

Diplomarbeit

**Therapie der latenten Tuberkulose im Kindes- und
Jugendalter – Eine systematische Übersichtsarbeit**

eingereicht von

Wladislaw Spirer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschnig

Graz, am 09.03.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 09.03.2025

Wladislaw Spirer eh.

Danksagungen

Ich möchte allen herzlich danken, die mich während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschnig, für ihre Unterstützung, ihre Geduld und ihre konstruktive Kritik in jeder Phase des Erstellungsprozesses. Ebenso möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie bedanken, die mich während des Studiums begleitet und ermutigt haben.

Zusammenfassung

Einführung:

Die latente Tuberkuloseinfektion stellt ein Reservoir für zukünftige Krankheits- und Todesfälle dar und ihre Behandlung gehört daher zu den wichtigsten Maßnahmen für die Kontrolle der Tuberkulose-Epidemie.

Kinder und Jugendliche stellen dabei eine besonders gefährdete Altersgruppe dar, da sie nicht nur ein hohes Krankheitsrisiko aufweisen, sondern auch anfällig für schwerwiegende klinische Verläufe sind.

In den letzten Jahren wurden kürzere, auf Rifamycinen-basierte Therapieregime eingeführt, die einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung dieses Krankheitsbildes darstellen und dabei die traditionelle und länger dauernde Monotherapie mit Isoniazid zunehmend ersetzen.

Zielsetzung:

Diese Arbeit verfolgt das Ziel, die derzeit empfohlenen Kurzzeitregime hinsichtlich Therapieerfolg, Therapieadhärenz und Verträglichkeit als Gruppe mit der traditionellen Therapie einer resistenzfreien latenten Tuberkuloseinfektion bei Minderjährigen, die primär nicht mit dem Human-Immunodeficiency-Virus infiziert sind, zu vergleichen. Die Antwort auf die Forschungsfrage überliefert klinisch wichtige Kenntnisse über die aktuellen Therapieregime für die Prävention der Tuberkulose und dient als Unterstützung für die Auswahl eines geeigneten Therapieverfahrens, sowie für die Einschätzung des Therapieverlaufs.

Methodik:

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche wurden Forschungsarbeiten aus den Datenbanken und Registern CINAHL, ClinicalTrials.gov, PubMed, OvidSP (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase) und Web of Science herausgesucht. Eine manuelle Suche wurde ergänzend über Google Scholar durchgeführt.

Aus den eingeschlossenen Studien wurden relevante Informationen entnommen und relative Risiken, sofern möglich, aus den Rohdaten berechnet. Die Ergebnisse wurden narrativ dargestellt.

Randomisierte kontrollierte Studien wurden unter Anwendung des Cochrane Risk of Bias Tools 2 kritisch bewertet. Beobachtungsstudien wurden mit Hilfe des Newcastle-Ottawa-Scales beurteilt.

Ergebnisse:

In diese Übersichtsarbeit wurden sieben Studien eingeschlossen, darunter drei randomisierte kontrollierte Studien mit 2.862 und vier Beobachtungsstudien mit 3.580 Teilnehmer*innen. Das Risiko für Verzerrungen wurde in den meisten Studien als moderat bis hoch eingeschätzt.

Für die Zielgröße Therapieerfolg ergab sich, trotz geringer Datenlage, eine insgesamt vergleichbare Wirksamkeit zwischen den Kurzzeitregimen und der Isoniazid-Monotherapie. Progressionen zur klinisch aktiven Tuberkulose waren selten und wurden überwiegend bei den längeren Therapieformen beobachtet, wobei die Unterschiede nicht signifikant ausfielen.

Zudem berichtete die Mehrheit der Studien über eine signifikant höhere Therapieadhärenz und ein geringeres Risiko für Therapieabbrüche aufgrund persönlicher oder sozialer Barrieren bei den Kurzzeitregimen.

Nebenwirkungen traten insgesamt selten auf und waren überwiegend leichtgradig. Während einige Studien über ein signifikant geringeres Risiko bei den Kurzzeitregimen berichteten, zeigte der Großteil keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen oder therapiebedingte Abbrüche variierte, war jedoch nicht signifikant.

Schlussfolgerung:

Verglichen mit der Isoniazid-Monotherapie weisen Kurzzeitregime ein ähnliches Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei gleichzeitig höherer Therapieadhärenz auf. Ihre Anwendung kann auf Grundlage dieser Ergebnisse und bei fehlenden Kontraindikationen für die Behandlung einer latenten Tuberkuloseinfektion bei Minderjährigen empfohlen werden.

Abstract

Introduction:

Latent tuberculosis infection forms a reservoir for future illness and death, making its treatment an essential step in controlling the tuberculosis epidemic.

Children and adolescents are especially vulnerable due to their higher risk of disease progression and severe clinical outcomes.

Recently, shorter rifamycin-based regimens have been introduced, offering significant advancements in treating this condition and increasingly replacing the traditional isoniazid monotherapy which requires a longer treatment duration.

Objective:

This work aims to compare the currently recommended short-course regimens as a group with the traditional therapy regarding treatment success, adherence and safety, primarily in minors without Human-Immunodeficiency-Virus infection and with drug-susceptible latent tuberculosis infection. Answering the research question provides clinically important knowledge of the current regimens for tuberculosis prevention and serves as a guide for selecting an appropriate therapeutic approach as well as assessing the course of treatment.

Methodology:

A systematic literature search was conducted using databases such as CINAHL, ClinicalTrials.gov, PubMed, OvidSP (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase) and Web of Science. An additional manual search was performed in Google Scholar.

Relevant data was extracted from the included studies and relative risks were calculated if possible. The results were presented narratively.

Studies were critically assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool 2 for randomized controlled trials and the Newcastle Ottawa Scale for observational studies.

Results:

This review included seven studies, which consisted of three randomized controlled trials involving 2.862 participants and four observational studies with 3.580 participants.

The risk of bias was mostly judged as moderate to high.

For treatment success, even though there was limited data, the short-course regimens were about as effective as isoniazid-monotherapy. Progression to active tuberculosis was rare and mostly seen in longer treatment groups, with no significant differences.

Most studies demonstrated a significantly better adherence in short-course regimens along with a lower risk of discontinuation due to personal or social barriers.

Adverse events were generally rare and mild. Some studies showed a significantly lower risk with short-course regimens, but the majority found no relevant differences between treatment groups. The risk of severe adverse events or treatment-related discontinuations also varied but was not significant.

Conclusion:

Short-course rifamycin-based regimens are as effective and safe as isoniazid monotherapy but offer the advantage of higher treatment adherence. Based on these findings and in the absence of contraindications, their use can be recommended for treating latent tuberculosis infection in children and adolescents.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Tuberkulose in der Pädiatrie.....	5
1.1.1 Hintergrund.....	5
1.1.2 Bakterielle Eigenschaften und Immunologie	6
1.1.3 Die latente Tuberkuloseinfektion	7
1.1.4 Das Krankheitsbild TB	8
1.1.5 Fallfindung und Diagnostik	9
1.1.6 Präventionsmaßnahmen.....	11
1.2 Pharmakologische Therapie der LTBI bei Minderjährigen.....	11
1.2.1 Präventive Therapie	11
1.2.2 Isoniazid	13
1.2.3 Rifampicin	14
1.2.4 Rifapentin	15
1.2.5 Überlegungen bei Kindern.....	16
1.2.6 Aktuell empfohlene Therapieregime bei Minderjährigen	17
1.3 Zielsetzung und Forschungsfrage.....	19
2 Methodik.....	20
2.1 Literaturrecherche.....	20
2.2 Datenextraktion und Zielgrößen	21
2.3 Auswertung der Studien	21
3 Ergebnisse.....	23
3.1 Ergebnisse aus der Literaturrecherche.....	23
3.2 Beschreibung der inkludierten Studien.....	25
3.2.1 RCTs.....	25
3.2.2 Beobachtungsstudien	30
3.3 Ergebnisse für die Zielgröße Therapieerfolg.....	34
3.3.1 Ergebnisse aus den RCTs	34
3.3.2 Ergebnisse aus den Beobachtungsstudien	35

3.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	36
3.4	Ergebnisse für die Zielgröße Therapieadhärenz.....	37
3.4.1	Ergebnisse aus den RCTs	37
3.4.2	Ergebnisse aus den Beobachtungsstudien	38
3.4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	39
3.5	Ergebnisse für die Zielgröße Nebenwirkungen	41
3.5.1	Ergebnisse aus den RCTs	41
3.5.2	Ergebnisse aus den Beobachtungsstudien	42
3.5.3	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	43
3.6	Bewertung der Studienqualität	46
3.6.1	Bewertung der RCTs	46
3.6.2	Bewertung der Beobachtungsstudien	47
4	Diskussion	49
4.1	Interpretation der Ergebnisse.....	49
4.2	Vergleich mit anderen Forschungsarbeiten	52
4.3	Limitationen	54
4.4	Empfehlungen für weitere Forschungsarbeiten.....	55
4.5	Schlussfolgerungen und Empfehlungen für die klinische Praxis	56
	Literaturverzeichnis	57
	Anhang	70

Abkürzungen und deren Erklärung

1HP	Einmonatige Therapie mit Isoniazid und Rifapentin
3HP	Dreimonatige Therapie mit Isoniazid und Rifapentin
3HR	Dreimonatige Therapie mit Isoniazid und Rifampicin
4HR	Viermonatige Therapie mit Isoniazid und Rifampicin
4R	Viermonatige Therapie mit Rifampicin
6H	Sechsmonatige Therapie mit Isoniazid
9H	Neunmonatige Therapie mit Isoniazid
BCG	Bacillus-Calmette-Guerin
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom-P450
DNS	Desoxyribonukleinsäure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HWZ	Halbwertszeit
IGRA	Interferon-Gamma-Release-Assay
INH	Isoniazid
ITT	Intention-to-treat
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LTBI	Latente Tuberkuloseinfektion
mg	Milligramm
mITT	Modified-Intention-to-Treat
MTB	Mycobacterium tuberculosis
NAT2	N-Acetyltransferase 2
NOS	Newcaslte-Ottowa-Scale
OR	Odds Ratio
PZA	Pyrazinamid
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie
RIF	Rifampicin

RNS Ribonukleinsäure
ROB2 Cochrane Risk of Bias Tool 2
RPT Rifapentin
RR..... Relatives Risiko
TB Tuberkulose
TBST Mycobacterium tuberculosis antigen-based skin test
THT Tuberkulin Hauttest
WHO..... Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm für die Darstellung des Suchprozesses, erstellt mit ReviewManager, Version 5.4 [92]	23
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aktuelle Therapieregime und Dosierungen bei Minderjährigen, modifiziert nach Tabelle 3.1 und 3.2 aus [4] sowie nach Tabelle WA2.4 aus [76].....	18
Tabelle 2: Eingeschlossene RCTs, modifiziert nach [85-87].....	24
Tabelle 3: Eingeschlossene Beobachtungsstudien, modifiziert nach [88-91].....	24
Tabelle 4: Zusammenfassung der Charakteristika der RCTs, modifiziert nach [85-87].....	30
Tabelle 5: Zusammenfassung der Charakteristika der Beobachtungsstudien, modifiziert nach [88-91]	34
Tabelle 6: Zusammenfassung für die Zielgröße Therapieerfolg, modifiziert nach [85-88, 90]	37
Tabelle 7: Zusammenfassung für die Zielgröße Therapieadhärenz, modifiziert nach [85-88, 90, 91].....	40
Tabelle 8: Zusammenfassung für die Zielgröße Nebenwirkungen, modifiziert nach [85-90]	45
Tabelle 9: Übersicht für die kritische Bewertung der RCTs modifiziert nach dem RoB2-Tool und den eingeschlossenen Studien [83, 85-87]	47
Tabelle 10: Übersicht für die kritische Bewertung der Beobachtungsstudien, modifiziert nach NOS und den eingeschlossenen Studien [84, 88-91].....	48
Tabelle 11: Anhang - Suchstrategien.....	70

1 Einleitung

1.1 Tuberkulose in der Pädiatrie

1.1.1 Hintergrund

Tuberkulose (TB) ist eine über den Luftweg übertragene Infektionskrankheit, die beim Menschen hauptsächlich durch das *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) verursacht wird [1]. Es handelt sich um eine Erkrankung, die die Menschheit über zahlreiche Epochen hinweg begleitet und geprägt hat, wobei es jedoch nie gelungen ist, sie einzudämmen [2, 3]. Trotz ihrer weitreichenden Historie gehört TB auch in der heutigen Zeit zu den am weitest verbreiteten und tödlichsten Infektionskrankheiten weltweit [1].

