

T. Schaberg (federführend)¹
B. Hauer (federführend)²
unter Mitarbeit von:
W. H. Haas²
J. Hohlfeld³
R. Kropp⁵
R. Loddenkemper⁴
G. Loytved⁵
K. Magdorf⁶
H. L. Rieder⁷
D. Sagebiel⁸

Latente tuberkulöse Infektion: Empfehlungen zur präventiven Therapie bei Erwachsenen in Deutschland

Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose

Latent Tuberculosis Infection: Recommendations for Preventive Therapy in Adults in Germany

Zusammenfassung

Die immunologischen Vorgänge der latenten tuberkulösen Infektion sind komplex und bis heute nicht vollkommen verstanden. Das lebenslange Risiko eines mit *Mycobacterium tuberculosis* Infizierten, an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose zu erkranken, liegt für einen immunkompetenten Menschen bei etwa 5–10%, es ist in den ersten beiden Jahren nach Infektion am höchsten. Verschiedene Faktoren, wie beispielsweise immunsuppressive Erkrankungen oder eine entsprechende Medikation, können das Erkrankungsrisiko erheblich steigern. Um die Entwicklung einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose zu verhindern, besteht die Möglichkeit einer präventiven medikamentösen Therapie, das Vorgehen der Wahl ist die 9-monatige Einnahme von Isoniazid. In besonderen Fällen können auch alternative Therapieregime indiziert sein, deren Wirksamkeit jedoch bislang nicht abschließend beurteilt werden kann und deren Verträglichkeit der Isoniazid-Monotherapie wahrscheinlich unterlegen ist. Zur Erkennung einer latenten Infektion mit *M. tuberculosis* stellt zur Zeit immer noch der Tuberkulin-Hauttest das einzige belegte und in der Routine einsetzbare Verfahren dar. Er sollte heute ausschließlich nach der von Mendel und Mantoux beschriebenen Methode durchgeführt werden. Sensitivität und Spezifität sind abhängig von der Tuberkulose-Infektionsprävalenz, daher sollte er gezielt nur bei Personen angewendet werden, die ein erhöhtes Risiko einer latenten tuberkulösen Infektion haben. Die Interpretation des Tuberkulin-Hauttestes erfolgt unter Berücksichtigung der Zugehörigkeit zu definierten Risiko-

Abstract

The immunologic mechanisms of latent tuberculosis (TB) infection are complex and hitherto not completely understood. The lifelong risk of an immunocompetent individual of developing active TB after infection with *M. tuberculosis* is 5–10% and highest during the first two years after infection. Various factors may considerably increase the risk of developing active TB, e.g., immunosuppressive disease or immunosuppressive medication. However, the development of active TB may be avoided by preventive chemotherapy, the therapy of choice being isoniazid over a 9-month period. Alternative treatment regimens may be indicated in special cases, but it must be borne in mind that the efficacy of these regimens has not been studied sufficiently while they seem to be less well tolerated than isoniazid monotherapy. The tuberculin skin test is still the only sufficiently documented method to detect latent infection with *M. tuberculosis* which is also suitable for routine application. This test today should be performed exclusively as described by Mendel and Mantoux. Its sensitivity and specificity depend on the prevalence of tuberculosis infection. It should therefore be restricted to individuals at increased risk of latent TB infection. When interpreting the tuberculin skin test, it is necessary to know whether an individual belongs to one of the defined risk groups or has an elevated risk of developing active TB. Among the risk groups are individuals who may have been infected recently with *M. tuberculosis* (contacts of contagious TB patients) or in whom other factors increase their risk of developing active TB. The indication for che-

Institutsangaben

¹Rotenburg
²Berlin
³Hannover
⁴Fulda
⁵Würzburg
⁶Kirchlindach (Schweiz)

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R. Loddenkemper, Generalsekretär · Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose · Zum Heckeshorn 33 · 14109 Berlin

Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 255–270 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387 · DOI 10.1055/s-2003-812534

gruppen bzw. entsprechend einer Gefährdungseinschätzung. Zu den Risikogruppen gehören Personen, bei denen die Möglichkeit einer kürzlichen Infektion mit *M. tuberculosis* gegeben ist (Kontaktpersonen zu ansteckungsfähigen Tuberkulosepatienten), oder bei denen Faktoren vorliegen, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen, eine behandlungsbedürftige Tuberkulose zu entwickeln. Die Indikation zur Chemotherapie der latenten tuberkulösen Infektion ist individuell unter sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung zu stellen und setzt, neben der Patientenmitarbeit, eine intensive Aufklärung des Patienten sowie eine sorgfältige Kontrolle unter Therapie voraus. Vor Therapiebeginn ist eine behandlungsbedürftige Tuberkulose in jedem Fall mit geeigneten Methoden auszuschließen.

motherapy for latent TB infection must be based on a careful individual risk-benefit analysis and, besides patient compliance, requires full information of the patient and careful monitoring during therapy. Before initiating treatment, active TB must always be excluded by the proven methods.

Inhalt

| | | | |
|---|-----|--|-----|
| Zusammenfassung | 255 | Wirksamkeit der präventiven Chemotherapie mit Isoniazid bei Personen mit HIV-Infektion | 264 |
| Abstract | 255 | Dauer der protektiven Wirkung bei präventiver Chemotherapie mit Isoniazid | 264 |
| Definitionen | 256 | Optimale Dauer der präventiven Therapie mit Isoniazid | 264 |
| Pathogenetischer Hintergrund der latenten tuberkulösen Infektion | 257 | Tägliche versus intermittierende Gabe von Isoniazid in der präventiven Therapie | 264 |
| Tuberkulin-Hauttest | 257 | Alternativen zu Isoniazid | 264 |
| Durchführung des Tuberkulin-Hauttests | 257 | Präventive Therapie der latenten tuberkulösen Infektion nach Kontakt mit multiresistenter Tuberkulose | 265 |
| Interpretation des Tuberkulin-Hauttests | 258 | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der präventiven Therapie | 266 |
| Einfluss der Prävalenz der tuberkulösen Infektion auf die Interpretation des Tuberkulin-Hauttests | 258 | Empfehlungen zur präventiven Therapie der latenten tuberkulösen Infektion in Deutschland | 266 |
| Einfluss von Kreuzreaktionen der zellulären Immunität nach der Infektion mit ubiquitären nicht-tuberkulösen Mykobakterien auf die Interpretation des Tuberkulin-Hauttests | 259 | Besondere Patientengruppen | 267 |
| Einfluss der BCG-Impfung auf die Interpretation des Tuberkulin-Hauttests | 259 | Kinder | 267 |
| Einfluss von individuellen Risikofaktoren auf die Interpretation des Tuberkulin-Hauttests | 259 | Schwangerschaft und Laktation | 267 |
| Einfluss der individuellen Immunkompetenz auf die Interpretation des Tuberkulin-Hauttests | 260 | BCG-geimpfte Personen | 267 |
| Kriterien für die Interpretation des gezielten Tuberkulin-Hauttests in definierten Risikogruppen | 260 | HIV-positive Personen | 267 |
| Vorgehen bei positivem Tuberkulin-Hauttest | 261 | Patienten mit geplanter oder begonnener Therapie mit anti-TNF-alpha-Antikörpern | 268 |
| Vorgehen bei negativem Tuberkulin-Hauttest | 261 | Prophylaxe der tuberkulösen Infektion | 268 |
| Ziele der präventiven antimykobakteriellen Therapie | 261 | Danksagung | 268 |
| Epidemiologische Ziele | 261 | Literatur | 268 |
| Individualmedizinische Ziele | 262 | | |
| Kriterien zur Beurteilung von Wirksamkeit und Effektivität der präventiven medikamentösen Therapie der latenten tuberkulösen Infektion | 262 | Definitionen | |
| Wirksamkeit, Effektivität und „number needed to treat“-Werte der präventiven Therapie der latenten tuberkulösen Infektion | 262 | Latente tuberkulöse Infektion | |
| Therapieregime zur präventiven Therapie der latenten tuberkulösen Infektion | 263 | Unter der latenten tuberkulösen Infektion (LTBI) versteht man den Zustand nach der primären Infektion mit <i>Mycobacterium tuberculosis</i> mit der Folge einer Persistenz vitaler Bakterien im Organismus ohne Organbefund, bzw. ohne Erkrankung. | |
| Präventive Chemotherapie mit Isoniazid | 263 | Tuberkulin-Hauttest | |
| Wirksamkeit der präventiven Chemotherapie mit Isoniazid bei Personen mit radiologischen Residuen .. | 263 | Intrakutane Injektion von gereinigtem Tuberkulin (Standardtestdosis: 10 Einheiten) zur Überprüfung einer Mykobakterien-spezifischen zellulären Immunantwort zum Nachweis einer tuberkulösen Infektion (latent oder behandlungsbedürftig). | |
| Wirksamkeit der präventiven Chemotherapie mit Isoniazid bei Personen mit Silikose und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz | 264 | Positiver Tuberkulin-Hauttest | |
| | | Ein Tuberkulin-Hauttest wird als positiv gewertet, wenn ein Indurationsdurchmesser überschritten wird, bei dem eine thera- | |

peutische Intervention erwogen werden muss (Interventionsgrenze).

Präventive Therapie der latenten tuberkulösen Infektion (Chemoprävention)

Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion ohne tuberkulöse Erkrankung mit antimykobakteriell wirksamen Medikamenten (Behandlung infizierter Personen).

Medikamentöse Prophylaxe (Chemoprophylaxe)

Behandlung mit antimykobakteriell wirksamen Medikamenten nach Exposition gegenüber *M. tuberculosis*, um eine latente tuberkulöse Infektion bzw. eine Erkrankung an Tuberkulose zu verhindern (Behandlung nicht-infizierter Personen).

Behandlungsbedürftige Tuberkulose

Behandlungsbedürftig bedeutet, dass eine Indikation zur Therapie einer tuberkulösen Erkrankung mit einem vollständigen Regime antimykobakteriell wirksamer Medikamente besteht (früher: aktive Tuberkulose).

Pathogenetischer Hintergrund der latenten tuberkulösen Infektion

Zum Verständnis der Tuberkulose ist es unabdingbar, zwischen der latenten Infektion mit dem Erreger *M. tuberculosis* und der behandlungsbedürftigen Erkrankung zu unterscheiden [1,2]. Der Erreger wird durch Aerosole oder selten durch bakterienhaltigen Staub übertragen. Wichtigste Infektionsquelle sind Personen mit behandlungsbedürftiger Tuberkulose der Atmungsorgane (Lunge, Bronchien, Kehlkopf), bei denen mikroskopisch im Sputum-Direktpräparat säurefeste Stäbchen nachweisbar sind. Sie setzen insbesondere beim Husten, aber auch Niesen, Sprechen und Singen Aerosole frei, welche von Kontaktpersonen eingeatmet werden können. Tuberkulosepatienten, bei denen der Erregernachweis allein kulturell aus dem Sputum gelingt (mikroskopisch negativ), sind dagegen weit weniger infektiös. Bei „offenen“ Formen der extrapulmonalen Tuberkulose ist die Gefahr einer Kontamination der Umwelt äußerst gering.

Nach der Passage durch die tiefen Atemwege in die Alveolen werden die Mykobakterien durch Makrophagen phagozytiert. Mykobakterien besitzen die Fähigkeit, das Milieu des Phagosoms so zu verändern, dass es als Lebensraum genutzt werden kann, indem sie der Phagosomenansäuerung entgegenwirken und die Phagolysosomen-Bildung verhindern. Zusätzlich sind sie aber auch gegenüber den intrazellulären Abtötungsmechanismen (reaktive Sauerstoff- und Stickstoffmetabolite, lysosomale Enzyme) in erheblichem Ausmaß resistent. Um im nährstoffarmen Phagosom überleben zu können, induzieren Mykobakterien die Bildung von Poren in der Phagosomenmembran, die einen Zugang zum nährstoffreicheren Zytoplasma gewährleisten [2].

Am Ort der bakteriellen Vermehrung entwickeln sich Granulome, die aus aktivierten Makrophagen und diese umschließenden T-Lymphozytenpopulationen bestehen. Im Granulom sind die intrazellulären vitalen Bakterien zwar eingedämmt, werden aber meist nicht völlig abgetötet [3]. Im Zentrum der Granulombildung steht die Aktivierung von Makrophagen durch Interferon- γ (IFN- γ), das von CD4 Th1-Zellen (Th-Zellen = T-Helferzellen) gebildet wird [4]. Da einige Antigene über den MHC-Klasse-I-Weg zytoplasmatisch prozessiert werden, können auch CD8 T-Zellen stimuliert werden (MHC = Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex, engl. major histocompatibility complex) [5]. Darüber hinaus werden auch T-Zellpopulationen aktiviert, die nicht nur Peptide, sondern auch phosphorylierte Liganden und mykobakterielle Glykolipide erkennen. Auch diese T-Zellpopulationen produzieren IFN- γ und tragen zur Makrophagenaktivierung bei.

