung einer Reversion ist noch unklar.

4.9 Kontrolle nach der präventiven Chemotherapie

Bei regelmäßiger Medikamenteneinnahme wird eine weitere Röntgenuntersuchung des Thorax nach Therapieabschluss empfohlen, um einen möglichen Progress (bei Versagen der Chemoprävention z. B. bei unbekannter INH-Resistenz) zu einer Tuberkulose auszuschließen. Eine erneute Testung auf LTBI (THT, IGRA) soll nicht stattfinden.

Bei Zweifeln hinsichtlich der Therapieadhärenz des Patienten wird empfohlen, den weiteren Verlauf durch eine weitere Röntgenuntersuchung des Thorax nach einem Jahr erneut zu kontrollieren [88, 153]. Die infizierten Personen sind über das verbleibende geringe Restrisiko einer Erkrankung an Tuberkulose und die Möglichkeit einer Reinfektion aufzuklären.

4.10 Chemoprophylaxe

Im Unterschied zur Chemoprävention handelt es sich bei der Chemoprophylaxe um die Einleitung einer medikamentösen Behandlung, bevor eine Infektion mittels THT bzw. IGRA erfasst werden kann, also bevor eine Reaktion des Immunsystems auf den Kontakt mit *M. tuberculosis* nachweisbar ist. Ziel ist es, eine Infektion zu verhindern bzw. zeitnah eine bereits bestehende, aber noch nicht nachweisbare Infektion effektiv zu behandeln.

Für Kinder unter 5 Jahren besteht ein hohes Progressionsrisiko zu einer Erkrankung an Tuberkulose, noch bevor der THT oder IGRA positiv wird. Daher soll eine Prophylaxe erfolgen.

Eine Chemoprophylaxe kann darüber hinaus bei Erwachsenen indiziert sein, wenn besonders vulnerable Personen, wie Immungeschwächte, exponiert waren [88]. Die Chemoprophylaxe sollte (nach Ausschluss einer Tuberkulose) zeitnah nach dem Kontakt mit einem infektiösen, an Tuberkulose erkrankten Patienten begonnen werden. Die Chemoprophylaxe erfolgt beim Erwachsenen mit INH 300 mg/d, sofern beim Indexfall kei-

ne Resistenz gegenüber INH bekannt ist. Über die Wirksamkeit anderer Therapien liegen keine sicheren Erkenntnisse vor.

Frühestens acht Wochen nach dem letzten Kontakt zum infektiösen Indexfall muss die Person erneut auf eine LTBI getestet werden (IGRA) [154]. Bleibt der Test negativ und die Kontaktperson beschwerdefrei, soll die INH-Therapie beendet werden. Bei positivem IGRA wird die Chemoprophylaxe nach Ausschluss einer Organtuberkulose als präventive Chemotherapie über eine Gesamtdauer von neun Monaten fortgesetzt, um das Fortschreiten zu einer Tuberkulose zu verhindern.

5 Therapie der Tuberkulose bei Vorliegen von Mehrfachresistenzen/Unverträglichkeit gegen Medikamente der Standardtherapie

5.1 Beratungsmöglichkeiten zur MDR-Tuberkulose in Deutschland

Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) am Klinischen Tuberkulosezentrum der Medizinischen Klinik des Forschungszentrums Borstel (Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Tel.: 04537-188-0) und das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose am Standort der Lungenklinik Heckeshorn in Berlin (Tel.: 030-81490922) bieten einen telefonischen Beratungsservice an. Weitere Zentren mit Erfahrung in der Behandlung der Tuberkulose können beispielsweise über die Studie zum Tuberkuloseengagement in Deutschland in Entwicklungszusammenarbeit, Forschung und Behandlung gefunden werden [155].

Schwierige Fälle können auch in einem online MDR-/XDR-TB-Consilium mit Infektiologen, Pneumologen, Mikrobiologen, Kinderärzten, Chirurgen und Ärzten des öffentlichen Gesundheitswesens gemeinsam besprochen werden (<http://dzif.fz-borstel.de>) [156].

Die Therapie von Patienten mit einer Rifampicin-resistenten Tuberkulose, einer MDR-Tuberkulose oder einer XDR-Tuberkulose ist sehr komplex und führt häufig zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen. Die Behandlung betroffener Patienten soll nur in spezialisierten Zentren eingeleitet werden. Eine ambulante Behandlung soll immer durch erfahrene Ärzte eines Behandlungszentrums konsiliarisch begleitet werden. Durch individualisierte Behandlungskonzepte können an spezialisierten Zentren hohe Heilungsraten erzielt werden [157]. Aufgrund der umfangreichen Möglichkeiten zur Diagnostik und zur individuellen Therapie weichen die Empfehlungen für Deutschland vielfach von den allgemeinen Empfehlungen der WHO ab. Sie orientieren sich an internationalen Konsensusempfehlungen und aktuellen Übersichtsarbeiten [6, 11, 12, 158–162].

5.2 Resistenzdefinitionen

Das verschiedene Niveau der Antibiotikaresistenz von *M. tuberculosis* ist wie folgt definiert [11]:

- Monoresistenz (engl.: mono-resistance): Resistenz gegenüber nur einem Medikament der Standardtherapie.

- Polyresistenz (engl.: poly-resistance): Resistenz gegenüber mehr als einem Medikament der Standardtherapie, jedoch nicht gleichzeitig gegenüber Rifampicin und Isoniazid.
- Multiresistenz (engl.: multidrug resistance; MDR): Resistenz gegenüber mindestens Rifampicin und Isoniazid.
- Prä-extensive Resistenz (engl.: pre-extensive drug resistance; preXDR): MDR plus Resistenz gegenüber mindestens einem Fluorchinolon oder einem der injizierbaren Medikamente Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin [163].
- Extensive Resistenz (engl.: extensive drug resistance; XDR): MDR plus Resistenz gegenüber mindestens einem Fluorchinolon und einem der injizierbaren Medikamente Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin.

5.3 Definitionen der MDR-/XDR-TB-Behandlungsergebnisse

Bei Übermittlung der Behandlungsergebnisse einer MDR-/XDR-TB an das RKI werden für die nicht vollständig sensiblen Tuberkulosen prinzipiell die gleichen epidemiologischen Kriterien wie für vollständig sensible Tuberkulosen angewendet (► **Tab. 3**) [10].

Aus infektiologischer Sicht sind allerdings weder diese noch die von der WHO [11] oder vom ECDC [164] verwendeten Definitionen für die klinische Arbeit optimal, da sie keine Nachbeobachtungszeit nach Behandlungsabschluss vorsehen. Für die klinische Arbeit wurden zusätzliche Definitionen für die Behandlungsergebnisse „Heilung“ und „Therapieversagen“ vorgeschlagen, die vielleicht in Zukunft der epidemiologischen Sicht eine klinische gegenüberstellen können [165].

5.4 Epidemiologie der medikamentenresistenten Tuberkulose in Deutschland

Eine aktuelle Darstellung der epidemiologischen Situation der medikamentenresistenten Tuberkulose in Deutschland findet man auf der Webseite des RKI (<http://www.rki.de/tuberkulose>).

5.5 Risikofaktoren

Analysen der in Deutschland gemeldeten (multi-) resistenten Tuberkulosefälle zeigen, dass das Risiko für das Vorliegen einer resistenten oder multiresistenten Tuberkulose erhöht ist, wenn Patienten bereits vormals an einer Tuberkulose erkrankt waren und behandelt worden sind. Dies gilt insbesondere für Patienten, die im Ausland geboren sind. So war 2014 der Anteil multi-resistenter Stämme bei Patienten, bei denen Angaben zum Geburtsland vorlagen und die im Ausland geboren sind, mit 4,5% (79 Fälle) neunmal so hoch wie der entsprechende Anteil bei in Deutschland geborenen Patienten (0,5%; 5 Fälle). Dieser Unterschied wird vornehmlich durch einen sehr hohen Anteil an (multi-) resistenten Fällen aus den Ländern der ehemaligen Sowjetunion verursacht [10]. Diese Zahlen sind kongruent mit Ergebnissen anderer europäischer Studien, die MDR-Tuberkulose in Niedriginzidenzländern prädominant als eine Erkrankung von Immigranten ausweisen, welche die Epidemiologie von MDR-Tuberkulose im jeweiligen Herkunftsland abbildet [166]. Neben dem Risikofaktor einer früher bereits behandelten Tuberkulose weisen größere europäische Studien auch ein Alter <45 Jahre als unabhängigen Risikofaktor aus [167]. Eine

► **Tab. 10** Empfehlungen zur Therapie bei Polyresistenzen nach WHO [11].

Resistenz	Therapieempfehlung	Mindesttherapiedauer	Kommentar
INH + EMB (+/- SM)	RMP + PZA + FQ ¹	9 – 12	Resistenztestung der sensiblen Medikamente nach 2 Monaten empfohlen (S. 332). Bei ausgedehnter Erkrankung sollte eine längere Therapiedauer und/oder Therapie mit SLID ² während der ersten 3 Monate erwogen werden.
INH + EMB + PZA (+/- SM)	RMP + FQ ¹ + Pto + SLID ² während der ersten 3 Monate	18	Resistenztestung der wirksamen Medikamente wird bei Therapiebeginn und nach zwei Monaten empfohlen. (S. 332) Bei ausgedehnter Erkrankung sollte eine längere Therapiedauer mit SLID ² während der ersten 6 Monate erwogen werden.
RMP + EMB + PZA	MDR-Tuberkulose-Regime	20	Die optimale Therapie bei RMP-Polyresistenz ist unklar. Die WHO empfiehlt, diese Situation der MDR-Tuberkulose-Therapie gleichzustellen. Die Autoren empfehlen eine Rücksprache mit einem erfahrenen Zentrum.

¹ Moxifloxacin 400 mg/Tag; Levofloxacin 15 mg/kg/KG: 750 – 1000 mg/Tag; Der Einsatz von Ciprofloxacin wird nicht mehr empfohlen. In Kombination mit Rifampicin wurden verminderte Serumkonzentrationen von Moxifloxacin gemessen, daher sollte diese Kombination mit besonderer Vorsicht angewendet und wenn möglich durch eine therapeutische Serumspiegelbestimmung überwacht werden [13 – 15].

² SLID = englisch: „second line injectable drugs“ (Amikacin, Kanamycin oder Capreomycin)

moderate Risikoassoziation konnte auch für das männliche Geschlecht und für Obdachlosigkeit gezeigt werden [167].

5.6 Therapieempfehlung bei Monoresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einem Standardmedikament

Die Therapieempfehlungen bei Monoresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einem Standardmedikament sind im Kapitel Standardtherapie dargestellt (S. 333).

5.7 Therapieempfehlung bei Mehrfachresistenz oder Unverträglichkeiten gegenüber mehr als einem Medikament der Standardtherapie

Die Autoren empfehlen den Empfehlungen der WHO zu folgen [11]. Fluorchinolone stellen eine wertvolle Ergänzung zu den Standardmedikamenten dar und sollten bei ausgedehnten Erkrankungsformen vorrangig in die Therapie einbezogen werden. Die Empfindlichkeit der Isolate gegenüber Fluorchinolonen muss im Labor geprüft werden. ► **Tab. 10** stellt die Empfehlungen übersichtlich dar.

5.8 Therapie der MDR-/XDR-Tuberkulose oder bei Medikamentenunverträglichkeiten gegenüber Rifampicin und Isoniazid

Bei einer Unverträglichkeit gegenüber Rifampicin und Isoniazid besteht *de facto* eine Behandlungssituation wie bei einer MDR-Tuberkulose.

Einleitung, Basis für Therapieentscheidungen

Aufgrund des sehr langsamen Wachstums und der damit verbundenen zeitlichen Verzögerung werden im klinischen Alltag fast ausschließlich molekularbiologische Verfahren der genotypischen Resistenztestung zur initialen Therapieentscheidung

genutzt [168]. Hierbei sind die molekularbiologisch ermittelten Ergebnisse für Rifampicin, Isoniazid, die Fluorchinolone und die injizierbaren Medikamente als weitgehend verlässlich aufzufassen (siehe Kapitel 3, S. 345). Für die genotypische Resistenzbestimmung gegenüber Pyrazinamid ist die Sequenzierung des Pyrazinamidase-Gens notwendig. Diese Methode wird in der klinischen Routine nicht durchgeführt. Die molekularbiologische Resistenzbestimmung für Ethambutol und eine Reihe von Medikamenten der Nicht-Standardtherapie ist aktuell als nicht ausreichend verlässlich einzustufen, da hier bereits die Standards differieren [103].

Als Therapieprinzip gilt, dass eine Tuberkulosetherapie aufgrund der molekularbiologisch identifizierten Resistenzen begonnen werden sollte („*rule-in*“-Kriterium), letztere aber im weiteren Verlauf mit den Kulturergebnissen abgeglichen werden müssen, da die Ergebnisse nicht immer deckungsgleich sind. Die Präzision der schnelleren molekularbiologischen Verfahren wird wahrscheinlich in Zukunft auch in Niedriginzidenzländern durch die Einführung der Gesamt-Genom-Sequenzierung weiter verbessert werden [169].

Die MDR-/XDR-Tuberkulose stellt eine große Herausforderung für die Tuberkulosekontrolle in Deutschland dar, und die Interpretation der mikrobiologischen Ergebnisse ist komplex. Deshalb werden im nachfolgenden Abschnitt lediglich die Prinzipien einer Therapiefindung unter optimalen Bedingungen skizziert. Das derzeit von der WHO empfohlene Kurzzeit-Theraperegime für MDR-Tuberkulose kann für Deutschland nicht allgemein empfohlen werden, da nur wenige Patienten in Europa für diese Therapie in Frage kommen [170]. Die Leitlinienkommission empfiehlt daher, dass die Behandlung von Patienten mit MDR-/XDR-Tuberkulose in Zentren mit entsprechender Erfahrung und Infrastruktur durchgeführt wird.

Abb. 3 Schrittweises Vorgehen zum Aufbau eines MDR-/XDR-TB-Therapieregimes

Schritt 1: Molekulare Charakterisierung einer RMP-Resistenz

Eine Resistenz gegenüber Rifampicin sollte genotypisch (LPA oder Sequenzierung) und phänotypisch (MHK-Bestimmung) weiter abgeklärt werden. Die häufigste Punktmutation, die zur Resistenz gegenüber Rifampicin führt, ist rpoB S531L. Diese Mutation führt zu einer Resistenz mit einer hohen MHK. Stämme mit selten auftretenden anderen Mutationen, z. B. rpoB H526L oder L533mut, können eine MHK unterhalb der kritischen Testkonzentration aufweisen und werden deshalb phänotypisch als sensibel getestet. Da die MHK-Werte dieser Stämme höher sein können als die von Stämmen ohne rpoB-Mutationen, wird ein negativer Einfluss dieser Mutationen auf den Therapieerfolg bei RMP-basierter Therapie diskutiert. Höher dosiertes Rifampicin (900–1200 mg; bis 35 mg/kg KG) kann in dieser Situation eine

Therapieoption darstellen, wenn man mit den Serumwirkspiegeln die MHK für die Bakterien übertrifft. Bei einer Mutation in D516mut ist Rifabutin weit weniger betroffen als Rifampicin, sodass die Therapie mit Rifabutin eine Therapieoption ist. Empfehlungen für die Wahl der Medikamente bei Vorliegen bestimmter Mutationen wurden kürzlich publiziert und werden sicherlich in naher Zukunft aktualisiert werden [168]. Das Rifamycin sollte in einem solchen Fall die Therapie ergänzen, aber nicht zu den ≥ 4 (MDR-Tuberkulose) bzw. ≥ 5 (XDR-Tuberkulose) wirksamen Medikamenten gezählt werden. Aufgrund fehlender klinischer Daten ist es aktuell nicht klar, ob man die empfohlene Therapiedauer von 20 Monaten bei Verwendung von Rifamycinen bei Vorhandensein einer Resistenz mit erniedrigter MHK verkürzen kann.

Schritt 2: Molekulare Charakterisierung einer INH-Resistenz

Bei MDR/XDR-Tuberkulose sollte eine Isoniazid-Resistenz ebenfalls genotypisch (LPA oder Sequenzierung) und phänotypisch (MHK-Bestimmung) weiter abgeklärt werden. Die häufigste Punktmutation, die zur Resistenz gegenüber Isoniazid führt, ist katG S315T. Diese Mutation führt überwiegend zu einer Resistenz mit einer hohen MHK. Andere Mutationen, z. B. im Promoter des inhA- Gens an Position 8A/C, 15T oder 16G führen zu Resistenzen

mit niedrigen MHK-Werten (<1 mg/L). In dieser Situation sollte die Behandlung mit Isoniazid 16–20 mg/kg KG erwogen werden [168]. Aufgrund fehlender klinischer Daten ist es aktuell nicht klar, ob man die empfohlene Therapiedauer von 20 Monaten bei Verwendung von Isoniazid bei einer Resistenz mit erniedrigter MHK verkürzen kann. InhA-Promoter-Mutationen führen in der Regel auch zu Resistenzen gegenüber Protionamid.

Schritt 3: Molekulare Charakterisierung einer Fluorchinolon-Resistenz

Die häufigsten Mutationen, die zu einer Resistenz gegenüber Fluorchinolonen führen, liegen in der Position gyrA D94mut. Mutationen in den Positionen gyrA A90mut und gyrA S91mut sind weniger sicher mit einer Resistenz mit einer hohen MHK assoziiert. Wenn die Ergebnisse der genotypischen oder phänotypischen Resistenztestung eine Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen nahelegen, sollte Moxifloxacin oder Levofloxacin Teil des Therapieregimes sein. Fluorchinolone dieser

Generation (das betrifft auch Gatifloxacin – aktuell nicht verfügbar) gehören zu den wirksamsten Medikamenten zur Therapie der MDR-Tuberkulose. Aufgrund potenzieller pro-arrhythmogener Aktivität bei kumulativer QTc-Zeit-Verlängerung sollten Bedaquilin, Moxifloxacin oder Delamanid nicht gemeinsam verabreicht werden, bis mehr Daten zur Sicherheit einer Kombinationstherapie vorliegen.

Schritt 4: Bedaquilin

Wenn Fluorchinolone nicht für die Therapie verwendet werden können, sollte Bedaquilin Teil des Therapieregimes sein. Bedaquilin ist von der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung der MDR-Tuberkulose zugelassen, wenn sonst kein ausreichendes Therapieerfolg für eine erfolgreiche Behandlung zusammengestellt werden kann. Inzwischen gibt es eine prospektive randomisierte 2b-Studie, die den Nutzen von Bedaquilin für einen Behandlungserfolg bei der MDR/XDR-Tuberkulose-Therapie belegt [171,172]. Aufgrund potenzieller pro-arrhythmogener Aktivität bei kumulativer QTc-Zeit-Verlängerung sollten Bedaquilin, Moxifloxacin oder Delamanid nicht gemeinsam verabreicht werden, bis mehr Daten zur Sicherheit

einer Kombinationstherapie vorliegen. In der Zulassungsstudie zu Bedaquilin wurde eine Übersterblichkeit im Bedaquilin-Arm gegenüber Placebo beobachtet (siehe Merkkasten Bedaquilin S. 379). Die klinische Bedeutung ist zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung unklar. Mit Delamanid ist ein zweites Medikament von der EMA für die Therapie der MDR-Tuberkulose zugelassen, wenn kein anderes ausreichendes Therapieerfolg zusammengestellt werden kann. Allerdings liegen für Delamanid aktuell keine Daten aus einer randomisierten Studie über den Einfluss auf das Behandlungsergebnis (Sterblichkeit, Langzeitergebnisse) vor, diese werden aber im Jahr 2017 erwartet (siehe auch Schritt 7).

Schritt 5: Molekulare Charakterisierung einer Resistenz gegen injizierbare Medikamente der Nicht-Standardtherapie (Amikacin, Capreomycin und Kanamycin)

Eine Resistenz gegenüber Amikacin oder Capreomycin (Kanamycin ist für die Therapie in Deutschland nicht verfügbar) sollte bei Vorliegen einer MDR/XDR-Tuberkulose ebenfalls genotypisch (LPA oder Sequenzierung) und phänotypisch (MHK-Bestimmung) weiter abgeklärt werden. Die häufigste Mutation, die zu einer Resistenz gegenüber Amikacin und Capreomycin führt, liegt in der Position rrs A1401G. Mutationen in den Positionen rrs C1402T führen zu einer Resistenz mit hoher MHK gegenüber Capreomycin, aber die Empfindlichkeit gegenüber Amikacin ist kaum betroffen. Wenn die Ergebnisse

der genotypischen oder phänotypischen Resistenztestung eine Empfindlichkeit gegenüber Amikacin oder Capreomycin nahelegen, sollte eines der beiden Medikamente Teil des Therapieregimes sein. Für die Langzeittherapie hat Capreomycin ein vergleichbar geringeres Potenzial, irreversible Schädigungen des VIII. Hirnnerven und der Nieren auszulösen. Für die Langzeittherapie mit Amikacin oder Capreomycin ist die i.v.-Applikation, z.B. über ein implantierbares i.v.-Portsystem, gegenüber der i.m.-Applikation zu bevorzugen.

Schritt 6: Protionamid/Terizidon (Cycloserin)/PAS/Linezolid

Wenn die Ergebnisse der genotypischen und phänotypischen Resistenztestung es nahelegen, sollten drei von vier Medikamenten der Gruppe Protionamid, Terizidon (Cycloserin), PAS und Linezolid für die Therapie in Frage kommen. Protionamid sollte bei Vorliegen einer Mutation im Promoter des inhA-Gens nicht gegeben werden, bis die phänotypische Resistenztestung vorliegt. Die Kombination von Protionamid und PAS wird wegen häufiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Übel-

keit und Erbrechen) oft nicht toleriert. In Deutschland steht PAS alternativ zur oralen Therapie als oft besser verträgliche i.v.-Applikation zur Verfügung. (Cave: Nur über einen zentralen Venenzugang applizieren!). In der Langzeittherapie mit Linezolid treten beinahe regelmäßig schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Blutbildungsstörungen, Neuropathien) auf. Hierauf muss im Therapieverlauf besonders geachtet werden und das Medikament im Zweifel abgesetzt werden.

Schritt 7: Clofazimin/Delamanid/Meropenem + Amoxicillin/Clavulansäure

Wenn durch Schritte 1–6 keine ausreichende Anzahl von wirksamen Substanzen für eine MDR/XDR-Tuberkulose zusammengestellt werden kann, sollte die Therapie mit Meropenem in Kombination mit Amoxicillin-Clavulansäure, Clofazimin und/oder Delamanid ergänzt werden [172–175]. Für die Therapie mit den übrigen WHO Klasse V bzw. D3 (neue Klassifikation) Medikamenten (z. B. Thioacetazon) gibt es aktuell keine ausreichende Evidenz [176].

Meropenem sollte 2–3 mal täglich zeitgleich mit Clavulansäure (nur als Amoxicillin-Clavulansäure im Handel) intravenös (idealerweise über einen Port) appliziert werden. Clofazimin sollte nicht gemeinsam mit Bedaquilin gegeben werden. Delamanid ist von der EMA für die Behandlung der MDR-Tuberkulose

zugelassen, wenn sonst kein ausreichendes Therapieregime für eine erfolgreiche Behandlung zusammengestellt werden kann. Verlässliche Daten aus einer prospektiven randomisierten Phase-2-Studie, die eine Überlegenheit gegenüber Placebo dokumentieren, liegen bislang nur für die Kulturkonversion nach zwei Therapiemonaten vor. Zum aktuellen Zeitpunkt ist die Wirksamkeit des Medikaments für den Behandlungserfolg daher noch nicht eindeutig klar. Mit abschließenden Behandlungsergebnissen einer Phase-3-Studie wird 2017 gerechnet (siehe auch Schritt 4). Die Sicherheit einer gemeinsamen Verabreichung von Bedaquilin, Delamanid und Moxifloxacin ist derzeit unklar.

Schritt 8: Pyrazinamid/Ethambutol

Die meisten MDR- und XDR-Stämme von *M. tuberculosis* in Deutschland sind resistent gegenüber Pyrazinamid und Ethambutol [167, 177]. Pyrazinamid und/oder Ethambutol sollten nur dann dem Therapieregime hinzugefügt werden, wenn die Ergebnisse der genotypischen und/oder phänotypischen

Resistenztestung eine Wirksamkeit nahelegen [177]. Auch dann sollten diese Medikamente nicht zu den ≥ 4 (MDR-Tuberkulose) bzw. ≥ 5 (XDR-Tuberkulose) wirksamen Medikamenten einer Kombinationstherapie gerechnet werden.

► **Abb. 3** Beispiel für das schrittweise Vorgehen zum Design eines MDR-/XDR-Tuberkulose-Therapieregimes [6].

Beispiel für das schrittweise Vorgehen zum Design eines MDR-/XDR-Tuberkulose-Therapieregimes

Für die Therapie der MDR-Tuberkulose sollten mindestens vier wahrscheinlich wirksame Medikamente, für die Therapie der XDR-Tuberkulose mindestens fünf wahrscheinlich wirksame Medikamente als Kombinationstherapie gewählt werden. Ein mögliches schrittweises Vorgehen bei der Zusammenstellung einer MDR- oder XDR-Tuberkulose-Therapie ist in der ► **Abb. 3** dargestellt (S. 356–357) [6].

5.9 Chirurgische Therapie

Aufgrund fehlender randomisierter, kontrollierter Studien existieren keine eindeutigen evidenzbasierten Empfehlungen, wann ein operatives Vorgehen indiziert ist. Insgesamt kann man jedoch das Indikationsspektrum wie folgt zusammenfassen.

- Operationen zur histologischen Sicherung oder Diagnosefindung
- Operationen zur Beseitigung eines Keimreservoirs bei persistierendem Erregernachweis trotz medikamentöser Therapie und
- Operationen bei Komplikationen einer Tuberkulose.

Am häufigsten werden Patienten operiert, bei denen im Rahmen einer anderweitigen Diagnostik ein pulmonaler Rundherd oder ein Infiltrat nachgewiesen wurde. Ist der Rundherd bzw. das Infiltrat bei einem sonst pulmonal asymptomatischen Patienten durch anderweitige Diagnostik nicht zu sichern, sollte eine operative Sicherung angestrebt werden. Meistens geschieht dies zum Tumornachweis oder -ausschluss. Hierfür kann sowohl ein thorakoskopisches als auch ein offen-chirurgisches Vorgehen gewählt werden. Wichtig ist, dass neben einer Gewebeentnahme für die histopathologische Untersuchung auch natives (nicht Formalin-fixiertes) Material zur mikrobiologischen und kulturellen Untersuchung auf Tuberkulose asserviert wird. Sollte die postoperative Diagnostik eine Tuberkulose nachweisen, so besteht die Indikation zur Therapie.

Die Gruppe von persistierend Sputum-positiven Patienten ist sehr heterogen und umfasst Patienten, welche nach einer erfolgreichen medikamentösen Therapie ein Rezidiv erleiden, ebenso wie Patienten mit einem Ausfall der Tuberkulosetherapie oder einem Progress der Krankheit trotz Therapie.

Die WHO hat 2008 eine Empfehlung zur Therapie von Patienten mit MDR-/XDR-Tuberkulose ausgesprochen, in der die Operation als additives adjuvantes Therapieverfahren anzusehen ist und die Indikation zur operativen Therapie interdisziplinär gestellt werden soll. Ziel der operativen Therapie ist die Reduktion der Erregerlast im erkrankten Gewebe. Somit profitieren besonders Patienten mit lokalisiertem Befund (z. B. häufig sehr dickwandige Kavernen) von einer operativen Therapie, wobei ein möglichst parenchymsparendes Operationsverfahren zu bevorzugen ist. Der operativen Therapie sollte laut WHO-Leitlinien eine mindestens zweimonatige adäquate medikamentöse Therapie vorausgegangen sein und auch im Anschluss an die Operation sollte eine mehrmonatige medikamentöse Therapie vorgenommen werden. Diese Operationsindikation kommt nur bei sehr wenigen Patienten zur Anwendung. Es gibt keine ver-

gleichenden Studien zur Wirksamkeit einer solchen adjuvanten Resektion in dem Sinn, dass die Rezidivhäufigkeit der Erkrankung durch eine Operation herabgesetzt wird [178].

Nichtsdestoweniger kann als individueller Heilversuch die Resektion eines umschriebenen tuberkulösen Herdgebiets, z. B. wenn es in der Bildgebung (Computertomografie) auf einen Lappen beschränkt ist, bei guter Lungenfunktion in Betracht gezogen werden.

