



Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose

21. Newsletter

Sehr geehrte Damen und Herren,
sehr geehrte/liebe Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Tuberkuloseinteressierte,

wir freuen uns, Sie mit unserem 21. Newsletter (3/2015) über die Neuigkeiten im Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK e.V.) sowie über aktuelle Entwicklungen und neue Erkenntnisse rund um die Tuberkulose in Deutschland informieren zu können.

Neuigkeiten zur Tuberkulose in Deutschland: Latente Tuberkuloseinfektion

Solange keine effektive Impfung zur Verfügung steht, ist das Management der latenten tuberkulösen Infektion (LTBI) ein wichtiger Bestandteil im Kampf gegen die Tuberkulose. Neue Progressionsstudien zu Personen mit positivem Interferon gamma-Test scheinen Hinweise darauf zu liefern, dass langfristig selbst bei Immunsupprimierten doch nicht so viele Personen an aktiver Tuberkulose erkranken wie zunächst vermutet [1]. Einen Vorteil hinsichtlich Compliance und Nebenwirkungen verspricht die auch von der den Centers for Disease Control (CDC) als gleichwertig eingeschätzte Prävention mit INH und Rifapentin einmal wöchentlich über 12 Wochen [2]. Rifapentin ist derzeit in Deutschland jedoch nur über internationale Apotheken bezügllich.

Anfang des Jahres 2015 wurden die neuen „Guidelines on the management of latent tuberculosis infection“ der Weltgesundheitsorganisation publiziert [3]. Die neuen Empfehlungen sind schwerpunktmäßig für ressourcenstarke Länder mit hohem bis mittlerem Pro-Kopf-Einkommen und einer Tuberkuloseinzidenz unter 100/100.000 Einwohnern vorgesehen. Eine Liste dieser Länder findet sich im Anhang der WHO-Empfehlung. Eine Systematische Testung und Therapie von Patienten mit LTBI sollte laut WHO durchgeführt werden bei:

- HIV-infizierten Personen
- Kontakte aller Altersstufen von ansteckenden TB-Fällen
- Patienten, die eine Therapie mit Anti-Tumornekrosefaktor α (TNF- α)-Antikörpern erhalten sollen
- Dialysepatienten
- angehenden Organ-oder Knochenmark-Empfängern
- Silikosepatienten.

Für die Testung können laut WHO sowohl Interferon gamma release-assays (IGRAs) als auch Tuberkulin-Hauttests gleichberechtigt herangezogen werden.

Eine systematische Testung und Therapie von Patienten mit LTBI sollte laut WHO zumindest in Erwägung gezogen werden bei

- Gefangenen im Justizvollzug,
- medizinischem Personal,
- Immigranten aus Hochinzidenzländern,
- Obdachlosen
- Benutzern illegaler Drogen.

Angesichts steigender Fallzahlen ist es notwendig, auch die Strategie hinsichtlich der latenten tuberkulösen Infektion für Deutschland auf den Prüfstand zu stellen. Kritisch sehen wir die von der WHO als Kann-Regelung vorgeschlagene breite Diagnostik und Versorgung latenter tuberkulöser Infektionen bei Immigranten aus Hochinzidenzländern. Prioritär scheint in Deutschland vielmehr die aktive Fallsuche und Betreuung (Testung und ggf. präventive Therapie) von Kontaktpersonen im Rahmen der Umgebungsuntersuchungen, um Ansteckungen im familiären Umfeld und in Gemeinschaftseinrichtungen zu vermeiden und Folgefälle frühzeitig zu identifizieren.

Generell scheint die präventive Therapie der latenten Tuberkuloseinfektion eine nur geringe Akzeptanz bei den niedergelassenen Ärzten in Deutschland zu haben und es herrscht großer Informationsbedarf (s. unten). Im Rahmen der sich in Entwicklung befindlichen S2k-Leitlinie („Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose bei Erwachsenen in Deutschland“) werden unter anderem die Empfehlungen zur präventiven Therapie bei LTBI für die deutsche Situation angepasst werden.