Durch die immunologisch kompetente Zellformation des Granuloms gelingt bei immunkompetenten infizierten Patienten eine Eingrenzung der Infektion, ohne dass eine behandlungsbedürftige Erkrankung entsteht. Korrelate dieser Immunreaktionen sind der tuberkulöse Primäraffekt (lokalisierte tuberkulöse Entzündungsherde) und der Primärkomplex (lokalisierter Entzündungsherd mit reaktiv aktiviertem lokal drainierendem Lymphknoten). Das unkomplizierte Primärinfiltrat ist meist so klein, dass es röntgenologisch unerkannt bleibt. Wird der Primärkomplex bereits in diesem Stadium entdeckt, handelt es sich meist um einen Zufallsbefund, da klinische Symptome zu diesem Zeitpunkt meist fehlen. Diese Reaktion auf die Infektion tritt in 90–95% der Infektionsfälle auf (tuberkulöse Infektion ohne behandlungsbedürftige Erkrankung) [6]. Klinisch fassbar ist die latente Infektion in diesem Stadium durch den Tuberkulin-Hauttest, der den Nachweis spezifisch determinierter Lymphozyten erlaubt.

Geringfügige Veränderungen in den komplexen Regulationsmechanismen der Granulome können auch nach vielen Jahren dazu führen, dass die organisierte Struktur des Granuloms, in dem sich in der Regel nur kleine Bakterienpopulationen befinden, zusammenbricht, die Erreger sich ungehemmt vermehren, und eine behandlungsbedürftige tuberkulöse Erkrankung ausbricht (Reaktivierung), wobei das Risiko jedoch in den ersten 2 Jahren nach der Infektion am höchsten ist [7]. Die Reaktivierung spielt in der Epidemiologie der Tuberkulose in den industrialisierten Ländern Europas und Nordamerikas vor allem bei älteren Menschen eine große Rolle [8].

Durchführung des Tuberkulin-Hauttests

Der Tuberkulin-Hauttest stellt zur Zeit immer noch die einzige belegte und in der Routine einsetzbare Methode zur Erkennung einer Infektion mit *M. tuberculosis* dar [9]. Dabei muss zwischen der Infektion und der Fähigkeit des Organismus, auf iatrogen zugeführte Proteine von *M. tuberculosis* mit einer spezifischen zellulären Immunantwort vom Typ der „delayed-type hypersensitivity“ (DTH) zu reagieren, in der Regel ein Zeitraum von 6–8 (minimal 2 Wochen) vergangen sein [10]. Da es sich um ein biologisches System handelt, können sich in Einzelfällen, wie in der Literatur beschrieben, Zeitspannen zwischen Infektion und Tuberkulinreaktion von bis zu 12 Wochen ergeben.

Tuberkulin-Hauttest

Durchführung des Tuberkulin-Hauttests

Der Tuberkulin-Hauttest sollte heute ausschließlich nach der von Mendel und Mantoux beschriebenen Methode durchgeführt werden [11]. Dabei erfolgt die streng intrakutane Injektion von 10 Einheiten (E) gereinigtem Tuberkulin (GT) (die in Deutschland

angebotenen 10 E GT entsprechen 5 internationalen Einheiten Purified Protein Derivative – Standard (PPD-S)) in einem Volumen von 0,1 ml mittels einer 27G-Nadel und einer geeigneten kleinvolumigen (Tuberkulin-)Spritze an der Beugeseite des Unterarms [11]. Die Ablesung des Tests erfolgt nach frühestens 48 Stunden, bevorzugt jedoch erst nach 72 Stunden, spätestens nach einer Woche durch das Ausmessen der Induration in der Querachse des Unterarmes [12]. Eine etwaige Rötung ohne Induration ist nicht zu beachten. Die Angabe und Dokumentation des Testergebnisses erfolgen in Millimetern.

Andere Tuberkulin-Dosen (0,1 E, 1 E, 100 E, 1000 E) sind nicht standardisiert und spielen daher für die Frage nach einer latenten Infektion keine Rolle. Sie haben allerdings dann Bedeutung, wenn der Tuberkulintest im Rahmen der Diagnostik bzw. Differenzialdiagnostik einer tuberkulösen Erkrankung eingesetzt wird.

Die so genannten Stempelteste sind heute für die Diagnose einer latenten Infektion obsolet, da sie teilweise andere Tuberkulin-Dosen und Arten verwenden und das Applikationsverfahren nur zu einer unsicheren intrakutanen Applikation des Tuberkulins führt, wodurch die Sensitivität und damit auch die Spezifität unvorhersagbar variabel werden [11,13]. Aus den Ergebnissen der Stempelteste dürfen keine therapeutischen Konsequenzen gezogen werden.

Immunologische Blutuntersuchungen, wie beispielsweise der von der Food and Drug Administration in den USA zugelassene Quantiferon®-TB-Test, haben eine fragliche Sensitivität und Spezifität (zumal als Vergleichstest lediglich der Tuberkulin-Hauttest zur Verfügung steht) und sind derzeit bestenfalls als ergänzendes Testverfahren mit einer sehr eingeschränkten Indikation zu sehen [14]. Manche Experten gehen aufgrund erster größerer klinischer Studien (z. B. mit ELISPOT) jedoch davon aus, dass die Weiterentwicklung serologischer Testverfahren zukünftig eine Alternative zum Tuberkulinhauttest darstellen könnte.

Interpretation des Tuberkulin-Hauttests

Nach dem Ausmessen der Induration muss entschieden werden, ob das Ergebnis als positiver oder negativer Test gewertet wird. Die Entscheidungsgrundlage dieser Interpretation ist in Deutschland heute sehr komplex [15].

Dabei spielen vor allem fünf Faktoren eine Rolle:

1. Die Prävalenz der Infektion mit *M. tuberculosis*
2. Kreuzreaktionen der zellulären Immunität nach Infektion mit ubiquitären nicht-tuberkulösen Mykobakterien
3. Kreuzreaktionen nach BCG-Impfung
4. Das Vorhandensein von Risikofaktoren für die Entwicklung einer behandlungsbedürftigen Erkrankung bei latenter tuberkulöser Infektion
5. Die individuelle Immunkompetenz

Die Indikation, Interpretation und Aussagekraft des Tuberkulin-Hauttests bei tuberkulösen Erkrankungen [11] sind nicht Gegenstand dieser Empfehlungen.

Einfluss der Prävalenz der tuberkulösen Infektion auf die Interpretation des Tuberkulin-Hauttests

Die Sensitivität des intrakutanen Tuberkulin-Hauttests beschreibt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Tests bei mit *M. tuberculosis* infizierten Personen. Sie ist bei regelhafter Durchführung des Tests vermutlich hoch (90–95%) [16,13]. Auch die Spezifität des Tests, die die Wahrscheinlichkeit eines negativen Tests bei gesunden Personen beschreibt, kann bei Verwendung des Standard-Tuberkulins als hoch veranschlagt werden (90–95%) [16,13]. Hiermit wird allerdings schon deutlich, dass es weder eine absolute Sensitivität noch eine absolute Spezifität gibt. Die entscheidende Frage ist daher, wie hoch der prädiktive Wert eines positiven Tests (PPW: positiver prädiktiver Wert) ist, d. h., wie hoch die Proportion der tuberkulinpositiven Personen ist, bei denen tatsächlich eine Infektion mit *M. tuberculosis* vorliegt. Der prädiktive Wert des positiven Tuberkulintests wird dabei entscheidend von der Prävalenz der Infektion in der getesteten Population bestimmt [15]. Bei der Annahme einer Sensitivität und Spezifität von je 95% ergibt sich bei einer Prävalenz der Infektion von z. B. 30% (entsprechend der Wahrscheinlichkeit einer Infektion bei engem Kontakt zu Personen mit einem mikroskopischen Nachweis von Mykobakterien im Sputumausstrich), ein prädiktiver Wert für einen positiven Test von 89%, was bedeutet, dass lediglich bei 11% der als positiv getesteten Personen keine Infektion mit *M. tuberculosis* vorliegt [13]. Unter der gleichen Annahme für Sensitivität und Spezifität (je 95%) ergibt sich hingegen bei einer Prävalenz von 1% (entsprechend einer vermutlich eher zu hoch eingeschätzten Prävalenz der Infektion in Deutschland), ein prädiktiver Wert für einen positiven Test von 16%, was bedeutet, dass bei 84% der als positiv getesteten Personen keine Infektion mit *M. tuberculosis* vorliegt [13] (s. Tab. 1).

Dieses Beispiel zeigt, dass der positive Tuberkulintest nur dort über einen hinreichend guten prädiktiven Wert verfügt, wo die Wahrscheinlichkeit einer Infektion im Vergleich zur Situation in der Gesamtpopulation deutlich erhöht ist, und er sich somit als reines Screening-Instrument für Populationen mit geringem Infektionsrisiko nicht eignet. Andererseits wird deutlich, dass ein

Tab. 1 Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert eines positiven Tests (PPW, positiv prädiktiver Wert) [13]

| a) Annahmen: Sensitivität: 95%, Spezifität: 95%, Prävalenz: 30%, PPW: 89% | | | |
|---|-----------------------|------|--------|
| Testresultat | tuberkulöse Infektion | | gesamt |
| | ja | nein | |
| positiv | 2850 | 350 | 3200 |
| negativ | 150 | 6650 | 6800 |
| gesamt | 3000 | 7000 | 10000 |
| b) Annahmen: Sensitivität: 95%, Spezifität: 95%, Prävalenz: 1%, PPW: 16% | | | |
| Testresultat | tuberkulöse Infektion | | gesamt |
| | ja | nein | |
| positiv | 95 | 495 | 590 |
| negativ | 5 | 9405 | 9410 |
| gesamt | 100 | 9900 | 10000 |

positiver Test in einer Population mit hoher Infektions-Prävalenz, wie zum Beispiel bei Immigranten aus Gebieten mit hoher Tuberkulose-Inzidenz, einen hohen prädiktiven Wert hat.

Einfluss von Kreuzreaktionen der zellulären Immunität nach der Infektion mit ubiquitären nicht-tuberkulösen Mykobakterien auf die Interpretation des Tuberkulin-Hauttests

Die Infektion mit ubiquitären nicht-tuberkulösen Mykobakterien, deren Prävalenz eine große regionale Streubreite zeigt, führt aufgrund speziesspezifischer gemeinsamer antigener Determinanten der Erreger ebenfalls zu einer zellulären Reaktion nach der Injektion von Tuberkulin [15]. Im Allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass die Induration nach einer Infektion mit ubiquitären Mykobakterien geringer ausfällt als nach einer Infektion mit *M. tuberculosis*. Die Trennschärfe des Tests zur Unterscheidung einer Infektion mit ubiquitären Mykobakterien oder *M. tuberculosis* ist aber – wiederum prävalenzbedingt – nur hoch, wenn die Häufigkeitsverteilung der Indurationsdurchmesser zwei eindeutige Häufigkeitsgipfel erkennen lässt [15]. Nur in einer solchen Situation ist eine eindeutige Unterscheidung von „positiven“ und „negativen“ Testergebnissen möglich. Von einer solchen Situation kann aber in Deutschland bei sehr geringer Tuberkulose-Prävalenz nicht mehr ausgegangen werden [13].

Einfluss der BCG-Impfung auf die Interpretation des Tuberkulin-Hauttests

Die BCG-Impfung führt in der Regel nach 6–8 Wochen zu einem positiven Tuberkulin-Hauttest. Es ist nicht bekannt, wie lange nach der Impfung der Hauttest positiv bleibt. Offensichtlich verringert sich im Laufe der Zeit die Stärke der Reaktion, so dass mit größer werdendem zeitlichen Abstand der Indurationsdurchmesser abnimmt [17]. Ein großer Indurationsdurchmesser nach langjährig zurückliegender BCG-Impfung kann daher eher als ein Zeichen einer latenten tuberkulösen Infektion oder einer behandlungsbedürftigen Erkrankung gewertet werden [18,16].