Kinder und Jugendliche stellen in dieser Hinsicht eine hochgradig gefährdete Altersgruppe dar. Besonders bei jüngeren Kindern besteht ein hohes Risiko an TB zu erkranken und dabei einen dramatischen Krankheitsverlauf zu entwickeln, der mit schwerwiegenden, bis hin zu tödlichen Folgen einhergehen kann (siehe Abschnitt 1.1.3 und 1.1.4) [4-7].

Die globale Problematik der TB wird an den aktuellen Fallzahlen des letzten Berichtes von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahr 2024 verdeutlicht. Diesem zufolge erkrankten etwa 10,8 Millionen Menschen an TB, während die Anzahl der Verstorbenen bei etwa 1,3 Millionen lag. Davon konnte ein hoher Anteil auf Kinder und Jugendliche zurückgeführt werden, die rund 12% der TB-Fälle und 15% der Todesfälle ausmachten. Ungefähr 87% der erfassten Fälle stammen aus Gebieten in Asien, Afrika und dem Westpazifik, in denen TB weit verbreitet ist [1]. In diesen Regionen findet die Infektion häufig bereits im jungen Kindesalter statt, während in Ländern mit niedriger TB-Inzidenz, einschließlich des deutschsprachigen Raums, der Großteil der TB-Fälle auf Migrant*innen aus Ländern mit hoher TB-Prävalenz zurückzuführen ist [8-11].

Für die Bekämpfung der TB führte die WHO im Jahr 2015 die sogenannte „End TB Strategy“ ein [12]. Es handelt sich um einen internationalen Ansatz, der auf einer einheitlichen Einführung von wirkungsvollen Präventions- und Versorgungsmaßnahmen, Unterstützungssystem, gesetzlichen Rahmenbedingungen sowie der intensiven Forschung setzt. Die Umsetzung erfolgt anhand von Meilensteinen, in denen bis zu den Jahren 2035 und 2040 eine erhebliche Reduktion von Inzidenz- und Sterbefällen, sowie eine deutliche

Entlastung der Gesundheitskosten der betroffenen Haushalte angestrebt wird. Das endgültige Ziel besteht darin, die globale TB-Epidemie zu beenden [12, 13].

Schwierigkeiten bei der Umsetzung gestalten sich vor allem in ressourcenarmen Gebieten, in denen Armut und Unterernährung in der Bevölkerung vordergründig sind [14]. Zusätzlich verfügen diese Regionen häufig nicht über die notwendigen finanziellen Mittel, um ihre Gesundheitssysteme besser auszubauen und effiziente TB-Programme einzuführen [1]. In ressourcenreichen Ländern besteht hingegen das Problem, dass TB dort nicht weit verbreitet ist und entsprechend weniger Erfahrungen im Umgang mit dieser Erkrankung vorhanden sind [15].

Aus medizinischer Sicht ergeben sich weitere Hindernisse aufgrund der Entstehung von mono- und multiresistenten TB-Stämmen, die auf herkömmliche Tuberkulostatika nicht ansprechen und den Einsatz von Zweitlinien-Präparaten erforderlich machen. Hinzu kommen begleitende Infektionen mit dem Humanen-Immundefizienz-Virus (HIV), die mit einem erhöhtem Erkrankungsrisiko verbunden sind (siehe Abschnitt 1.1.3) [1].

Auch die Rolle von Kindern und Jugendlichen wurde über einen langen Zeitraum unterschätzt. Trotz der weltweit hohen Morbidität und Mortalität wurden sie aufgrund ihrer geringen Infektiosität nicht als Antreiber der Epidemie angesehen, weshalb sie in der nationalen und globalen Gesundheitspolitik, sowie in der medizinischen Forschung über längere Zeit hinweg vernachlässigt wurden. Diese Vernachlässigung hat dazu geführt, dass Forschungsdaten über TB an Minderjährigen begrenzt sind und das Management auf Basis von ungeeigneten Methoden erfolgte, da es primär auf Erwachsene zugeschnitten war [7, 16]. Trotz der derzeit steigenden Beachtung für Minderjährige werden altersgerechte TB-Programme unzureichend finanziert und politisch priorisiert, weshalb sich insbesondere die frühzeitige Erkennung und Versorgung in dieser Altersgruppe problematisch gestaltet [17].

1.1.2 Bakterielle Eigenschaften und Immunologie

Die besonderen bakteriellen Eigenschaften von TB-Erregern stellen einen wesentlichen Grund für die schwierige Behandlung und Kontrolle der Erkrankung dar. Es handelt sich um aerobe, stäbchenförmige Bakterien mit einer hydrophoben Zellwand, die spezielle Lipide (Mykolsäuren) enthält und sie widerstandsfähig gegenüber einer sauren Umgebung macht. Zudem weisen sie grundsätzlich ein langsames Wachstum und eine hohe Mutationsrate auf [18]. Ihr Wachstum hängt des Weiteren vom Sauerstoffgehalt in der Umgebung ab. So

zeigen sie in Anwesenheit von Sauerstoff eine hohe metabolische Aktivität, während sie in sauerstoffarmer Umgebung überlebensfähig bleiben, indem sie ihren Stoffwechsel herunterregulieren und in einen inaktiven Zustand übergehen [18, 19].

Gelangt MTB in die Alveolen, wird es von Makrophagen phagozytiert. Der Erreger ist jedoch in der Lage, die Phagosomen-Lysosomen-Fusion zu verhindern und sich intrazellulär zu vermehren. Dies führt im weiteren Verlauf zur Zerstörung der Wirtszelle, woraufhin die freigesetzten Bakterien in das Lymphsystem gelangen können [20]. Dabei wird durch die Aktivierung von T-Helferzellen eine Immunantwort eingeleitet, die zur Bildung von Granulomen führt. Diese weisen im Zentrum eine nekrotische Zone auf, in welcher die Bakterien in einem inaktiven Zustand verbleiben und langfristig persistieren können [21, 22].

1.1.3 Die latente Tuberkuloseinfektion

Die Fähigkeit von TB-Erregern, sich der Immunabwehr zu entziehen und im menschlichen Körper zu persistieren, versetzt Betroffene in einen Zustand, in welchem sie weder Krankheitszeichen aufweisen noch infektiös sind. Dieser Zustand wird als latente Tuberkuloseinfektion (LTBI) bezeichnet und bildet in 90 bis 95% der Fälle die Ausgangslage nach einer Infektion [23]. An dieser Stelle muss jedoch angeführt werden, dass zwischen Infektion und Krankheit ein Spektrum von Zuständen existiert und eine Infektion, ohne die Anzeichen einer Erkrankung, somit nicht ausschließlich als latent angesehen werden kann [24, 25]. Um dieses Zustandsbild präziser zu beschreiben, hat sich daher der alternative Begriff TB-Infektion etabliert. In dieser Arbeit wird dennoch der Begriff LTBI verwendet, da er in der deutschsprachigen Literatur nach wie vor gebräuchlich ist [8, 26].

Von der LTBI ist die aktive TB beziehungsweise der neuere Begriff TB-Erkrankung abzugrenzen, die als Oberbegriffe für jede Form einer klinisch manifesten TB dienen [27, 28]. Analog zum Begriff LTBI wird die Bezeichnung aktive TB für den Rest der Arbeit verwendet.

Für eine Infektion wird ein ausreichend langer und intensiver Kontakt mit Personen vorausgesetzt, die an einer aktiven TB erkrankt sind. Sowohl Kinder als auch Erwachsene sind dahingehend besonders gefährdet, wenn sie mit TB-Erkrankten im selben Haushalt

leben oder im Sinne von Asyl, Migration oder Obdachlosigkeit strukturell benachteiligt sind. Zudem besteht ein hohes Risiko in Gebieten mit hoher TB-Prävalenz [4, 8, 9].

Das Risiko, nach einer Infektion eine aktive TB zu entwickeln, ist in den ersten Jahren am höchsten und sinkt mit zunehmender Dauer herab. Das Lebenszeitrisko wird dabei auf 5 bis 10% geschätzt [24]. Dieses hängt jedoch primär von der Abwehrlage des Wirtes ab, da es erst zur Ausbildung einer Erkrankung kommt, sobald das Immunsystem die Ausbreitung der TB-Erreger nicht mehr unterdrücken kann [23].

Insbesondere jüngere Kinder, im Alter von unter fünf Jahren, werden als eine vulnerable Gruppe angesehen [4, 29]. Sie besitzen aufgrund ihres unreifen Immunsystems keinen ausreichenden Schutz vor den Erregern, weshalb die Erkrankung meistens innerhalb eines Jahres nach der Infektion ausbricht [4, 6]. Im Schulalter hingegen ist das Progressionsrisiko am niedrigsten und steigt mit zunehmendem Alter wieder an [6, 30].

Neben dem Alter gibt es weitere Faktoren, die das Immunsystem beeinflussen und dadurch zur Ausbildung einer Erkrankung beitragen können. Dazu zählen begleitende HIV-Infektionen, schwere Malnutrition, Alkoholabusus, Diabetes mellitus sowie die Exposition gegenüber Tabak- oder Verbrennungsrauch [1, 24, 31].

Die LTBI hat einen hohen globalen Stellenwert, da nach derzeitigen Schätzungen etwa ein Viertel der Weltbevölkerung mit einem TB-Erreger infiziert ist [1, 32]. Deswegen stellt sie ein bedeutendes Reservoir für zukünftige Neuerkrankungen dar und ihre Behandlung ist entscheidend, um die von der WHO festgelegten Zeitvorgaben zu erreichen und die TB-Epidemie zu beenden [24, 32, 33]. In dieser Hinsicht weisen vor allem jüngere Kinder, aufgrund ihrer schnellen Krankheitsprogression, auf rezente Übertragungen hin. Neue Krankheitsfälle in dieser Altersgruppe verdeutlichen daher eine unzureichende TB-Kontrolle von Seiten der öffentlichen Gesundheitssysteme [4, 34].

1.1.4 Das Krankheitsbild TB

Die aktive TB kann sich sehr vielfältig äußern und wird daher auch als medizinisches Chamäleon bezeichnet [35]. Sie befällt in 70% der Fälle die Lunge, jedoch können auch andere Organe des Körpers betroffen sein [8]. Unabhängig vom Manifestationsort verläuft sie entweder asymptomatisch oder wird von unspezifischen Symptomen, wie B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß), Schüttelfrost, Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit oder Gedeihstörungen begleitet [8, 36].

Das Leitsymptom einer pulmonalen TB beim Volljährigen ist der prolongierte Husten, der zusammen mit blutigem Auswurf und Brustschmerzen auftreten kann [8, 36]. Ein wichtiges Kennzeichen in dieser Altersgruppe ergibt sich in der vermehrten Ausbildung von Aushöhlungen (Kavernen) im Lungengewebe. In diesen sind die TB-Erreger besseren Wachstumsbedingungen ausgesetzt und können Anschluss an das endobronchiale System erhalten [37]. Dies führt zu einer höheren Erregerzahl im Sputum, die wiederum eine gesteigerte Infektiosität zur Folge hat [8, 37, 38].

Verglichen mit Erwachsenen ist eine aktive TB bei Minderjährigen noch schwieriger einzuordnen, da ungefähr die Hälfte der betroffenen Kinder keine Symptome zeigen und die klinischen Verlaufsformen einer gewissen Altersabhängigkeit unterliegen [6, 39].

Im Alter von unter fünf Jahren, insbesondere aber von unter zwei Jahren, werden häufiger extrapulmonale Verläufe beobachtet und betroffene Kinder neigen zur Ausbildung von schwerwiegenden Krankheitsbildern, wie TB-Meningitis oder disseminierter TB [4, 6, 40]. Am häufigsten verläuft die TB jedoch in Form einer Lymphadenopathie, die entweder asymptomatisch verbleibt oder durch allgemeine Symptome bemerkbar wird. Bei Beteiligung der pulmonalen Lymphknoten besteht die Gefahr, dass diese einerseits durch Kompression der Luftwege Atembeschwerden verursachen und andererseits in das Lungengewebe einbrechen können, was im weiteren Verlauf zur Entstehung einer Pneumonie führt [6]. Die Ausbildung von Kavernen findet in jungen Jahren typischerweise nicht statt [6, 28]. Die Folge ist eine geringe, beziehungsweise nicht nachweisbare Erregeranzahl im Sputum, was als paucibazillär bezeichnet wird [4, 41]. Aufgrund dieser Eigenschaft und in Kombination mit einem schwachen Hustenstoß, gelten junge Kinder nicht als infektiös [8, 42].

Mit steigendem Alter gleicht sich das klinische Bild dem eines Erwachsenen an, wobei die Erregerlast im Sputum zunimmt und der paucibazilläre Charakter verloren geht [39, 43]

1.1.5 Fallfindung und Diagnostik

Maßnahmen für die Identifikation von TB-Fällen sind fester Bestandteil von nationalen TB-Programmen und zielen darauf ab, sowohl aktive Fälle als auch Personen mit hohem Expositions- und Progressionsrisiko frühzeitig zu erkennen, um sie einer Behandlung zuzuweisen [4, 8, 44].