In einer Metaanalyse deutet sich ein gewisser Nutzen begrenzter Resektionen (Lobektomie), nicht aber von Pneumonektomien bei Patienten mit multiresistenten Tuberkulosen nach kultureller Sputumkonversion an [179]. Die Selektion in den berichteten Fallstudien wird von den Autoren der Metaanalyse jedoch klar hervorgehoben. Insofern empfiehlt die vorliegende Leitlinie, bei Patienten mit multiresistenter Tuberkulose, die nach kultureller Sputumkonversion noch mindestens sechs Monate leitliniengerecht medikamentös therapiert wurden, die Möglichkeit einer Resektionsbehandlung unter funktionellen Gesichtspunkten zu prüfen. Hierbei bietet es sich an, den Empfehlungen zur funktionellen Evaluation von Lungenkrebspatienten zu folgen [180].

Auch hier soll das native Resektat stets kulturell auf Mykobakterienwachstum hin untersucht. Die präoperative medikamentöse Therapie sollte postoperativ wenigstens so lange weitergeführt werden, bis ein kulturelles Endergebnis vorliegt. Für eine Verkürzung der Therapie nach erfolgreicher operativer Intervention gibt es derzeit keine Belege.

Tuberkulöse Kavernen, Aspergillome sowie Bronchiektasen sind Komplikationen der Tuberkulose, welche häufig die Ursache für rezidivierende Hämoptysen und Hämoptoe darstellen. Das Auftreten einer Hämoptoe stellt immer eine Operationsindikation dar. Kritischer muss die Indikation zur Operation bei Hämoptysen gestellt werden. Anhaltende Hämoptysen können auch interventionell mittels Embolisierung von Bronchialarterien behandelt werden [181].

Tuberkulöse Kavernen sind mit flüssigem oder käsigem Material gefüllte, abgekapselte Höhlen, die zu Blutungen führen können und somit operiert werden sollten.

Aspergillome entstehen in Kavernen nach stattgehabter Tuberkulose. CT-morphologisch zeigen sie das typische Bild aus kompaktem Pilz sowie typischer Luftsichel in einer – häufig in den Oberlappen lokalisierten – Höhle. Eine lokale Resektion im Gesunden ist ausreichend und sollte – bei rezidivierenden Hämoptysen und vertretbarem allgemeinem OP-Risiko – durchgeführt werden. Präoperativ ist eine zweiwöchige Therapie mit einem Antimykotikum zu empfehlen [182]. Nach kompletter Resektion ist eine adjuvante antimykotische Therapie nicht empfohlen [183].

Bronchiektasen sind irreversible sackförmige Erweiterungen der Bronchien, welche ebenfalls Ursache für Hämoptysen, aber auch für rezidivierende pulmonale Infekte sein können. Sofern es sich um lokalisierte Formen handelt, sollte eine operative Therapie (Segment- bzw. Lobektomie) beim Auftreten von Symptomen durchgeführt werden.

Die sog. destroyed lung/bzw. destroyed lobe ist streng genommen kein Krankheitsbild, sondern die radiologische Umschreibung einer durch die Tuberkulose zerstörten und somit funktionslosen Lunge mit Hohlrumbildung, Bronchiektasien sowie atelektatischen Bezirken. Beim Auftreten von Symptomen (z.B. Hämoptysen, rezidivierende Infektionen) besteht die Indikation zur Lob- bzw. Pneumektomie, wobei – besonders bei einer Pneumonektomie – der Bronchusstumpf durch gut durchblutetes Gewebe (z. B. Interkostalmuskellappen o. ä.) gedeckt werden sollte. Zu beachten ist weiterhin, dass vor jeder geplanten anatomischen Resektion (z.B. Lob- oder Pneumonektomie) eine Bronchoskopie mit endobronchialer PE zum Ausschluss von Granulomen der Bronchusschleimhaut erfolgen muss.

Die Therapie des tuberkulösen Ergusses bzw. Pleuraempyems orientiert sich am stadienadaptierten Vorgehen des nicht spezifischen Pleuraempyems. Parallel zur medikamentösen Therapie sollte ein tuberkulöser Erguss zunächst durch die Anlage einer Thoraxdrainage behandelt werden. Bei gekammerter Ergüssen, bzw. bei nicht suffizienter Drainagetherapie empfiehlt sich eine thorakoskopische Empyemausräumung mit Debridement. Hierbei kann auch bei einer beginnenden Schwartenbildung eine Frühdekortikation durchgeführt werden. Ein thorakoskopisches Vorgehen ist bei bereits ausgebildeter Schwartenbildung mit folgender Fesselung der Lunge nicht mehr möglich, hier besteht die Indikation zur offen chirurgischen Dekortikation und Pleurektomie. Beim tuberkulösen Pleuraempyem kommt es häufiger zur Schrumpfung der Lunge als beim nicht spezifischen Empyem. Sollte es trotz Dekortikation und Pleurektomie nicht zu einer kompletten Entfaltung der Lunge mit Ausbildung einer Resthöhle kommen, besteht die Indikation zur Thorakoplastik.

5.10 Adjuvante Therapie

Die Tuberkulose als chronisch konsumierende Erkrankung führt häufig zu Gewichts- und Substanzverlust. Das gilt auch und insbesondere für schwer behandelbare, multiresistente Tuberkulosen. Die Evidenz für die Wirksamkeit diätetischer Maßnahmen wurde im Hinblick sowohl auf eine schnellere Sputumkonversion als auch auf eine Gewichtszunahme für Tuberkulosekranke generell in einer jüngsten Metaanalyse dargelegt [184]. Insofern empfiehlt die vorliegende Leitlinie gezielte, individuelle diätetische Maßnahmen nach eingehender Untersuchung (Anamnese zu Gewichtsverlust, Bestimmung des Body Mass Index).

Der therapeutische Nutzen einer Substitution mit Vitamin D (Nahrungsergänzung) ist bisher nicht ausreichend nachgewiesen worden [185]. Zu berücksichtigen ist aber, dass aufgrund der Phototoxizität mehrerer antituberkulöser Medikamente (Rifampicin, Fluorchinolone, Pyrazinamid) die UVB-Exposition auch jüngerer Patienten insbesondere mit einer multiresistenten Tuberkulose herabgesetzt ist. Insofern wird empfohlen, im Fall eines zu niedrig bestimmten Serumspiegels von Vitamin D (25-OH-Vitamin D) eine gezielte Substitution gemäß den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung vorzunehmen [186].

Therapeutische Vakzinationen haben bisher noch keine klinische Reife erreicht und können daher zurzeit nicht empfohlen werden [187].

Aufgrund einer besonders langdauernden Hospitalisierung und Immobilisierung liegt es nahe, Patienten mit multiresistenter Tuberkulose einer Physiotherapie und auch Ergotherapie zuzuführen. Auch wenn bisher nur erste Studienergebnisse dazu publiziert wurden, empfiehlt die vorliegende Leitlinie, solche Therapiemaßnahmen regelhaft anzubieten [188].

Angesichts der hohen Zahl von Patienten mit Migrationshintergrund unter den Patienten mit multiresistenter Tuberkulose kann von einer hohen Prävalenz posttraumatischer Belastungsstörungen (PTBS) ausgegangen werden [189]. Deswegen empfiehlt die vorliegende Leitlinie die regelhafte fachkundige Evaluation der Patienten im Hinblick auf eine PTBS, Depression und andere psychiatrische Erkrankungen und eine entsprechende Therapie.

5.11 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs)

Bei Auftreten von UAWs ist die entscheidende Frage zu klären: Zwingt die UAW zum Abbruch der Therapie oder kann sie fortgesetzt und die entsprechende UAW toleriert bzw. behandelt werden. Zur Klärung dieser Frage sind im Bedarfsfall entsprechende Fachärzte einzubeziehen.

Einzelne, häufig auftretende UAW und deren Management werden im folgenden Abschnitt behandelt.

Gastrointestinale unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Übelkeit und Erbrechen sind die häufigsten UAW im Rahmen der Tuberkulosetherapie bei MDR-/XDR-Tuberkulose und beginnen oft schon wenige Tage nach Beginn der Therapie [190]. Begleitmedikationen, die Magenreizungen verursachen, sollten vermieden werden (z.B. nicht-steroidale Entzündungshemmer). Bei einer Gastritis ist der Einsatz von Protonenpumpen-Inhibitoren indiziert. Falls der Patient innerhalb der ersten 30 min nach Medikamenteneinnahme erbrochen hat, soll die Medikation nach Einnahme eines Antiemetikums neuerlich gegeben werden.

Einzelne Medikamente, bevorzugt PAS, können direkt Diarrhö verursachen. Bei Diarrhö sollte der Stuhl auf *Clostridium difficile* untersucht werden. Aufgrund der Hepatotoxizität vieler Tuberkulosemedikamente ist es erforderlich, die Leberfunktionsparameter regelmäßig zu kontrollieren (► **Tab. 11**) (S. 360). Bei Ansteigen der Transaminasen über das Drei- bis Fünffache des oberen Normwertes sollen hepatotoxische Medikamente bis zur Normalisierung pausiert werden. Geringere Anstiege sollten bis zur Normalisierung im Wochenrhythmus kontrolliert werden. Eine Virushepatitis soll ausgeschlossen werden. Hepatotoxische Begleitmedikationen und Alkoholkonsum sollen strikt gemieden werden [32,191] (siehe auch: Management wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen, Hepatotoxizität, S. 337).

► **Tab. 11** Therapie-Monitoring, Baseline (BL) und Follow-up-Tests während und nach der Therapie einer MDR-/XDR-TB [196].

Name:	Datum des Therapiebeginns:										Wohnanschrift:										Krankenhaus ID:					
	BL	2	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	20	24	28	32	38	44					
	W	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M					
Sputum ¹	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					
Sputumkultur ¹	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					
Molekularbiologischer Test zur Resistenzbestimmung	x																									
Antibiogramm aus der Kultur (engl.: drug susceptibility testing, DST):	x			x ²																						
Großes Blutbild	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					
Nieren- und Leberwerte, Elektrolyte	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					
TSH-Test (Schilddrüsenwerte)	x				x ³			x ³				x ³														
Hepatitis B & C-Serologie	x																									
HIV-Test	x																									
Schwangerschaftstest	x																									
Gewicht	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					
Größe	x																									
Audiometrie (Hörtest)	x			x ⁴																						
Sehtest	x	x ⁵																								
Thorax-Röntgen	x			x			x				x				x	x	x	x	x	x	x					
Thorax-CT (vorzugsweise low dose)	x ⁶								x ⁶																	
EKG ⁷	x	x			x		x																			
Medikamentenspiegel im Blut		x ⁸																								

¹ Sputumproben sollten, wenn möglich, in monatlichen Abständen für mikrobiologische Untersuchungen entnommen werden. Wenn spontan kein Sputum gewonnen werden kann, sollte erzwungen werden, induziertes Sputum zu gewinnen. Das ist besonders am Ende der ersten Phase (8 Monate) und bei Abschluss der Behandlung wichtig, um eine Heilung zu bestätigen. Wenn möglich, sollten Sputumproben zur Mikroskopie und Kultur auch während der Follow-up-Periode der Behandlung gewonnen werden. Aktuell werden in vielen Ländern Sputumproben nur noch selten gewonnen, nachdem eine Konversion der Sputumkulturen stattgefunden hat. Damit ein Therapieversagen frühzeitig identifiziert werden kann wird es dringend empfohlen, während des gesamten Behandlungsverlaufs regelmäßig Sputumproben zu untersuchen. ² Eine Überprüfung der Medikamentenempfindlichkeit/-wirksamkeit sollte dann wiederholt werden, wenn die Kultur nach 2 Monaten noch positiv ist. ³ Bei Behandlung mit Ethionamid/Prothionamid oder PAS sollte die Funktion der Schilddrüse überwacht werden. ⁴ Regelmäßige Hörtests sollten durchgeführt werden, wenn injizierbare Medikamente (WHO Gruppe 2) zur Therapie verwendet werden. ⁵ Augenarztkontrollen sollten bei allen Patienten, die Ethambutol (Dosis nicht > 15 mg/kg) oder Linezolid erhalten, regelmäßig durchgeführt werden. ⁶ Thorax-CTs (vorzugsweise low dose ohne Kontrastmittel) können besser zur Therapieüberwachung geeignet sein als Thorax-Röntgenbilder. Ein (low dose) Thorax-CT als Referenzaufnahme zum Zeitpunkt des Therapieendes ist bei späterer Fragestellung einer Reinfektion oder eines Rückfalls sehr hilfreich. ⁷ Wenn das (Herzfrequenz-korrigierte) QT-Intervall (QTc) > 450 ms beträgt, sollte zum Ausschluss eines Drogenmissbrauchs ein Urinrest durchgeführt werden. Außerdem muss die Therapie aller Medikamente, welche die QTc-Zeit verlängern können (z. B. Moxifloxacin, Delamanid, Bedaquilin, PA-824, Clarithromycin, Azithromycin), kritisch hinterfragt werden. Unter Therapie mit Bedaquilin wird ein EKG in den Behandlungswochen 0, 2, 12 und 24 empfohlen. Bei Kombinationstherapie mit Fluorchinolonen, Makroliden und Clofazimin kann es notwendig sein, dass EKGs in kürzeren Intervallen durchgeführt werden müssen als hier angegeben. Wenn der QTc > 500 ms beträgt, sollte die Therapie nicht mit der aktuell verwendeten Kombination von Medikamenten fortgeführt werden. ⁸ Wenn möglich, sollten die Serumkonzentrationen der Medikamente überwacht werden. Dies geschieht vor allem, um die Toxizität der Therapie mit Aminoglykosiden zu reduzieren und eine Unterdosierung der Fluorchinolone in der Therapie zu vermeiden (siehe auch Kapitel: Therapeutisches Medikamentenmanagement, S. 374).

Dermatologische unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Juckreiz und Hautausschläge sind in der frühen Phase der MDR-/XDR-Tuberkulosebehandlung häufig. Bei milden Formen kann die Therapie unter Lokalthherapie (Hautpflegeprodukte, juckreizstillende oder kortikosteroidhaltige Cremes) und/oder den Einsatz von Antihistaminika fortgesetzt werden. Bei anhaltenden Beschwerden oder systemischen Auswirkungen wie Blasenbildung oder Schleimhautbeteiligung, Fieber oder Urtikaria soll die Therapie pausiert werden. Nach Facharztkonsultation kann eventuell mit einschleichender Dosierung und Begleitmedikation ein neuerlicher Therapieversuch unternommen werden. Ausgenommen davon sind anaphylaktische Reaktionen [192]. Aufgrund der potenziellen Phototoxizität von Fluorchinolonen und Clofazimin sollte übermäßige Sonnenlichtexposition gemieden und Sonnenschutz verwendet werden. Unter Clofazimin kann es zu einer deutlichen rötlichen Hyperpigmentation kommen, die auch nach Absetzen des Präparates andauern kann.

Neurologische unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Vor allem bei Patienten mit Diabetes mellitus, Unterernährung, chronischem Alkoholabusus und HIV-Infektion tritt häufig eine periphere Neuropathie auf. Bei Therapie mit Hochdosis-Isoniazid, Terizidon/Cycloserin, Thionamid oder Linezolid sollte prophylaktisch 50–100 mg/d Pyridoxin gegeben werden. Zentralnervöse unerwünschte Arzneimittelwirkungen können sich in Kopfschmerzen, epileptischen Anfällen oder Psychosen äußern. Eine erweiterte Diagnostik sollte andere Ursachen ausschließen und eine ZNS-Mitbeteiligung im Rahmen der Grundkrankheit ausschließen [193].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im HNO-Bereich

Bei Anwendung ototoxischer Medikamente (Aminoglykoside und Capreomycin) sollte der Patient besonders für das mögliche Auftreten von Tinnitus und Hörverlust sensibilisiert werden und zur unmittelbaren Meldung angehalten werden. Die Therapie mit diesen Medikamenten muss in diesem Fall unmittelbar abgebrochen werden. Regelmäßige Hörteste (Audiometrie vor Beginn der Therapie und in monatlichen Abständen) werden empfohlen (siehe ► **Tab. 11**, S. 360) [194].

Ophthalmologische unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Vor allem unter Therapie mit Ethambutol, aber auch bei Linezolid kann eine Optikusneuritis auftreten. Im Falle einer Visusminderung, induziert durch einen Optikusprozess, und/oder einer Farbsinnänderung sollte dringend die Therapie überdacht, meist jedoch abgesetzt werden. Monatliche augenfachärztliche Kontrollen der Farbsehdiskriminierung werden empfohlen (Ishihara-Test, Farnsworth-Test; auch bei Analphabeten anwendbar) [195]. Aus neurologisch-fachärztlicher Sicht wird prinzipiell auch die Durchführung von visuell evozierten Potentialen (VEP) zur frühzeitigen Erfassung noch subklinischer Affektionen des N. opticus (paraklinische Erfassung einer Affferenzstörung der Sehbahn) vor Beginn und regelmäßig während einer Therapie mit Ethambutol empfohlen. Wir empfehlen die Durchführung von VEPs bei unklaren Befunden.

5.12 Besonderheiten der stationären Therapie

Bei MDR-/XDR-Tuberkulose muss die Therapie im stationären Bereich begonnen und bis zum Erhalt negativer Sputumkulturen durchgeführt werden. Bereits bei Verdacht auf MDR-/XDR-Tuberkulose (Anamnese früherer Tuberkuloseerkrankung, Herkunft aus Risikogebiet, molekularbiologische Hinweise) sollte der Patient bis zur Klärung der Infektiösität konsequent isoliert werden. Die Therapie sollte in qualifizierten und adäquat ausgestatteten Abteilungen erfolgen.

Wenn injizierbare Medikamente über einen längeren Zeitraum in die Therapie einbezogen werden, sollte ein zentraler Venenkatheter mit einem subkutanen Reservoir (Port) für Injektionszwecke implantiert werden [196].

Wenn die Diagnose gesichert ist, muss eine intensive und für den Patienten gut verständliche Aufklärung erfolgen. Dafür sollen alle Hilfsmittel, wie Informationsbroschüren, Dolmetscherdienste oder Videoaufklärung (z. B. ExplainTB www.explaintb.org) ausgeschöpft werden. Der Patient ist vor allem über die langwierige und nebenwirkungsreiche Therapie zu informieren.

Viele Patienten haben einen Migrationshintergrund oder sind nicht ausreichend im Sozialsystem abgesichert. Im Zuge des Aufenthaltes soll die psychosoziale Situation des Patienten geklärt und entsprechende psychologische und soziale Hilfestellungen angeboten werden (siehe auch: Kapitel Versorgungsaspekte, S. 343).

Während des Aufenthaltes kann es durch die Isolation zu psychischen Belastungen und depressiven Verstimmungen kommen. Neben psychologischer Betreuung sollen Ergotherapie und Physiotherapie den Patienten nicht vorenthalten werden. Möglichkeiten für regelmäßige körperliche Aktivität (z. B. Bewegung im Freien oder Ergometertraining) und geistige Aktivität (z. B. Sprachkurs) sollen angeboten werden. Soziale Medien können hilfreich sein, die Isolation zu verringern und die geistige Aktivität anzuregen.

Für die Entlassung des Patienten müssen mehrere Voraussetzungen geklärt sein. Eine Ansteckung weiterer Personen muss verhindert werden und die Fortsetzung der Therapie muss gewährleistet sein. Die Entlassung sollte dem zuständigen Gesundheitsamt gemeldet werden. Zur Dokumentation am Ende des stationären Aufenthaltes dient eine Checkliste (► **Abb. 4**, S. 362–363) [196].

Ernährung

Zu beachten ist, dass Fluorchinolone nicht zusammen (Mindestabstand 2 h) mit Milch und Milchprodukten, mineralischen Antazida oder anderen Arzneimitteln mit zwei- oder dreiwertigen Ionen (wie Eisen, Zink, Calcium oder Aluminium) eingenommen werden sollen [197]. Einige Medikamente der Nicht-Standardtherapie erreichen höhere Serumspiegel, wenn sie mit der Nahrung aufgenommen werden (z. B. Bedaquilin, Clofazimin, Delamanid) (siehe ► **Tab. 2**, S. 329)

Zusätzlich müssen bei komplexen Störungen der Nahrungsaufnahme und -verwertung zusätzliche hochkalorische Trinknahrung, parenterale Kalorienzufuhr oder Nahrungszufuhr über eine perkutane Gastrostomie erwogen werden.

Name		Lokale ID
Adresse		
Wurde der Patient in einem interdisziplinären Expertenteam diskutiert?	Wenn ja, wurde das Ende der Therapie in einem interdisziplinären Expertenteam diskutiert?	
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Start der Therapie: ____/____/____	Hat der Patient sich an die Therapie gehalten?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Ende der Therapie: ____/____/____	Wurde die Behandlung eines der Medikamente unterbrochen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
	Wenn ja, bitte auf Seite 2 angeben	
	Sind Nebenwirkungen der Therapie aufgetreten?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
	Wenn ja, bitte auf Seite 2 angeben	
	Themen	Ankreuzen
Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> Therapie wurde gemäß der Empfehlungen für Deutschland beendet. Komplette Behandlungsdauer _____ Monate Mikrobiologische Auswertung (nur pulmonale TB): In der Erhaltungsphase der Therapie (in der Regel nach 8 Monaten) waren drei oder mehr aufeinander folgende Sputumkulturen, entnommen im Abstand von mindestens 30 Tagen, negativ. 	<input type="checkbox"/>
Dokumentation	<ul style="list-style-type: none"> Entlassungsbrief ist an den weiterbehandelnden Arzt geschrieben. Behandlungsergebnis ist an das Gesundheitsamt übermittelt. 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> Termin für die erste Kontrolluntersuchung ist vereinbart. Kontaktdaten des Patienten sind dokumentiert. Der Patient wurde über die Symptome eines Rückfalls der Tuberkulose aufgeklärt. 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

► **Abb. 4** Checkliste für die Beendigung der stationären Behandlung von MDR-/XDR-Patienten [196].

5.13 Besondere Therapiesituationen

Tuberkulosemedikamente in Schwangerschaft und Stillzeit

Daten zur Anwendung von Nicht-Standard-Medikamenten in der Schwangerschaft enthält die ► **Tab. 12** (S. 364).

HIV-MDR-/XDR-Tuberkulose

Wie auch bei HIV-negativen Patienten ist die Zusammensetzung der Therapie und die Therapiedauer einer MDR-/XDR-Tuberkulose vom individuellen Resistenzprofil des Erregers und von der individuellen Morbidität des Patienten abhängig. Dazu gehören insbesondere die Ausdehnung des Befundes und das Therapieansprechen im Verlauf der Erkrankung. Bei der Zusammenstellung der antiretroviralen Therapie (ART) müssen die Interaktionen und additive Toxizitäten mit der MDR-/XDR-Tuberkulose-Therapie berücksichtigt werden (siehe auch: 6. Patienten mit HIV-Infektion und Tuberkulose, S. 366). Die Bestim-

mung der Serumspiegel einzelner Medikamente sollte in Betracht gezogen werden (siehe auch: Kapitel Therapeutisches Medikamentenmanagement, S. 374). Die Therapie und Betreuung von HIV-MDR-/XDR-Tuberkulose-Patienten sollte Experten vorbehalten sein.

Niereninsuffizienz

Im Falle einer Niereninsuffizienz können Patienten mit einer MDR-Tuberkulose auch Aminoglykoside erhalten, allerdings nur unter strengster Überwachung der Nierenfunktion. Bei einer GFR < 30 mL/min kann die Therapie nach einer Startdosis von 750 mg mit einer täglichen Einmalgabe von 500 mg fortgesetzt werden, aber nur unter Spiegelkontrolle (Talspiegel < 5 mg/l) [201]. Bei dialysepflichtigen Patienten (Hämodialyse dreimal pro Woche) kann das Vorgehen wie bei anderen harnpflichtigen Substanzen gewählt werden, indem vor der Dialyse

Zeitlicher Verlauf der Therapie seit Diagnosestellung; aktuelle Episode (Monat 1–30) (Angabe der einzelnen Medikamente der Therapie)																														
Med.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
R																														
H																														
E																														
Z																														
Am																														
Cm																														
Lfx																														
Mfx																														
Pto																														
Cs																														
Pas																														
Lzd																														
Mer																														
AmClv																														
Cfz																														
DOT																														

Nebenwirkungen				
Medikament	Nebenwirkung	Zeit nach Behandlungsbeginn mit diesem Medikament (Tage)	Wurde das Medikament abgesetzt? (j/n)?	Kommentar

► **Abb.4** (Fortsetzung)

eine normale Dosis gegeben wird [202]. Angesichts der seltenen Konstellation wird für solche Einzelfälle ein pharmakologisches Konsil empfohlen.

Für Linezolid ist keine Dosis Einschränkung bei Niereninsuffizienz erforderlich. Allerdings fehlen Daten aus der Langzeittherapie der Tuberkulose, die explizit auf diese Fragestellung hin erhoben worden wären [203].

Para-Aminosalicylsäure (PAS) kann unter engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion in normaler Dosis verabreicht werden, nicht aber bei einer GFR < 10 mL/min [204].

Terizidon ist nach Angaben des Herstellers bei Niereninsuffizienz kontraindiziert [205]. Eine Studie bei Hämodialysepatienten ergab eine gute Verträglichkeit bei normaler Tagesdosis [206].

Für das nicht wasserlösliche Clofazimin wird vom Hersteller ohne nähere Angaben eine niedrige Tagesdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen [207].

Für Moxifloxacin und Protionamid ist keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich. Gleiches gilt für Bedaquilin und Delamanid bei mittelschwerer Niereninsuffizienz, für Dialysefälle sind Einzelentscheidungen zu treffen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Als selten hepatotoxisch und einsatzfähig bei eingeschränkter Leberfunktion können für die Initialtherapie einer resistenten Tuberkulose die Medikamente Ethambutol, Aminoglykoside und Levofloxacin gelten.

Für weitere Medikamente bedarf es ganz generell eines stufenweisen Aufbaus der Therapie unter engmaschiger Kontrolle der Leberwerte. Protionamid, Pyrazinamid und p-Aminosalicylsäure (selten) besitzen ein hepatotoxisches Potenzial, das die Verabreichung vom Einzelfall abhängig macht [196]. Clofazimin wird zwar hepatisch eliminiert, hepatotoxische uner-

► **Tab. 12** Medikamente zur Therapie der resistenten Tuberkulose in der Schwangerschaft [146, 198 – 200].

Medikament	WHO Gruppe	Toxizität Fetus	Teratogen (T = Tierstudie)
Gatifloxacin	A	unklar	nein
Levofloxacin	A	unklar	nein
Moxifloxacin	A		nein
Amikacin	B	Ototoxizität	unklar
Capreomycin	B	Ototoxizität	ja (T)
Streptomycin	B	Ototoxizität	nein
Clofazimin	C	reversible dermale Diskolorationen	nein
Cycloserin	C	selten: sideroblastische Anämie post partum	unklar
Terizidon	C	unklar	unklar
Ethionamid/Protionamid	C	Entwicklungsretardierung	ja
Linezolid	C	unklar	nein
Ethambutol	D1	keine	nein
Pyrazinamid	D1	selten: Ikterus	unklar
Hochdosis-Isoniazid	D1	Pyridoxin-Substitution, sonst selten ZNS-Defekte, Hepatotoxizität	nein
Bedaquilin	D2	unklar	nein
Delamanid	D2	unklar	ja (T)
p-Aminosalicylsäure	D3	Diarrhö (postpartum)	ja 1. Trimenon
Amoxicillin/Clavulansäure	D3	selten: nekrotisierende Enterocolitis post partum	nein
Meropenem/Imipenem	D3	unklar	nein

wünschte Arzneimittelwirkungen sind aber praktisch nicht aufgefallen.

Delamanid hat trotz seiner erheblichen Lipophilie offenbar ein nur geringes hepatotoxisches Potenzial, dennoch wird der Einsatz bei Leberinsuffizienz wegen fehlender Daten nicht empfohlen, womit Einzelentscheidungen getroffen werden müssen [208]. Auch unter einer Bedaquilin enthaltenden Therapie wurden Leberwerterhöhungen und Leberinsuffizienz beschrieben, jedoch lässt sich auch hier keine generelle Empfehlung geben, sodass Einzelentscheidungen getroffen werden müssen [209].