Eine lineare Beziehung zwischen Zeit und Reaktionsstärke existiert jedoch nicht. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass es durch die Tuberkulin-Hauttestung zu einer Boosterreaktion der zellulären Immunität nach BCG-Impfung kommen kann. Insgesamt kann also die Interpretation des Tuberkulin-Hauttests bei BCG-geimpften Personen nur sehr individuell erfolgen und bleibt stets mit einer gewissen Unschärfe behaftet [19].

Einfluss von individuellen Risikofaktoren auf die Interpretation des Tuberkulin-Hauttests

Die Interpretation des Tuberkulin-Hauttests als positiv oder negativ muss zusätzlich zu den oben erwähnten epidemiologischen Grundlagen auch gesicherte individuelle Risikofaktoren berücksichtigen, die bei einer konkreten Person das Risiko für die Entwicklung einer behandlungsbedürftigen tuberkulösen Erkrankung nach einer Infektion mit *M. tuberculosis* beschreiben.

Dabei ist zwischen Faktoren zu unterscheiden, die allgemein, d. h. unabhängig vom Tuberkulin-Hauttest-Status, das Risiko einer behandlungsbedürftigen tuberkulösen Erkrankung erhöhen (Tab. 2) und Risikofaktoren, die die Inzidenz der Entwicklung einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose bei Personen mit positivem Tuberkulin-Hauttest steigern (Tab. 3).

Es wird angenommen, dass auch Personen, die längerfristig mit Steroiden (> 15 mg Prednisolonäquivalent/Tag über 2–4 Wochen reduziert die Tuberkulinreaktivität) und/oder anderen immunsuppressiven Medikamenten behandelt werden, ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung haben [39], das genaue Ausmaß dieses Risikos ist jedoch nicht bekannt [40].

Aus beiden Tabellen kann gefolgert werden, dass bestimmte klinische Charakteristika sowohl mit einem allgemein erhöhten Risiko für eine behandlungsbedürftige tuberkulöse Erkrankung einhergehen, als auch mit einem erhöhten Risiko, bei positivem Tuberkulin-Hauttest eine behandlungsbedürftige Tuberkulose zu entwickeln. Dieses muss bei der Interpretation eines Tuberku-

Tab. 2 Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer tuberkulösen Erkrankung (modifiziert nach [9])

| Klinisches Charakteristikum | Relatives Risiko (RR) oder relative Odds Ratio (OR) für die Entwicklung einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose im Vergleich zur einer Kontrollpopulation: RR/OR = 1 |
|---|---|
| Silikose | 30 [20, 21] |
| Diabetes mellitus | 2–4,1 [22–24] |
| chronisches Nierenversagen, Hämodialyse | 10–25,3 [25–27] |
| Gastrektomie | 2–5 [28–30] |
| jejunoilealer Bypass | 27–63 [31, 32] |
| Nierentransplantation | 37 [33] |
| Herztransplantation | 20–74 [34, 35] |
| Kopf-Hals-Karzinome | 16 [36] |
| Therapie mit TNF- α -Antikörpern | >5 [37, 38] |

Tab. 3 Risikofaktoren für die Entwicklung einer tuberkulösen Erkrankung bei Personen mit positivem Tuberkulin-Hauttest (modifiziert nach [9])

| Risikofaktor | TB-Fälle pro 1000 Personen Jahre (Zum Vergleich: Deutschland 2000: 0,11) |
|--|--|
| Infektion vor weniger als 1 Jahr | 12,9 [7] |
| Infektion vor 1–7 Jahren | 1,6 [7] |
| HIV-Infektion | 35–162 [41] |
| i. v. Drogen Missbrauch (HIV negativ) | 10 [42] |
| Silikose | 68 [43] |
| radiologische Zeichen einer früheren Tuberkulose | 2–13,6 [44–46] |
| Untergewicht > 15% | 2,6 [47] |

lin-Hauttests bei Personen mit den entsprechenden Risikofaktoren Berücksichtigung finden.

Einfluss der individuellen Immunkompetenz auf die Interpretation des Tuberkulin-Hauttests

Der Einfluss der individuellen Immunkompetenz auf die Interpretation des Tuberkulin-Hauttests muss unter zwei verschiedenen Aspekten gesehen werden. Zum einen ergibt sich aus einer herabgesetzten Immunkompetenz ein erhöhtes Risiko für die Infektion und Erkrankung [41]. Zum anderen kann eine herabgesetzte Immunkompetenz, insbesondere hinsichtlich der zellulären Immunität, den Tuberkulin-Hauttest trotz einer tuberkulösen Infektion oder einer behandlungsbedürftigen Erkrankung falsch negativ bleiben lassen [48,49]. Der negativ prädiktive Wert des intrakutanen Tuberkulin-Hauttests ist bei Immunkompetenten sehr hoch ($\geq 95\%$). Das heißt, dass ein negativer Tuberkulin-Hauttest bei gesunden Personen eine Infektion mit *M. tuberculosis* mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt. Dieses gilt jedoch nicht bei Zuständen einer definierten oder unspezifischen Immunsuppression (Tab. 4) [11].

Tab. 4 Risikofaktoren für einen falsch-negativen Tuberkulin-Hauttest [11]

| |
|--|
| fulminante tuberkulöse Erkrankungen, wie z. B. Miliartuberkulosen |
| akute oder kurz zurückliegende schwere Virusinfektionen (z. B. Masern, Röteln, Windpocken und Influenza) |
| nach Lebendimpfungen für zirka 6 Wochen |
| systemische Kortikoidtherapie |
| sehr hohes Lebensalter |
| Sarkoidose |
| schwere konsumierende Erkrankungen, z. B. Malignome |
| zelluläre Immundefekte wie z. B. HIV-Infektion, AIDS, oder lymphatische Systemerkrankungen |
| iatrogene zelluläre Immunsuppression wie z. B. nach Transplantation |

Tab. 5 Kriterien der American Thoracic Society (ATS) und CDC für die Positivität des Tuberkulin-Hauttests nach Risikogruppen (modifiziert nach [9, 50])

| Gruppe 1: Positiver Tuberkulin-Hauttest mit einem Indurationsdurchmesser von ≥ 5 mm | Gruppe 2: Positiver Tuberkulin-Hauttest mit einem Indurationsdurchmesser von ≥ 10 mm | Gruppe 3: Positiver Tuberkulin-Hauttest mit einem Indurationsdurchmesser von ≥ 15 mm |
|---|--|--|
| a) Kontakt zu Personen mit ansteckungsfähiger Tuberkulose innerhalb der vergangenen 2 Jahre [51] | a) Immigranten innerhalb von 5 Jahren nach der Einreise aus einem Land mit hoher Tuberkulose-Prävalenz [50, 55] | a) alle Personen ohne aktuelle Risikofaktoren für eine tuberkulöse Infektion |
| b) radiologische Residuen einer alten Tuberkulose ohne Anhalt für behandlungsbedürftige Erkrankung und ohne vorausgegangene Therapie [44] | b) Kinder < 4 Jahre [56] | |
| c) Patienten nach Organtransplantation unter iatrogenen Immunsuppression [33 – 35] | c) Kinder und Jugendliche nach Exposition gegenüber Personen mit ansteckungsfähiger Tuberkulose [56] | |
| d) Patienten unter immunsuppressiver Therapie mit ≥ 15 mg Prednisolonäquivalent seit ≥ 1 Monat [39, 52 – 54] | d) Bewohner und Angestellte von folgenden Institutionen: Gefängnisse, Pflegeheime, Krankenhäuser [50] | |
| e) HIV-positive Patienten [41] | e) Patienten mit einer der folgenden Grunderkrankungen: Silikose, Diabetes mellitus, Maligne Lymphome, Leukämien, Kopf-Hals-Karzinome, Gewichtsverlust $\geq 10\%$ des Idealgewichtes, Z. n. Gastrektomie, Z. n. jejunioilealem Bypass (Literatur siehe Tab. 2 und Tab. 3) | |
| f) Personen mit geplanter oder laufender Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern [37] | f) Mitarbeiter in mykobakteriologischen Laboratorien [50] | |
| | g) i.-v. Drogenabhängige [57] | |

Darüber hinaus kann der Tuberkulin-Hauttest auch bei einer erst kurz zurückliegenden tuberkulösen Infektion (< 2 Monate) falsch negativ sein.

Kriterien für die Interpretation des gezielten Tuberkulin-Hauttests in definierten Risikogruppen

Auf der Basis großer Studien, bei denen die Tuberkulin-Hautreaktion geprüft worden ist, sind in den letzten Jahren relativ willkürliche, im besten Fall annäherungsweise richtige Grenzen für die Indurationsdurchmesser festgelegt worden, ab denen ein Test als positiv anzusehen ist [50,9]. Aus den oben dargestellten Gründen wird klar, dass bei der Interpretation des Tuberkulin-Hauttests eine Fülle von Randbedingungen zu beachten sind. Da die Testinterpretation eng mit individuellen Risikofaktoren gekoppelt ist, ergibt sich die eindeutige Forderung, den Tuberkulin-Hauttest nur als gezieltes, individuelles diagnostisches Instrument und nicht als allgemeines Screening-Instrument zur Untersuchung großer Populationen zu verwenden.

Aus den oben genannten Daten wird deutlich, dass bei den komplexen Interpretationsbedingungen die wichtigste Indikation für den Tuberkulin-Hauttest die Frage nach einer behandlungswürdigen latenten tuberkulösen Infektion ist.

Um unter diesen Bedingungen den Tuberkulin-Hauttest als individuelles diagnostisches Instrument in Ländern mit niedriger Prävalenz der tuberkulösen Infektion nutzbar zu machen, haben zum Beispiel die „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) in den USA erstmals im Jahre 1995 und nochmals im Jahre 2000 drei unterschiedliche Indurationsdurchmesser definiert, die bei bestimmten Populationen als positiver Test gewertet werden können [9, 50] (Tab. 5).

Unter der Prämisse, dass nur Personen getestet werden sollen, bei denen ein positiver Test eine therapeutische Konsequenz haben sollte, spielt die Gruppe 3 der Tab. 5 für Deutschland keine Rolle. Bezüglich der Tuberkulintestinterpretation im Kindes- und Jugendalter verweisen wir auf die entsprechende Literatur [119].

Vorgehen bei positivem Tuberkulin-Hauttest

Ergibt sich nach gezielter Tuberkulin-Hauttestung ein positiver Test, so muss eine Röntgenaufnahme des Thorax erfolgen [11]. Finden sich hierbei radiologische Veränderungen, die mit einer Tuberkulose kompatibel sein könnten, so muss immer eine behandlungsbedürftige Tuberkulose durch weitere geeignete diagnostische Maßnahmen sicher ausgeschlossen werden (Sputum-Untersuchungen, ggf. Bronchoskopie, weitere bildgebende Verfahren u. a.) [11]. Gegebenenfalls ist bis zum Erhalt der Kulturergebnisse eine antituberkulöse Kombinationstherapie durchzuführen. Diese kann dann bei negativem Kulturergebnis und unverändertem Röntgenbefund als Monotherapie im Sinne einer Therapie der LTBI fortgeführt werden. Bei HIV-infizierten Personen mit respiratorischen Symptomen sollte auch im Fall einer unauffälligen Röntgenthoraxaufnahme eine bakteriologische Untersuchung des Sputums erfolgen, da ein unauffälliger radiologischer Befund hier eine behandlungsbedürftige Tuberkulose nicht immer ausschließt [9].

Kann eine behandlungsbedürftige Tuberkulose sicher ausgeschlossen werden, ergibt sich die Diagnose einer latenten tuberkulösen Infektion, und es muss über die Indikation zu einer präventiven medikamentösen Therapie entschieden werden. Wenn die präventive Therapie seitens des Probanden abgelehnt wird oder eine Kontraindikation für eine präventive Therapie einer latenten tuberkulösen Infektion besteht, ist zu prüfen, ob, und wenn ja, welche Untersuchungen angezeigt sind, um eine sich entwickelnde Erkrankung an Tuberkulose frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Vorgehen bei negativem Tuberkulin-Hauttest

Die Interpretation eines negativen Tuberkulin-Hauttests hängt vom Datum des letzten Kontakts mit einer an Tuberkulose erkrankten Person (oder sonstigen Exposition) sowie vom Vorliegen der in Tab. 4 aufgeführten Faktoren ab.