Bei Kindern stellt die sogenannte aktive Fallfindung eine zentrale Maßnahme dar. Diese umfasst die Untersuchung der Umgebungspersonen und Haushaltsmitglieder von bereits identifizierten Fällen, sowie die Anwendung von systematischen Screening-Programmen bei Risikopopulationen [8, 24]. Ihr Nutzen zeigt sich beispielsweise in Deutschland, wo im Jahr 2022 nahezu alle pädiatrischen Fälle durch dieses Vorgehen erkannt wurden [9]. Volljährige TB-Fälle werden hingegen häufiger durch passive Fallfindung, das bedeutet durch die Inanspruchnahme medizinischer Hilfeleistungen bei Beschwerden oder als Zufallsbefund im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen, erkannt [8, 9].

Bei entsprechendem Risikoprofil basiert die Diagnostik einer LTBI auf dem Nachweis einer spezifischen immunologischen Reaktion. Für Minderjährige werden dafür der Tuberkulin-Hauttest (THT) und der Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) empfohlen [4]. Ein neueres Verfahren stellt zudem der „Mycobacterium tuberculosis antigen-based skin test“ (TBST) dar [24].

Der THT weist eine durch aktivierte T-Lymphozyten hervorgerufene Hautreaktion nach, die durch intrakutane Verabreichung von gereinigtem Tuberkulin ausgelöst wird. Bei dieser Methode sind jedoch falsch-positive Ergebnisse möglich, wenn die Betroffenen mit dem sogenannten Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) Impfstoff geimpft oder mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien infiziert sind [4].

Nach dem gleichen Prinzip wird der TBST durchgeführt, der jedoch den Vorteil aufweist, dass bei seiner Anwendung spezifische Erregerbestandteile injiziert werden, die keine Kreuzreaktion mit BCG hervorrufen [24].

Beim IGRA hingegen werden TB-Antigene einer Blutprobe zugesetzt. Der Nachweis der LTBI basiert dabei auf der Freisetzung von Gamma-Interferon aus T-Lymphozyten, die bereits durch Erregerbestandteile sensibilisiert wurden. Dieser Test ruft ebenfalls keine falsch-positiven Ergebnisse bei Personen hervor, die zuvor eine BCG-Impfung erhalten haben [4, 45].

Falsch-negative Resultate sind im Falle einer unzureichenden Immunreaktion möglich, weshalb diese Verfahren eine LTBI bei jüngeren Kindern nicht sicher feststellen. Außerdem sind sie grundsätzlich ungeeignet, eine Infektion von einer Erkrankung zu unterscheiden oder die Infektionsdauer zu bestimmen [46].

Sobald eine LTBI diagnostiziert wurde, ergibt sich die Indikation für eine präventive Therapie. Deswegen ist es notwendig, im Rahmen der Diagnostik eine aktive TB

auszuschließen, da eine präventive Behandlung in diesem Fall nicht ausreichend wirksam ist und die Bildung von Arzneimittelresistenzen gefördert werden kann [26].

Symptome, die auf eine TB hinweisen, werden daher durch Anamnese und klinische Untersuchung erfasst. Bei Verfügbarkeit können bildgebende Verfahren begleitend eingesetzt werden. Die endgültige Bestätigung erfolgt durch einen direkten Erregernachweis mittels mikroskopischen, mikrobiologischen oder molekulargenetischen Methoden [4].

Wie bei der LTBI ist auch der Nachweis einer aktiven TB bei Kindern mit hoher Unsicherheit verbunden, da die Krankheit sehr vielfältig verläuft und der paucibazilläre Charakter es erschwert, ausreichend Erregermaterial zu gewinnen [4, 41, 47].

1.1.6 Präventionsmaßnahmen

Allgemeine Präventionsmaßnahmen zielen primär auf die Unterbindung der Krankheitsübertragung ab, indem sie die Erregermenge in der Umgebung möglichst geringhalten. Dabei wird unter anderem auf Isolation, Atemschutz, hygienische Umgebungsmaßnahmen und auf die schnellstmögliche Behandlung von erfassten aktiven TB-Fällen gesetzt [4].

Eine zusätzliche Maßnahme, deren Einsatz für Gebiete mit hoher TB-Inzidenz empfohlen wird, ist die Verabreichung der bereits erwähnten BCG-Impfung. Sie wird aus Bestandteilen des *Mycobacterium bovis* hergestellt und ist derzeit die einzige Impfung, die von der WHO gegen TB empfohlen wird. Vom Aufbau handelt es sich dabei um eine Lebendimpfung, weshalb der Einsatz nur bei gesunden Kindern ohne Immunschwäche indiziert ist. Durch sie kann das Infektionsrisiko um 19% und das Risiko, einen schweren klinischen Verlauf zu entwickeln, um 90% gesenkt werden [4, 48].

Schließlich stellt die präventive Therapie, die der pharmakologischen Behandlung einer LTBI entspricht, eine wesentliche Maßnahme dar [24]. Sie steht im Fokus dieser Arbeit und wird im Abschnitt 1.2 näher erläutert.

1.2 Pharmakologische Therapie der LTBI bei Minderjährigen

1.2.1 Präventive Therapie

Die Behandlung der LTBI zielt darauf ab, persistierende TB-Erreger zu eliminieren und folglich die Progression in eine aktive TB zu verhindern [26]. Für die Umsetzung ist dementsprechend der Einsatz von Antibiotika erforderlich, welche die bakteriellen

Schutzmechanismen von TB-Erregern überwinden können. Zudem muss die Behandlung, die sich über mehrere Monate erstreckt, konsequent eingehalten werden [18, 26].

In einigen Regionen, darunter auch im deutschsprachigen Raum, erfolgt eine weitere Unterteilung der präventiven Therapie in Chemoprävention und -prophylaxe [8, 26, 40].

Die Chemoprävention bezeichnet dabei die medikamentöse Therapie einer diagnostizierten LTBI, die über mehrere Monate mit unterschiedlichen Regimen behandelt wird [26].

Die Chemoprophylaxe hingegen ist gefährdeten Gruppen vorbehalten, zu denen Kinder im Alter von unter fünf Jahren und ältere Personen mit Immunschwäche gehören, die in der Vergangenheit mit einem an TB-erkrankten Menschen in Kontakt waren. Im Gegensatz zur Chemoprävention wird die Chemoprophylaxe ohne den direkten Nachweis einer LTBI eingeleitet. Die Behandlung erfolgt in der Regel mit einem Tuberkulostatikum über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen. Anschließend wird eine weitere Testung auf LTBI durchgeführt, wobei diese bei einem negativen Testergebnis beendet wird. Wenn das Ergebnis positiv ausfällt, erfolgt die weitere Behandlung im Sinne einer Chemoprävention [8, 40].

Gemäß den Leitlinien der WHO wird sowohl bei positiv als auch bei negativ getesteten Kindern mit entsprechendem Infektions- und Progressionsrisiko umgehend eine präventive Therapie eingeleitet, die im Grunde der Behandlung einer Chemoprävention entspricht. Die Chemoprophylaxe wird in diesen Leitlinien nicht erörtert [4, 24].

Vor der Therapieeinleitung sind weitere Faktoren, wie Allergien, Vorerkrankungen, Arzneimittelresistenzen des Indexfalles, psychisches Wohlbefinden und die sozioökonomische Situation zu berücksichtigen [4, 24]. Eine initiale laborchemische Bestimmung der Leberwerte ist nur bei vorbekannten Lebererkrankungen, Alkoholismus, einer frühen Schwangerschaft und vorbekannter HIV-Infektion indiziert [4, 24, 49].

Zur präventiven Behandlung stehen verschiedene Wirkstoffe zu Verfügung, die in den folgenden Abschnitten näher beleuchtet werden [4, 24]. Dabei wird der Fokus auf die Arzneimittel gelegt, die für die Behandlung einer resistenzfreien LTBI zum Einsatz kommen, da diese für die weitere Fragestellung dieser Arbeit von Relevanz sind.

1.2.2 Isoniazid

Isoniazid (INH) dient als Erstlinien-Medikament für die Behandlung jeder resistenzfreien TB-Form und stellt zudem eine Therapieoption für pulmonale Erkrankungen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien dar [50, 51].

Das Wirkprinzip basiert auf der Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese. Nach der Aufnahme als inaktive Vorstufe in die Zelle wird INH durch Katalasen-Peroxidasen in ein reaktives Radikal umgewandelt. Dieses bildet mit zellulären Kofaktoren Addukte, die in weiterer Folge die bakterielle Enoylreduktase hemmen, welche für die Mykolsäuresynthese und damit für die Zellwandsynthese zuständig ist. Zusätzlich wird die Desoxyribonukleinsäure- (DNS)-Synthese durch die Hemmung der Dihydrofolsäure-Reduktase gestört. Somit wirkt INH insgesamt bakterizid auf proliferierende und bakteriostatisch auf inaktive TB-Erreger [18].

Die Verabreichung kann oral oder parenteral erfolgen [51]. Bei oraler Gabe wird der Wirkstoff im Dünndarm resorbiert und weist eine Bioverfügbarkeit von ungefähr 90% auf [18, 51].

Der Wirkstoff verteilt sich in allen Körperkompartimenten, einschließlich Liquorraum und Makrophagen, wobei ungefähr 10 bis 15% an Proteine gebunden wird [18].

Inaktiviert wird es durch Acetylierung über die N-Acetyltransferase 2 (NAT2) im Darm und Leber. Die Aktivität der NAT2 unterliegt einem genetischen Polymorphismus, weshalb die Unterscheidung zwischen langsamen und schnellen Acetylierern von Relevanz ist, da sich unterschiedliche Auswirkungen auf die Wirkspiegel ergeben [52].

Im weiteren Verlauf können durch spontane hydrolytische Prozesse verschiedene Verbindungen, wie Hydrazin und Acetylhydrazin entstehen, die zur Leberschädigung führen können. Dieser Effekt wird durch die Aktivität von hepatischen Cytochrom-P450 (CYP)-Enzymen verstärkt. Im Vordergrund steht dabei das Enzym CYP2E1, das im Rahmen der weiteren Verstoffwechslung die Bildung von reaktiven Metaboliten fördert, welche oxidativen Stress auf die Leberzellen ausüben können. Eine Gegenmaßnahme stellt die Glutathion-S-transferase dar, die diese Metaboliten unter Verbrauch von Glutathion neutralisiert [53].

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, mit einem geringeren Anteil über Speichel und Stuhl. Die Halbwertszeit (HWZ) beträgt etwa 60 bis 180 Minuten, ist jedoch abhängig vom Metabolisierungstyp sowie der Leber- und Nierenfunktion [18, 51].

INH verursacht zahlreiche Nebenwirkungen, die meist von milder Natur sind [51]. Zu den häufigeren Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden, Hautausschläge sowie allgemeine Symptome wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Seltener treten schwere psychiatrische Symptome, Hypersensitivitätsreaktionen, Blutbildungsstörungen und in Einzelfällen ein induzierter Lupus erythematodes auf [18, 24, 51].

Eine gefürchtete Nebenwirkung stellt die Hepatotoxizität dar, die von asymptomatischen Leberenzym erhöhungen bis hin zu schweren Leberschäden mit Anzeichen einer akuten Hepatitis reichen kann. Das höchste Risiko für Hepatotoxizität tragen ältere Personen und Patient*innen mit hepatischen Vorerkrankungen [18, 51, 54].

Des Weiteren kann INH den Pyridoxin-Stoffwechsel beeinträchtigen und einen Vitamin-B6-Mangel verursachen, was zur Entstehung einer peripheren Neuropathie beitragen kann. Daher wird zur INH-Therapie zusätzlich die Einnahme von Pyridoxin empfohlen [18].

Das Interaktionspotential von INH ist auf seine Eigenschaft als Inhibitor von diversen CYP-Enzymen (CYP2C19, CYP3A4 und CYP2D6) zurückzuführen. Dies resultiert in einem verzögerten Abbau und damit in einer verstärkten Wirkung von Alkohol, sowie diversen Medikamenten, wie beispielsweise Carbamazepin, Diazepam und Phenytoin [18, 51].

Bei Allergien, akuten beziehungsweise schweren Lebererkrankungen, Psychosen, Neuritiden und cerebralen Anfällen ist der Wirkstoff kontraindiziert [18].

1.2.3 Rifampicin

Rifampicin (RIF) gehört zur Gruppe der Rifamycine, halbsynthetisch hergestellte Antibiotika, die sowohl bei latenter als auch bei aktiver TB als Standardtherapeutikum Anwendung finden [18]. Zusätzlich kann es für die Behandlung von Lepra, atypischen Mykobakterien, Legionellen, Infektionen mit Staphylokokken und zur Prophylaxe einer Meningitis eingesetzt werden [18, 55].