5.14 Therapiedauer

Die optimale Dauer der MDR-/XDR-Therapie wurde bisher in keiner randomisiert-kontrollierten Studie untersucht. In Anlehnung an eine Metaanalyse mit Einschluss von >9000 Fällen empfahl die WHO bisher eine standardisierte Therapiedauer von mindestens 20 Monaten [11, 210]. Es wird empfohlen, die initiale intensive Therapie-Phase für mindestens 7 – 8,5 Monate durchzuführen.

Aufgrund erfolgreicher Behandlungsergebnisse mit spezifischen Kombinationsbehandlungen in Bangladesch [211], Kamerun [212] und Niger [213] empfiehlt die WHO seit 2016 eine standardisierte Kombinationsbehandlung der MDR-Tuberkulose mit sieben Medikamenten über 9 – 12 Monate (Kanamycin, Moxifloxacin, Protionamid, Clofazimin, Pyrazinamid, Hoch-

dosis-Isoniazid und Ethambutol über 4 – 6 Monate, gefolgt von Moxifloxacin, Clofazimin, Pyrazinamid und Ethambutol über 5 Monate) [12]. Zwingende Voraussetzung für diese Therapie ist aber, dass alle Medikamente als sensibel getestet sind und auch über die gesamte Therapiedauer eingesetzt werden können. Für Patienten mit einer MDR-Tuberkulose in Europa bestehen aber in mehr als 90% der Fälle Kontraindikationen für diese standardisierte Kurzzeittherapie, vor allem wegen Antibiotikaresistenzen der Bakterien gegen mindestens eines der eingesetzten Medikamente [170]. Für Patienten in Deutschland stellt daher die standardisierte Therapie der MDR-Tuberkulose über 9 – 12 Monate in aller Regel keine Therapieoption dar. Wenn dennoch die Einleitung einer standardisierten Kurzzeittherapie der MDR-Tuberkulose erwogen wird, sollte zuvor Rücksprache mit einem erfahrenen Zentrum gehalten werden.

In Zukunft könnten Biomarker zur Individualisierung der Therapiedauer eine wichtige Rolle spielen [214].

5.15 Therapiemonitoring

Für das Monitoring im Verlauf der Therapie einer MDR-/XDR-Tuberkulose werden die Untersuchungen der ► **Tab. 11** (S. 360) empfohlen [196].

► **Tab. 13** Definitionen der Behandlungsergebnisse für eine MDR-/XDR-Tuberkulose nach Behandlung mit Medikamenten der Nicht-Standardtherapie (nach WHO [215]).

1. Heilung (engl.: cure)	Die Therapie wurde nach einer Behandlungsdauer wie in den nationalen Richtlinien vorgeschlagen ohne Therapieversagen abgeschlossen UND die Ergebnisse von mindestens 3 aufeinanderfolgenden Kulturen im Abstand von mind. 30 Tagen nach der Intensivphase der Therapie sind negativ (wenn nicht anders definiert, liegt die Grenze zwischen der Intensivphase und Erhaltungsphase bei 8 Monaten Therapie).
2. Therapie abgeschlossen (engl.: therapy completed)	Die Therapie wurde nach einer Behandlungsdauer wie in den nationalen Richtlinien vorgeschlagen ohne Therapieversagen abgeschlossen, ABER die Ergebnisse von mindestens 3 aufeinanderfolgenden Kulturen im Abstand von mind. 30 Tagen nach der Intensivphase der Therapie liegen nicht vor (wenn nicht anders definiert, liegt die Grenze zwischen der Intensivphase und Erhaltungsphase bei 8 Monaten Therapie).
3. Therapieerfolg (engl.: therapy success)	Die Summe aus <i>Heilung</i> und <i>Therapie abgeschlossen</i> .
4. Therapieversagen (engl.: therapy failed)	Beendigung der Therapie oder Änderung von mind. 2 Medikamenten in der Therapie wegen <ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlender Konversion am Ende der Intensivphase der Therapie, oder ▪ bakteriologischer Reversion in der Kontinuitätsphase der Therapie nach Konversion, oder ▪ Hinweise für das Vorliegen zusätzlicher Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen oder Zweitlinien injizierbaren Medikamenten (Am, Cm, Km), oder ▪ Nebenwirkungen
5. Verstorben (engl.: died)	Ein Patient, der während der Therapie ¹ verstorben ist.
6. Behandlungsabbruch (engl.: default)	Ein Patient, dessen Behandlung für mindestens 2 Monate unterbrochen wurde.
7. Der Nachbeobachtung verlorengegangen (engl.: lost to follow-up)	Trotz Nachforschens unbekanntes Behandlungsergebnis, da der Patient ins Ausland oder unbekannt verzogen ist.
8. Nicht evaluiert (engl.: not evaluated)	Ein Patient, dem kein anderes Therapieergebnis zugeordnet werden kann (dazu gehören auch Patienten, die in andere Behandlungseinheiten verlegt wurden oder deren Behandlungsergebnis nicht bekannt ist).

¹ nach ECDC: „vor oder während der Therapie“ [164]

Dokumentation am Ende der MDR-/XDR-Tuberkulose-Therapie

Am Ende der MDR-/XDR-Tuberkulose-Therapie sollte das Behandlungsergebnis bis zu diesem Zeitpunkt dokumentiert und an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet werden, welches es über die Landesstelle an das RKI zur epidemiologischen Erfassung übermittelt. Für die weitere medizinische Nachbeobachtung sollten aber ambulante Untersuchungen festgelegt werden [196]. Hierzu können standardisierte Dokumentationsbögen verwendet werden (siehe Beispiel: ► **Abb. 4**, S. 362–363). Das abschließende medizinische Behandlungsergebnis wird bei ausbleibendem Rückfall 12 Monate nach Therapieende dokumentiert.

5.16 Therapieversagen

Therapieversagen nach der WHO ist in ► **Tab. 13** definiert. Im Falle eines Therapieversagens sollte unbedingt die Expertise eines spezialisierten Zentrums hinzugezogen werden. Niemals sollten einzelne Medikamente bei Therapieversagen der bestehenden Therapie hinzugefügt werden (M. Iseman: „Never add a single drug to a failing regimen“).

5.17 Palliative Therapie

Die WHO definiert „Palliative Care“ als eine Haltung und Behandlung, welche die Lebensqualität von Patienten und ihren Angehörigen verbessern soll, wenn eine lebensbedrohliche Krankheit vorliegt. Sie erreicht das, indem sie Schmerzen und andere physische, psychosoziale und spirituelle Probleme frühzeitig und aktiv sucht, immer wieder erfasst und angemessen behandelt.

Es bleibt eine Individualentscheidung, die Tuberkulosetherapie fortzusetzen, wenn nach Therapieversagen und trotz Ausschöpfung aller Möglichkeiten eine voraussichtlich kurative Therapie nicht mehr möglich ist. In diesem Fall soll eine palliative Versorgung des Patienten erwogen und geplant werden. Der Zugang zu Angeboten der Palliativmedizin und eine Sterbebegleitung sollen jedem Patienten zur Verfügung stehen. Konsequenter Infektionsschutz darf dabei nicht vernachlässigt werden [216–218].

5.18 Infektionskontrolle

Die Infektionsverhütungsmaßnahmen entsprechen denen bei der Tuberkulose, wie sie vom DZK bereits publiziert wurden [87]. Aufgrund der besonderen Konsequenzen einer Erkrankung mit MDR-Tuberkulose ist die strikte Einhaltung der aufge-

stellten Hygiene-/Infektionsschutzregeln besonders wichtig. Die durchschnittlich besonders lange Verweildauer im Krankenhaus und Therapiedauer insgesamt bei multiresistenter Tuberkulose erfordern, dass alle Maßnahmen ergriffen werden, die zur Kooperation, d. h. zum Verständnis, zur Einhaltung und Aufrechterhaltung seitens der erforderlichen Maßnahmen durch den Patienten beitragen (Sprachmittler, Vereinbarungen, psychologische und soziale Betreuung).

5.19 Präventive Therapie für Kontaktpersonen von MDR-/XDR-Tuberkulose-Patienten

Aufgrund der unzureichenden Datenlage wird eine präventive Therapie für Kontaktpersonen von MDR-/XDR-Tuberkulose-Patienten in Deutschland zu diesem Zeitpunkt nicht allgemein empfohlen (siehe S. 352).

6 Patienten mit HIV-Infektion und Tuberkulose

Zahlreiche epidemiologische Studien zeigen, dass eine HIV-Infektion die Entwicklung einer Tuberkulose (TB) begünstigt [219]. Das Risiko, eine Tuberkulose zu entwickeln, ist bei HIV-infizierten gegenüber HIV-negativen Personen, die im selben Land leben, bis zu 30-fach erhöht [220]. In 2014 waren 1,2 Millionen (12%) der weltweit geschätzten 9,6 Millionen Menschen mit Tuberkulose HIV-koinfiziert [221]. Die HIV-Koinfektion erhöht die Tuberkulose-assoziierte Morbidität und Mortalität, und obwohl die Tuberkulose-assoziierte Mortalität bei HIV-infizierten in der Zeit von 2004–2014 um 32% gesenkt werden konnte [221], ist die Tuberkulose weltweit noch immer die Haupttodesursache bei HIV-infizierten Patienten. Hohe HIV-Prävalenz korreliert stark mit einer hohen Inzidenz für Tuberkulose, eine Syndemie von HIV und Tuberkulose zeigt sich entsprechend vor allem in den Sub-Sahara-Ländern des afrikanischen Kontinents. In Deutschland sind basierend auf einer Schätzung des Robert Koch-Instituts von 2002–2009 ca. 4,5% der Tuberkulosepatienten mit HIV infiziert gewesen [222].

Ein HIV-Test soll daher allen Patienten bei Erstdiagnose einer Tuberkulose angeboten werden (siehe ► **Abb. 1**, S. 332). Ebenso soll bei allen Patienten im Rahmen der Erstdiagnose einer HIV-Infektion ein Screening für das Vorliegen einer latenten Tuberkuloseinfektion durchgeführt werden (siehe ► **Abb. 2**, S. 350).

6.1 Klinik und Diagnostik der Tuberkulose bei HIV-Infektion

In Abhängigkeit der Ausprägung des HIV-assoziierten Immundefektes ist das klinische Bild der Tuberkulose bei HIV-infizierten Patienten sehr unterschiedlich. Besonders bei niedrigen CD4+ T-Zellen (<200/µl) sind die radiologischen Befunde des Röntgen-Thorax häufig „uncharakteristisch“. Hier finden sich vermehrt Unter- und Mittellappeninfiltrate, Pleuraergüsse, mediastinale Lymphadenopathie sowie intestinale Lymphknoten unterhalb der Zwerchfellgrenze. Häufig findet sich aber auch ein pulmonaler Normalbefund vor dem Hintergrund eines höheren Anteils extrapulmonaler und disseminierter Tuberkulo-

sen bei HIV-Patienten mit weit fortgeschrittenem Immundefekt. Entsprechend muss hier bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Tuberkulose eine intensiviertere radiologische Diagnostik (CT, MRT), die weitere Organe über die Lunge hinaus erfasst, veranlasst werden. Bei Patienten mit CD4+ T-Zellen >200/µl finden sich eher Oberlappeninfiltrate und eine Kavernenbildung ist etwa viermal häufiger als bei Patienten mit weiter fortgeschrittenem Immundefekt [223]. Folglich nimmt auch die Verlässlichkeit der Sputumdiagnostik mit fortschreitendem Immundefekt ab. Trotz Vorliegens einer Lungentuberkulose können Sputumproben in bis zu 40% der Fälle negativ sein [224, 225]. Daher ist eine besonders sorgfältige und wiederholte mikrobiologische und bildgebende Diagnostik ggf. unter Einschluss invasiver Methoden geboten. Differenzialdiagnostisch müssen die bei AIDS häufig als opportunistische Erreger vorkommenden nichttuberkulösen Mykobakterien abgegrenzt werden. Auch die Sensitivität der immunologischen Diagnostik ist bei HIV-Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt herabgesetzt. Dies kann zu falsch negativen bzw. intermediären Ergebnissen im IGRA führen [226]. Insgesamt ist die Diagnose einer Tuberkulose bei gleichzeitig vorliegender HIV-Infektion häufig auch dadurch erschwert, dass Symptome wie Fieber und Gewichtsverlust der HIV-Infektion zugeschrieben werden.

6.2 Beginn der antiretroviralen Therapie (ART) bei Tuberkulosepatienten

Studien, die den geeigneten Zeitpunkt für den Start der antiretroviralen Therapie (ART) bei therapie-naiven HIV-TB-koinfizierten Patienten untersucht haben, zeigen in der Tendenz einen Überlebensvorteil für diejenigen, bei denen die ART zeitnah nach dem Beginn der Tuberkulosetherapie gestartet wird (2–4 Wochen nach Beginn der Tuberkulosetherapie) [227, 228]. Dieser Überlebensvorteil zeigte sich deutlicher bei HIV-Patienten mit schlechtem Immunstatus und war bei Patienten mit weniger als 50 CD4+ T-Zellen/µl bei Therapiebeginn signifikant [229–231].

Die kumulative Toxizität der Medikamente kann den simultanen Therapiebeginn erschweren. Eine Metaanalyse zeigte allerdings keine Unterschiede zwischen frühem und späterem Therapiebeginn bezüglich schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Todesfällen durch Medikamententoxizität [228]. Eine Ausnahme stellt das paradoxe Tuberkulose-Immunkonstitutionssyndrom (TB-IRIS) dar (IRIS, engl.: *immune reconstitution inflammatory syndrome*), S. 367), für dessen Entwicklung bei frühem ART-Beginn ein signifikant erhöhtes Risiko besteht. Die dem IRIS zugeschriebene Mortalität muss daher der Reduktion der Gesamtmortalität bei frühem Therapiebeginn gegenüber gestellt werden. In einer Situation mit schwerer Immunsuppression (Patienten mit weniger als 50 CD4+ T-Zellen/µl) überwiegt der Nutzen eines frühen ART-Beginns. Bei HIV-Patienten mit über 220 CD4+ T-Zellen/µl zeigten sich in einer prospektiven Studie keine Mortalitätsunterschiede beim Vergleich des frühen ART-Beginns (2 Wochen nach Tuberkulosetherapie) mit einem ART-Beginn nach 6 Monaten Tuberkulosetherapie [232].

Die Daten zum ART-Beginn unter Tuberkulose-therapie wurden überwiegend bei Patienten mit Lungentuberkulose und mit einem mikroskopisch oder kulturell positiven Sputumbefund erhoben. Bei HIV-assoziiertes tuberkulöser Meningitis verbesserte ein früher ART-Beginn die Mortalität in einer randomisierten Studie nicht, es traten jedoch vermehrt schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, sodass bei dieser extrapulmonalen Manifestation der Tuberkulose kein früher ART-Beginn erfolgen soll [5, 233].

Daten zum ART-Beginn bei Patienten mit einer MDR- und XDR-Tuberkulose liegen nicht vor. Die ART scheint jedoch insbesondere bei XDR-Tuberkulose einen positiven Einfluss auf das Therapieergebnis zu haben [234], auch wenn man die Langzeitergebnisse nach 2 Jahren betrachtet [235].

EMPFEHLUNG

Über den Beginn der ART soll auf Grundlage des Immunstatus (CD4+ T-Zellen) entschieden werden. Neben dem Immunstatus müssen bei der Entscheidung über den Beginn der ART in jedem Fall auch der individuelle Therapieverlauf und begleitende Risikofaktoren berücksichtigt werden.

- Bei schlechtem Helferzellstatus von weniger als 50 CD4+ T-Zellen/ μ l soll ein früher ART-Beginn innerhalb von zwei Wochen nach Beginn der Tuberkulose-therapie erfolgen. Eine Ausnahme stellt hier die tuberkulöse Meningitis dar.
- Bei HIV-infizierten Patienten mit einer Tuberkulose des zentralen Nervensystems, insbesondere bei einer tuberkulösen Meningitis, soll innerhalb der ersten 8 Wochen der Tuberkulose-therapie – unabhängig vom Immunstatus der Patienten – keine ART begonnen werden [233].
- Bei Patienten mit ≥ 50 CD4+ T-Zellen/ μ l schließt sich die Leitliniengruppe den CDC-Empfehlungen an, dass eine ART möglichst nach 8 bis 12 Wochen Tuberkulose-therapie begonnen werden sollte [5].
- Bei Patienten mit mehr als 220 CD4+ T-Zellen/ μ l ist der Überlebensvorteil der frühen ART nicht gesichert, daher sollte insbesondere in dieser Situation ein früher ART-Beginn (nach 8 – 12 Wochen Tuberkulose-therapie) gegen die potenziellen Risiken (z. B. IRIS, kumulative Toxizität) abgewogen werden.

6.3 Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Es ist bekannt, dass sich unter antituberkulöser Therapie die Symptome oder radiologischen Zeichen der Tuberkulose durch immunologische Effekte verschlechtern können [236]. Ist dies nach Beginn der ART der Fall, wird es als Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) bezeichnet [237]. Abhängig von der zeitlichen Abfolge unterscheidet man die paradoxe von der demaskierenden Form des IRIS. Beim paradoxen IRIS wird die Tuberkulose zunächst behandelt und es kommt zu einer Besserung oder Sta-

bilisierung unter Therapie. Nach Beginn der ART kommt es zu neuen Symptomen oder einem Wiederauftreten bzw. einer Verschlechterung der zunächst gebesserten Zeichen der Tuberkulose, wie zum Beispiel einer erneuten Lymphknotenschwellung, Abszedierungen oder einer Serositis [237]. Beim demaskierenden IRIS tritt eine zuvor subklinische oder maskierte Infektion durch die Erholung des Immunsystems nach ART als Erkrankung in Erscheinung. Bei der demaskierten Erkrankung kann es sich neben Tuberkulose auch um nichttuberkulöse Mykobakterien, andere Infektionen oder andere Erkrankungen handeln.

Epidemiologie

Den Daten einer Metaanalyse mit 54 Studien und 13 103 Patienten zufolge tritt jegliche Form des IRIS in 16,1% der Fälle nach Beginn der ART auf. 4,5% der Patienten mit jeglicher Form von IRIS verstarben, von den Patienten mit Tuberkulose und IRIS verstarben 3,2% [238]. In einer anderen Metaanalyse mit 40 Studien trat in 18% der Tuberkulosefälle ein paradoxes IRIS auf. Lungen- und Lymphknotenbeteiligung waren hierbei häufig. Die dem IRIS zugeschriebene Mortalität betrug 2%. In einer prospektiven südafrikanischen Studie trat das paradoxe IRIS bei tuberkulöser Meningitis in 47% der Fälle auf [239] und scheint mit einer deutlich erhöhten Mortalität (bis 30%) einherzugehen [239, 240].

Pathogenese

Die Ursache für IRIS ist eine überschießende Immunreaktion gegen *Mycobacterium tuberculosis*-Antigene, die durch die Erholung des Immunsystems nach Beginn der ART verursacht wird. Es resultiert eine vorübergehende, schwere systemische oder lokalisierte Immunreaktion. Die Beteiligung der zellulären Immunantwort sowie pro- und antiinflammatorischer Zytokine sind zwar beschrieben, der zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch derzeit noch nicht vollständig geklärt [241].

Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für ein IRIS gelten vor allem:

- niedrige CD4+ T-Zellen und eine hohe HI-Viruslast bei Beginn der ART,
- ein schneller Anstieg der CD4+ T-Zellen nach Beginn der ART,
- ein kurzes Zeitintervall zwischen Beginn der ART und Beginn der Tuberkulose-therapie (siehe Therapiebeginn, S. 366),
- extrapulmonale Disseminierung der Tuberkulose.

Definition

IRIS ist schwer von einem Nichtansprechen der Tuberkulose-therapie oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu unterscheiden. Es existiert bislang keine allgemein gültige Definition, was die einheitliche Bewertung von Studien in diesem Gebiet erschwert. Es handelt sich um eine Diagnose, die den Abschluss

- anderer opportunistischer Infektionen,
- eines Versagens der Tuberkulose-therapie z. B. durch Medikamentenresistenzen oder schlechte Therapietreue
- und unerwünschter Arzneimittelwirkungen voraussetzt.

Für ressourcenschwächere Länder wurde von einem Forscher-Netzwerk eine ausführliche Definition entwickelt, die auch in anderen Ländern genutzt werden kann [237].

Behandlung

Paradoxes IRIS Die hyperinflammatorische Reaktion im Rahmen des IRIS kann sich ohne Therapie bessern, in vielen Fällen ist jedoch auch vor dem Hintergrund der dem IRIS zugeschriebenen Mortalität eine antiinflammatorische Therapie notwendig. Bei milden Verläufen können nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAID) zur Symptomkontrolle eingesetzt werden. Bei der mittelschweren und schweren Ausprägung von IRIS werden Steroide eingesetzt. In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie hat sich Prednisolon mit 1,5 mg/kg KG über 14 Tage gefolgt von 0,75 mg/kg KG für zwei Wochen bei paradoxem IRIS als wirksam erwiesen [242]. Durch die Behandlung wurde eine schnellere Besserung der Symptome und der Lebensqualität erreicht. Es konnten Krankenhauseinweisungen und therapeutische Interventionen vermieden werden. Ein Einfluss auf die Mortalität wurde nicht nachgewiesen. Der klinische Effekt der Prednisolontherapie scheint durch die Suppression vorwiegend proinflammatorischer Zytokine vermittelt zu sein [243]. Eine erhöhte Rate an schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde in dieser Studie nicht gefunden, dennoch gibt es Hinweise für lebensbedrohliche Exazerbationen von Kaposi-Sarkomen unter Kortikosteroiden [244] und andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Kortikosteroiden bei HIV-Patienten [245]. Ein Therapieversagen bei resistenter Tuberkulose ist klinisch schwer vom IRIS zu unterscheiden, daher sollte der sichere Ausschluss einer Medikamentenresistenz immer zur Diagnostik bei Verdacht auf IRIS gehören [246].

EMPFEHLUNG

Die CDC empfiehlt Prednison (äquivalent zu Prednisolon) 1,25 mg/kg KG (50–80 mg/Tag) für 2–4 Wochen, dies soll danach über 6–12 Wochen oder länger schrittweise reduziert und abgesetzt werden [5]. Die Leitliniengruppe schließt sich den CDC-Empfehlungen an.

Ein paradoxes IRIS unter Beteiligung des zentralen Nervensystems mit einer tuberkulösen Meningitis ist mit einer Mortalität bis zu 30% assoziiert. Bei tuberkulöser Meningitis ohne IRIS zeigte sich ein verbessertes Überleben durch adjuvante Dexamethasongabe [247]. Auch bei einem paradoxen IRIS und tuberkulöser Meningitis wie auch bei Hirnabszess, zerebralem Tuberkulom oder Radikulomyelitis zeigte sich in Einzelfällen eine Besserung durch Steroide. Daher ist es gängige Praxis, Patienten mit IRIS und Beteiligung des zentralen Nervensystems mit systemischen Steroiden zu behandeln [245]. Über die Dauer der Gabe oder Dosierungsschemata gibt es keine verbindlichen Empfehlungen. Nach Reduktion und/oder Beendigung der Steroide kann es zu Rückfällen kommen, sodass sich die Steroidtherapie am klinischen Verlauf orientieren sollte. Auch die tem-

poräre Unterbrechung der ART, die in der Regel bei IRIS weitergeführt werden sollte, ist bei schwerer Erkrankung ohne Ansprechen auf Steroide als Option beschrieben [248].

Andere Therapeutika wurden im Zusammenhang mit IRIS beschrieben. Thalidomid, der Leukotrienantagonist Montelukast, Pentoxyphyllin, Hydroxychloroquin und Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha Antagonisten wie Adalimumab, Infliximab oder Etanercept wurden bei Steroid-refraktären Fällen von IRIS erfolgreich eingesetzt [241, 245]. Die Anwendung dieser Therapeutika ist jedoch nicht durch klinische Studien belegt und kann nur nach sehr sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken mit entsprechender Vorsicht erfolgen.

Demaskierendes IRIS Sollte sich bei HIV-infizierten Patienten nach Beginn der ART ein IRIS entwickeln, das eine bis dahin unentdeckte Tuberkulose „demaskiert“, ist der zeitnahe Beginn der Tuberkulosetherapie die bestmögliche Behandlung für die Symptome des IRIS. Vor allem bei einer Herkunft aus Gebieten mit hoher Tuberkuloseprävalenz sollte einem Tuberkuloseverdacht in den ersten drei Monaten nach Beginn der ART konsequent nachgegangen werden [245]. Für den Einsatz von Steroiden gibt es keine Evidenz, sodass sie im Falle lebensbedrohlicher Komplikationen nur als individueller Heilversuch angewandt werden können.

6.4 Therapie der HIV-TB-Koinfektion

Ebenso wichtig wie der Zeitpunkt, zu dem im Verlauf einer HIV-TB-Koinfektion die antiretrovirale Therapie (ART) begonnen wird, ist die Wahl der antiretroviralen Medikamente mit Hinblick auf zahlreiche mögliche Interaktionen zwischen den antiretroviralen Medikamenten und den antituberkulösen Medikamenten. Die Autoren der Leitlinie weisen darauf hin, dass die Behandlung von HIV-TB-Koinfektionen wegen der komplexen Medikamenteninteraktionen der ART mit den Medikamenten gegen die Tuberkulose und des damit verbundenen Risikos der Potenzierung von Toxizitäten in der Hand von Spezialisten liegen sollte.

Die Wechselwirkungen der ART mit den Medikamenten gegen die Tuberkulose führen für einzelne Substanzen beider Gruppen zu erheblichen Veränderungen hinsichtlich des pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Verhaltens. Entsprechend ist die Therapieadhärenz der Patienten von besonderer Bedeutung. Die Steuerung der Wirkspiegel einzelner Substanzen ist am besten durch das therapeutische Medikamentenmanagement bzw. Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) gewährleistet (siehe auch: Kapitel 7, S. 274).

Die CDC hat detaillierte Empfehlungen zur gemeinsamen Verabreichung von ART und Medikamenten gegen Tuberkulose veröffentlicht, die von den Verfassern der deutschen Leitlinie unterstützt werden [249].

HIV-Medikament	Rifampicin	Rifabutin	Isoniazid	Pyrazinamid	Ethambutol	Streptomycin
Entry-Inhibitoren						
Enfuvirtid						
Maraviroc						
Integrase-Inhibitoren						
Dolutegravir						
Elvitegravir						
Raltegravir						
NNRTI – Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren						
Efavirenz						
Etravirin						
Nevirapin						
Rilpivirin						
NRTI – Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren						
Abacavir						
Didanosin						
Emtricitabin						
Lamivudin						
Stavudin						
Tenofovir						
Zidovudin						
PI – Protease-Inhibitoren						
Atazanavir						
Darunavir						
Fosamprenavir						
Indinavir						
Lopinavir/r						
Ritonavir (r)						
Saquinavir/r						
Nicht-geboostetes Saquinavir						
Tipranavir						

Keine bedeutenden Probleme
 Vorsicht angeraten und ggf. Serumspiegel überwachen
 Anpassung der Dosierung und ggf. Serumspiegel überwachen
 Koadministration nicht empfohlen

► **Abb. 5** Behandlung von Menschen mit HIV und Tuberkulose oder latenter Tuberkuloseinfektion: Zusammenfassung der (Un-)Bedenklichkeiten für die gemeinsame Anwendung von HIV-Medikamenten und First-Line-Anti-Tuberkulosemedikamenten (modifiziert aus: NICE Guidelines 2016 [250]).

Im Folgenden soll auf besondere pharmakodynamische und pharmakokinetische Zusammenhänge aufmerksam gemacht werden und es werden Entscheidungshilfen in Tabellenform aufgezeigt. Die ► **Abb. 5** veranschaulicht die unweigerliche Einschränkung der Möglichkeiten hinsichtlich der antiretroviralen

Therapie durch die Verabreichung einer Rifampicin beinhaltenen Standardtherapie gegen eine Tuberkulose und zeigt schematisch die Kombinationsmöglichkeiten auf. Die ► **Tab. 14** (S. 370–372) erläutert die pharmakokinetischen Interaktionen und kumulativen Toxizitäten einiger Substanzen ausführlicher.

► **Tab. 14** Pharmakologische Erwägungen für die Behandlung von Patienten mit HIV-Infektion, die gegen aktive oder latente Tuberkulose behandelt werden – auf Basis von Informationen des *British National Formulary (BNF)* und der Empfehlungen der CDC [5]. Zusammenfassung von relevanten Produkteigenschaften der Medikamente für die Behandlung der HIV-Infektion.