Bei sachgerechter Durchführung und Beachtung der Faktoren aus der Tab. 4 ist das Ergebnis eines negativen Tests zu akzeptieren, da er eine mykobakterielle Infektion bis zirka 8 Wochen vor dem Test weitgehend ausschließt. Bestand allerdings in den letzten 8 Wochen vor dem Testdatum eine weitere oder kontinuierliche Exposition, so sollte der Tuberkulin-Hauttest 8 Wochen nach der letzten Exposition wiederholt werden. Das Ergebnis dieses zweiten Tests ist dann als endgültig zu betrachten.

Besteht allerdings begründeter klinischer Verdacht auf einen falsch-negativen Test, so kann am Ablesetag der Test in gleicher Weise auf dem kontralateralen Arm wiederholt werden. Das Ergebnis diesen zweiten Tests ist dann als endgültig zu werten.

Individuell muss entschieden werden, ob eine Überprüfung der allgemeinen zellulären Immunkompetenz durch eine intrakutane Testung mit anderen häufig positiven Recall-Antigenen zur Interpretation eines negativen Tuberkulin-Hauttests hilfreich ist [49]. Ergibt sich die Konstellation eines negativen Tuberkulin-Hauttests und eines positiven Anergie-Tests, so liegt bei der entsprechenden Person keine latente tuberkulöse Infektion vor. Sind hingegen beide Teste negativ, so kann eine Aussage zur latenten tuberkulösen Infektion nicht getroffen werden. In diesem Fall muss die entsprechende Person bei gegebener Risikokonstellati-

on mit geeigneten klinischen Methoden überwacht werden. Es ist allerdings anzumerken, dass der einzige kommerziell erhältliche Antigen-Recall-Test in Deutschland im Jahre 2003 vom Markt genommen wurde.

Liegen bei einer Person radiologische Veränderungen vor, die einer tuberkulösen Erkrankung entsprechen könnten, so muss trotz eines negativen Tuberkulin-Hauttests eine behandlungsbedürftige Tuberkulose sicher ausgeschlossen werden.

Ergibt sich bei einer exponierten Person ein negativer Tuberkulin-Hauttest, so ist über die Indikation zur prophylaktischen medikamentösen Therapie zu entscheiden und eine geeignete Überwachung sicherzustellen (s. „Prophylaxe der tuberkulösen Infektion“).

Letztlich gilt, dass ein negativer Tuberkulin-Hauttest im Einzelfall eine behandlungsbedürftige Tuberkulose nicht sicher ausschließt, auch wenn keiner der in Tab. 4 genannten Faktoren bekannt ist. Daher sind tuberkuloseverdächtige Symptome oder klinische Befunde auch bei negativem Tuberkulin-Hauttest weiter bis zum sicheren Ausschluss einer behandlungsbedürftigen Erkrankung an Tuberkulose abzuklären.

Ziele der präventiven antimykobakteriellen Therapie

Bei den Zielen der präventiven Therapie sind die epidemiologischen Ziele von den individualmedizinischen Zielen zu unterscheiden.

Epidemiologische Ziele

Die epidemiologischen Ziele der präventiven antimykobakteriellen Therapie sind für Länder mit hoher oder niedriger Tuberkulose-Prävalenz differenziert zu diskutieren.

In Ländern mit hoher Tuberkulose-Prävalenz ergäbe sich die Indikation zur Prävention theoretisch sehr häufig. Das primäre Ziel dabei wäre, einen Einfluss auf die Erkrankungshäufigkeit zu nehmen. Trotz dieser Überlegung wird die Prävention von der WHO und der IUATLD in diesen Ländern vor allem aus folgendem Grund nicht empfohlen [58,59]: Länder mit hoher Tuberkulose-Prävalenz sind meist Länder, die über zu wenig finanzielle Ressourcen verfügen, um bei der Indikationsstellung für eine präventive Therapie eine behandlungsbedürftige Tuberkulose per Röntgenbild und Sputum-Mikroskopie und -Kultur auszuschließen. Geschieht dies aber nicht, besteht die Gefahr, dass quantitative bedeutende Zahlen behandlungsbedürftiger Tuberkulosefälle mit einer Isoniazid-Monotherapie behandelt werden. Damit nimmt das Resistenzproblem dramatisch zu, da bei der behandlungsbedürftigen Erkrankung unter Umständen große Bakterienpopulationen vorliegen, die spontan Isoniazid-resistente Mutanten enthalten können. Die vorhandenen Ressourcen sollen daher vorrangig für die Fallfindung und die frühe und konsequente Therapie der aktiven Erkrankungen bereitgestellt werden. Beide Maßnahmen führen nachweislich zum Rückgang der Tuberkulose-Prävalenz und sind somit auch präventiv.

In Ländern mit niedriger Tuberkulose-Prävalenz besteht das epidemiologische Ziel der Chemotherapie der latenten Tuberkulose-

infektion letztlich in der Eradikation der Tuberkulose durch die Verhinderung der Reaktivierungen. Das wesentliche Problem ist jedoch der ausgesprochen niedrige positive Vorhersagewert des Tuberkulin-Hauttests, der bei unkritischer Verwendung etwa 80% falsch positive Hauttests ergibt und somit die Anzahl derjenigen Personen stark erhöht, die man unnötig behandeln müsste, um eine behandlungsbedürftige Tuberkulose zu verhindern. Ein weiteres Problem besteht auch hinsichtlich der INH-Prävention in der Risikogruppe der Immigranten, da in Deutschland, wie auch in anderen westeuropäischen Ländern, die Immigration aus Ländern mit ungünstiger Isoniazid-Resistenzsituation quantitativ bedeutend ist.

Individualmedizinische Ziele

Hierunter sind individuelle Indikationsstellungen gemeint, deren Ziel im Wesentlichen die Verhinderung einer Reaktivierung bei Risikopatienten ist. Basis einer solchen Indikationsstellung ist dabei die gezielte Tuberkulin-Hauttestung in den genannten Risikopopulationen mit dem Ziel, bei positivem Tuberkulin-Hauttest auch eine präventive Therapie zu initiieren (ATS: „decision to tuberculin test is decision to treat“ [9]).

Kriterien zur Beurteilung von Wirksamkeit und Effektivität der präventiven medikamentösen Therapie der latenten tuberkulösen Infektion

Unter der Wirksamkeit (efficacy) der präventiven Therapie versteht man die Proportion behandlungsbedürftiger Tuberkulosen, die bei latent tuberkulös Infizierten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe unter den optimalen Bedingungen einer kontrollierten Prüfung verhindert werden können [58]. Effektivität (efficiency) beschreibt hingegen die Wirksamkeit der präventiven Therapie unter Alltagsbedingungen [58]. Quantitativ ergibt sich die Effektivität der präventiven Therapie als Produkt aus der Richtigkeit der Indikationsstellung, also aus dem positiven prädiktiven Wert des Tuberkulin-Hauttests, dem Risiko, infolge einer latenten Infektion an einer Tuberkulose zu erkranken, der Wirksamkeit unter kontrollierten Bedingungen und der Compliance [58]. Eine weitere wichtige Größe, um den Wert der präventiven Therapie zu beurteilen, ergibt sich aus der Anzahl derjenigen latent infizierten Personen, die behandelt werden müssen, um einen Fall einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose zu ver-

hindern (number needed to treat: NNT). Mathematisch ergibt sich der NNT-Wert aus dem Quotienten $1/\text{Effektivität}$ [58].

Wirksamkeit, Effektivität und „number needed to treat“-Werte der präventiven Therapie der latenten tuberkulösen Infektion

Um die Effektivität der präventiven Therapie beurteilen zu können, sollen im Folgenden vier Modelle dargestellt werden, die entweder von einer schlechten Wirksamkeit (60%) und gleichzeitig schlechter Compliance (30%) ausgehen oder von guter Wirksamkeit (90%) und Compliance (80%). Beide Modelle sind jeweils für eine Population mit geringem Risiko (5% behandlungsbedürftige Tuberkulosen bei allen latent tuberkulösen Personen) und mit hohem Risiko (30% behandlungsbedürftige Tuberkulosen bei allen latent tuberkulösen Personen) berechnet [58] (Tab. 6).

Diese Daten zeigen in ihren Extremwerten, dass einerseits eine präventive Therapie bei niedrigem Risiko, mäßiger Wirksamkeit und schlechter Compliance sinnlos ist, da 111 Personen behandelt werden müssen, um eine einzige Erkrankung zu vermeiden, dass andererseits bei hohem Risiko, guter Wirksamkeit und Compliance der NNT-Wert für eine präventive Intervention mit 5 sehr günstig liegt.

Berücksichtigt man nun zusätzlich noch den von der Prävalenz der Tuberkulose abhängigen positiven prädiktiven Wert des Tuberkulin-Hauttests (s. Kapitel 3.3), so ergibt sich folgendes Bild für die NNT-Werte (Tab. 7).

Es wird also auch hier deutlich, dass die Faktoren Prävalenz der Tuberkulose, individuelles Erkrankungsrisiko und Compliance selbst bei guter Wirksamkeit der präventiven Therapie eine enorme Bedeutung für die NNT-Werte haben.

Tab. 6 Effektivität und „number needed to treat“-Werte (NNT) der präventiven Therapie der latenten tuberkulösen Infektion (9 Monate Isoniazid) bei Annahme unterschiedlicher Werte für Erkrankungsrisiko, Wirksamkeit und Patient compliance

| Tuberkulose-Risiko | Wirksamkeit | Compliance | Effektivität | NNT |
|--------------------|-------------|------------|--------------|-----|
| 0,05 | 0,6 | 0,30 | 0,009 | 111 |
| | 0,9 | 0,80 | 0,036 | 28 |
| 0,30 | 0,6 | 0,30 | 0,054 | 19 |
| | 0,9 | 0,80 | 0,216 | 5 |

Tab. 7 Auswirkung des positiven prädiktiven Wertes (PPW) des Tuberkulintests auf Effektivität und „number needed to treat“-Werte (NNT) der präventiven Therapie der latenten tuberkulösen Infektion bei Annahme unterschiedlicher Werte für Erkrankungsrisiko, Wirksamkeit und Patient compliance

| PPW des Tuberkulintests | Tuberkulose-Risiko | Wirksamkeit | Compliance (als % der eingenommenen Dosen INH) | Effektivität (Produkt der Spalten 1–4) | NNT |
|-------------------------|--------------------|-------------|--|--|-----|
| 0,89 | 0,05 | 0,6 | 0,3 | 0,0080 | 125 |
| | | 0,9 | 0,8 | 0,032 | 31 |
| | 0,3 | 0,6 | 0,3 | 0,0480 | 21 |
| 0,16 | 0,05 | 0,6 | 0,3 | 0,1922 | 5 |
| | | 0,9 | 0,8 | 0,0014 | 694 |
| | 0,3 | 0,6 | 0,3 | 0,0058 | 173 |
| | | 0,6 | 0,3 | 0,0086 | 116 |
| | | 0,9 | 0,8 | 0,0345 | 29 |

Therapieregime zur präventiven Therapie der latenten tuberkulösen Infektion

Die Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion kann mit einer Monotherapie oder einer Zweifachtherapie praktiziert werden. Dies ist im Gegensatz zur Behandlung der behandlungsbedürftigen Tuberkulose möglich, da die bei der latenten Infektion vorhandenen Keimpopulationen klein sind und vermutlich selten mehr als 10^4 Erreger umfassen [60,61]. Damit ist die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Resistenz sehr gering und eine Monotherapie ausreichend.

Insgesamt stehen vier Therapieregime für die präventive antimykobakterielle Therapie zur Verfügung. Die Erfahrungen mit den einzelnen Therapieregimen sind jedoch sehr unterschiedlich. Bei weitem am besten ist die Wirksamkeit einer Isoniazid-Monotherapie belegt.

Präventive Chemotherapie mit Isoniazid

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der präventiven Chemotherapie mit Isoniazid liegen eine Reihe von Studien vor. Dabei sind durchaus differente Populationen unter verschiedenen Fragestellungen untersucht worden.