Der Wirkmechanismus basiert auf der Hemmung der bakteriellen DNS-abhängigen Ribonukleinsäure-(RNS)-Polymerase, wodurch die Proteinbiosynthese der Erreger unterbrochen wird [18].

Nach Aufnahme verteilt sich RIF schnell in allen Körperkompartimenten und erreicht effektive und länger anhaltende Konzentrationen in Granulomen und Makrophagen [18, 56]. Diese Eigenschaften tragen wesentlich zur sogenannten sterilisierenden Wirkung des

Medikaments bei, die durch eine hochwirksame Eradikation von aktiven als auch inaktiven Erregern gekennzeichnet ist [56].

RIF kann oral oder intravenös verabreicht werden. Bei oraler Gabe wird es nahezu vollständig resorbiert, wobei die Proteinbindung ungefähr 80% beträgt [18, 55].

Nach Aufnahme durchläuft es mehrfach den enterohepatischen Kreislauf, bis es durch hepatische Esterasen deacetyliert wird. In dieser Form bleibt das Antibiotikum weiterhin aktiv wirksam, kann jedoch enteral nicht mehr resorbiert werden. Die Ausscheidung findet hauptsächlich biliär und zu etwa 30% renal statt. Die HWZ ist variabel, wird jedoch mit zwei bis drei Stunden angegeben [18, 55].

RIF gilt grundsätzlich als gut verträglich. Zu den häufigeren Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden und erhöhte Leberenzymwerte. Seltener treten Hepatitiden, Beeinträchtigungen der Bilirubin-Ausscheidung, Blutbildveränderungen, neurologische Beschwerden, grippale Symptome und Verfärbungen von Körperausscheidungen auf [18, 55]. Vereinzelt wurden auch Fälle von interstitieller Nephritis, pseudomembranöser Kolitis und RIF-induzierter Pneumonitis beschrieben [55].

Der Wirkstoff weist ein hohes Interaktionspotenzial auf, da es mehrere CYP-Enzyme (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP1A2), Transportproteine (P-Glykoprotein) und Transferasen (Glucuronosyltransferase) induzieren kann. Dies führt zum schnelleren Abbau zahlreicher Wirkstoffe, die folglich ihre Wirkung nicht entfalten können. Unter anderem wird der Wirkeffekt von Opioiden, hormonellen Kontrazeptiva, antiretroviralen Medikamenten und Antikoagulantien beeinträchtigt [18, 55].

Bei schweren Leberfunktionsstörungen, vorbekannten Allergien gegen Rifamycine und der gleichzeitigen Einnahme von bestimmten antiretroviralen Medikamenten ist die Einnahme von RIF kontraindiziert [18, 55].

1.2.4 Rifapentin

Rifapentin (RPT) zählt ebenfalls zur Gruppe der Rifamycine und wird für die Therapie aller resistenzfreien TB-Formen eingesetzt [57].

Es weist einen identischen Wirkmechanismus sowie ein ähnliches Nebenwirkungs- und Interaktionsprofil wie RIF auf, induziert jedoch die oben genannten Enzyme weniger potent [57-59].

Die Besonderheit dieses Wirkstoffes liegt in der hohen Plasmaproteinbindung von mehr als 95%, die langanhaltende Plasmaspiegel ermöglicht. Die HWZ beträgt dabei ungefähr 13 bis 15 Stunden, was den Wirkstoff auch für eine intermittierende Gabe einsetzbar macht [58].

1.2.5 Überlegungen bei Kindern

Bei Kindern weisen die Enzyme, die für die Verstoffwechslung von INH zuständig sind, in frühen Lebensjahren eine unreife Aktivität auf. Dies schließt auch die Aktivität der NAT2 ein, die zu einer genetisch unabhängigen und langsamen Acetylierung führt [52, 60]. Gleichzeitig ist auch das Enzym CYP2E1 nur unreif ausgebildet, welches maßgeblich an der hepatotoxischen Wirkung beteiligt ist [60]. Obwohl die Enzymaktivitäten als unreif beschrieben sind, ist vor allem bei jungen Kindern dennoch eine höhere Verstoffwechslung von INH zu beobachten. Eine mögliche Erklärung besteht im Verhältnis von Lebergröße zu Körpergewicht (KG), sowie in einer höheren hepatischen Durchblutung, die letztlich in einer effizienten hepatischen Clearance resultiert [52].

Ebenso weisen Kinder eine hohe, allometrisch bedingte Clearance, jedoch auch eine ineffiziente Resorption gegenüber RPT und RIF auf [61-63].

Prinzipiell vertragen Kinder eine Behandlung mit Tuberkulostatika besser als Erwachsene [34, 64]. Die Verabreichung der Wirkstoffe erfordert jedoch eine alters- und gewichtsadaptierte Dosierung [4, 34]. Gerade bei jüngeren Kindern werden höhere Dosierungen in Milligramm (mg) pro Kilogramm (kg) KG empfohlen, um aufgrund der hohen Clearance trotzdem ausreichend hohe Wirkspiegel zu erreichen [4, 34, 62, 63].

Diesbezüglich bestand bis 2015 die Problematik, dass keine kindergerechten Präparate vorhanden waren und die empfohlenen Dosierungen folglich durch Zerteilung von Tabletten erzielt wurden [4]. Besonders zu Beginn der Behandlung führte dies zu Schwierigkeiten bei der Umsetzung, die teilweise in Behandlungsabbrüchen endeten [4, 65].

Inzwischen wurden kindergerechte Darreichungsformen in vielen Regionen zur Verfügung gestellt [17]. Für INH stehen derzeit wasserlösliche Formulierungen, sowie ein fixes Kombinationspräparat mit RIF zur Verfügung [4, 66]. Im Jahr 2023 wurde zudem eine kindergerechte Formulierung auf wasserlöslicher Basis für RPT eingeführt [67, 68]. Für den alleinigen Einsatz von RIF ist jedoch kein kinderfreundliches Präparat vorhanden, was die Anwendung weiterhin aufwendig macht [4, 66].

1.2.6 Aktuell empfohlene Therapieregime bei Minderjährigen

Zur Behandlung der LTBI stehen mehrere Therapieschemata zur Verfügung. Ihre Schutzwirkung gegen die aktive TB ist dabei abhängig von der Therapieadhärenz und wird mit ungefähr 60 bis 90% angegeben [4].

Das älteste Therapieregime bildet die INH-Monotherapie, deren Einsatz über eine Dauer von sechs (6H) bis neun Monaten (9H) empfohlen wird [4, 24, 26].

Gerade die Adhärenz stellte jedoch in der Vergangenheit ein erhebliches Problem dar, was neue und insbesondere kürzere Behandlungsoptionen erforderlich machte [69]. Die dahingehend neu entwickelten Therapieoptionen, auch als Kurzzeitregime bezeichnet, basieren auf der Verwendung von Rifamycinen. Sie stellen derzeit die bevorzugte Alternative für die INH-Monotherapie dar und umfassen die viermonatige Monotherapie mit RIF (4R), die dreimonatige Kombinationstherapie aus INH und RIF (3HR), die dreimonatige Kombinationstherapie aus INH und RPT (3HP) und die einmonatige Therapie mit INH und RPT (1HP) [4]. 3HP unterscheidet sich insofern von den anderen Regimen, als dass bei diesem die Gabe nur einmal in der Woche und unter direkter Beobachtung erforderlich ist, während die anderen täglich eingenommen werden müssen [70]. Das 1HP-Regime wurde hingegen nicht ausreichend erforscht, da bisherige Forschungsarbeiten nur bei Kindern im Alter von über zwölf Jahren durchgeführt wurden [4, 24, 70].

Der Vorteil der neuen Regime besteht nicht nur in der kürzeren Therapiedauer, sondern auch in ihrer allgemein guten Verträglichkeit [4, 71]. Unter Berücksichtigung des finanziellen Aspektes hat sich vor allem der Einsatz von 3HP seit der Einführung von kindergerechten Darreichungsformen für RPT als außerordentlich kosteneffizient erwiesen und wird mitunter als „Game Changer“ bezeichnet [67]. Trotz der angeführten Vorteile ist die Verfügbarkeit von RPT, besonders in Europa, als problematisch anzusehen. Im Jahr 2010 wurde der Wirkstoff von der europäischen Kommission als Orphan-Arzneimittel zugelassen, jedoch hat der Hersteller dieses bisher nicht bei der europäischen Arzneimittel-Agentur registriert. Daher ist RPT auf dem europäischen Markt bislang nicht zugänglich, was auch für alle deutschsprachigen Länder gilt [72-75].

Die derzeit von der WHO empfohlenen Dosierungen für Minderjährige werden in der folgenden Tabelle kurz zusammengefasst [4, 76].

Tabelle 1: Aktuelle Therapieregime und Dosierungen bei Minderjährigen, modifiziert nach Tabelle 3.1 und 3.2 aus [4] sowie nach Tabelle WA2.4 aus [76]

Therapieregime	Dosierung
6H, 9H	INH: 5 bis 15mg/kg KG bis zu einer täglichen Höchstdosis von 300mg
4R	RIF: 10 bis 20mg/kg KG bis zu einer täglichen Höchstdosis von 600mg
3HR	INH: 5 bis 15mg/kg KG bis zu einer Höchstdosis von 300mg täglich RIF: 10 bis 20mg/kg KG bis zu einer Höchstdosis von 600mg täglich
3HP	INH: 60 bis 900mg wöchentlich RPT: 75 bis 900mg wöchentlich
1HP	INH: 300mg täglich RPT: 600mg täglich

Die angeführten Therapieoptionen sind prinzipiell auch für HIV-positive Kinder geeignet. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass sie bei gleichzeitiger antiretroviraler Therapie nur mit bestimmten Wirkstoffen kombinierbar sind. Alternativ empfiehlt die WHO den Einsatz des 6H-Regimes, das im Gegensatz zu den Kurzzeitregimen uneingeschränkt bei HIV-positiven Minderjährigen angewendet werden kann [4].

Darüber hinaus werden auch neue Therapieregime erforscht. In einer aktuellen Studie von Fregonese und Kolleg*innen [77] wird beispielsweise ein zweimonatiges Regime mit RIF in höherer Dosierung sowohl bei Minderjährigen als auch bei Erwachsenen untersucht [77]. Die Entwicklung kürzerer Therapieschemata basiert jedoch nicht ausschließlich auf Rifamycinen. So wurden in der Vergangenheit auch Behandlungsoptionen mit dem Wirkstoff Pyrazinamid (PZA) erforscht, die jedoch aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht empfohlen werden [78].

Bei einer LTBI mit einem multiresistenten Erreger kommen hingegen die oben genannten Wirkstoffe nicht zum Einsatz. Für diese wird die tägliche Gabe von Levofloxacin über eine Dauer von sechs Monaten empfohlen [4].

Bezüglich des Therapieverlaufes ist noch zu ergänzen, dass nach Beginn der Behandlung regelmäßige klinische Kontrollen empfohlen werden, um Krankheitsprogressionen, Nebenwirkungen und die Therapieadhärenz zu überwachen. Eine Überprüfung der Leberwerte sollte jedoch nur bei Verdacht auf Hepatotoxizität oder bei initial auffälligen Laborbefunden erfolgen [4, 49, 65]. Besteht während der Behandlung der Verdacht auf eine aktive TB, wird die Einleitung einer umfassenden Diagnostik angeraten [4].

1.3 Zielsetzung und Forschungsfrage

Der Einleitungsteil diente einerseits der Veranschaulichung der Bedeutung präventiver Behandlungen für die globale TB-Kontrolle und andererseits der Darstellung der möglichen, schwerwiegenden Folgen bei Kindern und Jugendlichen. Letzteres hat verdeutlicht, dass insbesondere diese Altersgruppe von neuen und leicht umsetzbaren Behandlungsoptionen profitiert.

In dieser Hinsicht ergaben sich bereits zunehmende Trends für die allgemeine Akzeptanz der von der WHO empfohlenen neueren Kurzzeitregime, die die traditionelle INH-Monotherapie stetig ablösen [24]. Diese Trends finden sich jedoch nur begrenzt in den deutschsprachigen Empfehlungen für Minderjährige wieder. So stammt die letzte deutschsprachige Leitlinie für diese Altersgruppe aus dem Jahr 2017 und sprach sich wegen der damaligen Evidenzlage für die Anwendung der INH-Monotherapie aus, während die kürzeren Regime als Ersatz empfohlen wurden [40]. Auch eine im Jahr 2021 veröffentlichte Umfrage ergab, dass die Mehrheit der befragten deutschsprachigen Pädiater*innen weiterhin die INH-Monotherapie bevorzugten [79]. Aktuellere deutschsprachige Leitlinien oder Umfragen zur Behandlung der LTBI bei Minderjährigen konnten nicht gefunden werden.