Aktuelle Studien zur Tuberkulose: Latente Tuberkulose

Einstellungen deutscher Ärzte zur präventiven Therapie bei Tuberkulose

In einer standardisierten Umfrage untersuchten Gutfeld, Olaru et al. die Einstellungen deutscher Ärzte, die in die Versorgung von Patientengruppen mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Tuberkulose eingebunden waren [4]. Befragt wurden 510 Ärzte (Pneumologen, Allgemeinmediziner, Fachärzte für Innere Medizin, Arbeitsmediziner und Vertreter anderer Fachrichtungen), die im Rahmen der Versorgung von HIV-Patienten, Rheumapatienten und anderen Risikogruppen für die Entwicklung einer aktiven Tuberkulose mit Fragestellungen der Diagnostik und der präventiven Therapie bei latenter Tuberkuloseinfektion (LTBI) konfrontiert werden. Untersucht wurde u.a. die Einschätzung der Mediziner, ob und bei welchen Risikogruppen die Indikation zur Testung auf LTBI und für eine präventive Therapie bei nachgewiesener LTBI besteht. Obwohl die Mehrheit der befragten Ärzte (94% der Pneumologen und 91% der Ärzte anderer Fachrichtungen) die Testung von Risikogruppen befürworteten, sprachen sich deutlich weniger für eine präventive Therapie bei nachgewiesener Infektion aus, auch wenn sie laut den bestehenden Empfehlungen gerechtfertigt wäre. Nur 50% der Befragten befürworteten eine präventive Therapie vor geplanter Medikation mit Anti-Tumornekrosefaktor α (TNF- α)-Antikörpern. Lediglich 40% gaben an, enge Kontaktpersonen von Patienten mit nachgewiesener ansteckungsfähiger Tuberkulose zu behandeln, und nur 36% gaben an, HIV-Patienten mit positivem Hauttest oder IGRA präventiv zu behandeln. Nur 25% der Befragten hielten es für richtig, Migranten aus Hochinzidenzländern bei nachgewiesener LTBI zu behandeln.

Bemerkenswert war, dass zwischen Lungenfachärzten und anderen Fachrichtungen kein wesentlicher Unterschied im Antwortverhalten bestand. Präferiert wurde für den Fall einer durchzuführenden präventiven Therapie die Verwendung von Isoniazid für den Zeitraum von 9 Monaten.

Zusammengefasst bestand große Unsicherheit in der Einschätzung von Risikogruppen für die Entwicklung einer Tuberkuloseinfektion und bei der empfehlungsgerechten Indikationsstellung für eine präventive Therapie, unabhängig von der Fachrichtung der Befragten.

Migranten wurden nur selten als Risikogruppe im Hinblick auf die Einschätzung des Risikos zur Entwicklung einer aktiven TB wahrgenommen. Diese Einschätzung widerspricht den Literaturdaten, die die Autoren der Fragebogenstudie gefunden haben. Ein mathematisches Modell aus Kanada konnte zeigen, dass das Screening und die Behandlung von LTBI bei Migranten aus Hochinzidenzländern eine effektive Strategie zur Reduktion der Tuberkulose sein kann [5]. Das breite Screening bei Einreise aus Hochinzidenzländern wie von der WHO empfohlen erscheint unter den jetzigen Voraussetzungen in Deutschland schwierig und nicht prioritär; vor dem Hintergrund vermehrter Flüchtlingsströme sollten aber auch in Deutschland Vorgehensweisen für das Screening auf LTBI und die präventive Therapie diskutiert und auf ihren Nutzen hin geprüft werden.

Die zur Verfügung stehenden Tests haben einen niedrigen positiv prädiktiven Wert für die Entwicklung einer tuberkulösen Erkrankung, auch wenn sie bei Risikopopulationen angewendet werden (IGRAs: 6,8%, THT: 2,4%) [6]. In einer europäischen Multi-Center Studie wurden die positiv prädiktiven Werte von IGRAs und dem THT bei verschiedenen Formen der Immunsuppression (HIV-Infizierte, niereninsuffiziente Patienten, Rheumapatienten, Stammzell- und Organ-Transplantatempfänger) verglichen [1]. Es zeigte sich in dieser Studie, dass das Risiko eine Tuberkulose zu entwickeln insgesamt gering, aber bei HIV-Patienten am höchsten ist. Mit den beiden Testmethoden IGRA bzw. Hauttest wurden bei allen Subgruppen unzureichende Vorhersagewerte gemessen. Der THT schien allerdings bei HIV Patienten etwas besser abzuschneiden. Die HI-Viruslast war bemerkenswerterweise bei den meisten Patienten, die eine Tuberkulose entwickelten, nicht vollständig unterdrückt. Die CD4+ Zellen lagen im Median bei 302 (IQR 196-370) / μ l. Weitere Risikofaktoren könnten hier also eine Rolle spielen.

Derzeit wird in der Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten eine Testung und präventive Behandlung bei jedem HIV-Patienten mit positivem IGRA oder THT empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf den Daten der Schweizer HIV-Kohorte [7].