Zwischen 1950 und 1970 sind weltweit mehr als 100 000 Personen in kontrollierten Prüfungen hinsichtlich der Wirksamkeit einer präventiven Therapie mit Isoniazid untersucht worden. Die Studienpopulationen waren Kinder mit primärer Tuberkulose, Kontaktpersonen zu an offener Tuberkulose erkrankten Personen, Personen mit inaktiver Tuberkulose, Personen mit positivem Tuberkulin-Hauttest und Patienten aus psychiatrischen Anstalten [62–69]. Isoniazid wurde überwiegend für 12 Monate in einer Dosis von 300 mg täglich verabreicht. Es verwundert nicht, dass bei diesen heterogenen Gruppen die Wirksamkeit eine große Streubreite von 25–92% aufwies, der Vertrauensbereich der einzelnen Ergebnisse weit war und in einigen Studien bis 0% reichte. Wesentliche Gründe für die heterogenen Ergebnisse waren die relativ weichen Einschlusskriterien der Probanden und die hieraus folgende niedrige Inzidenz der Tuberkulose in den untersuchten Gruppen. In späteren Analysen der Ergebnisse ist versucht worden, nur diejenigen Teilnehmer zu vergleichen, bei denen ein positiver Tuberkulin-Hauttest vorlag und die zumindest 80% der verordneten Dosen Isoniazid eingenommen haben. Unter diesen Voraussetzungen lag die Wirksamkeit über 90% [44] (siehe auch Tab. 8).

Insgesamt ergibt sich also aus diesen Studien ein uneinheitliches Bild, das aber unter den genannten Voraussetzungen (positiver Tuberkulin-Hauttest und gute Compliance) auf eine gute Wirksamkeit hinweist. Die Effektivität der präventiven Therapie in den Gesamtkollektiven kann jedoch nicht als befriedigend angesehen werden. Besseren Aufschluss über die Wirksamkeit versprechen Studien, bei denen Probanden untersucht worden sind, die definierte Risikofaktoren für die Entwicklung einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose nach einer Infektion aufwiesen.

Tab. 8 Wirksamkeit der präventiven INH-Chemotherapie bei Personen mit fibrotischen Läsionen in Abhängigkeit von der Therapiedauer (modifiziert nach [44])

| Gruppen | 5-Jahres-Tuberkulose-Inzidenz pro 1000 Patienten-Jahre | Reduktion der Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Isoniazid 300 mg/d (5-Jahres-Tuberkulose-Inzidenz pro 1000 Patienten-Jahre) | | | |
|---|--|---|------------|-----------|-----------|
| | | Plazebo | 3 Monate | 6 Monate | 12 Monate |
| alle (n = 27 830) | 14,3 | | 21% (11,3) | 65% (5,0) | 75% (3,6) |
| Adhärenz* Teilnehmer (n = 21 635) | 15 | | 31% (9,4) | 69% (4,7) | 93% (1,1) |
| radiologische Residuen < 2 cm ² (n = 18 663) | 11,6 | | 20% (9,2) | 66% (4,0) | 64% (4,2) |
| radiologische Residuen > 2 cm ² (n = 8 428) | 21,3 | | 24% (16,2) | 67% (7,0) | 89% (2,4) |

*Einnahme von $\geq 80\%$ der verordneten Medikamentenmenge

Wirksamkeit der präventiven Chemotherapie mit Isoniazid bei Personen mit radiologischen Residuen

Patienten mit den radiologischen Residuen einer nicht-behandelten durchgemachten Tuberkulose (z.B. fibrotische Narben) haben zum einen ein definierbares Reaktivierungsrisiko, zum anderen stellen sie – insbesondere in Ländern mit einer niedrigen Tuberkulose-Inzidenz – einen relevanten Anteil der Neuerkrankungen (Reaktivierungen). Es ist daher von Interesse zu wissen, welche Wirksamkeit die präventive Therapie bei Patienten mit radiologischen Residuen hat. 1982 veröffentlichte die Internationale Union gegen die Tuberkulose die Daten einer Studie, in der zwischen 1969 und 1977 je Gruppe knapp 7000 Teilnehmer entweder mit Plazebo oder mit 300 mg Isoniazid täglich über 3, 6 und 12 Monate behandelt worden sind [44]. Dabei zeigten sich die in Tab. 8 aufgeführten Ergebnisse.

Diese Daten demonstrieren, dass Patienten mit guter Compliance bei einer 12-monatigen präventiven Isoniazidtherapie einen sehr guten protektiven Effekt erwarten können, der umso größer ist, je ausgeprägter die radiologischen Residuen sind [70]. Der Einfluss der Therapieadhärenz und der -dauer wurde auch in einer anderen großen Studie deutlich (U.S. Public Health Trial), bei welcher der protektive Effekt allerdings nur bei knapp 70% lag [65]. Zu beachten ist außerdem, dass bisher keine Daten zu Personen vorliegen, die radiologische Residuen aufweisen, aber aus Regionen mit hohen Resistenzraten stammen.

Personen mit Veränderungen, welche für eine abgeheilte primäre Tuberkulose sprechen (z. B. verkalkte solitäre noduläre pulmonale Herde [Granulome], verkalkte hiläre Lymphknoten, apikale Pleuraverdickungen) haben kein erhöhtes Tuberkulose-Erkrankungsrisiko. Die Indikation der Therapie einer LTBI sollte bei diesen Personen vom Vorliegen anderer Risikofaktoren abhängig gemacht werden (s. Tab. 2 und Tab. 3) [9].

Wirksamkeit der präventiven Chemotherapie mit Isoniazid bei Personen mit Silikose und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

Silikose und dialysepflichtige Niereninsuffizienz gelten als gut definierte Risikofaktoren für eine behandlungsbedürftige Tuberkulose. Größere Studien haben aber in beiden Patientengruppen nur einen begrenzten protektiven Effekt zwischen 30% (6 Monate Isoniazid bei Silikose) [71,43] und 40% (12 Monate Isoniazid bei Niereninsuffizienz) [72] zeigen können.

Wirksamkeit der präventiven Chemotherapie mit Isoniazid bei Personen mit HIV-Infektion

Die HIV-Infektion und die AIDS-Erkrankung stellen für die Tuberkuloseinfektion und die behandlungsbedürftige Erkrankung die größten Risikofaktoren dar. Darüber hinaus sind HIV-positive Patienten durch eine behandlungsbedürftige Tuberkulose auch hinsichtlich ihrer Grunderkrankung gefährdet, da die gesteigerte TNF- α -Produktion bei der Formation der tuberkulösen Granulome ein Faktor ist, der die Replikation der HI-Viren beschleunigt [73, 74]. Theoretisch wäre also zu erwarten, dass HIV-positive Patienten in besonderem Maße von der präventiven Therapie ihrer latenten Tuberkulose profitieren. Die in den entsprechenden Studien erreichte Wirksamkeit der präventiven Therapie mit Isoniazid ist jedoch in der Praxis recht uneinheitlich und liegt quantitativ zwischen 40 und 83% [75–81]. Ursächlich hierfür sind verschiedene Faktoren, von denen die unterschiedliche Tuberkulose-Inzidenz in den geographischen Regionen, wo die Studien durchgeführt worden sind, und der inhomogene Immunstatus der untersuchten Patienten die wichtigsten sind. Insbesondere bei anergen HIV-Infizierten wurden zwischen Placebo- und Verumgruppe keine signifikanten Unterschiede gefunden [80, 78, 77], die ATS hält es daher für sinnvoll, die chemopräventive Therapie bei HIV-Infizierten auf Tuberkulintestpositive zu beschränken [9]. Darüber hinaus zeigen neuere Daten zum Verlauf der HIV-Infektion bei behandlungsbedürftiger Tuberkulose, dass die in vitro Annahme eines rascheren Verlaufes der HIV-Erkrankung sich in vivo nicht belegen lässt [82].

Das häufige Vorliegen von Kontraindikationen und die oftmals niedrige Akzeptanz in dieser Patientengruppe limitieren zudem den Einsatz der chemopräventiven Behandlung. Im Rahmen einer großen italienischen Multicenterstudie, in welche 1705 HIV-positive Patienten eingingen, haben von letztendlich 66 Patienten, bei welchen die Behandlungsindikation einer LTBI gegeben war, nur 40 (60,6%) einer chemopräventiven Therapie zugestimmt. Lediglich 29 dieser Patienten (72,5%) schlossen die Therapie auch ab, davon entwickelte kein Patient im Beobachtungszeitraum (37,3 Personenjahre) eine behandlungsbedürftige Tuberkulose [83].

Dauer der protektiven Wirkung bei präventiver Chemotherapie mit Isoniazid

Basierend auf der bisherigen Datenlage kann von einer langdauernden Protektion (> 5 Jahre bis 19 Jahre) ausgegangen werden [69, 84, 85]. Erneute Infektionen nach präventiver Therapie einer latenten tuberkulösen Infektion sind aber trotzdem möglich [58]. Vor allem bei HIV-infizierten Patienten ist der Langzeitschutz wegen des fortbestehenden Immundefektes wahrscheinlich unzureichend, wenn es nicht unter antiretroviraler Therapie zu einer Rekonstitution des Immunsystems kommt.

Optimale Dauer der präventiven Therapie mit Isoniazid

Verschiedene Therapiezeiten hat bisher nur die Studie der IUAT randomisiert verglichen (Tab. 8) [44]. Aus dieser Studie und verschiedenen Metaanalysen anderer Studien geht hervor, dass die optimale Therapiedauer wahrscheinlich bei 6–12 Monaten liegt [86, 87]. Zwar scheinen die Ergebnisse der 12-monatigen Therapie mit Isoniazid geringfügig besser zu sein als die der 9-monatigen Gabe, die Compliance lässt jedoch deutlich in den letzten drei Monaten der 12-monatigen Therapie nach. Unter dem Aspekt der Effektivität unter Einbeziehung von Praktikabilität, tatsächlicher Compliance, Nebenwirkungen der Therapie und Kosten-Effekten liegt der optimale Therapiezeitraum daher vermutlich bei 9 Monaten [86]. Die ATS empfiehlt generell 9 Monate Therapiedauer [9], wohingegen die British Thoracic Society (BTS) 6–12 Monate empfiehlt. Die längere Therapiedauer (12 Monate) gilt dabei insbesondere für HIV-positive Patienten [88].

Tägliche versus intermittierende Gabe von Isoniazid in der präventiven Therapie

Ob die intermittierende Gabe von Isoniazid der täglichen Gabe bei der Prävention äquivalent ist, kann nur auf der Datengrundlage verschiedener Studien vermutet werden, da vergleichende Studien nicht vorliegen. Danach scheint die intermittierende Gabe von 15 mg/kg Körpergewicht (maximal 900 mg Einzeldosis) zweimal pro Woche zwar auch wirksam zu sein, die Wirksamkeit ist der täglichen Gabe jedoch wahrscheinlich unterlegen [58]. Die intermittierende Gabe, die stets als überwachte Medikamenteneinnahme durchgeführt werden sollte, kann jedoch in Einzelsituationen große logistische Vorteile haben. Für beide Therapieregime liegt die optimale Therapiedauer vermutlich bei 9 Monaten, wenn man zur Wirksamkeit als Beurteilungskriterium noch die erreichbare Compliance heranzieht [9, 88].

Alternativen zu Isoniazid

Nach den vorausgegangenen Ausführungen ist die protektive Wirkung der präventiven Therapie mit Isoniazid offensichtlich an eine längere Therapiedauer gebunden. Auf der Basis tierexperimenteller Daten ist daher untersucht worden, ob eine kürzere Therapiezeit durch den Einsatz von Rifampicin allein oder in Kombination mit Pyrazinamid \pm Isoniazid erreicht werden kann. Die Ergebnisse der hierzu vorliegenden klinischen Studien, die vornehmlich HIV-positive Patienten in den Entwicklungsländern untersucht haben, sind recht heterogen [43, 76, 77, 89–92]. In der Summe kann jedoch festgestellt werden, dass die meisten Studien eine Äquivalenz sowohl einer 2–3-monatigen Kombinationstherapie mit Rifampicin und Pyrazinamid als auch einer 4-monatigen Rifampicin-Monotherapie zu einer 6–12-monatigen Isoniazid-Monotherapie gezeigt haben. Nicht verwunderlich ist, dass die Complianceraten in den Kurzzeittherapiearmen mit Rifampicin oder Rifampicin plus Pyrazinamid meist besser waren als in den Studienarmen mit der längeren Isoniazidtherapie [93–95]. Allerdings sind die untersuchten Patientenzahlen, verglichen mit den großen Studien zu Isoniazid, recht klein und die erreichten Wirksamkeiten (20–60%) in allen Therapiearmen (Mono- und Kombinationstherapie) deutlich schlechter als in den Isoniazid-Studien. Zudem weisen die Studien erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Dosierungen und Therapiedauer auf.

Rifampicin als Monotherapie mit der täglichen Gabe von 600 mg über 4 Monate ist bisher nur einmal untersucht worden [43].