Medikament	Pharmakologische Probleme	Vorgeschlagene Maßnahme
Entry-Inhibitoren		
Enfuvirtid	keine bedeutenden Probleme bekannt	
Integrase-Hemmer/Inhibitoren		
Dolutegravir	UGT 1A1-Stoffwechsel: Verbreichung mit UGT 1A1-Induktoren reduziert die Plasmaspiegel von Dolutegravir.	Koadministration mit UGT 1A1-Induktoren sollte mit Vorsicht geschehen. Rifampicin: Bei Koadministration mit Rifampicin doppelte Dosis von Dolutegravir, wenn keine Resistenz innerhalb der Klasse der Integrase-Inhibitoren vorliegt. Koadministration bei einer Resistenz gegenüber einer Substanz in der Klasse der Integrase-Inhibitoren nicht empfohlen. Cave: bisher wenig Evidenz für antivirale Wirksamkeit von Dolutegravir in Kombination mit Rifampicin Rifabutin: keine Dosisanpassung notwendig
Elvitegravir	CYP3A4-Stoffwechsel: Koadministration mit CYP3A4-Induktoren kann Elvitegravir-Plasmakonzentrationen signifikant senken und Konzentrationen von CYP3A4-Induktoren erhöhen.	Rifampicin: Koadministration nicht empfohlen. Rifabutin: Koadministration nicht empfohlen. Sollte eine Kombination notwendig sein, dann sollte die Rifabutin-Dosis reduziert werden und auf das Auftreten von Rifabutin-assoziierten UAWs einschließlich Arthralgie, erhöhter Leberenzyme, Neutropenie und Uveitis sowie auf die Entwicklung einer Rifabutin-Resistenz oder eines Therapieversagens geachtet werden.
Raltegravir	UGT 1A1-Stoffwechsel: Koadministration mit UGT 1A1-Induktoren reduziert die Plasmaspiegel von Raltegravir; der Effekt auf die Wirkung von Raltegravir ist nicht bekannt.	Koadministration mit UGT 1A1-Induktoren sollte mit Vorsicht geschehen. Rifampicin: Bei Koadministration mit Rifampicin doppelte Dosis von Raltegravir, wenn keine Resistenz innerhalb der Klasse der Integrase-Inhibitoren vorliegt. Koadministration bei einer Resistenz gegenüber einer Substanz in der Klasse der Integrase-Inhibitoren nicht empfohlen. Cave: bisher wenig Evidenz für antivirale Wirksamkeit von Raltegravir in Kombination mit Rifampicin Rifabutin: keine Dosisanpassung notwendig
NRTI – Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer/-Inhibitoren		
Abacavir	UGT 1A1-Stoffwechsel: Koadministration mit UGT 1A1-Induktoren reduziert die Plasmaspiegel von Abacavir.	Rifampicin: Bei Koadministration von Abacavir mit UGT 1A1-Induktoren ist die virologische Wirksamkeit von Abacavir unklar, dennoch kann die Standard-Dosis eingesetzt werden. Monitoring empfohlen. Rifabutin: Koadministration von Abacavir mit UGT 1A1-Induktoren sollte mit Vorsicht geschehen. Vermutlich geringere Senkung der Abacavir-Plasmaspiegel bei Koadministration mit Rifabutin im Vergleich zu Rifampicin, folglich kann die Standard-Dosis eingesetzt werden.
Didanosin	Risiko einer peripheren Neuropathie	Isoniazid: Koadministration nicht empfohlen
Emtricitabin	keine wesentlichen Probleme bekannt	
Lamivudin	keine wesentlichen Probleme bekannt	
Stavudin	Risiko einer peripheren Neuropathie	Isoniazid: Koadministration nicht empfohlen

► Tab. 14 (Fortsetzung)		Vorgeschlagene Maßnahme
Medikament	Pharmakologische Probleme	
Tenofovir	Risiko eines Nierenversagens	Streptomycin: Koadministration nicht empfohlen
Zidovudin	keine wesentlichen Probleme bekannt	
NNRTI – Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer/-Inhibitoren		
Efavirenz	CYP3A4 Stoffwechsel: Koadministration mit CYP3A4-Induktoren kann möglicherweise die Efavirenz- oder CYP3A4-Induktor-Konzentration im Plasma signifikant senken.	Rifampicin: Die Standard-Dosis von Efavirenz (600 mg/d) kann beibehalten werden; Anpassung der Rifampicin-Dosis nicht erforderlich (CDC). Cave: Rifampicin reduziert die Efavirenz-Serumspiegel; Therapieversagen wurde bei einigen Patienten berichtet. Monitoring der virologischen Wirksamkeit empfohlen, wenn möglich therapeutisches Drug Monitoring (TDM). Rifabutin: Efavirenz sollte möglichst nicht in Kombination mit Rifabutin (RFB) eingesetzt werden. Da Efavirenz ebenfalls ein CYP3A4-Induktor ist, müsste die RFB-Dosis auf 600 mg/d erhöht werden, damit keine subtherapeutischen RFB-Spiegel entstehen. Cave: Versagen der Tuberkulosetherapie und Resistenzbildung möglich!
Etravirin	CYP3A4-Stoffwechsel: Koadministration mit CYP3A4-Induktoren kann möglicherweise die Etravirin-Plasmakonzentrationen signifikant senken. Erforderliche Zusatzbehandlung: soll in Kombination mit einem geboosterten Protease-Hemmer angewendet werden.	Rifampicin: Rifampicin ist kontraindiziert in einer Kombination mit geboosterten Proteaseinhibitoren. Rifabutin: Kombination nur bedingt empfohlen! Eine initiale Dosierungsanpassung beider Medikamente ist nicht erforderlich, aber Monitoring der virologischen Wirksamkeit von Etravirin sowie engmaschige Kontrolle des Ansprechens der Tuberkulosetherapie empfohlen. Wenn möglich therapeutisches Drug Monitoring (TDM)
Nevirapin	CYP3A4-Stoffwechsel: Koadministration mit CYP3A4-Induktoren kann möglicherweise die Nevirapin-Plasmakonzentrationen signifikant senken.	Rifampicin: Nevirapin induziert seinen eigenen Metabolismus über CYP3A4, und entsprechend reduziert eine zeitgleiche Gabe von RMP die Nevirapin-Spiegel im Serum. Nevirapin sollte von Beginn an mit 400 mg/d verabreicht werden (ohne die übliche „Einschleichphase“ mit 200 mg/d!). Cave: subtherapeutische Konzentrationen von Nevirapin unter Einbuße der antiviralen Wirksamkeit möglich! Rifabutin: Rifabutin und Nevirapin können ohne Dosierungsanpassung gemeinsam verabreicht werden. Cave: Steigerung der Rifabutin-Spiegel und höheres Risiko für Rifabutin-Toxizität.
Rilpivirin	CYP3A4-Stoffwechsel: Koadministration mit CYP3A4-Induktoren könnte zu einer signifikanten Absenkung der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen führen.	Koadministration mit Rifampicin oder Rifabutin nicht empfohlen

<p>▶ Tab. 14 (Fortsetzung)</p>	<p>Pharmakologische Probleme</p>	<p>Vorgeschlagene Maßnahme</p>
<p>PI – Protease-Hemmer/-inhibitoren (PIs)</p> <p>Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir</p>	<p>CYP3A4-Stoffwechsel: Koadministration mit Rifampicin, einem CYP3A4-Induktor, kann die Plasmakonzentration von Protease-Inhibitoren signifikant senken. Da Rifabutin ebenfalls ein Substrat des CYP3A4-Enzyms ist, kann eine Koadministration mit Protease-Inhibitoren zu erhöhten Rifabutin-Plasmakonzentrationen führen.</p>	<p>Rifampicin: Eine Koadministration mit Protease-Inhibitoren wird grundsätzlich nicht empfohlen. Wenn unvermeidbar ist die Kombination von Rifampicin und Lopinavir/Ritonavir eine Option. Die Dosis von Lopinavir/Ritonavir muss in diesem Fall auf 800 mg/200 mg 2-mal täglich für einen Zeitraum von zwei Wochen erhöht werden, danach kann mit der Standarddosis 400 mg/100 mg 2-mal täglich weiterbehandelt werden. Cave: Hepatotoxizität Rifabutin: bei Koadministration mit <i>Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir/Ritonavir</i> Dosierungsanpassung: Reduzierung der Rifabutin-Dosis auf 150 mg Cave: erhöhtes Risiko für Rifabutin-assoziierte UAWs, einschließlich Arthralgie, erhöhte Leberenzyme, Uveitis und Leukopenie. Monitoring des Ansprechens der Tuberkulosetherapie empfohlen. Cave: Therapieadhärenz wichtig. Bei Auslassen der Protease-Inhibitor-Einnahme kommt es zu subtherapeutischen RFB-Plasmakonzentrationen und die Entstehung von RFB-Resistenzen ist möglich. Für den Protease-Inhibitor ist keine Dosierungsanpassung erforderlich. Für den Protease-Inhibitor sind <i>Indinavir, Ritonavir, Tipranavir</i> und <i>nicht-geboostertes Saquinavir</i> sollten nicht mit Rifabutin verwendet werden. Für geboostertes Saquinavir muss die Rifabutin-Dosis reduziert werden und es gelten die genannten Vorsichtsmaßnahmen.</p>
<p>Andere</p>	<p>Maraviroc</p> <p>CYP3A4-Stoffwechsel: Koadministration mit CYP3A4-Induktoren können die Maraviroc-Plasmakonzentrationen signifikant senken. CYP3A4-Stoffwechsel: Wenn Rifabutin mit Protease-Inhibitoren kombiniert wird, die potente CYP3A4-Hemmer sind, wird in der Bilanz der Stoffwechselung dieser Substanzen ein hemmender Effekt für den Maraviroc-Metabolismus erwartet.</p>	<p>Rifampicin: Erhöhung der Maraviroc-Dosis Rifabutin + Protease-Hemmer: Senkung der Maraviroc-Dosis</p>
<p>Cobicistat</p>	<p>Cobicistat ist ein potenter Inhibitor von Cytochrome P450 3A4-Enzymen, die den Subtyp CYP3A4 einschließen. Es inhibiert auch intestinale Transportproteine und gewährleistet so eine bessere Absorption von verschiedenen antiretroviralen Medikamenten wie Atazanavir, Darunavir und Tenofovir.</p>	<p>Koadministration mit Rifampicin oder Rifabutin nicht empfohlen</p>
<p>Kombinationspräparate Single-Tablet Regimen (STR)</p>	<p>Siehe unter den Einzelsubstanzen: Atripla: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-Disoproxil Eviplera: Tenofovir-Disoproxil/Emtricitabin/Rilpivirin Genvoya: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-Alafenamid Odefsey: Emtricitabin/Tenofovir-Alafenamid/Rilpivirin Stribild: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-Disoproxil Triumeq: Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin</p>	<p>Eine Wechselwirkung mit Rifamycinen ist zu erwarten. Hinsichtlich der hier angeführten Kombinationspräparate gibt es keine ausreichenden Erfahrungen für die Ko-Administration mit Rifamycinen. Rifampicin: Sollte ein Kombinationspräparat gewählt werden, so scheint unter Beachtung der Hinweise bei den jeweiligen Einzelsubstanzen der Einsatz von Atripla oder Triumeq möglich. Triumeq sollte in Kombination mit Rifampicin durch eine zusätzliche Standard-Dosis Dolutegravir ergänzt werden. Rifabutin: sollte nicht mit Atripla verabreicht werden (siehe Efavirenz). Die Kombination mit Triumeq scheint unter Beachtung der Hinweise bei den jeweiligen Einzelsubstanzen möglich. Eine zusätzliche Dosis Dolutegravir ist in dem Fall nicht notwendig.</p>

Zeitgleiche Verabreichung von antiretroviraler Therapie und Rifamycinen

Die Interaktion von Rifamycinen und antiretroviralen Medikamenten ist eine der großen Herausforderungen in der Therapie von HIV-TB-Koinfizierten.

Rifamycine induzieren:

1. Enzyme der Cytochrom P450 (CYP) Familie, die zahlreiche Substanzen metabolisieren
2. Transportermoleküle wie das P-Glycoprotein [251]

Die gemeinsame Verabreichung von Rifamycinen und Medikamenten, die durch diese Komplexe metabolisiert oder transportiert werden, kann zu einer herabgesetzten Verfügbarkeit und/oder Wirksamkeit der Medikamente führen [252].

Bei den antiretroviralen Medikamenten ist die Stoffklasse der **Protease-Inhibitoren (PIs)** besonders betroffen. HIV-Protease-Inhibitoren werden in der Leber über CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Verabreichung von Protease-Inhibitoren und **Rifampicin** verursacht eine bis zu 80%-tige Reduktion des Serumspiegels des Protease-Inhibitors, die zulasten des therapeutischen Effektes geht und eine Gefahr für die Entstehung von HIV-Resistenzen darstellt. Rifampicin führt auch zu einer schnelleren Metabolisierung von Nichtnukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Hemmern (**NNRTIs**), Integrase Strangtransfer-Inhibitoren (**INSTIs**) und **CCR-5-Inhibitoren** [251].

Die **INSTIs** haben aktuell ihre Position in der Erstlinientherapie für die HIV-Infektion in den USA und Europa behauptet. Ihre Hauptvertreter, Raltegravir und Dolutegravir, unterliegen einem durch die Uridin-5'-diphospho (UDP) -glucuronosyltransferase 1A1 katalysierten Metabolismus und die zeitgleiche Verabreichung von RMP führt zu einer signifikanten Reduktion der Talspiegel dieser INSTIs [253–255].

Die Kombination von RMP und Raltegravir 400 mg/d führt zu einer Talspiegelreduktion von 30–60%, dennoch zeigte die RELATE TB Studie eine ähnliche antivirale Wirksamkeit für RMP/Raltegravir 400 mg/d verglichen mit RMP/Raltegravir 800 mg/d. Beide Dosierungen zeigten eine etwas bessere antivirale Wirksamkeit als RMP/Efavirenz 600 mg/d [256]. Eine Expertenempfehlung basierend auf Studien aus den USA favorisiert dennoch die höhere Dosierung von Raltegravir mit 800 mg/d in Kombination mit RMP. Die Autoren dieser Leitlinie schließen sich dieser Empfehlung an [5, 254, 256].

Basierend auf pharmakokinetischen Studien für Dolutegravir werden bei einer Dosierung von 2 × 50 mg/d in Kombination mit RMP ausreichende Talspiegel erreicht [255]. Klinische Studien hinsichtlich der antiviralen Wirksamkeit von Dolutegravir in Kombination mit RMP werden durchgeführt.

Efavirenz (NNRTI) ist eine Substanz, für deren Verwendung als Kombinationspartner in Erstlinien-Regimen zur Behandlung einer HIV-Infektion jahrzehntelange Erfahrungen bestehen. Entsprechend solide sind auch die Erfahrungen mit Efavirenz im Einsatz für die Therapie der HIV-TB-Koinfektion. Die zeitgleiche Verabreichung von Kombinationsregimen gegen Tuberkulose, die Rifampicin enthalten, führt zu einer Absenkung der Efavirenz-Talspiegel, ohne dass die antivirale Wirksamkeit beeinträchtigt würde [257, 258]. Es gilt jedoch zu beachten, dass INH als ein Inhibitor eines alternativen, sekundären CYP-Reak-

tionsweges ebenfalls in den Metabolismus von Efavirenz involviert ist. Für einige Patienten wurde ein distinkter genetischer Polymorphismus beschrieben, der mit einer verzögerten Ausscheidung von Efavirenz assoziiert ist. Die Verabreichung von RMP und INH kann demnach bei diesen Patienten zu supratherapeutischen Spiegel von Efavirenz führen. Dies muss mit Hinblick auf Efavirenz-typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen beachtet werden (siehe Fachinformation). Entsprechend der CDC-Empfehlungen und nach den Erkenntnissen aus der STRIDE-Studie soll Efavirenz auch in Kombination mit RMP und INH in der Standarddosierung von 600 mg/d gegeben werden [257, 259].

Nevirapin (NNRTI) als Alternative zu Efavirenz oder Protease-Inhibitoren in der Kombinationstherapie von HIV-TB-Koinfizierten ist ebenfalls in Studien hinsichtlich pharmakokinetischer Wechselwirkungen untersucht worden [260]. Nevirapin induziert seinen eigenen Metabolismus über CYP3A4, und entsprechend reduziert eine zeitgleiche Gabe von RMP die Nevirapinspiegel im Serum. Aufgrund der Autoinduktion wird Nevirapin in den ersten 2 Wochen der Verabreichung mit 200 mg/d dosiert, bevor die Dosierung auf 400 mg/d erhöht wird. Bei einer zeitgleichen Gabe von Nevirapin und Rifampicin soll auf die „Einschleichphase“ verzichtet werden und die Therapie mit Nevirapin von Beginn an mit 400 mg/d verabreicht werden. Die Empfehlung dieses Vorgehens basiert auf der Tatsache, dass bei einer Dosierung von nur 200 mg/d subtherapeutische Konzentrationen von Nevirapin unter Einbußen der antiviralen Wirksamkeit festgestellt wurden [261–263].

Rifabutin als Alternative zu Rifampicin Rifabutin (RFB) ist deutlich weniger potent hinsichtlich der Induktion von CYP-Isoenzymen, was seine Anwendung für die Therapie von HIV-TB-Koinfizierten in Kombination mit ART nahelegt. Allerdings wird RFB selbst durch CYP3A4-Enzyme metabolisiert, und Ritonavir in seiner Eigenschaft als Booster für den Protease-Inhibitor-Spiegel hemmt CYP3A4-Enzyme mit der Folge, dass die Konzentration von RFB im Serum steigt. Entsprechend ist das Risiko für RFB-assoziierte toxische unerwünschte Arzneimittelwirkungen erhöht. Eine Dosisanpassung soll für alle Protease-Inhibitoren gleichermaßen auf die Hälfte der Standarddosierung von 300 mg/d auf 150 mg/d erfolgen, wenn RFB mit Protease-Inhibitoren eingesetzt wird. Dabei wird mit 150 mg/d eine gute antibakterielle Wirksamkeit ohne eine erhöhte Ausbildung von RFB Resistenzen erreicht [249, 264]. Die gemeinsame Verabreichung von Rifabutin in angepasster Dosierung (150 mg) und ART erfordert eine besonders strikte Therapieadhärenz der betroffenen Patienten, da bei unregelmäßiger Einnahme des Protease-Inhibitors subtherapeutische Spiegel von RFB unvermeidlich sind.

Da Efavirenz ebenfalls ein CYP3A4-Induktor ist, müsste die RFB-Dosis auf 600 mg/d erhöht werden, damit für RFB keine subtherapeutischen Spiegel entstehen. Efavirenz sollte möglichst nicht in Kombination mit RFB eingesetzt werden.

Wenn Rifabutin nicht verfügbar ist, und die Behandlung mit einem Protease-Inhibitor bei einem Patienten notwendig ist – z. B. im Falle von Resistenzen gegen INSTIs oder NNRTIs – ist die Kombination von RMP und Lopinavir/Ritonavir eine Option. Die Dosis von Lopinavir/Ritonavir muss in diesem Fall auf

800 mg/200 mg 2-mal täglich für einen Zeitraum von zwei Wochen erhöht werden (Cave: Hepatotoxizität), danach kann mit der Standarddosis 400 mg/100 mg 2-mal täglich weiterbehandelt werden [249, 265].

6.5 Therapiedauer bei HIV-TB-Koinfektion

Es gibt wenig Belege für eine starke Empfehlung hinsichtlich der Dauer der Tuberkulose-therapie bei HIV-infizierten Patienten, da die meisten Studien zur Therapiedauer bei HIV-TB-Koinfektion in der Ära vor Einführung der aktuellen antiretroviralen Kombinationstherapien durchgeführt wurden. Im Falle einer pulmonalen Tuberkulose ist das derzeit am meisten verwendete Therapieregime das Standardregime mit INH, RMP, PZA und EMB für zwei Monate gefolgt von einer viermonatigen Phase mit INH und RMP (siehe Kapitel 1, S. 328) [265]. Hinsichtlich der Therapiedauer für HIV-TB-Koinfizierte unter ART ist basierend auf der TB-HAART-Studie davon auszugehen, dass bei Patienten mit CD4+ T-Zellen >220/µl eine Therapiedauer von 6 Monaten mit dem Standardregime zu vergleichbaren Heilungsraten wie bei HIV-negativen Personen führt [232].

EMPFEHLUNG

- Alle Patienten mit HIV-TB-Koinfektion sollen zusätzlich zur Tuberkulose-therapie eine ART erhalten, der Zeitpunkt für den Therapiestart für die ART ist abhängig vom Immunstatus des Patienten und anderen klinischen Kriterien (siehe Kapitel 6.2, S. 366).
- Alle Patienten unter ART mit pulmonaler Tuberkulose ohne Medikamentenresistenzen sollten eine Tuberkulose-therapie mit der Standardtherapie für 6 Monate erhalten.
- Bei Kriterien für ein besonders hohes Rückfallrisiko, z. B. extrapulmonale Tuberkulose (insbesondere ZNS- und/oder Knochen- und Gelenkmanifestationen) sollte wie auch bei HIV-negativen Patienten mit Tuberkulose eine Verlängerung der Kontinuitätsphase auf eine Gesamttherapiedauer von 9–12 Monaten erwogen werden [266].
- Bei Patienten, die keine ART erhalten, kann die Therapiedauer auf 9 Monate verlängert werden (2 Monate Intensivphase, 7 Monate Kontinuitätsphase) [267].
- Bei Patienten unter ART mit schlechtem immunologischen Ansprechen (CD4+ T-Zellen <100/µl) nach sechs Monaten ART sollte eine längere Therapiedauer (9–12 Monate) in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen der Tuberkulose-therapie erwogen werden [268].

7 Therapeutisches Medikamentenmanagement

Die in der Tuberkulose-therapie verwendeten Medikamente können zu medikamentösen Wechselwirkungen untereinander und mit anderen Medikamenten sowie zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) führen. Vor der Einleitung einer medikamentösen Therapie sollten möglicherweise auftretende

Wechselwirkungen und zu erwartende UAWs in die Therapieplanung einbezogen werden. Neben der Kenntnis und dem Monitoring unerwünschter Arzneimittelwirkungen sind die pharmakologische Spiegelbestimmung und das Management medikamentöser Wechselwirkungen (z. B. durch internetbasierte Analyse zu erwartender Wechselwirkungen: <http://www.hiv-druginteractions.org/checker>; https://www.drugs.com/drug_interactions.html) wichtige Instrumente des Medikamentenmanagements.

7.1 Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)/ Bestimmung der Serumspiegel von Tuberkulosemedikamenten

Die Serumspiegel der Tuberkulosemedikamente variieren erheblich von Patient zu Patient und können Einfluss auf den Therapieerfolg und die Entwicklung von Medikamentenresistenzen haben [269–271].

- Beeinflusst werden die Serumspiegel unter anderem
 - vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme im Verhältnis zur Einnahme der Medikamente,
 - von der Einnahme weiterer Medikamente,
 - von Begleiterkrankungen (z. B. HIV, Diabetes)
 - und von individuellen Besonderheiten, die Auswirkungen auf die Pharmakokinetik haben.

Auch die Eigenschaften der Medikamente selbst können Einfluss auf die Variabilität haben, so können die Serumspiegel von Rifampicin durch Autoinduktion im Verlauf der Therapie um bis zu 40% sinken [272].

Da die zu erwartenden pharmakologischen Spiegel schwer vorherzusagen sind, kann die Bestimmung der Serumkonzentrationen helfen, Unter- und Überdosierungen zu erkennen, um die Medikation anzupassen.

Die Leitliniengruppe empfiehlt, dass eine Spiegelbestimmung vor allem

- bei fraglicher Adhärenz,
- nach 2–3 Monaten Therapie bei Verdacht auf Therapieversagen,
- bei der Behandlung multiresistenter Tuberkulose,
- bei HIV-TB-Koinfektion,
- bei Risiken für Aufnahmestörungen oder medikamentöse Interaktionen (z. B. Niereninsuffizienz, Dialysepatienten, Peritonealdialysepatienten, kritisch kranken Patienten oder bei Diabetes mellitus) [5]
- und bei erhöhtem Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (z. B. Hepatotoxizität) [273]

in Erwägung gezogen werden sollte.

Die Datenlage zur Überwachung der therapeutischen Medikamentenspiegel ist aktuell noch nicht ausreichend für eine starke Empfehlung. Wegen des Potenzials zur Verbesserung des Therapieerfolges und zur Vermeidung von Medikamentenresistenzen wird die Anwendung bei den oben erwähnten Konstellationen dennoch empfohlen.

Die Proben sollten so bald wie möglich nach der Blutentnahme zentrifugiert und eingefroren werden. Insbesondere gilt dies für die Testung der Medikamente Isoniazid und Ethiona-

► **Tab. 15** Medikamente zur Behandlung der Tuberkulose gruppiert nach alter WHO-Klassifikation mit maximalen Serumkonzentrationen (C_{max}) und einer Auswahl von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen (PK/PD) Indizes zur Abschätzung der Wirksamkeit [15, 196].

Wirkstoff	C_{max}	PK/PD
Gruppe I		
Isoniazid	3 – 6 mg/L	AUC_{0-24}/MHK
Rifampicin	8 – 24 mg/L	AUC_{0-24}/MHK
Ethambutol	3 – 5 mg/L	AUC_{0-24}/MHK
Pyrazinamid	40 – 50 mg/L	AUC_{0-24}/MHK
Gruppe II		
Amikacin	30 – 40 mg/L	C_{max}/MHK
Capreomycin	30 – 40 mg/L	C_{max}/MHK
Kanamycin	30 – 40 mg/L	C_{max}/MHK
Gruppe III		
Levofloxacin	10 – 20 mg/L	AUC_{0-24}/MHK
Moxifloxacin	3 – 5 mg/L	AUC_{0-24}/MHK
Gruppe IV		
PAS i. v./oral	400/20 – 60 mg/L	k. A.
Protionamid/Ethionamid	2 mg/L	k. A.
Terizidon/Cycloserin	20 – 30 mg/L	k. A.
Gruppe V		
Amoxicillin/Clavulansäure	15 – 25 mg/L	$T > MHK$
Clarithromycin	2 – 4 mg/L	AUC_{0-24}/MHK
Clofazimin	0,7 – 1 mg/L	k. A.
Imipenem	30 – 40 mg/L	$T > MHK$
Meropenem	20 – 25 mg/L	$T > MHK$
Linezolid	15 – 20 mg/L	AUC_{0-24}/MHK $T > MHK$
INH (Hochdosis)	9 – 15 mg/L	AUC_{0-24}/MHK

k. A. – keine Angabe
 C_{max} – maximale Serumkonzentration
 PK – Pharmakokinetik
 PD – Pharmakodynamik
 AUC – Area Under the Curve
 MHK – Minimale Hemmkonzentration
 T – Zeit

mid, die unter Raumtemperatur im Vollblut oder Serum nur kurz stabil bleiben. Auch Tests aus Vollblut auf getrocknetem Filterpapier sind möglich und bieten eine kostengünstige Alternative mit logistischen Vorteilen [273]. Die genauen Modalitäten müssen vor Bestimmung der Serumkonzentrationen mit einem sachkundigen Experten des jeweiligen Labors vor Ort abgestimmt werden. Die Labors sollten ihre Methodik internen und wenn möglich auch externen Qualitätskontrollen unterziehen [274].

AUC

steht für „area under the concentration-time curve“ und bezeichnet die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve des Medikaments im Blut. Sie ist die Größe, durch welche die Bioverfügbarkeit eines Medikaments ausgedrückt wird.

AUC_{0-24}/MHK

bezeichnet den Zeitraum während 24 Stunden, in dem sich die Konzentrations-Zeit-Kurve des Medikaments im Blut über der Minimalen Hemmkonzentration (MHK) befindet.

C_{max}

Unter C_{max} versteht man die maximale Plasmakonzentration, die ein Medikament im Plasma erreicht.

C_{max}/MHK

bezeichnet die Spanne zwischen der maximalen Plasmakonzentration und der Minimalen Hemmkonzentration.