Übersichtsartikel zur latenten Tuberkuloseinfektion im New England Journal of Medicine

Getahun, Matteelli et al widmen sich in einem im August 2015 im New England Journal of Medicine erschienenen Review-Artikel dem Thema Latente Tuberkuloseinfektion und fassen den aktuellen Stand zum den Themen Pathogenese, Epidemiologie, Labordiagnostik, präventive Therapie und Verlaufskontrollen zusammen.

Bezüglich der Pathogenese der LTBI widerlegen mehrere Arbeiten aus den letzten Jahren die bisherige, vereinfachende Abnahme eines dualen bzw. Entweder/Oder-Zustandes zwischen LTBI/ und aktiver Tuberkulose. Vielmehr sprechen die Ergebnisse dafür, dass es sich eher um komplexe, gleichgewichtsverlagernde Zustände im Zusammenspiel zwischen der Immunantwort des Wirts und der bakteriellen Gesamtlast handelt; hier kommt es zu fließenden Übergängen zwischen einer kontrollierten Immunantwort unter Eindämmung der bakteriellen Aktivität und einer

Zunahme der bakteriellen Replikation bis hin zur Überschreitung der Schwelle zur klinisch symptomatischen Erkrankung [8], [9].

Interessant bezüglich der Aussagekraft von Interferon-Gamma-Release-Essays ist eine von den Autoren zitierte Studie an wiederholt mittels IGRAs und Tuberkulin-Hauttest untersuchtem medizinischen Personal aus den USA [10]. Es zeigte sich, dass eine (falsch-positive) Konversion von einem negativen zu einem positivem Testergebnis wie auch eine falsch-negative Reversion vom positiven zum negativen Testergebnis bei IGRA-basierten Testverfahren häufiger vorkam als bei den mit Tuberkulin-Hauttests untersuchten Personen. Daher erscheint für diese Autoren eine wiederholte Testung bei Testkonversion gerechtfertigt. Eine neue Südafrikanische Kohortenstudie an über 5000 Jugendlichen zeigt jedoch, dass Reversionen beim IGRA in einem Hochinzidenz-Setting seltener als in Niedriginzidenzländern sind [11]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch die Autoren mehrerer anderer Publikationen, die sich gegen das serielle Testen von medizinischem Personal aussprechen bzw. alleine für das Testen bei dokumentierter Exposition [12]–[14].

Bereits länger bekannt sind die von Getahun et al. zitierten Ergebnisse von Studien, die insgesamt schlechte negative Vorhersagewerte für die Entwicklung einer aktiven Tuberkulose bei sowohl den IGRA-basierte Tests wie auch bei den Tuberkulin-Hauttest belegen [5], [11].

Neues aus dem DZK: 38. Informationsbericht des Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose

Der 38. Informationsbericht des DZK ist erhältlich und kann unter info@dzk-tuberkulose.de zum Preis von 15 € (plus Versandkosten) bestellt werden. Der 38. Informationsbericht widmet sich schwerpunktmäßig dem Thema Tuberkulose und Migration. Themen sind u.a. die Stop TB Strategie der WHO und Umsetzung in Deutschland, Sicherstellung der Behandlungskosten der Tuberkulose bei EU-Bürgern aus Osteuropa ohne Versicherungsschutz, Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland, die neue S2K Leitlinie des DZK zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose bei Erwachsenen in Deutschland, ein Bericht vom 56. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und neue Studien zu aktuellen Therapiemöglichkeiten der TB.

Literatur:

- [1] M. Sester, F. van Leth, J. Bruchfeld, D. Bumbacea, D. M. Cirillo, A. G. Dilektasli, J. Domínguez, R. Duarte, M. Ernst, F. O. Eyuboglu, I. Gerogianni, E. Girardi, D. Goletti, J.-P. Janssens, I. Julander, B. Lange, I. Latorre, M. Losi, R. Markova, A. Matteelli, H. Milburn, P. Ravn, T. Scholman, P. M. Soccacal, M. Straub, D. Wagner, T. Wolf, A. Yalcin, C. Lange, und TBNET, „Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study“, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Bd. 190, Nr. 10, S. 1168–1176, Nov. 2014.
- [2] T. R. Sterling, M. E. Villarino, A. S. Borisov, N. Shang, F. Gordin, E. Bliven-Sizemore, J. Hackman, C. D. Hamilton, D. Menzies, A. Kerrigan, S. E. Weis, M. Weiner, D. Wing, M. B. Conde, L. Bozeman, C. R. Horsburgh Jr, R. E. Chaisson, und TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team, „Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 365, Nr. 23, S. 2155–2166, Dez. 2011.
- [3] WHO, „Guidelines on the management of latent tuberculosis infection.“ 2015.
- [4] C. Gutsfeld, I. D. Oлару, O. Vollrath, und C. Lange, „Attitudes about tuberculosis prevention in the elimination phase: a survey among physicians in Germany“, *PloS One*, Bd. 9, Nr. 11, S. e112681, 2014.
- [5] M. B. Varughese, D. Langlois-Klassen, R. Long, und M. Li, „Preventing tuberculosis in the foreign-born population of Canada: a mathematical modelling study“, *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, Bd. 18, Nr. 4, S. 405–412, Apr. 2014.
- [6] R. Diel, R. Loddenkemper, und A. Nienhaus, „Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent tb infection to disease state: A meta-analysis“, *CHEST J.*, Bd. 142, Nr. 1, S. 63–75, Juli 2012.
- [7] L. Elzi, M. Schlegel, R. Weber, B. Hirschel, M. Cavassini, P. Schmid, E. Bernasconi, M. Rickenbach, H. Furrer, und Swiss HIV Cohort Study, „Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission“, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, Bd. 44, Nr. 1, S. 94–102, Jan. 2007.
- [8] R. L. Modlin und B. R. Bloom, „TB or not TB: that is no longer the question“, *Sci. Transl. Med.*, Bd. 5, Nr. 213, S. 213sr6, Nov. 2013.
- [9] J. M. Achkar und E. R. Jenny-Avital, „Incipient and subclinical tuberculosis: defining early disease states in the context of host immune response“, *J. Infect. Dis.*, Bd. 204 Suppl 4, S. S1179–1186, Nov. 2011.
- [10] S. E. Dorman, R. Belknap, E. A. Graviss, R. Reves, N. Schluger, P. Weinfurter, Y. Wang, W. Cronin, Y. Hirsch-Moverman, L. D. Teeter, M. Parker, D. O. Garrett, C. L. Daley, und Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium, „Interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States“, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Bd. 189, Nr. 1, S. 77–87, Jan. 2014.
- [11] J. R. Andrews, M. Hatherill, H. Mahomed, W. A. Hanekom, M. Campo, T. R. Hawn, R. Wood, und T. J. Scriba, „The dynamics of QuantiFERON-TB gold in-tube conversion and reversion in a cohort of South African adolescents“, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Bd. 191, Nr. 5, S. 584–591, März 2015.
- [12] M. Joshi, T. P. Monson, A. Joshi, und G. L. Woods, „IFN- γ release assay conversions and reversions. Challenges with serial testing in U.S. health care workers“, *Ann. Am. Thorac. Soc.*, Bd. 11, Nr. 3, S. 296–302, März 2014.
- [13] M. Pai und N. Banaei, „Occupational screening of health care workers for tuberculosis infection: tuberculin skin testing or interferon- γ release assays?“, *Occup. Med. Oxf. Engl.*, Bd. 63, Nr. 7, S. 458–460, Okt. 2013.
- [14] R. Diel und A. Nienhaus, „[Current Issues Arising from Tuberculosis Screening with Interferon-Gamma-Release Assays (IGRAs)]“, *Pneumol. Stuttg. Ger.*, Bd. 69, Nr. 5, S. 271–275, Mai 2015.

- [15] M. X. Rangaka, K. A. Wilkinson, J. R. Glynn, D. Ling, D. Menzies, J. Mwansa-Kambafwile, K. Fielding, R. J. Wilkinson, und M. Pai, „Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis“, *Lancet Infect. Dis.*, Bd. 12, Nr. 1, S. 45–55, Jan. 2012.
- [16] P. Haldar, H. Thuraisingam, H. Patel, N. Pereira, R. C. Free, J. Entwisle, M. Wiselka, E. W. Hoskyns, P. Monk, M. R. Barer, und G. Woltmann, „Single-step QuantiFERON screening of adult contacts: a prospective cohort study of tuberculosis risk“, *Thorax*, Bd. 68, Nr. 3, S. 240–246, März 2013.

Falls Sie unseren Newsletter abbestellen möchten, senden Sie bitte eine Email an subscribe@dzk-tuberkulose.de mit der Betreffzeile „Abbestellen“.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Das DZK-Team

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

Walterhöferstr.11

14165 Berlin

www.pneumologie.de/dzk