Für die Kombination von Rifampicin und Pyrazinamid liegen hingegen Daten zur täglichen Gabe und zur intermittierenden Therapie vor [43, 76, 77, 89]. Bei beiden Therapieregimen beträgt die Rifampicin-Einzeldosis 600 mg. Pyrazinamid wird hingegen bei täglicher Gabe mit 15–20 mg/kg Körpergewicht und bei intermittierender Gabe zweimal pro Woche mit 40–50 mg/kg Körpergewicht dosiert. Bei täglicher Gabe der Kombination scheinen 2 Monate als Therapiedauer auszureichen. Erfolgt die Gabe intermittierend zweimal pro Woche, so sind wahrscheinlich 3 Monate Therapiedauer notwendig [9, 43].

Zur Zeit muss eindeutig festgestellt werden, dass die Datenlage über die Wirksamkeit der Kurzzeit-Präventionstherapie mit Rifampicin ± Pyrazinamid schwächer ist, als für die 9–12-monatige Isoniazid-Monotherapie [9, 96]. Zudem ist die Rate unerwünschter Arzneimittelreaktionen, vor allem die Hepatotoxizität, höher [93, 94, 96–101]. Aufgrund hoher Hospitalisierungsraten (etwa 3/1000) und Todesfällen durch Leberversagen (etwa 0,9/1000), welche unter Kurzzeit-Präventionstherapie mit Rifampicin ± Pyrazinamid beobachtet wurden, empfehlen ATS und CDC dieses Therapieregime grundsätzlich nicht mehr [99]. In ausgewählten Fällen, wo nach Einschätzung von Experten dennoch dieses Regime indiziert ist und der Nutzen das Risiko überwiegt, soll die Behandlung nur unter engmaschiger klinischer und laborchemischer Kontrolle zum Einsatz kommen [99].

ATS und CDC haben die vorhandenen Studien über die präventive Therapie der latenten tuberkulösen Infektion nach den Kriterien des U.S. Public Health Service Rating System bewertet [99]. Die Gewichtung der Therapieempfehlungen bezeichnet die empfohlene Standardtherapie mit dem Buchstaben A, die empfohlene Alternative zur Standardtherapie mit B und die Ausweichtherapie-Empfehlung, wenn A oder B nicht durchführbar sind, mit C. Der Buchstabe D bedeutet, dass aufgrund der verfügbaren Daten das Regime nicht empfohlen werden kann. Zusätzlich wird die Evidenz mit 3 Kategorien (I–III) angegeben, wobei I auf das Vorliegen mindestens einer randomisierten Studie, II auf das Vorliegen klinischer Studienergebnisse ohne Randomisierung und III auf die Meinung von Experten verweist. In Tab. 9 sind die Empfehlungen von ATS und CDC für HIV-negative Personen und für HIV-positive Personen mit ihrer jeweiligen Gewichtung dargestellt.

Insbesondere aus einer Institution in England wird über eine gute Wirksamkeit der 3-monatigen Gabe von Isoniazid und Rifampicin berichtet [102], welche die BTS auch als Alternative für Kinder und Erwachsene empfiehlt [103].

In einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie des Hong Kong Chest Service zur chemopräventiven Behandlung von Silikosepatienten (6 H oder 3 R oder 3 HR) ergaben sich hinsichtlich der Effektivität der unterschiedlichen Therapieregime keine signifikanten Unterschiede (nach fünf Jahren unter Plazebo 27% TB-Fälle, in den Chemopräventionsgruppen 13%) [43].

Johnson und Mitarb. stellten in einer plazebokontrollierten Studie zu Langzeitergebnissen einer Chemoprävention bei HIV-positiven Patienten für RMP-haltige Regime eine Überlegenheit gegenüber einer INH-Monotherapie fest (3 HR und 3 HRZ versus 6 H) [104].

Eine vergleichende Studie der 12-monatigen Isoniazid-Monotherapie mit 4-monatiger Gabe von Isoniazid und Rifampicin bei Patienten mit radiologischen Residuen ergab hinsichtlich der Komplettierungsraten, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Wirksamkeit keine wesentlichen Unterschiede, die Kombinationstherapie schien jedoch, auch bei Vergleich mit einer 9-monatigen Monotherapie, kosteneffektiver zu sein. Allerdings waren die untersuchten Kollektive relativ klein und die Nachbeobachtungszeiträume kurz (H: 5,5 Jahre; H + R: 3,5 Jahre), so dass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind [105].

Präventive Therapie der latenten tuberkulösen Infektion nach Kontakt mit multiresistenter Tuberkulose

Bezüglich des Vorgehens bei Vorliegen einer LTBI nach Kontakt zu einem multiresistenten Tuberkulosepatienten existieren keine prospektiven Studien und auch keine einhellige Expertenmeinung [106]. Die CDC empfehlen [107], sofern mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Infektion durch multiresistente Tuberkuloseerreger vorliegt und ein hohes Erkrankungsrisiko besteht, die Gabe von Pyrazinamid und Ethambutol oder Pyrazinamid in Kombination mit einem Fluorchinolon [108]. Dabei müssen die Resistenztestergebnisse des Indexfalles bei der Auswahl der Medikamentenkombination Berücksichtigung finden. Immunkompetente Personen sollten entweder streng überwacht werden

Tab. 9 Empfehlungen der ATS und den CDC zur präventiven medikamentösen Therapie der latenten tuberkulösen Infektion bei HIV-negativen und HIV-positiven Personen [9, 99]

| Medikament | Intervall | Dosierung | Dauer | HIV-negativ Rating (Evidenz) | HIV-positiv* Rating (Evidenz) |
|----------------------------------|-----------|----------------------|--------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Isoniazid | täglich | 300 mg | 9 Monate | A (II) | A (II) |
| Isoniazid | 2 ×/Woche | 15 mg/kg | 9 Monate | B (II) | B (II) |
| Isoniazid | täglich | 300 mg | 6 Monate | B (I) | C (I) |
| Rifampicin | täglich | 10 mg/kg | 4 Monate | B (II) | B (III) |
| Rifampicin plus Pyrazinamid** | täglich | 10 mg/kg 25 mg/kg | 2 Monate | D (II) | D (II) |
| Rifampicin plus Pyrazinamid** | 2 ×/Woche | 10 mg/kg 50 mg/kg | (2)–3 Monate | D (III) | D (III) |

*keine gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin und Proteaseinhibitoren (PI) oder nicht-nukleosidischen Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI) (s. Text)

**bezüglich der Kombination Rifampicin + Pyrazinamid siehe Text

oder sich einer Therapie von 6 Monaten unterziehen, während für Immunsupprimierte (z. B. HIV-infizierte Personen) eine Therapiedauer über 12 Monate empfohlen wird. In jedem Fall gehört die Therapie und engmaschige Kontrolle dieser Patienten in die Hände von Experten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der präventiven Therapie

Die wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der Einzelsubstanzen, die bei der präventiven Therapie eingesetzt werden, sind in Tab. 10 zusammengefasst [109,110].

In der großen Studie des US Public Health Service wurde die Häufigkeit hepatischer UAW bei fast 14 000 Patienten unter präventiver Therapie mit 300 mg Isoniazid/Tag beobachtet [111]. Die Gesamtfrequenz einer klinisch relevanten, d. h. symptomatischen Hepatitis, lag bei Erwachsenen bei 1,0%. Es konnte jedoch eine deutliche Altersabhängigkeit gezeigt werden. Während in der Gruppe der unter 20-jährigen Patienten und der Kinder keine Hepatitis auftrat, lag die Frequenz bei den über 50-jährigen bei 2,3%.

Darüber hinaus sind in der Literatur durchaus Todesfälle durch eine Hepatitis bei präventiver Isoniazidgabe beschrieben [112]. Diese treten jedoch fast ausnahmslos unter den folgenden Bedingungen auf: Fälschlich zu hohe tägliche Dosis, kein klinisches und/oder blutchemisches Monitoring der Therapie, indolente Patienten, extensiver Alkoholkonsum, sowie mangelhafte Aufklärung über die Symptomatik einer hepatischen UAW

[111,113 – 116]. Allein der letzte Ansatz, d. h. die gute Aufklärung der Patienten über potenzielle hepatische UAW und ihre Symptomatik, verbunden mit der Aufforderung, beim Auftreten einer solchen Symptomatik die Therapie sofort zu unterbrechen, führt zu einer großen Therapiesicherheit. So konnte der öffentliche Gesundheitsdienst in den USA zeigen, dass es bei über 11 000 präventiven Therapien mit Isoniazid nach entsprechender standardisierter Aufklärung der Patienten keinen Todesfall und insgesamt nur 11 medikamentenbedingte Hepatitiden gab, von denen nur eine eine Krankenhausbehandlung notwendig machte [117]. Eine weitere Analyse von fast 3800 Patienten, die sich einer mindestens 6-monatigen INH-Therapie unterzogen, ergab ebenfalls eine geringe Hepatitisrate (0,3%) ohne Todesfälle oder die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme [118]. Ergänzt man diesen Ansatz der guten Patientenaufklärung mit regelmäßigen Kontrollen der Leberfunktionswerte (vor Therapie, 14 Tage nach Beginn, und weiter alle 4 Wochen), so sind ernsthafte hepatische UAW nahezu ausgeschlossen. Bei asymptomatischen Patienten kann – unter engmaschiger Kontrolle – ein Transaminasen-Anstieg bis zum Fünffachen der Norm toleriert werden. Bei symptomatischen Patienten sollte die Therapie bereits beim Ansteigen der Transaminasen auf das Dreifache abgebrochen werden [9].

Neben den hepatischen UAW ergeben sich noch andere seltene UAW (siehe Tab. 10), die aber insgesamt nur in 1–2% zum Abbruch der präventiven Isoniazid-Therapie wegen UAW führen. Patienten mit einer Prädisposition für eine Polyneuropathie, z. B. aufgrund anderer Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, chronischem Nierenversagen oder Malnutrition, sowie Schwangere sollten zusätzlich Pyridoxin (Vitamin B₆) erhalten [109].

Auch unter einer Rifampicin-Monotherapie sind schwerwiegende hepatische UAW mit 1% selten. Die Abbruchrate einer präventiven Therapie mit Rifampicin wegen aller UAW liegt bei 1–2% [43]. In der gleichen Größenordnung traten UAW bei chemopräventiver Therapie mit RMP in Kombination mit INH auf [43].

Problematischer ist dagegen die Frequenz schwerwiegender hepatischer UAW unter der additiv hepatotoxischen präventiven Therapie mit Rifampicin und Pyrazinamid. Die Abbruchrate dieser präventiven Kombinationstherapie liegt bei 2–4%. In jüngster Zeit sind darüber hinaus aus den USA unter einem solchen Therapieregime mehrere Todesfälle durch Leberversagen berichtet worden [97–99]. Dies ist vermutlich eine Besonderheit in den USA, da ein routinemäßiges Monitoring von Leberfunktionswerten vor und unter Therapie nicht durchgeführt wird. Erst nach den bedauerlichen Zwischenfällen ist eine engmaschige klinische und möglichst auch laborchemische Überwachung der Patienten von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und der American Thoracic Society (ATS) empfohlen worden [99].

Empfehlungen zur präventiven Therapie der latenten tuberkulösen Infektion in Deutschland

Die Indikation zur präventiven Therapie sollte in Deutschland unter Berücksichtigung des individuellen Erkrankungsrisikos an Tuberkulose gestellt werden. Eine ausführliche Beratung der Patienten hinsichtlich des Risikos und Nutzens muss in jedem Fall erfolgen.