In diesem Zusammenhang beschäftigte sich der weiterführende Teil dieser Arbeit damit, die Wirksamkeit, Adhärenz und Verträglichkeit der aktuell empfohlenen Kurzzeitregime als Gruppe mit der traditionellen INH-Monotherapie bei der Behandlung der latenten, resistenzfreien Tuberkuloseinfektion bei primär HIV-negativen Minderjährigen zu vergleichen. Eine solche Darstellung zu diesem Thema wurde bisher noch nicht veröffentlicht beziehungsweise konnte bis dato bei der Literaturrecherche keine Publikation diesbezüglich gefunden werden.

Die Antwort auf die Forschungsfrage überliefert klinisch wichtige Kenntnisse über die aktuellen Therapieregime für die Prävention der TB und dient als Unterstützung für die Auswahl eines geeigneten Therapieverfahrens, sowie für die Einschätzung des Therapieverlaufs.

2 Methodik

2.1 Literaturrecherche

Für die Bearbeitung der Forschungsfrage wurde eine systematische Übersichtsarbeit erstellt. Diese basierte auf einer systematischen Literaturrecherche, um die vorhandene wissenschaftliche Evidenz zu diesem Thema aufzufinden [80, 81].

Eingeschlossen wurden Forschungsarbeiten, die ein Kurzzeitregime mit der traditionellen INH-Monotherapie für die Behandlung einer diagnostizierten oder hochgradig verdächtigen LTBI verglichen. Als Kurzzeitregime galt eine Mono- oder Kombinationstherapie aus INH, RIF und RPT über eine Dauer von ein bis vier Monaten. Die INH-Monotherapie sollte hingegen über eine Mindestdauer von sechs Monaten verabreicht werden. Die Zielpopulation umfasste Minderjährige im Alter von 0 bis 17 Jahren, die primär HIV-negativ waren. Studien mit HIV-positiven Teilnehmer*innen wurden jedoch auch eingeschlossen, sofern ihr Anteil vernachlässigbar war oder die Ergebnisse getrennt angegeben wurden. Dies wurde damit begründet, dass Personen mit einer HIV-Infektion ein höheres Progressionsrisiko aufweisen und ihr Einschluss deswegen die Ergebnisse verzerren kann [4]. Zudem wurde angenommen, dass einige Studien eine nicht relevante Anzahl von HIV-positiven Teilnehmer*innen berücksichtigten und ihr Ausschluss deshalb, bei der geringen Datenlage an Minderjährigen, als nicht sinnvoll betrachtet wurde. Der BCG-Status war für den Einschluss nicht relevant, da die Impfung Bestandteil vieler nationaler TB-Programme ist und eine Trennung von geimpften und ungeimpften Teilnehmer*innen nicht möglich erschien [4].

Ausgeschlossen wurden entsprechend Studien, die keine nutzbaren Daten für Minderjährige zur Verfügung stellten, primär an HIV-positive Personen gerichtet waren, ein obsoletes Regime untersuchten oder die Behandlung von resistenten TB-Erregern thematisierten.

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden die Datenbanken und Register CINAHL, ClinicalTrials.gov, PubMed, OvidSP (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase) und Web of Science durchsucht. Eine manuelle Suche wurde über die Suchplattform Google Scholar durchgeführt, um graue Literatur zu identifizieren. Von den inkludierten Studien wurden die Referenz- und Zitationslisten, sowie der darin zitierten systematischen Übersichtsarbeiten gesichtet, um zusätzliche Artikel aufzufinden.

Orientierend an der Forschungsfrage wurden Synonyme und Schlagwörter für die Schlüsselbegriffe „Latent tuberculosis infection“, „Children“, „Isoniazid“ und „Short-course“ erarbeitet. Diese wurden beim Suchdurchlauf mit booleschen Operatoren verknüpft (siehe Tabelle 11 im Anhang).

Bezüglich des Veröffentlichungszeitpunktes wurden keine Einschränkungen festgelegt, jedoch beschränkte sich die Publikationssprache auf Deutsch und Englisch. Die Literaturrecherche wurde von einer Person durchgeführt.

2.2 Datenextraktion und Zielgrößen

Die aus den Studien entnommenen Informationen umfassten Studienmerkmale, Populationseigenschaften und Ergebnisse für die gesuchten Zielgrößen.

Der Therapieerfolg stellte dabei die primäre Zielgröße dar. Dieser wurde als Maß für die Wirksamkeit definiert und an der Anzahl der neuauftretenden aktiven TB-Fälle erfasst.

Sekundäre Zielgrößen umfassten Therapieadhärenz und Nebenwirkungen.

Die Therapieadhärenz wurde anhand der Therapieabschlussraten oder nach den eigenen Definitionen der Studienautor*innen abgeleitet. Ebenfalls wurden verschiedene Gründe für Therapieabbrüche untersucht, die nicht nebenwirkungsbezogen waren.

Für die Zielgröße Nebenwirkungen wurden sowohl die Nebenwirkungsraten als auch die Anzahl der nebenwirkungsbezogenen Therapieabbrüche analysiert. Dafür wurden diese nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in die Schweregrade 1 bis 5 klassifiziert, wobei Reaktionen vom Schweregrad 1 bis 2 als leichtgradig und von 3 bis 5 als schwergradig unterteilt wurden [82].

2.3 Auswertung der Studien

Die kritische Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) wurde unter Anwendung des „Cochrane Risk Of Bias Tools 2“ (ROB2) durchgeführt [83]. Dieses schätzt das Risiko für systematische Verzerrungen (Bias) anhand von fünf Domänen ab, darunter Randomisierung, Abweichungen von den beabsichtigten Interventionen, fehlende Ergebnisdaten, Messung der Ergebnisse und Berichterstattung [83].

Für die Beurteilung der Qualität von Beobachtungsstudien wurde der „Newcastle Ottawa Scale“ (NOS) verwendet [84]. Dieser ermöglicht die kritische Bewertung anhand eines Punktesystems mit bis zu 9 Punkten. Beurteilt werden dabei die Domänen Selektion, Vergleichbarkeit und Endpunkt [84].

Die Studienergebnisse wurden für die jeweiligen Zielgrößen narrativ zusammengefasst und miteinander verglichen. Wenn es möglich war, wurde aus den Rohdaten ein relatives Risiko (RR) mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) berechnet.

Ursprünglich war eine quantitative Auswertung in Form einer Metaanalyse mit der Berechnung eines gepoolten RRs für die jeweiligen Zielgrößen vorgesehen. In diesem Fall war dieser Ansatz nicht umsetzbar. Die Gründe dafür wurden im Diskussionsteil (siehe Abschnitt 4.3) näher beleuchtet.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse aus der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche begann im Juni 2022 und wurde mit einem abschließenden Suchdurchlauf im November 2024 beendet. Insgesamt wurden 931 Artikel aus Datenbanken und Registern identifiziert. Nach Abschluss der Recherche konnten sieben Artikel in die Auswertung aufgenommen werden [85-91]. Aus der manuellen Suche in Google Scholar konnten keine zusätzlichen Forschungsarbeiten gefunden werden.

Der konkrete Suchverlauf wird in Abbildung 1 dargestellt. Eine Übersicht der inkludierten Studien wird in den Tabellen 2 und 3 dargelegt.

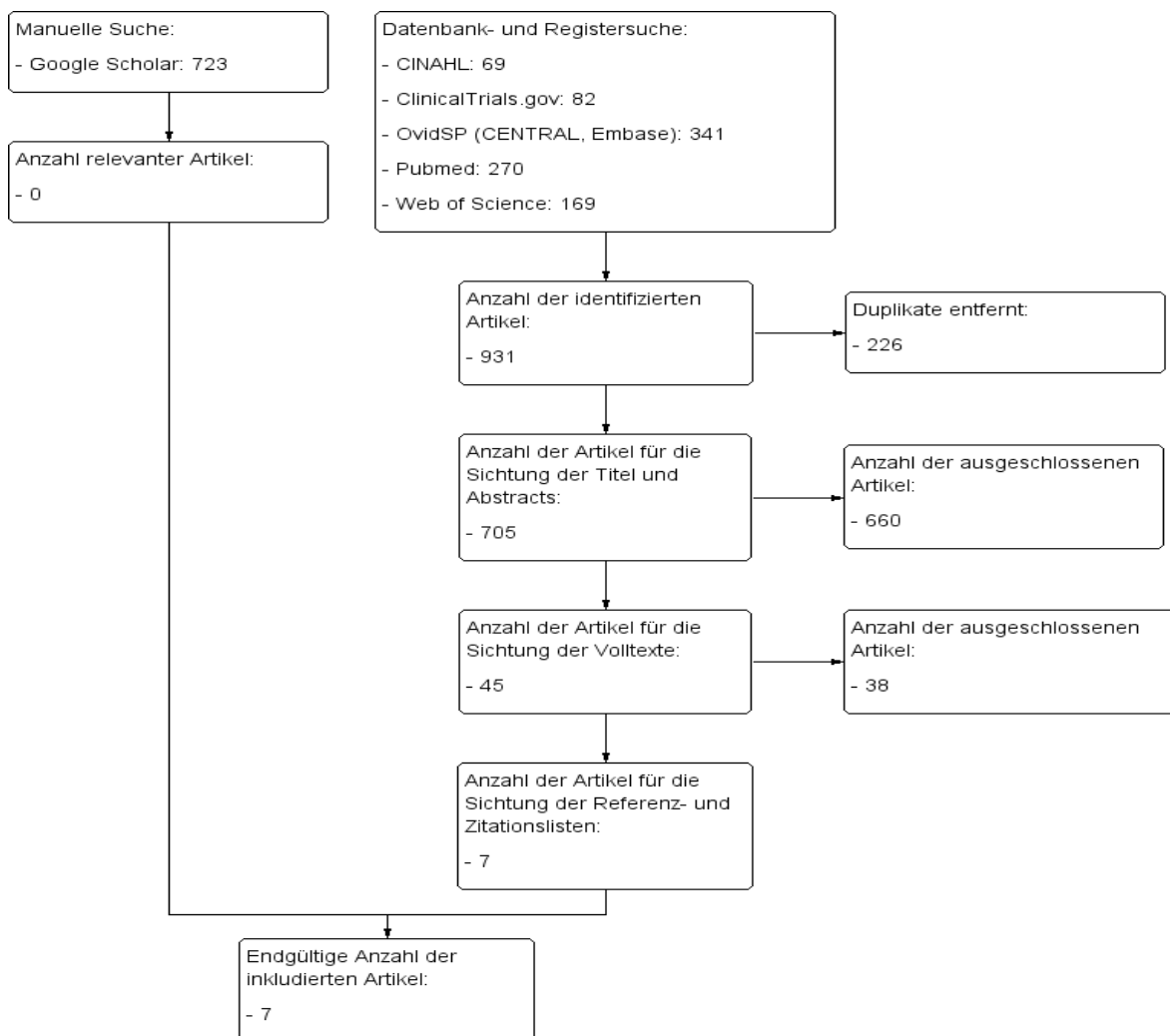


Abbildung 1: Flussdiagramm für die Darstellung des Suchprozesses, erstellt mit ReviewManager, Version 5.4 [92]

Tabelle 2: Eingeschlossene RCTs, modifiziert nach [85-87]

Erstautor*in und Publikationsjahr	Titel der Studie
Diallo 2018 [85]	„Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children“ [85]
Spyridis 2007 [86]	„The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study“ [86]
Villarino 2015 [87]	„Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid“ [87]

Tabelle 3: Eingeschlossene Beobachtungsstudien, modifiziert nach [88-91]

Erstautor*in und Publikationsjahr	Titel der Studie
Gaensbauer 2018 [88]	„Better Completion of Pediatric Latent Tuberculosis Treatment Using 4 Months of Rifampin in a US-based Tuberculosis Clinic“ [88]
Galli 2016 [89]	„Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis“ [89]
Schwoebel 2020 [90]	„Tuberculosis contact investigation and short-course preventive therapy among young children in Africa“ [90]
Van Zyl 2006 [91]	„Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children“ [91]

Von den 38 Forschungsarbeiten, die im Rahmen der Volltextsuche ausgeschlossen wurden, befanden sich 14 Studien, die sowohl Minderjährige als auch Erwachsene untersuchten, jedoch keine getrennten Ergebnisse für die Altersspanne 0 bis 17 Jahre zur Verfügung stellten [93-106]. Sechs weitere schlossen Minderjährige vollständig aus [107-112]. In zwei Studien wurde die Altersspanne nicht konkret angegeben [113, 114]. Zehn Forschungsarbeiten dokumentierten ihre Ergebnisse nicht getrennt nach den jeweiligen Therapieregimen [115-124]. Dagegen war in einer weiteren Studie kein Vergleichs-Regime vorhanden [125]. Zwei Arbeiten behandelten Therapieschemata, die länger als vier Monate andauerten [126, 127]. Zudem wurden zwei Studien nicht eingeschlossen, weil diese Teilnehmer*innen aus bereits eingeschlossenen Forschungsarbeiten untersuchten [128,

129]. Schließlich wurde eine Studie ausgeschlossen, da sie trotz Kontaktaufnahme mit dem Erstautor nicht zugänglich war [130].