Die beste Vorhersage der Wirksamkeit scheint über die AUC_{0-24}/MHK und C_{max}/MHK möglich [271]. Aus den vorhandenen Daten kann geschlossen werden, dass die Wirksamkeit der Medikamente der Standardtherapie und von Moxifloxacin besser durch die Bestimmung der AUC_{0-24}/MHK vorhergesagt werden kann. Eine Übersicht über die relevanten pharmakologischen Indizes liefert ► **Tab. 15**.

Um die AUC_{0-24} ermitteln zu können, müssen mehrzeitige Messungen der Serumkonzentration eines Medikamentes erfolgen. Die optimalen Messzeitpunkte können sich von Medikament zu Medikament unterscheiden. Anstelle dieser sehr aufwändigen Methode kann eine sogenannte „limited sampling“ Strategie mit weniger Messungen eine Annäherung an die tatsächliche AUC liefern [275].

Da eine Verzögerung der C_{max} beispielsweise durch Aufnahmestörungen möglich ist, sind auch zur Bestimmung der C_{max} Mehrfachanalysen notwendig. Die Zeitpunkte zur Bestimmung der C_{max} sind ebenfalls medikamentenspezifisch. Simultane Bestimmungen mehrerer Medikamente können dabei sinnvoll sein.

Bei der Anpassung der Medikamentenspiegel sollte immer auch die MHK des zu behandelnden Bakterienstammes beachtet werden, um unnötige Dosisanpassungen zu vermeiden. 1–2 Wochen nach Dosisanpassung sollte der Effekt durch eine erneute Spiegelbestimmung des Medikamentes überprüft werden. Wird kein ausreichender Medikamentenspiegel erreicht, so kann durch Umstellung von oraler auf intravenöse Medikamentengabe versucht werden, diesen zu erreichen [273].

KRITISCHE KONZENTRATION

Die niedrigste Konzentration einer Prüfsubstanz im Kulturmedium, bei der das Wachstum von Tuberkulosebakterien Resistenz gegen das entsprechende Chemotherapeutikum anzeigt [102].

KLINISCHER BREAKPOINT

Geringste Medikamentenkonzentration, bei der aus mikrobiologischer, aber auch aus klinischer und pharmakologischer (Pharmakokinetik und Pharmakodynamik) Sicht eine Hemmung des Bakterienwachstums in vivo zu erwarten ist. Dieser komplexere Grenzwert wird in interdisziplinären Prozessen vor allem auf Initiative des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) erarbeitet. Eine Einigung auf klinische MHK Breakpoints bei *M. tuberculosis* für Tuberkulosemedikamente ist aufgrund der existierenden Datenlage schwierig und bei den meisten Medikamenten noch nicht erfolgt. Für wenige bei der Tuberkulosetherapie eingesetzte Antibiotika der Nicht-Standardtherapie gibt es Breakpoint-Empfehlungen, die nicht auf bestimmte Bakterien-Spezies bezogen sind (non-species related breakpoints).

SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT

Alle Medikamente, die in der Therapie der Tuberkulose verwendet werden, gehen in unterschiedlichem Maße auf den fetalen Kreislauf und in die Muttermilch über. Für die Medikamente der Standardtherapie Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol existieren ausreichende Daten, um sie auch während der Schwangerschaft und Stillzeit als sicher zu bewerten [146]. Die Indikation sollte jedoch sorgfältig geprüft werden. Eine Erkrankung muss behandelt werden, da sie ein Risiko für Mutter und Kind darstellt. Eine präventive Therapie kann nach sorgfältiger Abwägung von Risiko und Nutzen erfolgen. Isoniazid sollte in der Schwangerschaft immer durch Vitamin B₆ (Pyridoxin) ergänzt werden. Die Kontraindikationen bei vielen Medikamenten der Nicht-Standardtherapie beruhen eher auf theoretischen Überlegungen und sind in der Regel nicht durch umfangreiche klinische Erfahrungen abgesichert. Da eine Tuberkuloseerkrankung das Leben von Mutter und Kind gefährden kann, wird die Risiko-Nutzen-Abwägung in der Regel zugunsten einer Therapie ausfallen.

In den Informationen für Fachkreise sind meist auch kurze Zusammenfassungen der tierexperimentellen Daten verfügbar. Praxisrelevante Informationen zur Sicherheit der Anwendung und zu möglichen Risiken sind über die Internetseite www.embryotox.de verfügbar.

MINIMALE HEMMKONZENTRATION

Die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, die noch in der Lage ist, das Wachstum der Bakterien vollständig zu hemmen.

PHARMAKOKINETIK

Die Pharmakokinetik beschreibt die Konzentrationsveränderungen von Arzneistoffen im Organismus in Abhängigkeit von der Zeit. Als Resorption bezeichnet man die Aufnahme des Stoffes in den Organismus, unter Verteilung versteht man den Stofftransport vom Blut in die Gewebe. Das Pharmakon kann im Plasma und im Gewebe gebunden oder gespeichert werden. Schließlich kommt es durch Biotransformation und Exkretion, zusammen als Elimination bezeichnet, zur Konzentrationsabnahme des Wirkstoffes.

PHARMAKODYNAMIK

Unter dem Begriff Pharmakodynamik werden die Wirkungen von Arzneistoffen und ihre Wirkungsmechanismen zusammengefasst. Die Stoffe können sowohl auf den menschlichen Organismus als auch auf Krankheitserreger wirken.

PHARMAKOLOGISCHE INDIZES

Die pharmakologischen Indizes $T > \text{MHK}$, $C_{\text{max}} > \text{MHK}$, $\text{AUC}_{0-24} / \text{MHK}$ werden angewandt, um den Therapieerfolg mit einer antimikrobiell wirksamen Substanz abzuschätzen (► **Tab. 15**, S. 375). Sie stellen jeweils eine Kombination aus einem pharmakokinetischen Parameter und der minimalen Hemmkonzentration dar. Die Zuordnung eines Index zu einem Wirkstoff ist nicht immer eindeutig, da es Mischformen gibt und die Datenbasis für die einzelnen Wirkstoffe sehr unterschiedlich ist.

MEDIKAMENTE IN DER PÄDIATRIE

Viele der in der Therapie der Tuberkulose verwendeten Antibiotika unterliegen im Kindesalter nicht nur besonderen Anforderungen an Dosierung und Zubereitung, sondern sind aufgrund altersabhängiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen oder fehlender Studien für bestimmte Altersgruppen oder alle Kinder und Jugendlichen nicht zugelassen. Die Indikation einer „Off-Label“-Verordnung ist individuell zu prüfen und die Familien sind über diese sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Alternativen schriftlich aufzuklären und deren Einwilligung ist zu dokumentieren.

QT-ZEIT-VERLÄNGERUNG

Als QT-Zeit bezeichnet man das Intervall im Elektrokardiogramm (EKG) vom Beginn der Q- bis zum Ende der T-Welle, das die Erregungsausbreitung und -rückbildung der Ventrikel darstellt. Da die Länge des Zeitintervalls von der Herzfrequenz abhängig ist, wird die QT-Zeit auf die Herzfrequenz korrigiert angegeben (QTc). Hierzu existieren verschiedene Formeln. Zur Einschätzung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird in der Regel die Formel nach Fredericia (QTcF) verwendet, beim Linksschenkelblock nach Bogossian. Es sollte das jeweils längste Intervall aller beurteilbaren Ableitungen dokumentiert werden.

Eine verlängerte QT-Zeit wird mit Torsades de Point (TdP) und malignen Herzrhythmusstörungen in Verbindung gebracht. Ein stabiler Patient mit dokumentierten TdP sollte in erster Linie mit Magnesium i.v. behandelt werden, ein hämodynamisch instabiler Patient mit TdP muss sofort nicht-synchronisiert kardiovertiert werden. Kontraindikationen für die Gabe von QT-Zeit-verlängernden Medikamenten, wie beispielsweise das Long-QT-Syndrom, müssen streng beachtet werden. Medikamente, die die QT-Zeit verlängern, sollten nach Möglichkeit nicht kombiniert werden (siehe Fachinformationen, z. B. Makrolide, Clofazimin, Fluorchinolone, Delamanid oder Bedaquilin). Eine QT-Zeit-Verlängerung kann auch über die Dauer der Einnahme eines Medikamentes hinaus bestehen.

Bei einigen Medikamenten ist eine QT-Zeit-Verlängerung bereits kurz nach der Gabe messbar (z. B. Makrolide und

Fluorchinolone). Bei anderen ist die QT-Verlängerung erst nach einer gewissen Therapiedauer voll ausgeprägt, weil mit ihnen bei Mehrfachdosierung ansteigende Konzentrationen erreicht werden (z. B. Bedaquilin und Delamanid).

Die WHO empfiehlt bei der Anwendung von Delamanid und Bedaquilin EKG-Kontrollen zumindest 2, 4, 8, 12 und 24 Wochen nach Therapiebeginn. Bei Anwendung anderer QT-Zeit-verlängernder Medikamente (z. B. Moxifloxacin, Clofazimin) werden zumindest monatliche EKG-Kontrollen empfohlen [11]. Es existieren keine validierten Daten zur Festlegung von EKG-Kontrollintervallen, daher verweist die Leitliniengruppe diesbezüglich auf die jeweiligen Herstellerangaben.

Die üblichen Grenzwerte sollten streng eingehalten werden. Eine QTc-Zeit von über 450 ms (Männer) bzw. 470 ms (Frauen) oder eine QT-Zeit-Verlängerung von 60 ms über den Ausgangswert gilt als verlängert und sollte zur Überprüfung der Medikation führen. Vor der nächsten zeitnahen Kontrolle sollten die Elektrolytkonzentrationen im Serum überprüft und korrigiert werden. Bei einer QTc-Zeit über 500 ms sollten alle QT-Zeit-verlängernden Medikamente sofort beendet werden. Die Indikation zur stationären telemetrischen Überwachung sollte vor allem bei Synkopen oder instabilen EKG-Veränderungen durch einen Kardiologen geprüft werden [276].

8 Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose*#

Amikacin (Am)

siehe Aminoglykoside

Kritische Konzentration: in MGIT 1,0 mg/l, auf LJ-Festmedium 30 mg/l

Resistenz: Wichtigstes Resistenz-vermittelndes Gen ist *rrs*. Kreuzresistenzen zwischen den Aminoglykosiden sind beschrieben.

Empfohlene Dosierung: 15 mg/kg Maximaldosis 1 × 1000 mg

Empfohlene pädiatrische Dosierung: 15–30 mg/kg in 1 ED, Maximaldosis 1 × 1000 mg [11, 277].

Art der Anwendung: intravenös, intramuskulär

Aminoglykoside (AG)

siehe Streptomycin, Amikacin, Kanamycin

Systematik: Medikamente der Nicht-Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 2, WHO (2016): Gruppe B

Wirkmechanismus: bakterizid

Kritische Konzentration: siehe Einzelsubstanzen

Resistenz: siehe Einzelsubstanzen. Kreuzresistenzen zwischen den Einzelsubstanzen sind beschrieben.

Empfohlene Dosierung: siehe Einzelsubstanzen

Empfohlene pädiatrische Dosierung: siehe Einzelsubstanzen

Art der Anwendung: intravenös, intramuskulär

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: Aminoglykoside sind hydrophile Stoffe und haben ein kleines Verteilungsvolumen, das ungefähr dem Extrazellulärraum entspricht. Die erreichbaren Gewebekonzentrationen sind relativ niedrig, ausreichende ZNS-Konzentrationen werden nur bei entzündeten Meningen erreicht.

Elimination: Die Elimination findet als unveränderte Substanz überwiegend renal statt, wo sie das 25–100-Fache der Serumkonzentration erreichen können.

Schwangerschaft und Stillzeit: kontraindiziert in Schwangerschaft und Stillzeit

Absolute Kontraindikationen*: Myasthenia gravis. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile

* Auswahl der Leitliniengruppe. Die vollständigen Daten sind der Fachinformation zu entnehmen und beim jeweiligen Hersteller erhältlich.

Viele Medikamente sind „Off-Label“ Verordnung in der Pädiatrie (siehe Fachinformation).

Wichtige Wechselwirkungen*: Die wichtigste Arzneimittelinteraktion betrifft die Oto- und Nephrotoxizität der Aminoglykoside. Die Gabe weiterer potenziell oto- oder nephrotoxischer Substanzen, z. B. andere Aminoglykoside, Makrolide, Amphotericin B, Vancomycin, Kanamycin, Polymyxin B, Colistin, Carboplatin (in hohen Dosierungen), Cisplatin, Oxaliplatin (besonders bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz), Ciclosporin, Tacrolimus sowie schnell wirkender Diuretika (z. B. Furosemid) sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: toxische Schädigungen des VIII. Hirnnervs (bevorzugt der vestibulären Funktion) und die Induktion einer Niereninsuffizienz durch eine diffuse tubuläre Schädigung. Das Risiko für toxische Wirkungen nimmt vor allem mit der Zeitdauer der Therapie zu. Bekannte Risikofaktoren darüber hinaus sind ein höheres Lebensalter, eine vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung oder eine vorbestehende Innenohrschädigung sowie die Gabe anderer toxischer Medikamente. Nephrotoxizität und vor allem Ototoxizität können irreversibel sein. Die Feststellung einer möglichen Ototoxizität erfolgt klinisch (Tinnitus, Hörverlust, evt. Schwindel) und durch ein Audiogramm. Letzteres erlaubt es, einen Hörschaden objektiv und quantitativ zu dokumentieren. Damit dies möglich ist, sollte das erste Audiogramm unbedingt vor Beginn der Therapie mit ototoxischen Medikamenten erfolgen.

Die früher übliche Angabe einer kumulativen Höchstdosis für die Gabe von Aminoglykosiden gilt heute nicht mehr absolut. Unter der Voraussetzung engmaschiger Kontrollen kann es notwendig sein, die Höchstdosis zum Beispiel bei der Therapie der multiresistenten Tuberkulose zu überschreiten. Bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss die Therapie sofort beendet werden. Mehrere Studien weisen auf einen protektiven Effekt von N-Acetylcystein (ACC) bei gleichzeitiger Gabe mit Aminoglykosiden hin [278].

Cave

Wegen der nephro- und ototoxischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollen engmaschige Kontrollen unter Therapie erfolgen, z. B. Kreatinin, Audiogramm. Die Bestimmung der Serumspiegel kann hilfreich sein, um erhöhte Toxizität durch Überdosierung zu vermeiden. Dabei haben vor allem die Talspiegel eine Bedeutung.

Aminopenicilline/ β -Laktamase-Inhibitoren

siehe Amoxicillin/Clavulansäure

Amoxicillin/Clavulansäure (Amx/Clv)

Mykobakterien verfügen über potente β -Laktamasen, welche allerdings durch Clavulansäure gehemmt werden können [279]. Es gibt Hinweise, dass Amoxicillin in Kombination mit β -Laktamase-Inhibitoren gegen Mykobakterien wirksam ist [280], prospektive Studien existieren jedoch nicht.

Systematik: Medikament der Nicht-Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 5, WHO (2016): Gruppe D3

Wirkmechanismus: bakterizid

Kritische Konzentration: nicht etabliert

Empfohlene Dosierung: 875/125 mg zweimal täglich

Empfohlene pädiatrische Dosierung: <45 kg 80 mg/kg in 2 ED basierend auf dem Amoxicillinanteil, Maximaldosis 4000/500 mg/Tag [11,277] (siehe Fachinformation).

Art der Anwendung: oral, intravenös

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: variable Bioverfügbarkeit der Clavulansäure, Amoxicillin wird gut resorbiert. Im Falle gastrointestinaler unerwünschter Arzneimittelwirkungen wird möglicherweise eine intravenöse Verabreichung besser toleriert.

Elimination: Amoxicillin wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, während Clavulansäure sowohl über renale als auch über nicht-renale Mechanismen ausgeschieden wird.

Schwangerschaft und Stillzeit: Kann in der Schwangerschaft und Stillzeit nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko angewendet werden. Weitere Informationen unter <https://www.embryotox.de>.

Absolute Kontraindikationen*: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile.

Wichtige Wechselwirkungen*: Penicilline können die Ausscheidung von Methotrexat verringern; Dosisanpassungen bei oralen Antikoagulantien können notwendig werden; die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann erhöhte und länger anhaltende Blutspiegel von Amoxicillin (aber nicht von Clavulansäure) zur Folge haben und wird nicht empfohlen. Reduktion der Talspiegel von Mycophenolsäure.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: Exanthem, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, pseudomembranöse Kolitis, cholestatischer Ikterus, Leberfunktionsstörungen.

Cave

Leberwerte kontrollieren.

Bedaquilin (Bdq)

Systematik: Medikament der Nicht-Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 5, WHO (2016): Gruppe D2

Wirkmechanismus: bakterizid

Kritische Konzentration: Minimale Hemmkonzentrationen in Studien <0,12 mg/L (Agarmedium).

Klinischer MHK Breakpoint: 0,25 mg/l (EUCAST, siehe Merkkasten S. 376)

Empfohlene Dosierung: 400 mg täglich (Woche 1–2), 200 mg dreimal wöchentlich mit mindestens 48 Stunden Abstand zwischen den Dosen (Woche 3–24)

Empfohlene pädiatrische Dosierung#: noch nicht festgelegt

Art der Anwendung: oral

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: Die orale Bioverfügbarkeit ist gut, Einnahme mit Nahrung erhöht die Plasmaspiegel um das 2-Fache. Sehr lange Halbwertszeit von 172 h. Die reduzierte Dosierung nach 2 Wochen soll ausreichende Plasma- und Gewebekonzentrationen gewährleisten. Bedaquilin sollte 4–5 Monate vor der antituberkulösen Komedikation beendet werden, da ansonsten wegen des langsamen Abbaus der Wirkspiegel eine Monotherapie resultieren könnte [281]. Im Mausmodell gute Gewebepenetration und schlechte Liquorgängigkeit. Beim Menschen werden im Sputum mit den Serumspiegeln vergleichbare Konzentrationen gefunden. Daten zur

BEDAQUILIN

10 von 79 Patienten (13%) unter Bedaquilin-Therapie verstarben im Vergleich zu 2 von 81 in der Placebogruppe (2%, $p=0,02$) in einer Phase 2b-Studie [171]. Die Todesfälle traten ganz überwiegend erst nach Abschluss der Behandlung auf. Das beobachtete Ungleichgewicht der Todesfälle zwischen den Behandlungsgruppen ist unter Umständen nicht durch den neuen Wirkstoff verursacht, sondern eher zufällig aufgetreten. Die Rate von 2% Todesfällen in der Placebogruppe ist ungewöhnlich niedrig und liegt deutlich unter den Resultaten früherer Untersuchungen bei Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose. Bei den mit Bedaquilin behandelten Patienten traten 5 Tuberkulose-assoziierte Todesfälle bei Patienten ohne Sputumkonversion auf. Die Todesursachen bei den verbliebenen Patienten dieser Gruppe waren Alkoholintoxikation, Leberzirrhose, Peritonitis, ein zerebrovaskuläres Ereignis und ein Kraftfahrzeugunfall. Während der Studie gab es bei keinem der verstorbenen Patienten einen Hinweis auf eine zugrunde liegende signifikante QT-Zeit-Verlängerung oder klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen.

Penetration in Knochen oder andere Gewebe existieren nicht [282].

Elimination: sehr langsam, überwiegend über den Stuhl

Schwangerschaft und Stillzeit: kontraindiziert in Schwangerschaft und Stillzeit

Absolute Kontraindikationen*: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile

Wichtige Wechselwirkungen*: Metabolisierung über Cytochrom P450–3A4 (CYP3A4), daher Reduktion des Serumspiegels um etwa die Hälfte bei gleichzeitiger Gabe von Rifamycinen [11]. Die gleichzeitige Gabe von moderaten bis starken Induktoren des CYP3A4 wie Efavirenz, Etravirin, Rifampicin, Rifapentin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) sollte vermieden werden. Eine gleichzeitige Behandlung über 14 Tage hinaus mit moderaten bis starken Inhibitoren des CYP3A4 wie zum Beispiel Erythromycin, Clarithromycin, Fluconazol und andere Azole oder Ritonavir und andere Protease-Inhibitoren sollte ebenfalls vermieden werden. Es sollte in jedem Fall eine Nutzen-Risiko-Bewertung der Kombination erfolgen. Pharmakologische Spiegelbestimmungen können bei der Bewertung von Interaktionen helfen.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: Kopfschmerzen, Übelkeit und Gelenkschmerzen. Lebertoxizität, daher sollten die Leberwerte zumindest alle 4 Wochen kontrolliert werden. Bei einer Erhöhung der Leberwerte über das 5-Fache sollte die Therapie abgebrochen werden. QT-Zeit-Verlängerung, daher Kontrolle der Elektrolyte und des EKG. Bei gleichzeitiger Gabe von anderen QT-Zeit-verlängernden Medikamenten, insbesondere bei Kombination mit Delamanid, Fluorchinolonen, Clofazimin und Clarithromycin, ist eine besonders sorgfältige Überwachung von EKG-Veränderungen notwendig (Merkkasten QT-Zeit und Bedaquilin).

Cave

Es existieren wenig Studiendaten (siehe Merkkasten Bedaquilin). Die Anwendung ist auf Fälle mit fehlenden Therapiealternativen beschränkt und an eine intensive Anwendungsbeobachtung gebunden. QT-Zeit-Verlängerung vor allem in Kombination mit anderen QT-Zeit-verlängernden Medikamenten. Immer regelmäßige EKG-Kontrollen notwendig (Merkkasten QT-Zeit).

Capreomycin (Cm)

siehe Polypeptide

Keine strukturelle Verwandtschaft zu Aminoglykosiden, aber ähnliches Wirkspektrum und ähnliches Spektrum an unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Systematik: Medikament der Nicht-Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 2, WHO (2016): Gruppe B

Wirkmechanismus: bakterizid.

Kritische Konzentration: in MGIT 2,5 mg/l, auf LJ-Festmedium 40 mg/l

Resistenz: Die wichtigsten Resistenz-vermittelnde Gene sind *rrs* und *tlyA*. Kreuzresistenzen mit Aminoglykosiden sind beschrieben.

Empfohlene Dosierung: 15 mg/kg, Maximaldosis 1×1000 mg

Empfohlene pädiatrische Dosierung*: Körpergewicht ≤ 40 kg: 15–30 mg/kg in 1 ED, >40 kg: 15 mg/kg in 1 ED, Maximaldosis 1×1000 mg/Tag [11, 277]

Art der Anwendung: intravenös, intramuskulär

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: diffundiert nur mäßig gut in Gewebe und Körperflüssigkeiten.

Elimination: Die Elimination findet als unveränderte Substanz überwiegend renal statt.

Schwangerschaft und Stillzeit: kontraindiziert in Schwangerschaft und Stillzeit

Absolute Kontraindikationen*: Myasthenia gravis, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile

Wichtige Wechselwirkungen*: Die wichtigste Arzneimittelinteraktion betrifft die Oto- und Nephrotoxizität. Die Gabe weiterer potenziell oto- oder nephrotoxischer Substanzen, z. B. andere Aminoglykoside, Amphotericin B, Vancomycin, Kanamycin, Polymyxin B, Colistin, Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin (besonders bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz), Ciclosporin, Tacrolimus sowie schnell wirkender Diuretika (z. B. Furosemid) sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: Toxische Schädigungen des VIII. Hirnnerven (bevorzugt der vestibulären Funktion) und die Induktion einer Niereninsuffizienz durch eine diffuse tubuläre Schädigung. Das Risiko steigt neben der Dosis mit dem Lebensalter, dem Ausmaß einer vorbestehenden Nierenfunktionseinschränkung oder einer vorbestehenden Innenohrschädigung sowie durch die Gabe anderer toxischer Medikamente. Nephrotoxizität und vor allem Ototoxizität können irreversibel sein.

Cave

Capreomycin ist im deutschen Handel nicht verfügbar, aber über internationale Apotheken oder Importeure erhältlich.

Carbapeneme/Clavulansäure

siehe Imipenem, Meropenem (MP)

Die Kombination mit Clavulansäure scheint bei MDR- und XDR-Tuberkulose einen zusätzlichen Nutzen zu bringen. Carbapeneme können nach mikrobiologischer Testung zur Behandlung der MDR- und XDR-Tuberkulose eingesetzt werden [283–285], Meropenem/Clavulansäure zeigte etwas bessere mikrobiologische Ergebnisse als Imipenem [286] bei geringerer ZNS-Toxizität. Zum Einsatz von Ertapenem existieren zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Leitlinie keine ausreichenden Daten. Meropenem/Clavulansäure sollte bevorzugt eingesetzt werden.

Systematik: Medikament der Nicht-Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 5, WHO (2016): Gruppe D3

Wirkmechanismus: Betalaktam-Antibiotikum, wenig Daten zu Mykobakterien

Kritische Konzentration: siehe Einzelsubstanzen

Serumspiegel: siehe Einzelsubstanzen

Empfohlene Dosierung: siehe Einzelsubstanzen

Empfohlene pädiatrische Dosierung: siehe Einzelsubstanzen

Art der Anwendung: intravenös (Meropenem und Imipenem)

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: keine orale Resorption (Meropenem und Imipenem). Daten zu Ertapenem nicht ausreichend. Ausreichende Penetration ins ZNS

Elimination: hauptsächlich in unveränderter Form über die Nieren

Schwangerschaft und Stillzeit: Es liegen keine oder nur begrenzte Daten für die Anwendung von Carbapenemen in der Schwangerschaft vor. Aus Sicherheitsgründen wird eine Anwendung nicht empfohlen (Merkkasten (S. 380))

Absolute Kontraindikationen*: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Bestandteile eines der Carbapeneme. Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Cephalosporine)

Wichtige Wechselwirkungen*: Verminderungen der Valproinsäure-Konzentration im Serum bei gleichzeitiger Einnahme, diese wird daher nicht empfohlen. Epileptische Anfälle („Grand mal“) sind bei Patienten möglich, die Ganciclovir und Imipenem erhalten. Die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin kann verstärkt werden. Die INR sollte während und im Anschluss an eine gemeinsame Anwendung mit einem oralen Antikoagulans engmaschig überwacht werden. Probenecid hemmt die renale Ausscheidung von Meropenem.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Thrombophlebitis, Eosinophilie, Thrombozythämie, Erhöhung der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase, der Laktatdehydrogenase. Ausschlag, Juckreiz, Entzündungen und Schmerzen. ZNS-Toxizität (Imipenem > Meropenem)

Cave

Schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Kontrolle der Leberenzyme und der Nierenfunktion, vor allem bei Imipenem (ZNS-Toxizität).

Clarithromycin (Clr)

Makrolide haben keinen bewiesenen Nutzen in der Therapie der Tuberkulose. Sie sind gegen einige nichttuberkulöse Mykobakterien wirksam.

Systematik: Medikament der Nicht-Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 5, WHO (2016): nicht gelistet

Wirkmechanismus: bakteriostatisch

Kritische Konzentration: nicht etabliert

Empfohlene Dosierung: 2 × 500 mg/Tag

Empfohlene pädiatrische Dosierung: 15 mg/kg in 2 ED, Maximaldosis 1000 mg/Tag [277]

Art der Anwendung: oral und intravenös

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: mäßige orale Bioverfügbarkeit von ca. 50%. Gute Gewebepenetration

Elimination: überwiegend hepatische Metabolisierung, Ausscheidung über den Stuhl, zum Teil über den Urin

Schwangerschaft und Stillzeit: kann in der Schwangerschaft nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko eingesetzt werden. Weitere Informationen unter www.embryotox.de

Absolute Kontraindikationen: keine gemeinsame Einnahme mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine wie Lovastatin, Simvastatin oder Atorvastatin): Gefahr der Rhabdomyolyse. Hypokaliämie (Verlängerung der QT-Zeit). Angeborene oder erworbene QT-Zeit-Verlängerungen oder ventrikuläre Arrhythmien. Keine Einnahme bei schweren Leberfunktionsstörungen in Kombination mit Nierenversagen. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile

Wichtige Wechselwirkungen*: Die Gabe der folgenden Arzneimittel ist wegen der Gefahr schwerer Arzneimittelwechselwirkungen streng kontraindiziert: Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin. Gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin kann zu akuter Toxizität führen. Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Stoffwechselsystems, wie z. B. Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin und Efavirenz können die Metabolisierung von Clarithromycin beschleunigen und damit die Plasmaspiegel und Bioverfügbarkeit von Clarithromycin senken. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, vor allem mit Aminoglykosiden, sollten während und im Anschluss an die Behandlung Gleichgewichtssinn und Hörfähigkeit kontrolliert werden.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Durchfall, Blähungen, Verstopfung, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Ototoxizität, Transaminasenerhöhungen. QT-Zeit-Verlängerung

Cave

Nutzen nicht belegt, daher 2016 nicht mehr von der WHO gelistet. QT-Zeit-Verlängerung möglich, daher EKG-Kontrollen – insbesondere bei Gabe in Kombination mit anderen QT-Zeit-verlängernden Medikamenten.