Tab. 10 Wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen der zur präventiven Therapie der latenten Infektion mit *M. tuberculosis* eingesetzten Substanzen Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid

| Substanz | häufig | seltene | sehr selten |
|-------------|---|---|--|
| Isoniazid | Transaminasenerhöhung Akne | Hepatitis kutane UAW Polyneuropathie | Krampfanfälle Opticus-Neuritis Bewusstseinsstörungen hämolytische Anämie aplastische Anämie Agranulozytose Lupus-Reaktion Arthralgien |
| Rifampicin | Transaminasenerhöhung Cholestase Rotfärbung von Körperflüssigkeiten (Kontaktlinsen) | Hepatitis kutane UAW Übelkeit Thrombopenie Fieber „Flu-like“-Syndrom | Anaphylaxie hämolytische Anämie akutes Nierenversagen |
| Pyrazinamid | Transaminasenerhöhung Übelkeit Flush-Syndrom Myopathie/ Arthralgie Hyperurikämie | Hepatitis kutane UAW | Gicht Photosensibilisierung sideroblastische Anämie |

Bei Personen unter 50 Jahren, bei denen im Rahmen einer gezielten Tuberkulintestung ein Indurationsdurchmesser von > 5 mm Durchmesser festgestellt und eine behandlungsbedürftige Erkrankung an Tuberkulose ausgeschlossen wurde, ist die Indikation zur präventiven Therapie in der Regel in den folgenden Situationen gegeben:

- Wohngemeinschaft oder ähnlich enger Kontakt während des infektiösen Zeitraums des Indexfalles zu einer Person (Indexfall) mit behandlungsbedürftiger Lungentuberkulose, in deren Sputum oder Bronchialsekret säurefeste Stäbchen mikroskopisch im Direktpräparat nachgewiesen wurden;
- Radiologischer Nachweis narbiger Veränderungen im Lungparenchym, die wahrscheinlich Residuen einer postprimären inaktiven Tuberkulose sind (außer verkalkten Hiluslymphknoten, verkalkten solitären Rundherden und Pleurakuppenschwielen) und die niemals antituberkulös behandelt wurden;
- Patienten nach Organtransplantation unter iatrogenen Immunsuppression;
- Patienten unter immunsuppressiver Therapie mit ≥ 15 mg Prednisolonäquivalent seit ≥ 1 Monat;
- HIV-positive Personen;
- Personen mit geplanter oder laufender Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern.

Empfohlen wird die 9-monatige Gabe von Isoniazid 300 mg täglich.

Bei Personen mit den Risikofaktoren a)–g), die 50 Jahre alt oder älter sind, muss aufgrund des mit dem Lebensalter ansteigenden Risikos einer INH-Hepatitis oder anderer Nebenwirkungen vor der Durchführung einer präventiven Therapie der latenten tuberkulösen Infektion zusätzlich eine individuelle Risikogewichtung erfolgen.

Bei Personen unter 50 Jahren, auf die die von a)–g) aufgeführten Risikofaktoren nicht zutreffen, und bei denen durch wiederholten Tuberkulintest binnen 2 Jahren eine Zunahme des Indurationsdurchmessers um 10 mm oder mehr festgestellt wurde (Tuberkulinkonversion), ist die Indikation zur präventiven Therapie nur ausnahmsweise gegeben. Eine ausführliche Beratung der Patienten hinsichtlich des Risikos und Nutzens muss aber in jedem Fall erfolgen.

Bei Personen unter 50 Jahren mit einem gezielten positiven Tuberkulin-Hauttest von > 10 mm kann eine Indikation zur präventiven Therapie mit 300 mg Isoniazid für 9 Monate bei folgenden Risikogruppen erwogen werden (für Personen ≥ 50 Jahre gilt das oben erwähnte Vorgehen):

- Patienten mit einer schwerwiegenden Grunderkrankung wie Silikose, Diabetes mellitus, maligne Lymphome, Leukämien oder Kopf-Hals-Karzinomen;
- Bei einem Z.n. Gastrektomie oder jejunioilealem Bypass;
- Bei i. v. Drogenabhängigkeit;
- Berufliches Risiko;
- Enger Kontakt zu einem ausschließlich kulturell positiven Indexfall.

Die Risikogruppe der Immigranten mit einem positiven Tuberkulin-Hauttest von > 10 mm ist in Deutschland gesondert zu bewer-

ten, da insbesondere bei den Immigranten aus dem Staatsgebiet der ehemaligen Sowjetunion mit hohen Resistenzraten gegenüber Isoniazid gerechnet werden muss. Liegt generell die Rate der Isoniazid-Resistenz im Herkunftsland der Immigranten höher als 10%, so kann die präventive Therapie mit Rifampicin (10 mg/kg Körpergewicht) und Pyrazinamid (25 mg/kg Körpergewicht) in täglicher Gabe unter engmaschigen Laborkontrollen über 3 Monate erfolgen.

Bei Patienten ohne jeglichen Risikofaktor, die einen positiven Tuberkulin-Hauttest > 15 mm Durchmesser aufweisen, ist die Indikation zur präventiven Therapie nur in seltenen Einzelfällen gegeben.

Besondere Patientengruppen

Kinder

Für die Indikation zur präventiven und prophylaktischen Therapie bei Kindern liegen von den pädiatrischen Fachgesellschaften eigene Empfehlungen vor [119], die sich allenfalls graduell von den hier vorliegenden Empfehlungen für Erwachsene unterscheiden. Allerdings erfolgt die Dosierung von Isoniazid entweder nach der Körperoberfläche (200 mg/m²) oder nach dem Alter (0–5 Jahre: 10–8 mg/kg; 6–9 Jahre: 8–7 mg/kg; 10–14 Jahre: 7–6 mg/kg).

Schwangerschaft und Laktation

Bei einer präventiven medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft bedarf es einer noch über das übliche Maß hinausgehenden gründlichen Abwägung von Vorteilen und potenziellen Nachteilen, da es sich nicht um eine Therapie mit vitaler Indikation handelt. Schwangerschaft und Laktation stellen keine Kontraindikation gegen die Einnahme von Isoniazid dar [9,109,110], die präventive Therapie mit Isoniazid (+ Pyridoxin) ist also im Prinzip möglich. Auch die Anwendung von Rifampicin wird als weitgehend sicher beurteilt, die routinemäßige Gabe von Pyrazinamid wird jedoch aufgrund der eingeschränkten Datenlage zur Teratogenität von der ATS nicht empfohlen [9]. Eine Therapie im ersten Trimester wird von den CDC nur in Fällen mit sehr hohem Risiko für die Entwicklung einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose empfohlen (HIV-positive Schwangere, frische Infektion) [120,121]. Da die in der Muttermilch erreichten Serumkonzentrationen beim Kind zu gering sind, um unerwünschte Wirkungen zu erzeugen [122], kann unter der präventiven Therapie gestillt werden, das gestillte Kind sollte bei präventiver Therapie der Mutter mit Isoniazid Pyridoxin erhalten.

BCG-geimpfte Personen

Wegen der mit großen Unsicherheiten versehenen Interpretation eines positiven Tuberkulin-Hauttests [19] kann keine generelle Empfehlung gegeben werden. Es muss eine sorgsame Abwägung der individuellen Situation erfolgen.

HIV-positive Personen

Bei HIV-positiven Personen, die eine Proteaseninhibitoren und/oder NNRTI enthaltende antiretrovirale Therapie erhalten müssen, verbietet sich aus pharmakokinetischen Gründen die Gabe von Rifampicin. Die Therapie der Wahl ist Isoniazid (s. Tab. 9). Bei INH-Unverträglichkeit oder Infektion mit einem INH-resistenten Stamm bietet sich die zweimonatige Gabe von Rifabutin in Kombination mit PZA an. Wegen vielfältiger und komplexer

Interaktionen mit Proteaseinhibitoren, die teilweise eine Reduktion der Rifabutindosis erfordern, gehört die präventive Therapie dieser Patienten in die Hand von Experten [9,123].

Patienten mit geplanter oder begonnener Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern

Wegen der großen Gefahr, dass sich unter einer immunsuppressiven Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern aus einer latenten tuberkulösen Infektion eine behandlungsbedürftige schwere Tuberkulose entwickelt, ist die Frage einer latenten Infektion stets abzuklären und bei Vorliegen derselben die Indikation zur Prävention zu stellen [37,38,124].

Prophylaxe der tuberkulösen Infektion

Die Frage der medikamentösen Prophylaxe einer tuberkulösen Infektion kann nicht auf der Basis ähnlich valider Studien entschieden werden, wie diese für die Prävention der tuberkulösen Erkrankung bei latent infizierten Personen vorliegen. Bei Erwachsenen ist eine prophylaktische Chemotherapie im Regelfall nicht erforderlich. Bei exponierten Kontaktpersonen, die eine angeborene, erworbene oder medikamentös induzierte Immunschwäche haben, kann eine prophylaktische Gabe von Antituberkulotika indiziert sein. Liegt bei einer solchen Person eine eindeutige Exposition (Wohngemeinschaft oder ähnlich enger Kontakt) zu einer Person (Indexfall) mit behandlungsbedürftiger Lungentuberkulose, in deren Sputum oder Bronchialsekret säurefeste Stäbchen mikroskopisch im Direktpräparat nachgewiesen wurden, vor, so sollte ein intrakutaner Tuberkulintest mit 10 E nach Mendel-Mantoux durchgeführt werden. Ist der Test negativ, muss vor Einleitung einer Chemoprophylaxe ein Röntgenbild des Thorax erfolgen, um ein frisches Infiltrat oder eine behandlungsbedürftige Erkrankung an Tuberkulose nicht zu übersehen. Ergibt das Röntgenbild einen unauffälligen Befund, so ist davon auszugehen, dass der Patient sehr frisch infiziert sein kann, aber noch nicht erkrankt ist. In einem solchen Fall kann bei Immunsuppression analog zu dem Vorgehen bei Kindern die Indikation zu einer prophylaktischen Therapie mit 300 mg Isoniazid gestellt werden (vorausgesetzt, beim Indexfall ist keine Resistenz gegenüber Isoniazid bekannt). Drei Monate nach dem letzten Kontakt muss die Person erneut mit 10 E Tuberkulin nach Mendel-Mantoux getestet werden. Bleibt der Tuberkulin-Hauttest weiterhin negativ und ist der Proband beschwerdefrei, sollte die Isoniazidtherapie beendet werden. Ist der Test unter Berücksichtigung der unter den Empfehlungen zur Prävention der latenten tuberkulösen Infektion aufgeführten Kriterien und Risikofaktoren positiv geworden, kann, nach Ausschluss einer Organtuberkulose, die Indikation zur Fortsetzung der Therapie mit 300 mg Isoniazid für weitere 6 Monate (analog zur Prävention) gestellt werden. Wie bei der Prävention der Erkrankung bei latent tuberkulös infizierten ist jedoch eine gründliche Aufklärung und Beratung der betroffenen Person hinsichtlich der Risiken und des potenziellen Nutzens notwendig.

Danksagung

Dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung danken wir für die Unterstützung. Für die kritische Diskussion des Manuskriptes danken wir Herrn Dr. Michael Forßbohm/Gesundheitsamt Wiesbaden.

Literatur

- 1 Kaufmann SHE. Immunologie der Tuberkulose. *Pneumologie* 1995; 49: 643 – 648
- 2 Schaberg T, Kaufmann SHE. Infektionskrankheiten. In: Siegenthaler W (eds.). *Pathophysiologie*. Stuttgart: Thieme, 2000
- 3 Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 578 – 590
- 4 Rook GWA, Bloom BR. Mechanisms of pathogenesis in tuberculosis. In: Bloom BR (eds.). *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control*. Washington, DC 2005: Am. Soc. Microbiol, 1994: 485 – 502
- 5 Surcel HM, Troye-Blomberg M et al. Th1/Th2 profiles in tuberculosis, based on the proliferation and cytokine response of blood lymphocytes to mycobacterial antigens. *Immunology* 1994; 81: 171 – 176
- 6 Bloom BR. *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control*. Washington, DC 2005: Am Soc Microbiol, 1994
- 7 Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Adv Tuberc Res* 1970; 20: 1 – 63
- 8 Geng E, Keiswirth B, Driver C et al. Changes in the transmission of tuberculosis in New York City from 1990 to 1999. *N Engl J Med* 2002; 346: 1453 – 1458
- 9 American Thoracic Society, Prevention. CfDca. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (Suppl): S221 – S247
- 10 Huebner RE, Good RC, Tokars JI. Current practices in mycobacteriology: results of a survey of state public health laboratories. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 771 – 775
- 11 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. Richtlinien zur Tuberkulindiagnostik. *Dt Arztebl* 1996; 93: 1199 – 1201
- 12 Cauthen GW, Valwy SE. Tuberculin reactions read at 2 and 7 days. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: A101
- 13 Rieder HL. Theoretische und praktische Überlegungen bei Anwendung des Tuberkulintests. *Pneumologie* 1997; 51: 1025 – 1032
- 14 Mazurek GH, Villariono ME. Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR* 2003; 52: 15 – 18
- 15 Rieder HL. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999
- 16 Rose DN, Schecter CB, Adler JJ. Interpretation of the tuberculin skin test. *J Gen Intern Med* 1995; 10: 635 – 642
- 17 Sepulveda RL, Ferrer X, Latrach C et al. The influence of Calmette-Guérin Bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. *Am Rev Respir Med* 1990; 142: 24 – 28
- 18 McKay A, Kraut A, Murdzak C et al. Determinants of tuberculin reactivity among health care workers: interpretation of positivity following BCG vaccination. *Can J Infect* 1999; 10: 134 – 139
- 19 Wang I, Turner MO, Elwood RK et al. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculosis skin test measurements. *Thorax* 2002; 57: 804 – 809
- 20 Paul R. Silicosis in northern Rhodesia copper miners. *Arch Environ Health* 1961; 2: 96 – 109
- 21 Westerholm P, Ahlmark A, Maasing R et al. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: a population-based study. *Environ Res* 1986; 41: 339 – 350
- 22 Pablos-Mendez A, Blustein AJ, Knirsch CA. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am J Pub Health* 1997; 87: 574 – 579
- 23 Boucot KR, Dillon ES, Cooper DA et al. Tuberculosis among diabetics: the Philadelphia survey. *Am Rev Tuberc* 1952; 65 (Suppl.): 1 – 50
- 24 Oscarsson PN, Silwer H. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Acta Med Scand* 1958; 161: S23 – S48