3.2 Beschreibung der inkludierten Studien

3.2.1 RCTs

Im Rahmen der Literaturrecherche konnten drei RCTs für die Auswertung erfasst werden. Diese verglichen jeweils unterschiedliche Kurzzeitregime mit dem 9H-Regime [85-87]. Eine Studie, die den direkten Vergleich zwischen 3HR und 9H behandelte und gleichzeitig den Einschlusskriterien entsprach, konnte nicht gefunden werden. Stattdessen wurde eine Studie berücksichtigt, die eine viermonatige Kombinationstherapie aus RIF und INH (4HR) untersuchte [86]. Ebenfalls fehlten Studien, die den Vergleich mit dem 1HP-Regime thematisierten. Die inkludierten Forschungsarbeiten wurden sowohl in Regionen mit hoher als auch mit niedriger TB-Inzidenz durchgeführt. Insgesamt wurden Daten von 2.862 Teilnehmer*innen zur Verfügung gestellt, bei denen eine präventive Therapie eingeleitet wurde [85-87].

Die jüngste Arbeit wurde im Jahr 2018 von **Diallo et al.** [85] veröffentlicht und beschäftigte sich mit dem Vergleich zwischen dem 4R- und dem 9H-Regime. Die Studie war als eine nicht verblindete RCT gestaltet und schloss Daten von Minderjährigen aus Australien, Benin, Brasilien, Kanada, Ghana, Guinea und Indonesien ein, die zwischen 2011 und 2014 erhoben wurden. Die Nachbeobachtungszeit belief sich auf 16 Monate [85].

Untersucht wurden 844 Teilnehmer*innen, die im Alter von 0 bis 17 Jahre alt waren und eine nachgewiesene LTBI mit einem positiven THT aufwiesen. Zusätzlich wurden Kinder ohne positives THT-Ergebnis inkludiert, wenn sie unter fünf Jahre alt waren und einen Kontakt zu einem TB-Erkrankten Haushaltsmitglied hatten [85].

Von den 844 Teilnehmer*innen erhielten 428 eine Behandlung mit dem 4R- und 416 mit dem 9H-Regime. Beide Medikamente wurden täglich und oral verabreicht. Die Dosierung betrug für RIF 10 bis 20mg/kg KG (Höchstdosis 600mg) und für INH 10 bis 15mg/kg KG (Höchstdosis 300mg) [85].

Die Baseline-Charakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren weitgehend vergleichbar. Das mediane Alter betrug in der RIF-Gruppe 10,5 und in der INH-Gruppe 10,3 Jahre. Personen mit positivem HIV-Status nahmen nicht teil und Angaben über den BCG-Status wurden nicht gemacht [85].

Das primäre Ziel der Studie bestand darin, die Nicht-Unterlegenheit der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der durch Nebenwirkungen bedingten Therapieabbrüche nachzuweisen. Sekundär wurden die Anteile der Visiten, in denen Nebenwirkungen auftraten, die Anzahl neu aufgetretener Krankheitsfälle sowie die Therapieabschlussraten untersucht [85].

Nebenwirkungen wurden im Rahmen regelmäßiger Kontrolluntersuchungen erfasst und von einem Team aus verblindeten Experten ausgewertet. Die Studienautor*innen definierten solche als schwerwiegend, wenn sie einen Therapieabbruch zur Folge hatten [85].

Für die Erfassung von aktiven TB-Fällen wurden Kinder und ihre Eltern angewiesen, auf typische Symptome zu achten und das klinische Team zu informieren, wenn diese auftraten. Zudem wurden regelmäßige klinische Kontrollen während der Behandlung und bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit durchgeführt. Bei klinischem Verdacht auf aktive TB wurde eine weiterführende Diagnostik eingeleitet, die sich aus radiologischen, mikroskopischen und mikrobiologischen Methoden zusammensetzte. Die endgültige Beurteilung wurde von unabhängigen und verblindeten Experten vorgenommen [85, 131].

Die Therapieabschlussrate wurde in beiden Gruppen durch Auszählung der verschriebenen Tabletten während der Kontrollvisiten ermittelt [85]. Ein Therapieabschluss lag vor, wenn mindestens 80% der verschriebenen Dosen innerhalb eines Zeitraums eingenommen wurden, welcher 120% der vorgesehenen Therapiedauer entsprach [131].

Für alle Zielgrößen erfolgte die Auswertung an einer modified-Intention-to-Treat (mITT) Population [85, 131]. Diese umfasste insgesamt 829 Kinder und Jugendliche, die ein positives THT-Ergebnis nach der achten Woche verzeichneten [85].

Die Studie von **Spyridis et al.** [86], publiziert im Jahr 2007, stellte die älteste von den drei eingeschlossenen randomisierten Studien dar. In dieser wurden Daten von insgesamt 960 Kindern und Jugendlichen erhoben, die in einer speziellen TB-Kinderklinik in Griechenland (Athen) behandelt wurden. Das Studiendesign wurde als quasi-RCT eingestuft, da die Zuteilung der Teilnehmer*innen zu den Behandlungsgruppen anhand ihrer Identifikationsnummer (gerade oder ungerade) erfolgte. Die Studie wurde ohne Verblindung durchgeführt und erstreckte sich über einen Zeitraum von 1995 bis 2005 [86].

Die untersuchte Population umfasste Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 0 und 15 Jahren, die ein positives THT-Ergebnis verzeichneten. Eingeschlossen wurden Minderjährige mit sowohl griechischer Abstammung als auch mit Migrationshintergrund.

Teilnehmer*innen mit vorbekannter Immunschwäche oder einer BCG-Impfung wurden ausgeschlossen [86].

Die Studienautor*innen führten ihre Forschungsarbeit in zwei aufeinanderfolgenden Perioden mit jeweils unterschiedlichen Behandlungsgruppen durch. Die erste Periode verlief von 1995 bis 1998 und die Nachbeobachtungszeit reichte über sieben bis elf Jahre. In dieser erhielten 238 Teilnehmer*innen eine Behandlung mit dem 4HR-Regime, während 220 dem 9H-Regime zugeteilt waren. Beide Wirkstoffe wurden täglich und oral in einer Dosierung von 10mg/kg KG verabreicht (RIF: Höchstdosis 600mg, INH: Höchstdosis 300mg) [86].

Bezüglich der Baseline-Charakteristika waren die Teilnehmer*innen überwiegend vergleichbar. Ein signifikanter Unterschied ($p = 0,039$) ergab sich im Anteil des männlichen Geschlechtes, der 51,7% in der 9H-Gruppe und 47,8% in der 4HR-Gruppe betrug. Das durchschnittliche Alter lag in beiden Gruppen bei ungefähr neun Jahren und der Unterschied war nicht signifikant [86].

Die zweite Periode erstreckte sich von 1999 bis 2002 mit einer Nachbeobachtungszeit von drei bis sieben Jahren. In dieser wurden 221 Teilnehmer*innen einem 4HR- und 209 einem 3HR-Regime zugeteilt. Hier zeigte sich ein signifikant höherer Anteil ($p = 0,043$) männlicher Proband*innen in der 4HR-Gruppe, mit einem Anteil von 57,6%, während dieser 48,2% in der 3HR-Gruppe betrug. Das Durchschnittsalter war in beiden Gruppen vergleichbar und lag bei ungefähr acht Jahren [86].

Das primäre Ziel der Studie bestand im Vergleich der Therapie-Compliance zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Studienperioden. Sekundäre Zielgrößen umfassten Nebenwirkungsraten und Therapieerfolg [86].

Für die Erfassung der Compliance wurden Patient*innen und ihre Angehörigen beauftragt, regelmäßig Harntests für den Nachweis der Wirkstoff-Metaboliten im Harn durchzuführen und die Ergebnisse zum Monatsende einzureichen. Patient*innen wurden als exzellent-compliant bezeichnet, wenn sie die Anweisungen ohne Verzögerungen befolgten und regelmäßig Kontrolltermine wahrnahmen. Falls telefonische Erinnerungen notwendig waren, wurden sie als moderat-compliant eingestuft. Schlechte Compliance wurde dokumentiert, wenn der Metaboliten-Spiegel im Urin zu niedrig war, Urinproben trotz telefonischen Aufforderungen nicht eingereicht wurden, weniger als 80% der verschriebenen Dosen eingenommen wurden oder Teilnehmer*innen während der Nachbeobachtungszeit aus der Studie ausschieden. Somit war aus der Publikation nicht

ersichtlich, wie viele Teilnehmer*innen tatsächlich die Therapie beendeten oder während der Studiendauer verloren gingen. Die Compliance wurde nach dem Intention-to-Treat-(ITT)-Prinzip ausgewertet [86].

Der Endpunkt Therapieerfolg wurde durch neuauftretene TB-verdächtige Läsionen im Lungenröntgen nach Beginn der Behandlung erfasst. Röntgenaufnahmen wurden dafür in regelmäßigen Abständen angefertigt und durch ein Team aus unabhängigen und verblindeten Radiologen ausgewertet. Zusätzlich stellten auch klinische TB-Fälle eine Zielgröße dar, jedoch wurde das konkrete diagnostische Vorgehen nicht beschrieben [86].

Die Feststellung von Nebenwirkungen erfolgte primär durch Familienangehörige. Diese wurden eingeschult, entsprechende Reaktionen zu erkennen und das Behandlungsteam umgehend zu informieren, sobald diese auftraten. Zusätzlich wurden klinische und laborchemische Kontrollen der Leberenzyme durchgeführt, allerdings ohne Angabe der genauen Zeitpunkte. Nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche wurden nicht untersucht, jedoch analysierten die Studienautor*innen die Auswirkungen von gastrointestinalen Beschwerden auf die Compliance [86].

Für die Auswertung der Zielgrößen Therapieerfolg und Nebenwirkungsrate wurden Teilnehmer*innen mit schlechter Compliance ausgeschlossen. Die Analyse erfolgte entsprechend nach dem Per-Protokoll-(PP)-Prinzip [86].

Im Jahr 2015 veröffentlichten **Villarino et al.** eine RCT [87] im unverblindeten Design, die den Vergleich zwischen den Regimen 3HP und 9H behandelte. Die Daten wurden von 2001 bis 2013 in Brasilien, Kanada, China, Spanien und USA erhoben. Die Nachbeobachtungszeit erstreckte sich über 33 Monate [87].

Das eingeschlossene Kollektiv setzte sich aus Minderjährigen im Alter von 2 bis 17 Jahren zusammen, die entweder eine diagnostizierte LTBI mit einem THT aufwiesen oder gegenüber einem TB-Erkrankten exponiert waren [87].

Von insgesamt 1.058 Teilnehmer*innen wurden 552 dem 3HP- und 506 dem 9H-Regime zugeteilt [87]. Die Dosierung von INH variierte je nach Regime. So betrug diese beim 9H-Regime 5 bis 10mg/kg KG (Höchstdosis 300mg) und beim 3HP-Regime 15 bis 25mg/kg KG (Höchstdosis 900mg). RPT wurde gewichtsabhängig in einer Dosierung von 300 bis 900mg verabreicht [132].

Im Rahmen der Randomisierung ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) in Bezug auf Alter und Geschlecht. In der 3HP-Gruppe betrug das mediane Alter

zehn Jahre, während es in der 9H-Gruppe bei zwölf Jahren lag. Der Anteil männlicher Teilnehmer*innen betrug 54% in der Kurzzeit-Gruppe und 48% in der INH-Gruppe [87]. Statistische Simulationen der Forscher*innen zeigten jedoch, dass diese Unterschiede die Ergebnisse nicht wesentlich beeinflussten [132]. Bezüglich weiterer Merkmale, wie Gewicht, Ethnie oder Herkunft konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Fünf (0,5%) der untersuchten Teilnehmer*innen waren HIV-positiv und Angaben über den BCG-Status wurden nicht gemacht [87].

Das primäre Ziel der Studie bestand darin, die Verträglichkeit der beiden Therapieoptionen zu untersuchen. Konkret sollte die Anzahl der nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüche verglichen werden. Zu den sekundären Zielgrößen zählte der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf die Wirksamkeit, die anhand eines Grenzwerts von 0,75% für die Differenz zwischen den TB-Raten definiert wurde. Des Weiteren wurden Therapieabschlussraten verglichen [87].