Clofazimin (Cfz)

Systematik: Medikament der Nicht-Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 5, WHO (2016): Gruppe C

Wirkmechanismus: bakteriostatisch

Kritische Konzentration: keine Angabe

Empfohlene Dosierung: 100 mg täglich, Maximaldosis 200 mg täglich

Empfohlene pädiatrische Dosierung#: 1–3 mg/kg in 1 ED, unter 25 kg 100 mg alle 48 h, Maximaldosis 200 mg/Tag [11, 277]

Art der Anwendung: oral

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: Clofazimin wird relativ langsam resorbiert. Die Verabreichung des Medikaments zusammen mit Nahrung erhöht die Bioverfügbarkeit. Clofazimin ist stark lipophil und reichert sich hauptsächlich im Fettgewebe und in den Makrophagen des retikulo-endothelialen Systems und in Organen an.

Elimination: Clofazimin wird sehr langsam aus dem Plasma eliminiert und unverändert über die Galle ausgeschieden.

Schwangerschaft und Stillzeit: Clofazimin passiert die Plazentaschranke, es wurden Hautverfärbungen bei Neugeborenen beobachtet. Clofazimin kann eine Verfärbung der Muttermilch bewirken. Beim Säugling kann diese Muttermilch zu Hautverfärbung führen.

Absolute Kontraindikationen*: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile

Wichtige Wechselwirkungen*: Clofazimin vermindert die Resorption von Rifampicin, verlängert die Zeit bis zum Erreichen maximaler Serumkonzentrationen und die Halbwertszeit.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: QT-Zeit-Verlängerung. Nach längerer Therapiedauer kommt es zu lang anhaltenden rötlich-bräunlichen Verfärbungen der Haut, Verfärbungen von Bindehaut, Tränenflüssigkeit, Schweiß, Sputum, Urin, Faeces, Nasenschleim, Sperma und der Muttermilch. Die Hautverfärbungen sind zwar meist reversibel, unter Umständen jedoch erst Monate oder Jahre nach Beendigung der Therapie.

Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen. Bei längerer Anwendung in hoher Dosierung kann es zur Akkumulation und Präzipitation von Clofazimin im Gewebe kommen, z. B. in der Dünndarmwand. Eine Enteropathie kann sich entwickeln, die in manchen Fällen einen Darmverschluss zur Folge haben kann. Treten unter der Behandlung gastrointestinale Beschwerden auf, soll die Dosis herabgesetzt oder das Einnahmeintervall verlängert werden.

Cave

Irreversible Hautverfärbungen möglich. QT-Zeit-Verlängerung möglich, daher EKG-Kontrollen – insbesondere bei Gabe in Kombination mit anderen QT-Zeit-verlängernden Medikamenten.

Cycloserin (Cs)

siehe Terizidon

DELAMANID

Eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG wurde als Sicherheitsproblem bei Therapie mit Delamanid identifiziert. Für die zugelassene Dosierung von zweimal täglich 100 mg Delamanid betrug der mittlere, Plazebo-korrigierte Anstieg vom QTc-Ausgangswert 7,6 ms nach 1 Monat und 12,1 ms nach 2 Monaten. Die Verlängerung nimmt in den ersten 6–10 Wochen der Behandlung langsam zu und stabilisiert sich danach. Ein wichtiger Faktor, der zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls beiträgt, ist eine Hypoalbuminämie (insbesondere unter 2,8 g/dl).

Delamanid (Dlm)

Systematik: Medikament der Nicht-Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 5, WHO (2016): Gruppe D2

Wirkmechanismus: bakterizid

Kritische Konzentration: nicht etabliert, in Studien 0,2 mg/l (Agarmedium)

Klinischer MHK Breakpoint: 0,06 mg/l (EUCAST, siehe Merkkasten S. 376).

Resistenz: Mutationen in einem der 5 Coenzym-F420-Gene (*fgd1*, *ddn*, *fbIA*, *fbIB* and *fbIC*) scheinen mit einer Resistenz assoziiert zu sein [287].

Empfohlene Dosierung: 100 mg zweimal täglich über 24 Wochen

Empfohlene pädiatrische Dosierung#: noch nicht festgelegt

Art der Anwendung: oral

Schwangerschaft und Stillzeit: Es liegen nur sehr begrenzte Daten für die Anwendung von Delamanid bei Schwangeren vor. Die Anwendung bei Schwangeren wird nicht empfohlen. Da ein potenzielles Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, wird empfohlen, während der Behandlung mit Delamanid nicht zu stillen.

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: Die orale Bioverfügbarkeit von Delamanid nimmt, im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen, um das ca. 2,7-Fache zu, wenn es mit einer Standard-Mahlzeit eingenommen wird. Daher wird die Einnahme von Delamanid mit Nahrung empfohlen. Delamanid bindet zu $\geq 99,5\%$ an Plasmaproteine, vor allem (etwa 95%) an Albumin [288]. Bisher wurde der Metabolismus von Delamanid noch nicht komplett aufgeklärt. Die identifizierten Metaboliten zeigen keine antimykobakterielle Aktivität, aber einige tragen zur QT-Zeit-Verlängerung bei. Die Konzentrationen der identifizierten Metaboliten steigen fortschreitend an bis zum Erreichen eines Steady-State nach 6 bis 10 Wochen.

Elimination: Delamanid wird aus dem Plasma mit einer Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 30–38 Stunden eliminiert und nicht im Urin ausgeschieden – der Mechanismus ist nicht vollständig geklärt.

Absolute Kontraindikationen*: Serum-Albumin $< 2,8$ g/dl (Merkkasten Delamanid). Einnahme von Arzneimitteln, die starke Induktoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 sind (z. B. Carbamazepin). Vorbestehende QT-Zeit-Verlängerung. Über-

empfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Bestandteile

Wichtige Wechselwirkungen*: Bei gleichzeitiger Gabe von Delamanid mit starken Induktoren von CYP3A4 wird die Exposition gegenüber Delamanid um bis zu 45% reduziert. Mit dem schwachen Induktor Efavirenz (600 mg täglich für 10 Tage) wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit Delamanid (100 mg zweimal täglich) keine klinisch relevante Reduktion der Delamanid-Exposition beobachtet. Die gleichzeitige Gabe von Delamanid mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (Lopinavir/Ritonavir) ging mit einer 30% höheren Exposition mit dem Metaboliten DM-6705 einher, der mit einer QT-Zeit-Verlängerung in Zusammenhang gebracht wird. Bei gleichzeitiger Anwendung sind engmaschige EKG-Kontrollen notwendig. In Studien waren alle QT-Zeit-Verlängerungen über 60 ms mit der gleichzeitigen Anwendung von Fluorchinolonen assoziiert. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Delamanid sollen häufige EKG-Kontrollen durchgeführt werden.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, QT-Zeit-Verlängerung, Parästhesien, Tremor, Angstzustände

Cave

QT-Zeit-Verlängerung möglich (Merkmale Delamanid), daher EKG-Kontrollen – insbesondere bei Gabe in Kombination mit anderen QT-Zeit-verlängernden Medikamenten.

Ethambutol (EMB, E)

Systematik: Medikament der Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 1, WHO (2016): Gruppe D1

Wirkmechanismus: bakteriostatisch gegenüber proliferierenden Keimen

Kritische Konzentration: in MGIT 5,0 mg/l, auf LJ-Festmedium 2 mg/l

Resistenz: wichtiges Resistenz-vermittelndes Gen ist *embB*

Empfohlene Dosierung: 15 mg/kg Maximaldosis 1600 mg

Empfohlene pädiatrische Dosierung: 20 mg/kg (15–25 mg/kg) in 1 ED, Maximaldosis 2000 mg [11]

Art der Anwendung: oral, intravenös

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: wird zu ca. 80–85% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, gute Diffusion in Gewebe und Körperflüssigkeiten. Ethambutol überwindet die Blut-Hirn-Schranke bei Gesunden eher schlecht, bei Patienten mit tuberkulöser Meningitis können ausreichende Liquorkonzentrationen gefunden werden.

Elimination: geringe hepatische Metabolisierung und überwiegend renale Elimination

Schwangerschaft und Stillzeit: tritt in den Fetalkreislauf über

Absolute Kontraindikationen*: vorbestehende schwerwiegende Augenerkrankungen (z. B. Vorschädigung des Nervus opticus, ausgeprägte diabetische Retinopathie, u. a.), Unvermögen, über Sehstörungen zu berichten (z. B. hohes Alter, komatöse Patienten), schwere Nierenfunktionsstörungen. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile

Wichtige Wechselwirkungen*: verminderte Resorption und Senkung des Serumspiegels durch Aluminiumhydroxid und

ähnliche Antazida. Erhöhtes Risiko für Sehschäden bei Behandlung mit Disulfiram bei Alkoholabhängigkeit

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: Die wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkung ist die einseitige oder beidseitige axiale retrobulbäre Neuritis des Nervus opticus. Sie kann sich als Rot-Grün-Schwäche, Visusminderung oder Zentralskotom äußern, die periaxiale Neuritis als Einschränkung der Gesichtsfeldaußengrenzen. Es müssen daher regelmäßige augenärztliche Kontrolluntersuchungen, mindestens vor Therapiebeginn und in 4-wöchigen Abständen während der Gesamtdauer der Therapie erfolgen – bei Risikofaktoren wie Niereninsuffizienz häufiger. Aus neurologisch-fachärztlicher Sicht wird prinzipiell auch die Durchführung von visuell evozierten Potentialen zur frühzeitigen Erfassung noch subklinischer Affektionen des N. opticus (paraklinische Erfassung einer Afferenzstörung der Sehbahn) vor Beginn und regelmäßig während einer Therapie mit Ethambutol empfohlen. Wir empfehlen die Durchführung von VEPs bei unklaren Befunden. EMB-assoziierte Retrobulbär-Neuropathien können über Monate persistieren, sind jedoch in der Regel reversibel [289]. Arthralgien, kutane Reaktionen, Polyneuropathien

Cave

Mindestens alle vier Wochen augenärztliche Kontrolluntersuchung.

Ethionamid (Eto)

siehe Protionamid

Fluorchinolone (FQ)

siehe Levofloxacin, Moxifloxacin

Fluorchinolone sollten bei Resistenzen oder bei Unverträglichkeiten gegen die Medikamente der Standardtherapie eingesetzt werden. Zugelassen sind sie jedoch nicht für die Therapie über mehrere Monate, wie bei Tuberkulose notwendig. Vorrangig wird in Deutschland Moxifloxacin zur Behandlung der Tuberkulose eingesetzt. Levofloxacin kann aber zum Beispiel wegen der vorwiegend renalen Elimination Vorteile haben. Ciprofloxacin und Ofloxacin werden in Deutschland in der Tuberkulose-therapie nicht eingesetzt. Gatifloxacin ist in Deutschland nicht zugelassen und nicht verfügbar, hat aber in Studien gute Wirksamkeit gezeigt [211].

Systematik: Medikamente der Nicht-Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 3, WHO (2016): Gruppe A

Wirkmechanismus: bakterizid

Kritische Konzentration: siehe Einzelsubstanzen

Resistenz: wichtigstes Resistenz-vermittelndes Gen ist *gyrA*

Empfohlene Dosierung: siehe Einzelsubstanzen

Empfohlene pädiatrische Dosierung: siehe Einzelsubstanzen

Art der Anwendung: oral, intravenös

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: gute orale Bioverfügbarkeit, erreicht hohe Konzentrationen im Gewebe

Elimination: siehe Einzelsubstanzen

Schwangerschaft und Stillzeit: kontraindiziert in Schwangerschaft und Stillzeit

Absolute Kontraindikationen*: vorbestehende QT-Zeit-Verlängerung, vorbestehende Sehnenerkrankungen/-schäden infolge einer Chinolontherapie. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile

Wichtige Wechselwirkungen*: Moxifloxacin wird überwiegend glucuronidiert und sulfatiert (Phase-II-Reaktionen). Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin und INH resultieren wegen des Phase-II-Metabolismus erniedrigte Plasmakonzentrationen. In Kombination mit Rifampicin und Rifapentin wurden verminderte Serumkonzentrationen von Moxifloxacin gemessen, daher sollte diese Kombination mit besonderer Vorsicht angewendet und wenn möglich durch eine therapeutische Serumspiegelbestimmung überwacht werden [13–15].

Eine QT-Zeit-Verlängerung kann durch begleitende Gabe anderer QT-Zeit-verlängernder Medikamente verstärkt werden. Enterale Komplexbildung mit di- oder trivalenten Kationen, wie Eisen, Magnesium, Calcium, Zink, Aluminium, Sucralfat, dadurch starke Verminderung der Resorption. Die gleichzeitige Gabe der genannten Medikamente oder Nahrungsmittel, die hohe Konzentrationen von mehrwertigen Kationen aufweisen, muss daher unterbleiben oder es muss ein mehrstündiger Abstand eingehalten werden [197].

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: Störungen des Zentralnervensystems (Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, schlechte Träume), in seltenen Fällen kann es zu epileptischen Anfällen kommen, gastrointestinale Reaktionen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Sehnenentzündungen und Sehnenrupturen (Risiko erhöht bei gleichzeitiger Gabe von Kortikosteroiden), periphere Neuropathie, QT-Zeit-Verlängerung, Herzrhythmusstörungen. Eine Photosensibilisierung kann vorkommen.

Cave

QT-Zeit-Verlängerung möglich, daher EKG Kontrollen – insbesondere bei Gabe in Kombination mit anderen QT-Zeit-verlängernden Medikamenten. Bei der Therapie von Kindern und Jugendlichen muss über das Risiko von Schäden am Gelenkknorpel aufgeklärt werden.#

Imipenem (Ipm)

siehe Carbapeneme

Meropenem/Clavulansäure zeigte etwas bessere mikrobiologische Ergebnisse als Imipenem [286] bei geringerer ZNS-Toxizität. Meropenem/Clavulansäure sollte bevorzugt eingesetzt werden.

Kritische Konzentration: nicht etabliert

Empfohlene Dosierung: 500 mg 3-mal täglich mit je 125 mg Clavulansäure als Amoxicillin/Clavulansäure

Empfohlene pädiatrische Dosierung: bevorzugte Gabe von Meropenem

Art der Anwendung: intravenös

Cave

Die Leitliniengruppe empfiehlt die Anwendung von Meropenem/Clavulansäure sofern verfügbar.

Isoniazid (INH, H)

Systematik: Medikament der Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 1

Wirkmechanismus: bakterizid

Kritische Konzentration: in MGIT 0,1 mg/l (low level), 0,4 mg/l (high level); auf LJ-Festmedium 0,25 mg/l (low level), 1 mg/l (high level) [290]. Von der WHO wird nur die jeweils geringere Konzentration zur Testung empfohlen.

Resistenz: wichtigste Resistenz-vermittelnde Gene: *inhA*, in der Regel assoziiert mit einer Resistenz mit niedriger Minimaler Hemmkonzentration (MHK), Kreuzresistenz zu Thioamiden (Protionamid und Ethionamid); *katG*, in der Regel assoziiert mit Resistenz mit mittlerer bis hoher MHK [109, 291]

Empfohlene Dosierung: 5 mg/kg KG (4–6 mg/kg KG), Maximaldosis 300 mg. Hochdosistherapie bis 20 mg/kg KG [196], ggf. zusätzlich Vitamin B₆ (siehe z. B. Wechselwirkungen)

Empfohlene pädiatrische Dosierung: 10 mg/kg (7–15 mg/kg) in 1 ED, Maximaldosis 300 mg/Tag + Vitamin B₆ 1–2 mg/kg [11]

Art der Anwendung: oral, intravenös

Schwangerschaft und Stillzeit: kann in der Schwangerschaft nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko eingesetzt werden. Weitere Informationen unter www.embryotox.de

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: Das Medikament wird fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, die Einnahme vor allem mit fetthaltiger Nahrung kann die Resorption um ca. 50% reduzieren [292]. Es diffundiert schnell in Gewebe und Körperflüssigkeiten und passiert die Blut-Hirn-Schranke. Isoniazid ist eine Vorstufe (Prodrug) und wird durch das Enzym Katalase in die wirksame Form überführt. Die hepatische Metabolisierung (80%) erfolgt mittels des Enzyms N-Acetyltransferase 2 (NAT 2). Aufgrund von genetischen Polymorphismen der NAT 2 werden schnelle und langsame Acetylierer unterschieden. Langsame Acetylierer zeigen ein erhöhtes Risiko für Hepatotoxizität [293, 294]. Schnelle Acetylierer haben ein erhöhtes Risiko für Therapieversagen und Rezidive [270]. Die Bestimmung des Polymorphismus hat bisher noch nicht Einzug in die klinische Routine gefunden. Eine Anpassung der INH-Dosis an den Acetylatorstatus wird diskutiert [295], kann aber bislang noch nicht empfohlen werden.

Elimination: Nach Hydrolyse und Konjugation werden die Metaboliten überwiegend renal eliminiert.

Absolute Kontraindikationen*: akute Hepatitis, schwerwiegende Störungen der Hämostase und Hämatopoese. Relative Kontraindikationen: zerebrale Anfallsleiden, Psychosen, klinisch relevante periphere Neuropathien. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile

Wichtige Wechselwirkungen*: Serumspiegel wird erhöht durch Prednisolon, PAS, Protionamid. Erhöht den Serumspiegel von Cumarinen, Phenytoin, Valproat, Theophyllin, Carbamazepin und Diazepam. Senkt den Serumspiegel von Azolen.

Isoniazid interagiert mit Pyridoxin (Vitamin B₆) und kann somit einen entsprechenden Mangel mit der Folge einer Neuropathie induzieren. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko oder bei manifester Polyneuropathie, perniziöser Anämie und/oder in der Schwangerschaft wird die zusätzliche Gabe von Pyridoxin (50 mg/d) empfohlen [296]. Isoniazid und Pyridoxin sind auch als

Fixkombination erhältlich. Der Einsatz dieser Kombinationspräparate wird ausdrücklich nur bei entsprechender Indikation zur Pyridoxingabe empfohlen. Eine Pyridoxin-Überdosierung (z. B. durch Selbstmedikation eines Vielfachen der empfohlenen Dosis) kann ebenfalls zu einer Polyneuropathie führen [42].

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: Hepatotoxizität, allergische Hautreaktionen, Akne, Konzentrationsstörungen, Verwirrheitszustände (selten Psychosyndrom und Delir), Depression (Cave: Suizidalität vor allem in höherer Dosierung möglich), Polyneuropathie, Senkung der Krampfschwelle, sehr selten Blutbildveränderungen (aplastische und hämolytische Anämie, Agranulozytose)

Kanamycin (Km)

siehe Aminoglykoside

Kritische Konzentration: in MGIT 2,5 mg/l, auf LJ-Festmedium 30 mg/l

Resistenz: wichtigste Resistenz-vermittelnde Gene sind *rrs* und *eis*. Kreuzresistenzen zwischen den Aminoglykosiden sind beschrieben.

Empfohlene Dosierung: 15 mg/kg, Maximaldosis 1 × 1000 mg

Empfohlene pädiatrische Dosierung*: 15–30 mg/kg in 1 ED, Maximaldosis 1 × 1000 mg/Tag [11, 277]

Art der Anwendung: intravenös

Cave

Kanamycin ist im deutschen Handel nicht verfügbar, aber über internationale Apotheken aus Japan zu beziehen.

Levofloxacin (Lfx)

siehe Fluorchinolone

Kritische Konzentration: in MGIT 1,5 mg/l.

Empfohlene Dosierung: 750 mg ≤ 45 kg, 1000 mg > 45 kg einmal täglich

Empfohlene pädiatrische Dosierung*: Alter < 5 Jahre: 15–20 mg/kg KG in 2 ED, Alter > 5 Jahre 7,5–10 mg/kg in 1 ED, Maximaldosis 500 mg/Tag [277]

Art der Anwendung: oral, intravenös

Elimination: überwiegend renal

Linezolid (Lzd)

Linezolid ist nicht zur Behandlung der Tuberkulose und nicht für eine Therapiedauer von mehr als 28 Tagen zugelassen, kann aber bei komplex resistenter Tuberkulose im Rahmen eines Heilversuchs eingesetzt werden. Eine gute Effektivität bei MDR- und XDR-Tuberkulose scheint belegt, in der Langzeittherapie treten jedoch häufig unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf [297–299].

Systematik: Medikament der Nicht-Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 5, WHO (2016): Gruppe C

Wirkmechanismus: bakteriostatisch

Kritische Konzentration: in MGIT 1,0 mg/l

Empfohlene Dosierung: 600 mg 1 × täglich empfohlen, Wirksamkeit von 300 mg 1 × täglich wird diskutiert. Maximaldosis 1200 mg täglich

Empfohlene pädiatrische Dosierung*: < 10 Jahre: 20 mg/kg in 2 ED, ≥ 10 Jahre: 300 mg/d in 1 ED + Vitamin B₆ 1–2 mg/kg/d [11]

Art der Anwendung: oral, intravenös

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: 100 % Bioverfügbarkeit, sehr gute Verteilung ins Gewebe

Elimination: zu 30 % unverändert und zu 70 % in metabolisierter Form über die Nieren, die Konzentration von Linezolid wird durch eine reduzierte Nierenfunktion nicht relevant beeinflusst, die Konzentration der Metabolite ist deutlich erhöht.

Schwangerschaft und Stillzeit: kontraindiziert in Schwangerschaft und Stillzeit

Absolute Kontraindikationen*: gleichzeitige Einnahme oder Einnahme innerhalb der letzten 2 Wochen von Arzneimitteln, die die Monoaminoxidase A oder B hemmen (z. B. Phenelzin, Isocarboxazid, Selegilin, Moclobemid), Einnahme von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. Unkontrollierte Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolare Depression, schizoaffektive Psychose, akute Verwirrheitszustände. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile

Wichtige Wechselwirkungen*: Maximale Serumkonzentration und AUC von Linezolid können durch Rifampicin vermindert werden. Linezolid ist ein reversibler, nichtselektiver Monoaminoxidase-Hemmer, dies kann Interaktionen mit adrenergen und serotonergen Wirkstoffen bedingen. Medikamente, die ebenfalls die Monoaminoxidase hemmen, sollten vermieden werden. Es kann zu einer verstärkten Wirkung von Pseudoephedrin oder Phenylpropanolaminhydrochlorid und in der Folge zu einem Anstieg des Blutdrucks kommen. Bei gleichzeitiger Einnahme von serotonergen Medikamenten, z. B. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, kann es zu einem Serotonin-Syndrom (Verwirrtheit, Delirium, Unruhe, Tremor, Erröten, Diaphoresis, Hyperpyrexie) kommen. Die Aufnahme übermäßiger Mengen von Nahrungsmitteln und Getränken, die einen hohen Tyramingehalt aufweisen (z. B. reifer Käse, Hefeextrakte, nicht destillierte alkoholische Getränke oder fermentierte Sojabohnenprodukte wie z. B. Sojasoße) sollte vermieden werden.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: Diarrhö, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Myelosuppression (einschließlich Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder Panzytopenie) vor allem bei Anwendung über die empfohlene maximale Therapiedauer von 28 Tagen hinaus. Ebenfalls bei längerer Anwendung kann eine periphere Neuropathie oder optische Neuropathie auftreten, die progredient bis zum Verlust des Sehvermögens verlaufen kann.

Es gibt Hinweise, dass Patienten mit geringerer Dosierung von 300 mg täglich seltener eine Anämie entwickeln, dies scheint allerdings nicht für die periphere Neuropathie zu gelten [299]. Linezolid scheint auch in einer Dosis von 300 mg wirksam zu sein [297–300], sodass bei nicht tolerierbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen ein Wechsel auf 300 mg erfolgen kann.

Cave

Blutbildkontrollen und augenärztliche Untersuchung bei verlängerter Therapiedauer erforderlich. Dosisreduktion auf 300 mg täglich bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen möglich. Keine gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern oder Serotonin-Wiederaufnahmehemmern.

Makrolide

siehe Clarithromycin

Makrolide haben keinen bewiesenen Nutzen in der Therapie der Tuberkulose. Sie sind gegen einige nichttuberkulöse Mykobakterien wirksam.

Meropenem (Mpm)

siehe Carbapeneme

Kritische Konzentration: nicht etabliert

Empfohlene Dosierung: 1000–2000 mg 3-mal täglich, maximal 6000 mg/Tag mit je 125 mg Clavulansäure als Amoxicillin/Clavulansäure [196, 301]

Empfohlene pädiatrische Dosierung[#]: 60–120 mg/kg in 3 ED
Maximaldosis 6000 mg/Tag [11, 277]

Art der Anwendung: intravenös

Moxifloxacin (Mfx)

siehe Fluorchinolone

Kritische Konzentrationen: in MGIT 0,5 und 2,0 mg/l (eine Änderung auf 0,25 mg/l wird geprüft)

Empfohlene Dosierung: 400 mg einmal täglich

Empfohlene pädiatrische Dosierung[#]: 7,5–10 mg/kg KG in 1 ED, Maximaldosis 400 mg/Tag [11]

Art der Anwendung: oral, intravenös

Elimination: vorwiegend hepatisch durch Phase-2-Metabolismus (Glucuronidierung, Sulfatierung)

Cave

In Kombination mit Rifampicin und Rifapentin wurden verminderte Serumkonzentrationen von Moxifloxacin gemessen, daher sollte diese Kombination mit besonderer Vorsicht angewendet und wenn möglich durch eine therapeutische Serumspiegelbestimmung überwacht werden [13–15].

Para-Aminosalicylsäure (PAS)

Seit 2014 ist mit Granupas eine magensaftresistente orale Form des Medikamentes in Europa zugelassen und kann als Alternative der Infusionstherapie genutzt werden.

Systematik: Medikament der Nicht-Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 4, WHO (2016): Gruppe D3

Wirkmechanismus: bakteriostatisch

Kritische Konzentration: in MGIT 4,0 mg/l, auf LJ-Festmedium 1,0 mg/l

Empfohlene Dosierung: intravenös: 11,82 g in 500 ml 1× täglich (Infusion über 4 h). Oral: 4 g 3× täglich

Empfohlene pädiatrische Dosierung[#]: intravenös: 200–300 mg/kg in 2–3 ED, Maximaldosis: 8 g/Tag; oral: 150 mg/kg KG in 2 ED, max. 12 g [11]

Art der Anwendung: intravenös, oral

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: Wegen der großen Substanzmengen und der Azidität erfolgt die Gabe in Deutschland überwiegend parenteral. Dabei ist auf die durch die Infusion verabreichten hohen Natriummengen zu achten. Die Resorption bei oraler Gabe ist gut. Die Gewebspenetration und die Liquorgängigkeit sind nur mäßig.

Elimination: Metabolisierung in Leber und Darm, Metabolite werden renal eliminiert.

Schwangerschaft und Stillzeit: kontraindiziert in Schwangerschaft und Stillzeit

Absolute Kontraindikationen^{*}: Herzinsuffizienz bzw. Hypertonie und Ödeme aufgrund des Natriumgehalts, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile.

Wichtige Wechselwirkungen^{*}: Die Absorption von Digoxin aus dem Magen-Darm-Trakt kann reduziert werden. Patienten sollten daraufhin überwacht werden. Die Absorption von Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂) wurde durch 5 g orale 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) um mehr als 50% reduziert, woraufhin klinisch relevante Erythrozytenanomalien auftraten. Die Acetylierung von Isoniazid kann reduziert werden und zu erhöhten Isoniazid-Serumspiegeln führen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ethionamid können die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von PAS verstärkt sein. Die gleichzeitige Gabe von Phenytoin kann zu erhöhten Phenytoin-Blutspiegeln führen. Die Toxizität von Folatantagonisten wie Methotrexat kann verstärkt werden.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen^{*}: gastrointestinale Unverträglichkeit, Lebertoxizität (Vorsicht bei vorbestehender Leberschädigung) und Blutbildveränderungen toxischer und allergischer Natur. Beschrieben sind auch allergische Hautreaktionen. Eine einschleichende Dosierung kann die Verträglichkeit bessern. Auf die klinischen Zeichen einer Hypothyreose soll geachtet werden. Bei längerer Therapiedauer werden Kontrollen der Schilddrüsenfunktion empfohlen. Bei der Gabe großer Mengen kann der Kationenverlust, der mit der Nierenausscheidung organischer Säuren verbunden ist, zur Azidose führen. Besonders betroffen können hiervon Kinder sein. Bei Elektrolytstörungen sollte unter Anwendung von PAS-Infusionen der Kationengehalt überwacht werden.