- 25 Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM et al. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med* 1979; 67: 597–602
- 26 Chia S, Karim M, Elwood RK et al. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 989–991
- 27 Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC et al. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980; 68: 59–65
- 28 Thorn PA, Brookes VS, Waterhouse JAH. Peptic ulcer, partial gastrectomy, and pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1956; 1: 603–608
- 29 Snider DE. Tuberculosis and gastrectomy. *Chest* 1985; 87: 414–415
- 30 Steiger ZW, Nickel O, Shannon GJ et al. Pulmonary tuberculosis after gastric resection. *Am J Surg* 1976; 131: 668–671
- 31 Pickleman JR, Evans LS, Kane JM et al. Tuberculosis after jejunioileal bypass for obesity. *JAMA* 1975; 234: 744
- 32 Bruce RM, Wise L. Tuberculosis after jejunioileal bypass for obesity. *Ann Intern Med* 1977; 87: 574–576
- 33 Lichtenstein IH, MacGregor RR. Mycobacterial infections in renal transplant recipients: report of five cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 216–226
- 34 Munoz P, Palomo J et al. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 398–402
- 35 Korner MM, Hirata N, Tenderich G et al. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Chest* 1997; 111: 365–369
- 36 Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease: a review of 201 cases. *Cancer* 1974; 33: 850–858
- 37 Hülsemann JL, Hohlfield JM, Schnarr S et al. Empfehlungen zum Tuberkulose-Screening und zur Therapie der latenten Tuberkulose bei Anti-TNF- α -Therapie mit Infliximab. *Arzt Rheumatol* 2002; 27: 97–100
- 38 Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 354: 1098–1104
- 39 Schatz M, Patterson R, Kloner R et al. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med* 1976; 84: 261–265
- 40 American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359–1374
- 41 Cohn D, El Sadr L. Treatment of latent tuberculosis infection. In: Reichman LB, Hishfield E (eds.). *Tuberculosis: A comprehensive international approach*. 2nd edition. New York: Marcel Dekker, 2000: 471–502
- 42 Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320: 545–550
- 43 Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 36–41
- 44 International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull WHO* 1982; 60: 555–564
- 45 Falk A, Fuchs GF. Isoniazid (INH) prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis: a veterans Administration cooperative study XII. *Chest* 1978; 73: 44–48
- 46 Steinbruck P, Dankova D, Edwards LB et al. The risk of tuberculosis in patients with fibrous lesions radiographically diagnosed. *Bull Int Union Tuberc* 1972; 47: 144–171
- 47 Palmer CE, Jablon S, Edwards PQ. Tuberculosis morbidity of young men in relation to tuberculin sensitivity and body build. *Am Rev Tuberc* 1957; 76: 517–539
- 48 Markowitz N. Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. *Ann Intern Med* 1993; 119: 185–193
- 49 Centers for Disease Control. Anergy skin testing and preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. *MMWR* 1997; 46 (RR-15): 1–10
- 50 Centers for Disease Control and Prevention. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1995; 44: 19–34
- 51 Sutherland I. The ten-year incidence of clinical tuberculosis following "conversion" in 2550 individuals aged 14 to 19 years. *TSRU Progress Report*. The Hague: KNCV, 1968
- 52 Bateman ED. Is tuberculosis chemoprophylaxis necessary for patients receiving corticosteroids for respiratory disease? *Respir Med* 1993; 87: 485–487
- 53 Bovornkitti S, Kangsada P, Sathirapat P et al. Reversion and reversion rate of tuberculin skin test reaction in correlation with use of prednisone. *Dis Chest* 1960; 38: 51–55
- 54 Kim HA, Yoo CD, Baek HJ et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic diseases patient population. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 9–13
- 55 Centers for Disease Control. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations, and the use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States. *MMWR* 1992; 39 (RR-8): 1–8
- 56 Miller FJW, Seale RME, Taylor NM. *Tuberculosis in children*. Boston: Little Brown, 1963
- 57 Friedman LN, Williams MT, Singh TP et al. Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City. *N Engl J Med* 1996; 334: 828–833
- 58 Rieder HL. Interventions for tuberculosis control and elimination. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002
- 59 Crofton J, Chaulet P, Maher D et al. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Publication no. WHO/GTB/96.210 ed. Geneva: World Health Organization, 1997
- 60 Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 496–514
- 61 Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 10–15
- 62 Ferebee SH, Mount FW, Anastasiades AA. Prophylactic effects of isoniazid on primary tuberculosis in children. *Am Rev Respir Dis* 1957; 1957: 942–963
- 63 Mount FW, Ferebee SH. Preventive effects of isoniazid in the treatment of primary tuberculosis in children. *N Engl J Med* 1961; 265: 713–721
- 64 Pamra SP, Mathur GP. Effects of chemoprophylaxis on minimal pulmonary tuberculosis lesions of doubtful activity. *Bull World Health Organ* 1971; 45: 593–602
- 65 Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1969; 17: 28–106
- 66 Ferebee SH, Mount FW, Murray FJ et al. A controlled trial of isoniazid prophylaxis in mental institutions. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88: 161–175
- 67 Comstock GW. Isoniazid prophylaxis in an undeveloped area. *Am Rev Respir Dis* 1962; 86: 810–822
- 68 Mount FW, Ferebee SH. The effect of isoniazid prophylaxis on tuberculosis morbidity among household contacts of previously known cases of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 821–827
- 69 Horwitz O, Payne PG, Wilbek E. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 4. The isoniazid trial in Greenland. *Bull World Health Org* 1966; 35: 509–529
- 70 Krebs A, Farer LS, Snider DE et al. Five years of follow-up of the IUAT trial of isoniazid prophylaxis in fibrotic lesions. *Bull Int Union Tuberc* 1979; 54: 65–69
- 71 Katz J, Kunofsky S, Damijonaitis V et al. Effects of isoniazid upon reactivation of inactive tuberculosis. Final report. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91: 345–350
- 72 John GT, Thomas PP, Thomas M et al. A double-blind randomized controlled trial of primary isoniazid prophylaxis in dialysis and transplant patients. *Transplantation* 1994; 57: 1683–1684
- 73 Goletti D, Weissman D, Jackson RW et al. The in vitro induction of human immunodeficiency virus (HIV) replication in purified protein derivative-positive HIV-infected persons by recall antigen response to Mycobacterium tuberculosis is the result of a balance of the effects of endogenous interleukin-2 and proinflammatory cytokines. *J Infect Dis* 1998; 177: 1332–1338
- 74 Goletti D, Weissman D, Jackson RW et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996; 157: 1271–1278
- 75 Pape JW, Jean SS, Ho HL et al. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV-infection. *Lancet* 1993; 342: 268–272
- 76 Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998; 12: 2447–2457

- 77 Whalen CC, Johnston JL, Okwera A et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337: 801–808
- 78 Gordin FM, Matts JP, Miller C et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 315–320
- 79 Hawken MP, Meme HK, Elliott LC et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS* 1997; 11: 875–882
- 80 Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV-infection: a meta-analysis of randomized controlled trial. *AIDS* 1999; 13: 501–507
- 81 Centers for Disease Control. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998; 47 (RR-20): 1–58
- 82 CASCADE Collaboration. Impact of tuberculosis on HIV disease progression in persons with well-documented time of HIV seroconversion. *JAIDS* 2003; 33: 184–190
- 83 Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC et al. Guidelines of tuberculosis preventive therapy for HIV-infected persons: a prospective, multicentre study. *Eur Respir J* 2001; 18: 369–375
- 84 Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 935–943
- 85 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
- 86 Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 847–850
- 87 Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 1988; 255: 1579–1583
- 88 Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. *Thorax* 2000; 55: 887–901
- 89 Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-infection. *Lancet* 1998; 351: 786–792
- 90 Geiter LJ, O'Brien RJ, Kopanoff DE. Short-course preventive therapy for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: A437
- 91 Grazyk J, O'Brien RJ, Bek E et al. Assessment of rifampin containing regimens for tuberculosis preventive therapy: preliminary results from a pilot study in Poland. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: A119
- 92 Magdorf K, Arizzi-Ruche AF, Geiter LJ et al. Compliance and tolerance of new antituberculous short-term chemoprevention regimens in childhood: a pilot study. *Pneumologie* 1994; 48: 761–764
- 93 McNeil L, Allen M, Estrada C et al. Pyrazinamide and rifampin versus isoniazid for the treatment of latent tuberculosis. *Chest* 2003; 123: 102–106
- 94 Stout JE, Engemann JJ, Cheng AC et al. Safety of 2 month of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 824–827
- 95 Narita M, Kellmann M, Franchini DL et al. Short-course rifamycin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection in patients with HIV infection. *Chest* 2002; 122: 1292–1298
- 96 Burmann WJ, Reves RR. Hepatotoxicity from rifampin plus pyrazinamide. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1112–1113
- 97 Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection – New York and Georgia, 2000. *MMWR* 2001; 50: 289–291
- 98 Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *MMWR* 2002; 51: 998–999
- 99 Centers for Disease Control and Prevention, ATS. 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
- 100 Jasmer RM, Daley CL. Rifampicin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection. Is it safe? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 809–812
- 101 Lee AM, Mennone JZ, Jones RC et al. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampicin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health clinics. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 995–1000
- 102 Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 169–171
- 103 Joint Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536–548
- 104 Johnson JL, Okwera A, Hom D et al. Duration of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS* 2001; 15: 2137–2147
- 105 Jasmer RM, Snyder DC, Chin DP et al. Twelve month of isoniazid compared with four month of isoniazid and rifampin for persons with radiographic evidence of previous tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1648–1652
- 106 Passanante MR, Gallagher CT. Preventive therapy for contacts of multidrug-resistant tuberculosis. A Delphi-survey. *Chest* 1994; 106: 431–434
- 107 Villarino ME, Dooley SW, Geiter LJ et al. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992; 41: 61–71
- 108 Stevens JP, Daniel TM. Chemoprophylaxis of multidrug-resistant tuberculosis infection in HIV-uninfected individuals using ciprofloxacin and pyrazinamide. *Chest* 1995; 108: 712–717
- 109 Schaberg T, Forssbohm M, Hauer B et al. Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 2001; 55 (11): 494–511
- 110 Schaberg T, Stahlmann R, Lode H. Therapie der Tuberkulose. Stuttgart: Zett-Verlag, 2000
- 111 Kopanoff D, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1979; 117: 991–1001
- 112 Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Twenty isoniazid-associated death in one state. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 700–705
- 113 Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG et al. Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. *Ann Intern Med* 1976; 84: 181–192
- 114 Comstock GW. Prevention of tuberculosis among tuberculin reactors: maximizing benefits, minimizing risks. *Jama* 1986; 256: 2729–2730
- 115 Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis death: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 494–497
- 116 Franks AL, Binkin NJ, Snider DE et al. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Pub Health Rep* 1989; 104: 151–155
- 117 Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *Jama* 1999; 281: 1014–1018
- 118 LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 443–447
- 119 Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e.V. DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 4. Auflage. München: Futuramed Verlag GmbH, 2003
- 120 Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities, and a renewed commitment. Recommendations of the Advisory Council for the elimination of tuberculosis. *MMWR* 1999; 48: 1–13
- 121 Bergeron KG, Bonebrake RG, Allen C et al. Latent tuberculosis in pregnancy. *Current Womens' Health Reports* 2003; 3: 303–308
- 122 Snider DE, Powell KE. Should woman taking antituberculous drugs breast-feed? *Arch Intern Med* 1984; 144: 589–590
- 123 Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367–373
- 124 Long R, Gardam M. Tumor necrosis factor α -inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003; 168: 1153–1156