Nebenwirkungen wurden im Rahmen von regelmäßigen klinischen Kontrollen und bedarfsmäßigen Bestimmungen der Leberenzyme bis zum 60. Tag nach der Zuteilung erhoben. Für die Auswertung definierten die Forscher*innen eine Safety-Population mit 1.032 Teilnehmer*innen, die mindestens eine Therapiedosis erhalten haben [87].

Krankheitsfälle wurden im Rahmen von regelmäßigen Untersuchungen erfasst. Das diagnostische Prozedere orientierte sich dabei primär an Kriterien, die vorsahen, erst beim Auftreten von Krankheitssymptomen eine weiterführende Diagnostik einzuleiten [87, 132]. Der Therapieabschluss wurde bei Einnahme von 80% der verschriebenen Dosen definiert, wobei die Erfassung unterschiedlich erfolgte. So wurde in der 3HP-Gruppe die Einnahme der Medikamente vom medizinischen Personal einmal wöchentlich direkt observiert und dokumentiert, während in der 9H-Gruppe die Anzahl der eingenommenen Tabletten monatlich gezählt wurde [87].

Die Analyse für die Endpunkte Therapieerfolg und Therapieabschlüsse erfolgte an einer mITT-Population. Diese setzte sich aus insgesamt 905 Teilnehmer*innen zusammen, die ein positives THT-Ergebnis nach acht bis zwölf Wochen verzeichneten und nicht mit einem resistenten Erreger infiziert waren [87].

Eine Übersicht der Studien-Charakteristika von den RCTs wird in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Charakteristika der RCTs, modifiziert nach [85-87]

Kategorie	Diallo 2018 [85]	Spyridis 2007 [86]	Villarino 2015 [87]
Studiendesign	RCT, unverblindet	Quasi-RCT, unverblindet	RCT, unverblindet
Lokalisation	Australien, Benin, Brasilien, Kanada, Ghana, Guinea, Indonesien	Griechenland (Athen)	Brasilien, Kanada, China, Spanien, USA
Studiendauer	2011 bis 2014	1995 bis 2005	2001 bis 2013
Dauer der Nachbeobachtung	16 Monate	Bis zu 11 Jahren	33 Monate
Intervention	4R, 9H	Periode 1:4HR, 9H Periode 2: 4HR, 3HR	3HP,9H
Populationsgröße (Präventiv behandelt)	844	960	1.058
Altersspanne	0 bis 17 Jahre	0 bis 15 Jahre	2 bis 17 Jahre
HIV-Status	0%	Ausgeschlossen	0,5%
BCG-Status	Nicht bekannt	Ausgeschlossen	Nicht bekannt
Zielgrößen	Therapieerfolg Abschlussraten Nebenwirkungen	Therapieerfolg Compliance Nebenwirkungen	Therapieerfolg Abschlussraten Nebenwirkungen

3.2.2 Beobachtungsstudien

Von den vier inkludierten Studien war eine als prospektive Kohortenstudie [90] und drei als retrospektive Datenanalysen gestaltet [88, 89, 91]. Drei dieser Studien verglichen das 3HR-Regime [89-91] und eine Studie das 4R-Regime [88] mit den 6-9H-Regimen. RPT-haltige Regime waren jedoch nicht vertreten. Die Studien wurden sowohl in Gebieten mit niedriger sowie mit hoher TB-Belastung durchgeführt. Insgesamt wurden Daten von 3.580 Patient*innen, die eine präventive Behandlung erhielten, für die Analyse herangezogen [88-91].

Gaensbauer et al. veröffentlichten im Jahr 2018 eine retrospektive Kohortenstudie [88], in der sie die Daten von 1.174 Kindern und Jugendlichen aus elektronischen Patientenakten analysierten, die zwischen 2006 und 2015 in einer spezialisierten TB-Klinik in den USA (Denver) präventiv behandelt wurden. Die Beobachtungszeit betrug im Durchschnitt ungefähr 4,5 Jahre. Die untersuchte Population bestand aus Minderjährigen im Alter von

unter 18 Jahren, bei denen eine LTBI mit einem THT oder IGRA diagnostiziert wurde. Der Anteil der Personen mit HIV-Infektionen und BCG-Impfungen war nicht bekannt [88].

395 Patient*innen wurden mit 4R und 779 mit 9H behandelt, wobei keine Angaben über die Dosierungen gemacht wurden [88].

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigten sich signifikante Unterschiede in mehreren Faktoren. Minderjährige aus der 4R-Gruppe waren mit einem medianen Alter von 13 Jahren älter als diejenigen aus der 9H-Gruppe, deren medianes Alter bei 11 Jahren lag. Weitere Unterschiede ergaben sich in Bezug auf die Herkunftsregion und auf die bevorzugte Sprache. Kinder und Jugendliche aus der 4R-Gruppe stammen häufiger aus Nordamerika oder Asien und bevorzugten die Sprachen Englisch und Nepali. Dagegen waren in der 9H-Gruppe überwiegend Patient*innen aus Lateinamerika eingeschlossen, die hauptsächlich Spanisch sprachen. Zudem hatten mehr Kinder aus der 4R-Gruppe einen relevanten Kontakt mit einem aktiven TB-Fall und die Diagnosestellung erfolgte bei ihnen häufiger mit dem IGRA [88].

Die primäre Zielgröße lag im Vergleich der Therapieabschlussraten. Hierzu führten die Studienautor*innen eine multivariate Regressionsanalyse durch, um den Einfluss von diversen Störfaktoren zu berücksichtigen. Sekundäre Zielgrößen stellten Ursachen für Therapieabbrüche sowie die Anzahl der klinisch aktiven TB-Fälle dar [88].

Galli et al. veröffentlichten ihre Studie im Jahr 2016 [89] und analysierten retrospektiv Daten von insgesamt 4.234 Patient*innen unter 18 Jahren, die zwischen 2010 und 2012 in einer von 27 italienischen Kliniken untersucht wurden. Dabei wurden die Daten über ein standardisiertes Formular erhoben und in ein nationales Register übertragen. Die Untersuchungen wurden aufgrund von Überweisungen aus Screening-Programmen im Rahmen von Migration oder Adoption, dem Kontakt mit aktiven TB-Fällen oder zur weiteren diagnostischen Abklärung bei TB-typischen Symptomen durchgeführt [89].

Von den untersuchten Teilnehmer*innen wiesen 554 eine aktive TB, 594 eine LTBI und 3.086 keine TB auf. Der Großteil der Proband*innen stammte aus Italien, wobei auch viele Kinder aus Regionen mit hoher TB-Belastung eingeschlossen wurden. Die LTBI wurde durch ein positives IGRA- oder THT-Ergebnis diagnostiziert. In dieser Gruppe lag das mediane Alter bei ungefähr 9,2 Jahren und etwa 50% der Teilnehmer*innen waren mit BCG geimpft. Der HIV-Status war hingegen nicht bekannt [89].

Daten über die präventive Behandlung waren von 484 Teilnehmer*innen verfügbar. Von diesen erhielten 264 eine INH-Monotherapie in einer medianen Dosierung von 10,1mg/kg KG. 220 Proband*innen wurden einer Kombinationstherapie mit INH und RIF zugeteilt, wobei die Dosierung nicht angegeben wurde. Die Therapiedauer betrug im Median 190 Tage in der INH- und 97 Tage in der INH-RIF-Gruppe. Somit entsprachen die eingesetzten Therapieschemata ungefähr einem 6H- beziehungsweise einem 3HR-Regime [89].

Die Studie zielte primär darauf ab, epidemiologische und klinische Daten zur TB in Italien zu erheben. Die LTBI-Gruppe wurde dabei hauptsächlich als einzelne Kohorte für die Auswertung betrachtet. Der einzige Endpunkt, der separat für beide Regime angegeben wurde, war die Häufigkeit von aufgetretenen Nebenwirkungen [89].

Die neueste Studie wurde von **Schwoebel et al.** im Jahr 2020 veröffentlicht [90]. Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie, die Daten von Minderjährigen aus Benin, Burkina Faso, Kamerun und der zentralafrikanischen Republik erhob. Die Durchführung erfolgte in den Jahren 2016 bis 2017, mit einem Nachbeobachtungszeitraum von zwölf Monaten. Eingeschlossen wurden 1.965 Kinder, die unter fünf Jahre alt waren und mit einem diagnostizierten aktiven TB-Fall im selben Haushalt lebten. Das Durchschnittsalter lag bei ungefähr 2,6 Jahren und 93% der Kinder waren mit BCG geimpft. Zudem wiesen 1,8% eine HIV-Infektion auf [90].

Die Teilnehmer*innen wurden auf typische TB-Symptomatik untersucht und anschließend mit einem THT auf das Vorliegen einer Infektion getestet. Zusätzlich wurde eine Röntgenaufnahme der Lunge angefertigt, um TB-verdächtige Läsionen festzustellen. Kinder mit TB-Symptomatik oder auffälligen Röntgenbefunden wurden an Pädiater*innen überwiesen, die eine weiterführende Diagnostik veranlassten [90].

1.745 Kinder wiesen eine LTBI auf und wurden einer präventiven Behandlung zugewiesen. Dabei erhielten die Proband*innen aus Benin eine Behandlung mit 6H, während diejenigen aus den übrigen Gebieten mit 3HR therapiert wurden. Die Dosierung betrug für INH 7 bis 15mg/kg KG und für RIF 10 bis 20mg/kg KG. Für die Verabreichung wurden kindergerechte Präparate verwendet [90].

Das primäre Ziel der Studie war es, die Anwendbarkeit und Wirksamkeit von TB-Erkennungsmaßnahmen sowie der präventiven Behandlung bei jungen Kindern aus ressourcenarmen Ländern zu untersuchen. Daher wurde der Fokus nicht direkt auf die

Herausarbeitung von Unterschieden zwischen den einzelnen Behandlungsregime gelegt. Dennoch wurden auch Ergebnisse für Therapieerfolg, Therapieabschlussraten und Nebenwirkungen zur Verfügung gestellt [90].

Um aktive TB-Fälle und Nebenwirkungen zu erfassen, wurden die Teilnehmer*innen in regelmäßigen Abständen während des Behandlungszeitraums untersucht. Diese erstreckten sich bis zum zwölften Monat nach Abschluss der Behandlung. Falls die Teilnehmer*innen nach dem zwölften Monat die Klinik nicht selbstständig aufsuchten, wurden Hausbesuche angeboten [90].

Ein Therapieabschluss lag vor, wenn die Teilnehmer*innen den letzten oder vorletzten Behandlungstermin aufsuchten, alle verschriebenen Medikamente abholten und mindestens einen Nachbeobachtungstermin wahrnahmen [90].

Van Zyl et al. veröffentlichten ihre Arbeit im Jahr 2006 [91] und analysierten Patientenakten aus einem Gesundheitszentrum in Kapstadt, die während des Zeitraums von 1996 bis 2003 geführt wurden. Die Daten stammen von Kindern im Alter von unter fünf Jahren, die mit einem aktiven TB-Fall im selben Haushalt lebten [91].

Von insgesamt 334 identifizierten Kindern entwickelten 99 eine aktive TB, 93 hatten eine nachgewiesene LTBI und 134 wurden als exponiert eingestuft. Das mediane Alter lag bei ungefähr 2,1 Jahren und 43,5% der Patient*innen waren männlich. Ein positiver BCG-Status wurde bei 95 % der Patient*innen dokumentiert, während 0,6% von den Kindern HIV-positiv waren [91].

Eine präventive Therapie wurde bei diagnostizierter LTBI oder relevanter Exposition zu einem aktiven TB-Fall eingeleitet. Insgesamt waren Daten von 177 Kindern vorhanden, die gegen eine resistenzfreie LTBI präventiv behandelt wurden. Dabei erhielten 105 Patient*innen eine 6H- und 72 eine 3HR-Therapie. Angaben zu den Dosierungen wurden nicht gemacht [91].

Die untersuchte Zielgröße stellte die Therapieabschlussrate dar. Ein Therapieabschluss lag ab einer Einnahme von 80% der verschriebenen Dosen vor, wobei die Unterbrechung der Behandlung zwei Monate nicht überschreiten durfte [91].