Cave

Einschleichende Dosierung kann die Verträglichkeit bessern. Hyponatriämie bei intravenöser Gabe möglich.

Polypeptide

siehe Capreomycin

Protionamid (Pto)

Protionamid und Ethionamid sind eng verwandt und kreuzresistent. Ethionamid ist in Deutschland nicht im Handel und nur über internationale Apotheken verfügbar.

Systematik: Medikament der Nicht-Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 4, WHO (2016): Gruppe C

Wirkmechanismus: vorwiegend bakterizid

Kritische Konzentrationen: Protionamid: in MGIT 2,5 mg/l, auf LJ-Festmedium 40 mg/l. Ethionamid: in MGIT 5,0 mg/l, auf LJ-Festmedium 40 mg/l

Resistenz: Wichtigste Resistenz-vermittelnde Gene sind *inhA* (Kreuzresistenz mit *INH*) und *ethA*.

Empfohlene Dosierung: 15 mg/kg KG in 1 ED, wenn nicht verträglich auf 2 ED verteilt, Maximaldosis 1000 mg, bei gleichzeitiger Gabe von INH Halbierung der Dosis erforderlich

Empfohlene pädiatrische Dosierung#: 15–20 mg/kg KG in 1 ED, Maximaldosis 1000 mg/Tag + Vitamin B₆ 1–2 mg/kg [11]

Art der Anwendung: oral

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: orale Bioverfügbarkeit zirka 70%, gute Anreicherung in Geweben und Liquor

Elimination: Metabolismus hepatisch, die Metaboliten werden renal eliminiert.

Schwangerschaft und Stillzeit: kontraindiziert in Schwangerschaft und Stillzeit

Absolute Kontraindikationen*: schwere Hepatopathien und akute Hepatitis, zerebrale Anfallsleiden und Psychosen. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile.

Wichtige Wechselwirkungen*: Blutzuckersenkung möglich, daher muss bei der Behandlung von Diabetes mellitus die medikamentöse Einstellung überprüft werden, um Hypoglykämien zu vermeiden. Erhöhung der Protionamid-Serumspiegel durch gleichzeitige Isoniazid-Gabe

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: ausgeprägte gastrointestinale Unverträglichkeit. Lebertoxizität, Blutzuckersenkung, Funktionsstörungen des ZNS (Cave: Suizidalität möglich), Schilddrüsenfunktionsstörungen und Allergien.

Cave

Hypoglykämien und Suizidalität möglich.

Pyrazinamid (PZA, Z)

Systematik:-Medikament der Standardtherapie, WHO (2014) Gruppe 1, WHO (2016): Gruppe D1

Wirkmechanismus: wirkt im sauren Milieu (pH-Optimum 5,5) intra- und extrazellulär bakterizid und sterilisierend

Kritische Konzentration in MGIT 100 mg/l.

Resistenz: Wichtigstes Resistenz-vermittelndes Gen ist *pncA*.

Empfohlene Dosierung: 25 mg/kg KG (20–30 mg/kg KG), Maximaldosis 2500 mg

Empfohlene pädiatrische Dosierung: 35 mg/kg (30–40 mg/kg) in 1 ED, Maximaldosis 2000 mg/Tag [11]

Art der Anwendung: oral, intravenös

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: Die Resorption nach oraler Gabe ist gut, diffundiert schnell in Gewebe und Körperflüssigkeiten mit guter Penetration der Blut-Hirn-Schranke.

Elimination: Metabolisierung vorwiegend hepatisch. Elimination der Metabolite renal.

Schwangerschaft und Stillzeit: kann in der Schwangerschaft nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko eingesetzt werden. Weitere Informationen unter <http://www.embryotox.de>

Absolute Kontraindikationen*: akute Hepatitis, schwere Leberfunktionsstörungen (Child Pugh C), Arthritis urica. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile.

Wichtige Wechselwirkungen*: Gichtmittel, welche die Ausscheidung von Harnsäure beeinflussen, wie z.B. Probenecid

(Harnsäureausscheidung vermindert, Ausscheidung von Probenecid verzögert). Blutzuckersenkende Mittel (Blutzuckersenkung beschleunigt). Alkohol kann eine Leberschädigung verstärken und das Reaktionsvermögen erheblich beeinträchtigen.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: Hepatotoxizität. Hemmung der tubulären renalen Harnsäureausscheidung mit der Folge einer Hyperurikämie. Eine Therapie der Hyperurikämie (z. B. mit dem Urikosurikum Benzbromaron) ist nur bei klinischen Zeichen einer Gicht erforderlich und am ehesten bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Gichtanamnese erforderlich. Instabile Serum-Blutzuckerwerte, Übelkeit (dosisabhängig, bei empfohlener Dosierung in 10–20% der Fälle), Erbrechen, Myopathien besonders in der Muskulatur des Schultergürtels, Gelenkschmerzen (keine Gichtanfälle), Histaminbedingter Flush (keine Allergie! Vermeidbar durch langsame Dosissteigerung über 3–6 Tage)

Rifabutin (Rfb)

siehe Rifamycine

Kritische Konzentration: in MGIT 0,5 mg/l.

Empfohlene Dosierung: 5 mg/kg/KG, Maximaldosis 300 mg

Empfohlene pädiatrische Dosierung#: 10 mg/kg KG in 1 ED, Maximaldosis 450 mg/Tag [11]

Art der Anwendung: oral

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: Die Resorption nach oraler Gabe von Rifabutin ist eher gering, es werden jedoch im Gewebe höhere Spiegel als im Serum erreicht.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: ähnliches Spektrum an unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie alle Rifamycine, selten kann eine dosisabhängige Uveitis auftreten [302]. Diese muss zumindest vorübergehend zum Absetzen des Medikamentes führen. Eine Re-exposition ist bei leichter Uveitis unter augenärztlicher Überwachung möglich.

Cave

Dosisänderungen bei gleichzeitiger HIV-Therapie möglich.

Dosisabhängig Uveitis möglich.

Rifampicin (RMP, R, RIF)

siehe Rifamycine

Kritische Konzentration: in MGIT 1,0 mg/l, auf LJ-Festmedium 32/40 mg/l

Resistenz: wichtigstes Resistenz-vermittelndes Gen: *rpoB*

Empfohlene Dosierung: 10 mg/kg KG maximal 600 mg, höhere Dosen werden in Studien geprüft.

Empfohlene pädiatrische Dosierung: 15 mg/kg KG (10–20 mg/kg) in 1 ED, Maximaldosis 600 mg/Tag [11]

Art der Anwendung: oral, intravenös

Cave

Veränderte Wirkspiegel in Kombination mit diversen Medikamenten möglich, unbedingt Interaktionen prüfen. Bei renaler Toxizität und einigen Blutbildveränderungen (hämolytische Anämie, Thrombozytopenie) handelt es sich möglicherweise um immunologische Unverträglichkeitsreaktionen. Rifampicin muss dann sofort abgesetzt werden und darf

nicht wieder verwendet werden. Das „flu-like-syndrome“ mit Fieber und Gliederschmerzen tritt 1–2 Stunden nach der Einnahme auf und hält unbehandelt 6–8 Stunden an. Es tritt häufiger bei einer intermittierenden Gabe auf und sistiert häufig nach der Umstellung auf die tägliche Gabe.

Rifamycine

siehe Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin

Systematik: Medikamente der Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 1

Wirkmechanismus: bakterizid, sterilisierend intra- und extrazellulär

Kritische Konzentration: siehe Einzelsubstanzen

Resistenz: siehe Einzelsubstanzen

Empfohlene Dosierung: siehe Einzelsubstanzen

Empfohlene pädiatrische Dosierung: siehe Einzelsubstanzen

Art der Anwendung: oral, intravenös

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: nahezu vollständige Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt und schnelle Diffusion in Gewebe und Körperflüssigkeiten mit mäßiger Penetration der Blut-Hirn-Schranke.

Elimination: hepatische Metabolisierung, bis zu 95 % biliäre Eliminierung

Schwangerschaft und Stillzeit: kann in der Schwangerschaft nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko eingesetzt werden. Weitere Informationen unter www.embryotox.de

Absolute Kontraindikationen*: Hepatitis, Gallengangsobstruktion, schwerwiegende Leberfunktionsstörungen. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile.

Wichtige Wechselwirkungen*: Autoinduktion abbauender Enzyme. Es sind vielfältige Wechselwirkungen durch Induktion mikrosomaler Enzyme der Leber, insbesondere der Cytochrom-P450-abhängigen Monoxygenasen, zu beachten. Die wichtigste Interaktion besteht mit systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva, die bei gleichzeitiger Gabe aufgrund der beschleunigten Elimination der hormonellen Wirkstoffe nicht ausreichend wirksam sind. Zur Einschätzung der Wirksamkeit anderer Verhütungsmethoden (z. B. Spirale) während der Therapie mit Rifamycinen sollte der behandelnde Gynäkologe hinzugezogen werden.

Serumspiegel von beispielsweise Cumarinen, Rivaroxaban, Apixiban, Dabigatran, Glukokortikoiden, Tamoxifen, L-Thyroxin, Sulfonylharnstoffen, Diazepam, Zolpidem, Methadon, Digoxin, Digitoxin, Verapamil, Nifedipin, Betablockern, ACE-Inhibitoren, Sartanen, Statinen, Theophyllin, Ciclosporin, Azolen, Clarithromycin, Doxycyclin, Atovaquon und Chloramphenicol werden gesenkt (ausführliche tabellarische Übersicht in der Fachinformation). Die gleichzeitige Gabe neuer Antikoagulantien (Rivaroxaban, Apixiban, Dabigatran) wird nicht empfohlen, da beispielsweise für Rivaroxaban eine Dosiserhöhung notwendig wäre. Ein Wirkungsverlust von Phenprocoumon, Warfarin und anderen Cumarinen ist möglich, sodass engmaschige Kontrollen der Quick- und INR-Werte notwendig sind.

Auch die Wirkspiegel antiretroviraler Medikamente können so stark beeinflusst werden, dass Dosisanpassungen notwendig sind. Die Enzyminduktion und das damit verbundene Interaktionspotenzial kann im Vergleich unter Therapie wie folgt bewertet werden: Rifampicin > Rifapentin > Rifabutin. Vor allem bei gleichzeitiger antiretroviraler Therapie mit Protease-Inhibitoren sollte vorzugsweise Rifabutin eingesetzt werden. Durch pharmakologische Spiegelkontrollen können die Wirkspiegel bei Medikamentenkombinationen mit Interaktionspotenzial kontrolliert werden.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: Rotfärbung von Körpersekreten (Urin, Stuhl, Tränen – Cave: weiche Kontaktlinsen können sich verfärben). Lebertoxizität, Lebertoxizität nach Rifamycinen allein ist eher selten, im Vergleich kann das Risiko bei Isoniazid 3-fach und bei Pyrazinamid 10-fach höher sein. In der Kombinationstherapie erhöht sich jedoch auch das Risiko für eine Lebertoxizität unter Rifamycinen [303]. Allergische Reaktionen, gastrointestinale Unverträglichkeit, „flu-like-syndrom“ (Grippe-ähnliche Symptome) vor allem bei intermittierender Gabe möglich. Thrombozytopenie, seltener hämolytische Anämie (sofort absetzen und *nicht* wieder in die Therapie einführen), zentralnervöse unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Vertigo, Ataxie, Verwirrtheit, Sehstörungen, Adynamie) und Nierenversagen.

Rifapentin (Rfp)

siehe Rifamycine

Kritische Konzentration: keine Angabe

Empfohlene Dosierung: 900 mg einmal wöchentlich für die dreimonatige präventive Therapie

Empfohlene pädiatrische Dosierung*: 10–14 kg: 300 mg, 14.1–25 kg: 450 mg, 25.1–32 kg: 600 mg, 32.1–50 kg: 760 mg, >50 kg: 900 mg in 1 ED/Woche. Maximaldosis 900 mg/Woche [11]

Art der Anwendung: oral

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: 5-fach längere Halbwertszeit im Vergleich zu Rifampicin [302]

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: ähnliches Spektrum an unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie andere Rifamycine, Grippe-ähnliches Syndrom etwas häufiger als bei Rifampicin [304]

— Cave

Bislang nur zur präventiven Therapie der latenten Tuberkulose in Kombination mit Isoniazid in den USA, aber nicht in Deutschland zugelassen. Lange Halbwertszeit.

Streptomycin (SM,S)

siehe Aminoglykoside

Kritische Konzentration: in MGIT: 1,0 mg/l, auf LJ-Festmedium: 4 mg/l

Resistenz: Wichtigste Resistenz-vermittelnde Gene sind rpsL und rrs (andere Basenpaare als bei Amikacin und Kanamycin). Kreuzresistenzen zwischen den Aminoglykosiden sind beschrieben.

Empfohlene Dosierung: 15 mg/kg KG Maximaldosis 1 × 1000 mg

Empfohlene pädiatrische Dosierung: 20–40 mg/kg in 1 ED, Maximaldosis 1000 mg/Tag

Art der Anwendung: intravenös, intramuskulär

Cave

Eingeschränkte Lieferbarkeit.

Terizidon (Trd)

Terizidon ist ein Cycloserin-Abkömmling (Cycloserin-Doppelmolekül) mit weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Cycloserin ist in Deutschland nicht mehr im Handel.

Systematik: Medikament der Nicht-Standardtherapie, WHO (2014): Gruppe 4, WHO (2016): Gruppe C

Wirkmechanismus: bakteriostatisch

Kritische Konzentration: in MGIT nicht etabliert, auf LJ-Festmedium 30 mg/l

Empfohlene Dosierung: 10–15 mg/kg KG in 3 ED, Maximaldosis 1000 mg. 50 mg Vitamin B₆/250 mg Terizidon [11]

Empfohlene pädiatrische Dosierung: 10–20 mg/kg KG in 1–2 ED, Maximaldosis 1000 mg/Tag + Vitamin B₆ 1–2 mg/kg KG

Art der Anwendung: oral

Relevante Aspekte der Pharmakokinetik: Nach oraler Gabe ist die Resorption gut. Konzentration im ZNS ähnlich den Serumkonzentrationen

Elimination: Die Ausscheidung erfolgt renal.

Schwangerschaft und Stillzeit: kontraindiziert in Schwangerschaft und Stillzeit

Absolute Kontraindikationen*: schwere Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 2 mg/dl), hochgradige Zerebralsklerose, Alkoholismus, psychische Störungen (Depression, schwere Angstzustände, Psychosen), Epilepsie, Infektionen mit Mycobacterium bovis BCG. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile

Wichtige Wechselwirkungen*: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Isoniazid, Protionamid und Ethionamid können unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Verstärkung der Wirksamkeit oraler Antikoagulantien, z. B. Cumarine. Verzögerte hepatische Elimination von Phenytoin. Verlängerung der Wirksamkeit von Succinylcholin. Erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf das zentrale Nervensystem (Krämpfe, epileptische Anfälle) durch Alkohol.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen*: unter Umständen ausgeprägte Psychosen oder andere zentralnervöse unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Seltener Visusstörungen und gastrointestinale Unverträglichkeit

Cave

Kann erhebliche zentralnervöse unerwünschte Arzneimittelwirkungen haben und Psychosen auslösen. Gleichzeitige Einnahme von Pyridoxin (Vitamin B₆) empfohlen.

ABKÜRZUNGEN*

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym	NNRTI	nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
AIDS	erworbenes Immundefektsyndrom („acquired immune deficiency syndrome“)	NRTI	nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
AP	alkalische Phosphatase	NSAID	nicht-steroidale Entzündungshemmer
ART	antiretrovirale Therapie	NTM	nichttuberkulöse Mykobakterien
ATS	American Thoracic Society	NVP	Nevirapin
AUC	Area Under the Curve	PCR	Polymerase-Kettenreaktion („polymerase chain reaction“)
BCG	Bacillus Calmette-Guérin	PDR-TB	polyresistente Tuberkulose („polydrug-resistant“)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, USA	PI	Protease-Inhibitor
CI	Konfidenzintervall	RGV	Raltegravir
C_{max}	maximale Konzentration	RIF	Rifampicin (Abkürzung vor allem im englischen Sprachgebrauch)
/d	pro Tag	RKI	Robert Koch-Institut
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	RR	relatives Risiko
DOT(S)	direkt überwachte Therapie („directly observed treatment“), short course	SDR-TB	monoresistente Tuberkulose („single drug-resistant TB“)
DZK	Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose	SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [international: ASAT]
EBUS	endobronchialer Ultraschall	SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase [international: ALAT]
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control	TB	Tuberkulose
ED	Einzeldosis	TBNET	Europäisches Netzwerk von Tuberkulosestudienzentren
EFV	Efavirenz	TD	Tagesdosis
EMA	European Medicines Agency	TDM	therapeutisches Drug-Monitoring oder therapeutisches Medikamentenmanagement
EUS	endoskopische Ultraschalluntersuchung oder Endosonografie	TDR	total resistente Tuberkulose („totally drug-resistant TB“)
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase	THT	Tuberkulinhauttest
GFR	glomeruläre Filtrationsrate	TNF	Tumornekrosefaktor
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus	TRU	Thorax-Röntgenuntersuchung
HIV-TB	Koinfektion mit HIV und Tuberkulose	UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
IGRA	Interferon-Gamma Release Assay	Union	„Internationale Union“ (ehemals IUATLD: „International Union Against Tuberculosis and Lung Disease“)
i. m.	intramuskulär	USPHS	US Public Health Service
INR	International Normalized Ratio	WHO	Weltgesundheitsorganisation
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren	XDR-TB	extensiv resistente Tuberkulose („extensively drug-resistant TB“)
IRIS	Immunrekonstitutionssyndrom („immune reconstitution inflammatory syndrome“)	ZNS	Zentralnervensystem
ISDA	Infectious Diseases Society of America		
i. v.	intravenös		
KG	Körpergewicht		
LPA	line probe assay		
LTBI	latente Infektion mit <i>M. tuberculosis</i>		
M.	Mycobacterium		
MDR-TB	multiresistente Tuberkulose („multidrug-resistant TB“)		
MRT	Magnetresonanztomografie		
N.	Nervus		
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence; UK		

* Medikamente siehe Kapitel 8. S 377–388.

Interessenkonflikt

Siehe Interessenkonflikterklärung auf www.awmf.org

Literatur

- [1] World Health Organization. Guidelines for treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2010; 4. Aufl.
- [2] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update. Geneva: World Health Organization; 2011
- [3] Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603–662
- [4] National Collaborating Centre for Chronic Conditions and the Centre for Clinical Practice at NICE. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE clinical guideline 117. London: National Institute for Health and Care Excellence NICE; 2011
- [5] Nahid P, Dorman SE, Alipanah N 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: e147–e195
- [6] Horsburgh CR Jr, Barry CE 3rd, Lange C. Treatment of Tuberculosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 2149–2160
- [7] Yew WW, Lange C, Leung CC. Treatment of tuberculosis: update 2010. *Eur Respir J* 2011; 37: 441–462
- [8] Forßbohm M, Haas W. Leitfaden zur Übermittlung von Fallberichten zur Tuberkulose. Berlin: Robert-Koch-Institut; 2004
- [9] Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK). Tuberkulosescreening bei Schwangeren im Kontext von § 36 (4) Infektionsschutzgesetz (IfSG). *Pneumologie* 2016; 70: 777–780
- [10] Brodhun B, Altmann D, Hauer B et al. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2014. Berlin: Robert Koch-Institut; 2015
- [11] World Health Organization. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014
- [12] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016
- [13] Weiner M, Burman W, Luo CC et al. Effects of rifampin and multidrug resistance gene polymorphism on concentrations of moxifloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2861–2866
- [14] Nijland HM, Ruslami R, Suroto AJ et al. Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1001–1007
- [15] Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs* 2014; 74: 839–854
- [16] Milburn H, Ashman N, Davies P et al. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax* 2010; 65: 557–570
- [17] Milburn HJ. How should we treat tuberculosis in adult patients with chronic kidney disease? Key messages from the British Thoracic Society Guidelines. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120: 417–422
- [18] Grim SA, Layden JE, Roth P et al. Latent tuberculosis in kidney and liver transplant patients: a review of treatment practices and outcomes. *Transpl Infect Dis* 2015; 17: 768–777
- [19] Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012; 40: 990–1013
- [20] Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36: 1185–1206
- [21] Diel R, Hauer B, Loddenkemper R et al. Empfehlungen für das Tuberkulosescreening vor Gabe von TNF- α -Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. *Pneumologie* 2009; 63: 329–334
- [22] Wallis RS, van Vuuren C, Potgieter S. Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1429–1432
- [23] Cantini F, Prignano F, Goletti D. Restarting biologics and management of patients with flares of inflammatory rheumatic disorders or psoriasis during active tuberculosis treatment. *J Rheumatol Suppl* 2014; 91: 78–82
- [24] Suh YS, Kwok SK, Ju JH et al. Safe re-administration of tumor necrosis factor-alpha (TNFalpha) inhibitors in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis who developed active tuberculosis on previous anti-TNFalpha therapy. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 38–42
- [25] Kim YJ, Kim YG, Shim TS et al. Safety of resuming tumour necrosis factor inhibitors in patients who developed tuberculosis as a complication of previous TNF inhibitors. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1477–1481
- [26] Hong Kong Chest Service. A controlled clinical comparison of 6 and 8 month of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 262–267
- [27] Mnyani CN, McIntyre JA. Tuberculosis in pregnancy. *BJOG* 2011; 118: 226–231
- [28] Nhan-Chang CL, Jones TB. Tuberculosis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 311–321
- [29] Snider DE, Powell KE. Should woman taking antituberculous drugs breast-feed? *Arch Intern Med* 1984; 144: 589–590
- [30] Davies PD. Tuberculosis in the elderly. *J Antimicrobiol Chemother* 1994; 34: A93–A100
- [31] Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2026–2030
- [32] Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935–952
- [33] Jong E, Conradie F, Berhanu R et al. Consensus statement: Management of drug-induced liver injury in HIV-positive patients treated for TB. *Southern African Journal of HIV Medicine* 2013; 14: 113
- [34] Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI et al. Anti-tuberculous medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995; 8: 1384–1388
- [35] Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536–548
- [36] Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 991–1001
- [37] Centers for Disease Control and Prevention. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2003; 52: 735–739
- [38] Kobashi Y, Abe T, Shigeto E et al. Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs. *Intern Med* 2010; 49: 2297–2301
- [39] Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin. *Rev Infect Dis* 1983; 5 (Suppl. 03): S440–S450

- [40] Keeping JA, Searle CW. Optic neuritis following isoniazid therapy. *Lancet* 1955; 269: 278
- [41] Snider DE Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980; 61: 191 – 196
- [42] Helgren ME, Cliffer KD, Torrento K et al. Neurotrophin-3 administration attenuates deficits of pyridoxine-induced large-fiber sensory neuropathy. *J Neurosci* 1997; 17: 372 – 382
- [43] Chen HY, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. *British journal of clinical pharmacology* 2016; 81: 412 – 419
- [44] Doherty AM, Kelly J, McDonald C et al. A review of the interplay between tuberculosis and mental health. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35: 398 – 406
- [45] Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics. Current status. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 83 – 94
- [46] Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 942 – 947
- [47] Wyser C, Walzl G, Smedema JP et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest* 1996; 110: 333 – 338
- [48] Evans DJ. The use of adjunctive corticosteroids in the treatment of pericardial, pleural and meningeal tuberculosis: do they improve outcome? *Respir Med* 2008; 102: 793 – 800
- [49] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367 – 416
- [50] Sellar RS, Corbett EL, D'Sa S et al. Treatment for lymph node tuberculosis. *BMJ* 2010; 340: c63
- [51] Cek M, Lenk S, Naber KG et al. EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Eur Urol* 2005; 48: 353 – 362
- [52] Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1003 – 1012
- [53] Klimach OE, Ormerod LP. Gastrointestinal tuberculosis: a retrospective review of 109 cases in a district general hospital. *QJMed* 1985; 56: 569 – 578
- [54] Tan KK, Chen K, Sim R. The spectrum of abdominal tuberculosis in a developed country: a single institution's experience over 7 years. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 142 – 147
- [55] Syed FF, Mayosi BM. A modern approach to tuberculous pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 50: 218 – 236
- [56] Mayosi Bongani M. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; DOI: 10.1002/14651858.CD000526
- [57] Nau R, Prange HW, Menck S et al. Penetration of rifampicin into the cerebrospinal fluid of adults with uninfamed meninges. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 719 – 724
- [58] Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 858 – 883
- [59] Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis (Edinb)* 2010; 90: 375 – 392
- [60] Donald PR. Cerebrospinal fluid concentrations of antituberculosis agents in adults and children. *Tuberculosis (Edinb)* 2010; 90: 279 – 292
- [61] Thwaites G, Fisher M, Hemingway C et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009; 59: 167 – 187
- [62] Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008. DOI: 10.1002/14651858.CD002244.pub3
- [63] Weiss T, Schonfeld N, Bettermann G et al. In vitro susceptibility of *Mycobacterium bovis* against moxifloxacin. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2012; 16: 1562
- [64] Babjuk M, Burger M, Zigeuner R et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013; 64: 639 – 653
- [65] Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B et al. BCG intravesical instillations: recommendations for side-effects management. *Eur Urol* 2000; 37 (Suppl. 01): 33 – 36
- [66] Witjes F, Palou J, Soloway M et al. Clinical Practice Recommendations for the Prevention and Management of Intravesical Therapy-Associated Adverse Events. *European Urology supplements* 2008; 7: 667 – 674
- [67] Durek C, Rusch-Gerdes S, Jocham D et al. Interference of modern antibacterials with bacillus Calmette-Guerin viability. *J Urol* 1999; 162: 1959 – 1962
- [68] Lamm DL. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 565 – 572
- [69] Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; 147: 596 – 600
- [70] Perez-Jacoiste Asin MA, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine* 2014; 93: 236 – 254
- [71] Durek C, Jurczok A, Werner H et al. Optimal treatment of systemic bacillus Calmette-Guerin infection: investigations in an animal model. *J Urol* 2002; 168: 826 – 831
- [72] Bohle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 2003; 170: 964 – 969
- [73] Obaid S, Weil AG, Rahme R et al. *Mycobacterium bovis* spondylodiscitis after intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy. *Surgical neurology international* 2011; 2: 162
- [74] Vogl M. Assessing DRG cost accounting with respect to resource allocation and tariff calculation: the case of Germany. *Health Econ Rev* 2012; 2: 15
- [75] Diel R, Rutz S, Castell S et al. Tuberculosis: cost of illness in Germany. *Eur Respir J* 2012; 40: 143 – 151
- [76] Diel R, Nienhaus A, Lampenius N et al. Cost of multi drug resistance tuberculosis in Germany. *Respir Med* 2014; 108: 1677 – 1687
- [77] Diel R, Hittel N, Schaberg T. Cost effectiveness of treating multi-drug resistant tuberculosis by adding Delytba™ to background regimens in Germany. *Respir Med* 2015; 109: 632 – 641
- [78] Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2015.1* Aufl. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2015
- [79] Lungenliga Schweiz. *Tuberkulose in der Schweiz – Leitfaden für Fachpersonen des Gesundheitswesens*. Bern: Lungenliga Schweiz; 2014
- [80] Richter E, Beer J, Diel R et al. *Tuberkulose Mykobakteriose*. In: Podbielski A, Mauch H, Herrmann M et al. *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MIQ) 05. 2. Aufl.* München und Jena: Urban & Fischer/Elsevier; 2010
- [81] DIN 58943-4 Beiblatt 1: 2011-03. *Medizinische Mikrobiologie – Tuberkulosedagnostik – Teil 4: Primärproben zur Tuberkulose- und Mykobakteriosediagnostik – Qualitative und quantitative Anforderungen, Gewinnung, Transport und Aufbewahrung* Berlin: Beuth Verlag; 2011
- [82] Wildemann B, Oschmann P, Reiber H. *Neurologische Labordiagnostik*. Stuttgart: Thieme; 2006

- [83] Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001; 184: 101–122
- [84] Malekmohammad M, Marjani M, Tabarsi P et al. Diagnostic yield of post-bronchoscopy sputum smear in pulmonary tuberculosis. *Scand J Infect Dis* 2012; 44: 369–373
- [85] Bodal VK, Bal MS, Bhagat S et al. Fluorescent microscopy and Ziehl-Neelsen staining of bronchoalveolar lavage, bronchial washings, bronchoscopic brushing and post bronchoscopic sputum along with cytological examination in cases of suspected tuberculosis. *Indian J Pathol Microbiol* 2015; 58: 443–447
- [86] DIN 58943-32:2015-05. Medizinische Mikrobiologie – Tuberkulose-diagnostik – Teil 32: Mikroskopische Methoden zum Nachweis von Mykobakterien Berlin: Beuth-Verlag; 2015
- [87] Ziegler R, Just HM, Castell S et al. Infektionsprävention bei Tuberkulose – Empfehlungen des DZK. *Pneumologie* 2012; 66: 269–282
- [88] Diel R, Loytved G, Nienhaus A et al. Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. *Pneumologie* 2011; 65: 359–378
- [89] Pfyffer G. Mycobacterium: general characteristics, laboratory detection and staining procedures. In: Jorgensen M, Pfaller M, Carroll K et al., Hrsg. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington: ASM Press; 2015: 536–569
- [90] DIN 58943-3:2011-03. Medizinische Mikrobiologie – Tuberkulose-diagnostik – Teil 3: Kulturelle Methoden zum Nachweis von Mykobakterien Berlin: Beuth-Verlag; 2011
- [91] Palomino JC. Molecular detection, identification and drug resistance detection in Mycobacterium tuberculosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; 56: 103–111
- [92] World Health Organization. Automated Real-Time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary TB in Adults and Children: Policy Update. Geneva: World Health Organization; 2013
- [93] Rigouts L, Gumusboga M, de Rijk WB et al. Rifampin resistance missed in automated liquid culture system for Mycobacterium tuberculosis isolates with specific rpoB mutations. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 2641–2645
- [94] Andres S, Hillemann D, Rusch-Gerdes S et al. Occurrence of rpoB mutations in isoniazid-resistant but rifampin-susceptible Mycobacterium tuberculosis isolates from Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 590–592
- [95] Williamson DA, Roberts SA, Bower JE et al. Clinical failures associated with rpoB mutations in phenotypically occult multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2012; 16: 216–220
- [96] Ho J, Jelfs P, Sintchenko V. Phenotypically occult multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: dilemmas in diagnosis and treatment. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2915–2920
- [97] Van Deun A, Aung KJ, Hossain A et al. Disputed rpoB mutations can frequently cause important rifampicin resistance among new tuberculosis patients. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2015; 19: 185–190
- [98] Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008; 32: 1165–1174
- [99] Nathavitharana RR, Hillemann D, Schumacher SG et al. Multicenter Noninferiority Evaluation of Hain GenoType MTBDRplus Version 2 and Nipro NTM+MDRTB Line Probe Assays for Detection of Rifampin and Isoniazid Resistance. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 1624–1630
- [100] World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: Policy Guidance. Geneva: World Health Organization; 2016
- [101] Ritter C, Lucke K, Sirel FA et al. Evaluation of the AID TB resistance line probe assay for rapid detection of genetic alterations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis strains. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 940–946
- [102] DIN 58943-8:2009-04. Medizinische Mikrobiologie – Tuberkulose-diagnostik – Teil 8: Empfindlichkeitsprüfung von Tuberkulosebakterien gegen Chemotherapeutika. Berlin: Beuth-Verlag; 2009
- [103] Horne DJ, Pinto LM, Arentz M et al. Diagnostic accuracy and reproducibility of WHO-endorsed phenotypic drug susceptibility testing methods for first-line and second-line antituberculosis drugs. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 393–401
- [104] World Health Organization. Updated interim critical concentrations for first-line and second-line DS. Im Internet: http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Updated%20critical%20concentration%20table_1st%20and%20nd%20line%20drugs.pdf
- [105] Torrea G, Coeck N, Desmaretz C et al. Bedaquiline susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in an automated liquid culture system. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2300–2305
- [106] Keller PM, Homke R, Ritter C et al. Determination of MIC distribution and epidemiological cutoff values for bedaquiline and delamanid in Mycobacterium tuberculosis using the MGIT 960 system equipped with TB eXiST. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4352–4355
- [107] Stinson K, Kurepina N, Venter A et al. MIC of Delamanid (OPC-67683) against Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates and a Proposed Critical Concentration. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 3316–3322
- [108] Fenner L, Egger M, Bodmer T et al. Effect of mutation and genetic background on drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3047–3053
- [109] Otto-Knapp R, Vesenbeckh S, Schonfeld N et al. Isoniazid minimal inhibitory concentrations of tuberculosis strains with katG mutation. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2016; 20: 1275–1276
- [110] Vilcheze C, Jacobs WR Jr. Resistance to Isoniazid and Ethionamide in Mycobacterium tuberculosis: Genes, Mutations, and Causalities. *Microbiol Spectr* 2014; 2: DOI: 10.1128/microbiolspec.MGM2-0014-2013
- [111] Ramirez-Busby SM, Valafar F. Systematic review of mutations in pyrazinamidase associated with pyrazinamide resistance in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 5267–5277
- [112] Farhat MR, Jacobson KR, Franke MF et al. Gyrase Mutations Are Associated with Variable Levels of Fluoroquinolone Resistance in Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 727–733
- [113] Avalos E, Catanzaro D, Catanzaro A et al. Frequency and geographic distribution of gyrA and gyrB mutations associated with fluoroquinolone resistance in clinical Mycobacterium tuberculosis isolates: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10: e0120470
- [114] Malinga L, Brand J, Olorunju S et al. Molecular analysis of genetic mutations among cross-resistant second-line injectable drugs reveals a new resistant mutation in Mycobacterium tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 85: 433–437
- [115] Lee RS, Behr MA. The implications of whole-genome sequencing in the control of tuberculosis. *Ther Adv Infect Dis* 2016; 3: 47–62
- [116] Mack U, Migliori GB, Sester M et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement *Eur Respir J* 2009; 33: 956–973
- [117] Lange C, Mandalakas A, Kalsdorf B et al. Clinical Application of Interferon- γ Release Assays for the Prevention of Tuberculosis in Countries with Low Incidence. *Pathog and Immun* 2017; 1: 308–329

- [118] Diel R, Loddenkemper R, Zellweger J-P et al. Old ideas to innovate tuberculosis control: preventive treatment to achieve elimination. *Eur Respir J* 2013; 42: 785–801
- [119] Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibliotheca Tuberculosea* 1970; 26: 28–106
- [120] Parrish NM, Dick JD, Bishai WR. Mechanisms of latency in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol* 1998; 6: 107–112
- [121] Sester M, van Leth F, Bruchfeld J et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1168–1176
- [122] Cantini F, Nannini C, Niccoli L et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 503–509
- [123] Barnioli J, Niemann S, Louis VR et al. Transmission dynamics of pulmonary tuberculosis between autochthonous and immigrant sub-populations. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 197
- [124] Ford CB, Lin PL, Chase MR et al. Use of whole genome sequencing to estimate the mutation rate of *Mycobacterium tuberculosis* during latent infection. *Nature genetics* 2011; 43: 482–486
- [125] Colangeli R, Arcus VL, Cursons RT et al. Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* reveals slow growth and low mutation rates during latent infections in humans. *PLoS One* 2014; 9: e91024
- [126] Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 1999; 3: 847–850
- [127] Getahun H, Matteelli A, Abubakar I et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 1563–1576
- [128] Stagg HR, Zenner D, Harris RJ et al. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 419–428
- [129] Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. The Cochrane database of systematic reviews 2000. DOI: 10.1002/14651858. CD000171. pub3: CD001363
- [130] Akolo C, Adetifa I, Shepperd S et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. DOI: 10.1002/14651858. CD000171.pub3
- [131] Sester M, van Crevel R, Leth F et al. Numbers needed to treat to prevent tuberculosis. *Eur Respir J* 2015; 46: 1836–1838
- [132] Horwitz O, Payne PG, Wilbek E. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 4. The isoniazid trial in Greenland. *Bulletin of the World Health Organization* 1966; 35: 509–526
- [133] Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 935–943
- [134] Comstock GW, Baum C, Snider DE. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 827–830
- [135] Johnson JL, Okwera A, Hom DL et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS (London, England)* 2001; 15: 2137–2147
- [136] 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. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 94–102
- [137] European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012
- [138] Centers for Disease Control and Prevention. Latent Tuberculosis Infection: A Guide For Primary Health Care Providers. Atlanta: CDC; 2013
- [139] Leung CC, Rieder HL, Lange C et al. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. *Eur Respir J* 2011; 37: 690–711
- [140] American Thoracic Society/CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 1–51
- [141] Ziakas PD, Mylonakis E. 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1883–1889
- [142] Menzies D, Long R, Trajman A 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: 689–697
- [143] Aspler A, Long R, Trajman A et al. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. *Thorax* 2010; 65: 582–587
- [144] Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 670–676
- [145] Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 1–51
- [146] Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf* 2001; 24: 553–565
- [147] Malhame I, Cormier M, Sugarman J et al. Latent Tuberculosis in Pregnancy: A Systematic Review. *PLoS One* 2016; 11: e0154825
- [148] Seidler A, Nienhaus A, Diel R. Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas. *Respiration* 2005; 72: 431–446
- [149] Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest* 2012; 142: 63–75
- [150] Nienhaus A, Schablon A, Bacle CL et al. Evaluation of the interferon-gamma release assay in healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2008; 81: 295–300
- [151] Schablon A, Nienhaus A, Ringshausen FC et al. Occupational screening for tuberculosis and the use of a borderline zone for interpretation of the IGRA in German healthcare workers. *PLoS one* 2014; 9: e115322
- [152] Torres Costa J, Silva R, Ringshausen FC et al. Screening for tuberculosis and prediction of disease in Portuguese healthcare workers. *J Occup Med Toxicol* 2011; 6: 19
- [153] Schaberg T, Bauer T, Castell S et al. Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 2012; 66: 133–171
- [154] Magdorf K, Bialek R, Detjen A. Tuberkulose und nicht tuberkulöse mykobakterielle Krankheiten. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Hrsg. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Stuttgart: Thieme; 2009
- [155] Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. <http://www.dzk-tuberkulose.de/>
- [156] Jordan TS, Cullen D, Davies PDO. A centralised electronic Multidrug-Resistant Tuberculosis Advisory Service: the first 2 years. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2012; 16: 950–954

- [157] Oлару ID, Lange C, Indra A et al. High Rates of Treatment Success in Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis by Individually Tailored Treatment Regimens. *Annals of the American Thoracic Society* 2016; 13: 1271 – 1278
- [158] National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis: Prevention, Diagnosis, Management and Service Organisation (NICE Guideline, No. 33.). London (UK): NICE; 2016
- [159] Department of Health Republic of South Africa. Management of drug-resistant tuberculosis, policy guidelines. Pretoria, Rep. of South Africa: Department of Health Republic of South Africa; 2013
- [160] American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *MMWR* 2003; 52: 1 – 77
- [161] Caminero J. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013
- [162] Dheda K, Barry CE3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet* 2015; 387: 1211 – 1226
- [163] Banerjee R, Allen J, Westenhouse J et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in California, 1993–2006. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 450 – 457
- [164] European Centre for Disease Prevention and Control. WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2016
- [165] Gunther G, Lange C, Alexandru S et al. Treatment Outcomes in Multidrug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1103 – 1105
- [166] van Leth F, Kalisvaart NA, Erkens CGM et al. Projection of the number of patients with tuberculosis in the Netherlands in 2030. *Eur J Public Health* 2009; 19: 424 – 427
- [167] Gunther G, van Leth F, Alexandru S et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010–2011. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 409 – 416
- [168] Domínguez J, Boettger EC, Cirillo D et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a TBNET/RESIST-TB consensus statement. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2016; 20: 24 – 42
- [169] Walker TM, Kohl TA, Omar SV et al. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 3099: 1 – 10
- [170] Lange C, Duarte R, Frechet-Jachym M et al. Limited Benefit of the New Shorter Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in Europe. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1029 – 1031
- [171] Diacon AH, Pym A, Grobusch MP et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline. *N Engl J Med* 2014; 371: 723 – 732
- [172] Pym AS, Diacon AH, Tang S-J et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2016; 47: 564 – 574
- [173] Payen MC, De Wit S, Martin C et al. Clinical use of the meropenem-clavulanate combination for extensively drug-resistant tuberculosis [Case study]. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2012; 16: 558 – 560
- [174] Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E et al. Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 2151 – 2160
- [175] Tang S, Yao L, Hao X et al. Clofazimine for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Study in China. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1361 – 1367
- [176] Oлару ID, von Groote-Bidlingmaier F, Heyckendorf J et al. Novel drugs against tuberculosis: a clinician's perspective. *Eur Respir J* 2015; 45: 1119 – 1131
- [177] Günther G, van Leth F, Altet N et al. Beyond multidrug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET study. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2015; 19: 1524 – 1527
- [178] Yablonski P, Cordos I, Sokolovich E et al. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis. *Eur Respir Monogr* 2013; 61: 20 – 36
- [179] Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A et al. Surgery as an Adjunctive Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 887 – 895
- [180] Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17 – 41
- [181] Halezeroglu S, Okur E. Thoracic surgery for haemoptysis in the context of tuberculosis: what is the best management approach? *J Thorac Dis* 2014; 6: 182 – 185
- [182] Farid S, Mohamed S, Devbhandari M et al. Results of surgery for chronic pulmonary Aspergillosis, optimal antifungal therapy and proposed high risk factors for recurrence – a National Centre's experience. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8: 180
- [183] Sagan D, Gozdzik K. Surgery for pulmonary aspergilloma in immunocompetent patients: no benefit from adjuvant antifungal pharmacotherapy. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1603 – 1610
- [184] Si Z-L, Kang L-L, Shen X-B et al. Adjuvant Efficacy of Nutrition Support During Pulmonary Tuberculosis Treating Course: Systematic Review and Meta-analysis. *Chin Med J* 2015; 128: 3219 – 3230
- [185] Kaufmann SHE, Lange C, Rao M et al. Progress in tuberculosis vaccine development and host-directed therapies – a state of the art review. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 301 – 320
- [186] Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA et al. Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten. Bonn: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE); 2011
- [187] Parida SK, Axelsson-Robertson R, Rao MV et al. Totally drug-resistant tuberculosis and adjunct therapies. *J Intern Med* 2015; 277: 388 – 405
- [188] de Grass D, Manie S, Amosun SL. Effectiveness of a home-based pulmonary rehabilitation programme in pulmonary function and health related quality of life for patients with pulmonary tuberculosis: a pilot study. *Afr Health Sci* 2014; 14: 866 – 872
- [189] Peltzer K, Naidoo P, Matseke G et al. Prevalence of post-traumatic stress symptoms and associated factors in tuberculosis (TB), TB re-treatment and/or TB-HIV co-infected primary public health-care patients in three districts in South Africa. *Psychol health med* 2013; 18: 387 – 397
- [190] Bloss E, Kukša L, Holtz TH et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2010; 14: 275 – 281
- [191] Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology* 2006; 11: 699 – 707
- [192] Lehloenyia RJ, Dheda K. Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10: 475 – 486
- [193] Kass JS, Shandera WX. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS drugs* 2010; 24: 655 – 667
- [194] de Jager P, van Altena R. Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2002; 6: 622 – 627
- [195] Xu HB, Jiang RH, Li L et al. Linezolid in the treatment of MDR-TB: a retrospective clinical study. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2012; 16: 358 – 363

- [196] Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2014; 44: 23–63
- [197] Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2015; 11: 25–39
- [198] Palacios E, Dallman R, Munoz M et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1413–1419
- [199] Gupta A, Mathad JS, Abdel-Rahman SM et al. Toward Earlier Inclusion of Pregnant and Postpartum Women in Tuberculosis Drug Trials: Consensus Statements From an International Expert Panel. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 761–769
- [200] Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1532–1549
- [201] Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M et al. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care* 2013; 17: R165
- [202] Veinstein A, Venisse N, Badin J et al. Gentamicin in Hemodialyzed Critical Care Patients: Early Dialysis after Administration of a High Dose Should Be Considered. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 977–982
- [203] Migliori GB, Eker B, Richardson MD et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2009; 34: 387–393
- [204] PAS-Fatol N Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Fachinformation). Zulassungsnummer 6192614.00.00; Stand 05/2015 Greifswald-Insel Riems: Riemser Pharma GmbH;
- [205] Terizidon 250 mg Hartkapseln (Fachinformation). Zulassungsnummer: 82515.00.00; Stand 07/2016 Greifswald-Insel Riems: Riemser Pharma GmbH;
- [206] Galietti F, Giorgis GE, Oliaro A et al. [Tolerability to terizidone (TZ) in the treatment of pulmonary tuberculosis in dialyzed patients]. *Minerva medica* 1990; 82: 477–481
- [207] Lamprene® (clofazimine) soft gelatine capsules (prescribing information). In: Novartis Pharmaceuticals Corporation; Stand 07/2002
- [208] Lewis JM, Sloan DJ. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 779
- [209] Fox GJ, Menzies D. A Review of the Evidence for Using Bedaquiline (TMC207) to Treat Multi-Drug Resistant Tuberculosis. *Infect Dis and Ther* 2013; 2: 123–144
- [210] Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M et al. Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens and Patient Outcomes: An Individual Patient Data Meta-analysis of 9,153 Patients. *PLoS Medicine* 2012; 9: e1001300–e1001300
- [211] Van Deun A, Aung KJM, Halim MA et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 684–692
- [212] Kuaban C, Noeske J, Rieder HL et al. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2015; 19: 517–524
- [213] Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2014; 18: 1188–1194
- [214] Heyckendorf J, Oлару ID, Ruhwald M et al. Getting personal perspectives on individualized treatment duration in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 374–383
- [215] World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. Geneva: WHO; 2013
- [216] Connor S, Foley K, Harding R et al. Declaration on palliative care and MDR/XDR-TB. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2012; 16: 712–713
- [217] World Health Organization Regional Office for Europe. Roadmap to Prevent and Combat Drug-resistant Tuberculosis. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2011
- [218] Harding R, Foley KM, Connor SR et al. Palliative and end-of-life care in the global response to multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 643–646
- [219] Djoba Siawaya JF, Ruhwald M, Eugen-Olsen J et al. Correlates for disease progression and prognosis during concurrent HIV/TB infection. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 289–299
- [220] World Health Organization. Tuberculosis prevalence surveys: a handbook. Geneva: World Health Organization; 2011
- [221] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015; 20. Aufl.
- [222] Fiebig L, Kollan C, Hauer B et al. HIV-prevalence in tuberculosis patients in Germany, 2002-2009: an estimation based on HIV and tuberculosis surveillance data. *PLoS One* 2012; 7: e49111
- [223] Burman WJ, Jones BE. Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis. *Semin Respir Infect* 2003; 18: 263–271
- [224] Mase SR, Ramsay A, Ng V et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2007; 11: 485–495
- [225] Smith RL, Yew K, Berkowitz KA et al. Factors affecting the yield of acid-fast sputum smears in patients with HIV and tuberculosis. *Chest* 1994; 106: 684–686
- [226] Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 45–55
- [227] Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 32–39
- [228] Abay SM, Deribe K, Reda AA et al. The Effect of Early Initiation of Antiretroviral Therapy in TB/HIV-Coinfected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care* 2015; 14: 560–570
- [229] Havlir DV, Kendall MA, Iye P et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1482–1491
- [230] Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010; 362: 697–706
- [231] Blanc FX, Sok T, Laureillard D et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1471–1481
- [232] Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 563–571
- [233] Torok ME, Yen NT, Chau TT et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1374–1383
- [234] Dheda K, Shean K, Zumla A et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 1798–1807

- [235] Pietersen E, Ignatius E, Streicher EM et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2014; 383: 1230–1239
- [236] Breen Ra M, Smith CJ, Bettinson H et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004; 59: 704–707
- [237] Meintjes G, Lawn SD, Scano F et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 516–523
- [238] Müller M, Wandel S, Colebunders R et al. Incidence and Lethality of Immune Reconstitution Disease in HIV-Infected Patients Starting Antiretroviral Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 251–261
- [239] Marais S, Meintjes G, Pepper DJ et al. Frequency, Severity, and Prediction of Tuberculous Meningitis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 450–460
- [240] Pepper DJ, Marais S, Maartens G et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e96–107
- [241] Lai RP, Meintjes G, Wilkinson RJ. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Semin Immunopathol* 2016; 38: 185–198
- [242] Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS (London, England)* 2010; 24: 2381–2390
- [243] Meintjes G, Skolimowska KH, Wilkinson KA et al. Corticosteroid-modulated immune activation in the tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 369–377
- [244] Volkow PF, Cornejo P, Zinser JW et al. Life-threatening exacerbation of Kaposi's sarcoma after prednisone treatment for immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS (London, England)* 2008; 22: 663–665
- [245] Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Current HIV/AIDS reports* 2012; 9: 238–250
- [246] Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 667–676
- [247] Thwaites GE, Bang ND, Dung NH et al. Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults. *N Engl J Med* 2004; 351: 1741–1751
- [248] Lipman M, Breen R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin in Infect Dis* 2006; 19: 20–25
- [249] Centers for Disease Control and Prevention. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. Im Internet: http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm
- [250] Hoppe LE, Kettle R, Eisenhut M et al. Tuberculosis – diagnosis, management, prevention, and control: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2016; 352: h6747
- [251] Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK et al. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1–12
- [252] Niemi M, Backman JT, Fromm MF et al. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 819–850
- [253] Taburet AM, Sauvageon H, Grinsztejn B et al. Pharmacokinetics of Raltegravir in HIV-Infected Patients on Rifampicin-Based Antitubercular Therapy. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1328–1335
- [254] Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2852–2856
- [255] Dooley KE, Sayre P, Borland J et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62: 21–27
- [256] Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 459–467
- [257] Luetkemeyer AF, Rosenkranz SL, Lu D et al. Combined effect of CYP2B6 and NAT2 genotype on plasma efavirenz exposure during rifampin-based antituberculosis therapy in the STRIDE study. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1860–1863
- [258] Luetkemeyer AF, Rosenkranz SL, Lu D et al. Relationship between weight, efavirenz exposure, and virologic suppression in HIV-infected patients on rifampin-based tuberculosis treatment in the AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 586–593
- [259] Dooley KE, Denti P, Martinson N et al. Pharmacokinetics of efavirenz and treatment of HIV-1 among pregnant women with and without tuberculosis coinfection. *J Infect Dis* 2015; 211: 197–205
- [260] Jiang HY, Zhang MN, Chen HJ et al. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2014; 25: 130–135
- [261] van Oosterhout JJ, Kumwenda JJ, Beadsworth M et al. Nevirapine-based antiretroviral therapy started early in the course of tuberculosis treatment in adult Malawians. *Antivir Ther* 2007; 12: 515–521
- [262] Boule A, Van Cutsem G, Cohen K et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA* 2008; 300: 530–539
- [263] Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P et al. Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine: 400 mg versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis coinfection receiving rifampicin. *Antivir Ther* 2008; 13: 529–536
- [264] Loeliger A, Suthar AB, Ripin D et al. Protease inhibitor-containing antiretroviral treatment and tuberculosis: can rifabutin fill the breach? *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2012; 16: 6–15
- [265] Masur H, Brooks JT, Benson CA et al. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1308–1311
- [266] Jo KW, Yoo JW, Hong Y et al. Risk factors for 1-year relapse of pulmonary tuberculosis treated with a 6-month daily regimen. *Respiratory medicine* 2014; 108: 654–659
- [267] Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A et al. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1154–1163
- [268] Karo B, Krause G, Hollo V et al. Impact of HIV infection on treatment outcome of tuberculosis in Europe. *Aids* 2016; 30: 1089–1098
- [269] Srivastava S, Pasipanodya JG, Meek C et al. Multidrug-resistant tuberculosis not due to noncompliance but to between-patient pharmacokinetic variability. *J Infect Dis* 2011; 204: 1951–1959
- [270] Pasipanodya JG, Srivastava S, Gumbo T. Meta-Analysis of Clinical Studies Supports the Pharmacokinetic Variability Hypothesis for Acquired Drug Resistance and Failure of Antituberculosis Therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 169–177

- [271] Pasipanodya JG, McIlleron H, Burger A et al. Serum Drug Concentrations Predictive of Pulmonary Tuberculosis Outcomes. *J Infect Dis* 2013; 208: 1464–1473
- [272] Smythe W, Khandelwal A, Merle C et al. A semimechanistic pharmacokinetic-enzyme turnover model for rifampin autoinduction in adult tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2091–2098
- [273] Sotgiu G, Alffenaar JW, Centis R et al. Therapeutic drug monitoring: how to improve drug dosage and patient safety in tuberculosis treatment. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2015; 32: 101–104
- [274] Aarnoutse RE, Sturkenboom MGG, Robijns K et al. An interlaboratory quality control programme for the measurement of tuberculosis drugs. *Eur Respir J* 2015; 46: 268–271
- [275] Magis-Escurra C, Later-Nijland HMJ, Alffenaar JWC et al. Population pharmacokinetics and limited sampling strategy for first-line tuberculosis drugs and moxifloxacin. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 229–234
- [276] Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M et al. Prevention of torsades de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010; 121: 1047–1060
- [277] Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Boston, USA: Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; 2015
- [278] Kranzer K, Elamin WF, Cox H et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of N-acetylcysteine in preventing aminoglycoside-induced ototoxicity: implications for the treatment of multidrug-resistant TB. *Thorax* 2015; 70: 1070–1077
- [279] Hugonnet J-EBJ. Irreversible inhibition of the Mycobacterium tuberculosis beta-lactamase by clavulanate. *Biochemistry (Mosc)* 2007; 46: 11998–2004
- [280] Chambers HFMD, Yajko D, Miick C et al. Can penicillins and other beta-lactam antibiotics be used to treat tuberculosis? *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2620–2624
- [281] Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62: 1–12
- [282] van Heeswijk RP, Dannemann B, Hoetelmans RM. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2310–2318
- [283] Tiberi S, Payen MC, Sotgiu G et al. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J* 2016; 47: 1235–1243
- [284] De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *Eur Respir J* 2013; 41: 1386–1392
- [285] Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R et al. Carbapenems to Treat Multidrug and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences* 2016; 17: 373
- [286] Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L et al. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate- versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J* 2016; 47: 1758–1766
- [287] Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: update 2015. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2015; 19: 1276–1289
- [288] Sasahara K, Shimokawa Y, Hirao Y et al. Pharmacokinetics and Metabolism of Delamanid, a Novel Anti-Tuberculosis Drug, in Animals and Humans: Importance of Albumin Metabolism In Vivo. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 2015; 43: 1267–1276
- [289] Russo PACM. Toxic optic neuropathy associated with ethambutol: implications for current therapy. *J Am Optom Assoc* 1994; 65: 332–338
- [290] CLSI. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes: approved standard-Second Edition. CLSI document M24-A2. Wayne PA USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011
- [291] Bottger EC. The ins and outs of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1128–1134
- [292] Peloquin CA, Namdar R, Dodge AA et al. Pharmacokinetics of isoniazid under fasting conditions, with food, and with antacids. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 1999; 3: 703–710
- [293] Du H, Chen X, Fang Y et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype contributes to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 3591–3596
- [294] Wang PY, Xie SY, Hao Q et al. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2012; 16: 589–595
- [295] Azuma J, Ohno M, Kubota R et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1091–1101
- [296] Bothahemley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety. *Drug Saf* 2001; 24: 553–565
- [297] Lee M, Lee J, Carroll MW et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1508–1518
- [298] Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2012; 40: 1430–1442
- [299] Zhang X, Falagas ME, Vardakas KZ et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Thorac Dis* 2015; 7: 603–615
- [300] Koh W-JKO, Gwak H, Chung JW et al. Daily 300 mg dose of linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 388–391
- [301] Diacon AH, van der Merwe L, Barnard M et al. beta-Lactams against Tuberculosis—New Trick for an Old Dog? *N Engl J Med* 2016; 375: 393–394
- [302] Brennan JPYD. Handbook of Anti-Tuberculosis Agents: Global Alliance for TB Drug Development. 2008
- [303] Yew WW. Clinically significant interactions with drugs used in the treatment of tuberculosis. *Drug Saf* 2002; 25: 111–133
- [304] Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin Pharmacol* 2001; 40: 327–341