Für die Studiencharakteristika der Beobachtungsstudien dient die folgende Tabelle zur übersichtlichen Darstellung.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Charakteristika der Beobachtungsstudien, modifiziert nach [88-91]

Kategorie	Gaensbauer 2018 [88]	Galli 2016 [89]	Schwoebel 2020 [90]	Van Zyl 2006 [91]
Studiendesign	Retrospektive Kohortenstudie	Retrospektive, Kohortenstudie	Prospektive Kohortenstudie	Retrospektive Kohortenstudie
Lokalisation	USA (Denver)	Italien	Benin, Burkina Faso, Kamerun, Zentralafrika	Südafrika (Kapstadt)
Studiendauer	2006 bis 2015	2010 bis 2012	2016 bis 2017	1996 bis 2003
Dauer der Nachbeobachtung	4,5 Jahre	Nicht bekannt	12 Monate	Nicht bekannt
Intervention	4R, 9H	3HR, 9H	3HR, 6H	3HR, 6H
Populationsgröße (Präventiv behandelt)	1.174	484	1.745	177
Altersspanne	Unter 18 Jahre	Unter 18 Jahre	Unter 18 Jahre	Unter 18 Jahre
HIV-Status	Nicht bekannt	Nicht bekannt	1,8% positiv	0,6% positiv
BCG-Status	Nicht bekannt	Nicht bekannt	93% geimpft	95% geimpft
Zielgrößen für präventive Therapie	Therapieerfolg Abschlussraten Gründe für Therapieabbrüche	Nebenwirkungen	Therapieerfolg Abschlussraten Nebenwirkungen Therapieabbrüche	Abschlussraten

3.3 Ergebnisse für die Zielgröße Therapieerfolg

3.3.1 Ergebnisse aus den RCTs

In allen drei Studien wurden Daten von insgesamt 2.154 Teilnehmer*innen für die Zielgröße Therapieerfolg erhoben [85-87].

Diallo et al. [85] konnten unter den 422 Teilnehmer*innen aus der 4R-Gruppe keinen Fall von aktiver TB feststellen. In der 9H-Gruppe hingegen wurde die Erkrankung bei 2 (0,5%) von 427 Proband*innen sowohl klinisch als auch mikrobiologisch diagnostiziert. Aufgrund der nicht aufgetretenen Krankheitsfälle in der 4R-Gruppe konnte kein RR als Effektmaß berechnet werden. Die Studienautor*innen berechneten jedoch eine Differenz von -0,37 (95%-KI: -0,88-0,14) an aktiven TB-Fällen pro 100 Personenjahren, die sich nicht als signifikant erwies ($p = 0,158$). Anhand dieses Ergebnisses kamen die Studienautor*innen zu

dem Schluss, dass die Wirksamkeit der beiden Therapieregime hinsichtlich der Prävention von aktiven TB-Fällen als gleichwertig einzuordnen war [85].

In der Studie von **Spyridis et al.** [86] wurde in der ersten Studienperiode eine unterschiedliche Anzahl an radiologischen TB-verdächtigen Läsionen zwischen den Gruppen festgestellt. Konkret traten 48 (24,0%) von 200 in der 9H- und 26 (11,8%) von 220 in der 4HR-Gruppe auf (RR: 0,49; 95%-KI: 0,32-0,76; $p = 0,002$). Klinisch manifeste TB-Fälle traten hingegen nicht auf. In der zweiten Studienperiode wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich dieser Zielgrößen beobachtet [86].

Aus den vorliegenden Daten leiteten die Studienautor*innen ab, dass die 3-4HR-Regime mindestens genauso wirksam sind wie die INH-Monotherapie. Des Weiteren stellten sie die Hypothese auf, dass die Kombinationstherapie eine schnellere und effizientere Wirkung auf eine subklinisch verlaufende Erkrankung haben kann [86].

Villarino et al. [87] beobachteten unter den 471 Teilnehmer*innen aus der 3HP-Gruppe keinen Krankheitsfall, während in der 9H-Gruppe drei (0,7%) von 434 Patient*innen eine aktive TB entwickelten. Zwei dieser Fälle (0,5%) wurden ausschließlich klinisch und einer (0,2%) mikrobiologisch diagnostiziert. Auch hier war eine Berechnung des RRs nicht möglich, da in der 3HP-Gruppe keine Krankheitsfälle auftraten [87].

Die Studienautor*innen ermittelten jedoch eine Differenz in den TB-Raten von -0,74%. Der obere Grenzwert des Konfidenzintervalls wurde mit 0,32% angegeben und lag damit innerhalb der vorab definierten Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 0,75% [87].

Auf Basis dieser Ergebnisse kamen die Autor*innen zu dem Schluss, dass 3HP eine wirksame und nicht unterlegene Alternative zum 9H-Regime für die Behandlung der LTBI darstellt [87].

3.3.2 Ergebnisse aus den Beobachtungsstudien

Von den eingeschlossenen Beobachtungsstudien wurden in zwei Forschungsarbeiten Daten von insgesamt 2.919 Teilnehmer*innen für diese Zielgröße erhoben [88, 90].

Gaensbauer et al. [88] berichteten, dass weder bei den 395 Teilnehmer*innen, die mit 4R behandelt wurden, noch bei den 779 mit einer 9H-Therapie eine aktive TB auftrat. In diesem Fall war ebenfalls eine Berechnung des RRs nicht möglich [88]. Die Studienautor*innen konnten jedoch eine hohe Schutzwirkung bei beiden Regimen ableiten. Gleichzeitig

betonten sie, dass diese Ergebnisse nicht uneingeschränkt interpretiert werden können, da längere Beobachtungsdaten nicht vorhanden waren [88].

In der Studie von **Schwoebel et al.** [90] wurde unter den 1.745 behandelten Teilnehmer*innen 1 Fall von aktiver TB in der 3HR-Gruppe dokumentiert. Da in der 6H-Gruppe keine aktiven Fälle auftraten, konnte auch hier kein RR berechnet werden [90].

Die Forscher*innen schlussfolgerten, dass die Schutzwirkung in beiden Regimen als hoch einzustufen war, wobei ebenfalls längere Beobachtungsdaten fehlten [90].

3.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt wurde der Therapieerfolg zwischen den Kurzzeitregimen 3HR, 4HR, 3HP, 4R und den längeren 6-9H-Regimen an 5073 Teilnehmer*innen verglichen [85-88, 90].

In den RCTs [85-87] wurde bei 5 (0,23%) von 2.154 Teilnehmer*innen eine aktive TB nach klinischen beziehungsweise mikrobiologischen Kriterien diagnostiziert. Diese traten ausschließlich in den 9H-Gruppen auf, wobei aus den Einzelergebnissen der Studien kein signifikanter Vorteil bei den Kurzzeitregimen herausgearbeitet werden konnten [85-87].

In den Beobachtungsstudien [88, 90] wurde ebenfalls eine niedrige Progressionsrate beobachtet. Konkret wurde unter 2.919 Teilnehmer*innen 1 aktiver Fall (0,03%) nach klinischen Kriterien diagnostiziert [88, 90].

Somit erfassten alle Studien eine insgesamt geringe Anzahl an klinisch aktiven Krankheitsfällen bei allen Therapieoptionen. Die Berechnung der RRs war jedoch wegen der Rarität an Progressionen nicht möglich [85-88, 90].

Subklinische Fälle wurden ausschließlich in der Studie von Spyridis et al. [86] analysiert. Dabei konnte festgestellt werden, dass das Risiko für die Entwicklung von TB-verdächtigen radiologische Läsionen unter der Behandlung mit 4HR signifikant geringer ausfiel [86].

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse für diese Zielgröße zusammengefasst.

Tabelle 6: Zusammenfassung für die Zielgröße Therapieerfolg, modifiziert nach [85-88, 90]

Erstautor*in und Publikationsjahr	Ereignisraten	RR; 95%-KI; p
Diallo 2018 [85]	<u>Klinische TB:</u> 4R: 0/422 (0%) 9H: 2/427 (0,5%)	<u>Klinische TB:</u> Nicht berechenbar
Gaensbauer 2018 [88]	<u>Klinische TB:</u> 4R: 0/395 (0%) 9H: 0/779 (0%)	<u>Klinische TB:</u> Nicht berechenbar
Schwoebel 2020 [90]	<u>Klinische TB:</u> 1 Fall in der 3HR-Gruppe (Gruppengrößen nicht bekannt)	<u>Klinische TB:</u> Nicht berechenbar
Spyridis 2007 [86]	<u>Klinische TB:</u> 4HR: 0/220 (0%) 9H: 0/200 (0%) <u>Radiologische Läsionen:</u> 4HR: 26/220 (11,6%) 9H: 48/200 (24,0%)	<u>Klinische TB:</u> Nicht berechenbar <u>Radiologische Läsionen:</u> RR: 0,49; 95%-KI: 0,32-0,76; p = 0,002
Villarino 2015 [87]	<u>Klinische TB:</u> 3HP: 0/471 (0%) 9H: 3/434 (0,7%)	<u>Klinische TB:</u> Nicht berechenbar

3.4 Ergebnisse für die Zielgröße Therapieadhärenz

3.4.1 Ergebnisse aus den RCTs

Die Zielgröße Therapieadhärenz wurde in allen Studien an insgesamt 2.186 Proband*innen erfasst [85-87].

Nach den Kriterien von **Diallo et al.** [85] konnten 360 (85,3%) von 422 Teilnehmer*innen aus der 4R-Gruppe die Therapie nach Protokoll abschließen, während 314 (77,1%) von 407 aus der 9H-Gruppe die Therapie beendeten (RR: 1,12; 95%-KI: 1,04-1,19; p = 0,001) [85]. In der 4R-Gruppe brachen 46 (10,9%) der Kinder die Behandlung aus persönlichen Gründen ab, verglichen mit 78 (19,2%) aus der 9H-Gruppe (RR: 0,57; 95%-KI: 0,41-0,80; p = 0,002). Daraus leiteten die Studienautor*innen eine insgesamt höhere Therapieadhärenz beim 4R-Regime ab [85].

Spyridis et al. [86] ordneten in der ersten Studienperiode 200 (86,2%) von 232 der Teilnehmer*innen aus der 9H-Gruppe und 220 (92,4%) von 238 der Patient*innen aus der

4HR-Gruppe als exzellent- oder moderat-compliant ein (RR: 1,07; 95%-KI: 1,01-1,19; $p = 0,030$) [86]. In der zweiten Studienperiode wurden hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den 4HR- und 3HR-Regimen für diese Zielgrößen beobachtet [86]. **Villarino et al.** [87] konnten in ihrer Studie ebenfalls eine höhere Adhärenz beim Kurzzeitregime feststellen. Sie berichteten, dass von 471 Teilnehmer*innen aus der 3HP-Gruppe 415 (88,1%) die Therapie abschließen konnten. In der 9H-Gruppe hingegen erreichten 351 (80,9%) von 434 Proband*innen den Therapieabschluss (RR: 1,09; 95%-KI: 1,03-1,15; $p = 0,030$). Zudem konnte ein signifikant höheres Risiko für einen Therapieabbruch in der 9H-Gruppe beobachtet werden, der nicht aufgrund von Nebenwirkungen zustande kam (RR: 0,54; 95%-KI: 0,39-0,75; $p < 0,001$). Konkret kam es zu 48 (10,2%) Therapieabbrüchen beim 3HP- und zu 81 (18,7%) beim 9H-Regime [87].

3.4.2 Ergebnisse aus den Beobachtungsstudien

Von den vier eingeschlossenen Beobachtungsstudien wurde die Therapieadhärenz in drei Arbeiten untersucht. Die Anzahl der beobachteten Patient*innen betrug dabei 3.096 [88, 90, 91].

Gaensbauer et al. [88] konnten eine bessere Therapieabschlussrate in der 4R-Gruppe feststellen, in welcher 330 (83,5%) von 395 Patient*innen die Therapie erfolgreich beendeten. In der 9H-Gruppe konnten hingegen 538 (68,8%) von 779 die Therapie abschließen (RR: 1,21; 95%-KI: 1,13-1,29; $p < 0,001$) [88].

Unter Berücksichtigung verschiedener Störgrößen errechneten die Studienautor*innen eine adjustierte Odds Ratio (OR) von 1,64 (95%-KI: 1,07-2,52), die ebenfalls statistisch signifikant war ($p = 0,023$). Die adjustierte OR wurde in diesem Fall ergänzend angegeben, da keine individuellen Daten verfügbar waren, um das RR entsprechend anzupassen [88].

Weiterhin zeigte sich, dass 43 (10,9%) der Patient*innen aus der 4R-Gruppe die Therapie aufgrund persönlicher oder sozialer Barrieren abbrachen, während dies bei 204 (26,2%) in der 9H-Gruppe der Fall war (RR: 0,42; 95%-KI: 0,31-0,56; $p < 0,001$) [88].

Schwoebel et al. [90] berichteten über eine besonders hohe Therapieabschlussrate von 99% in Benin, wo das 6H-Regime verabreicht wurde. In den übrigen Ländern, in denen 3HR verwendet wurde, erreichten 92% einen Therapieabschluss. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Studienautor*innen deuteten daraus, dass dieses Ergebnis auf die weit ausgebauten nationalen TB-Maßnahmen und die gute

Implementierung des 6H-Regimes in Benin zurückzuführen war. Die Berechnung des RRs war nicht möglich, da die absoluten Fallzahlen nicht veröffentlicht wurden [90].

Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren Verlegungen in Kliniken, die nicht an der Studie beteiligt waren, sowie die Verweigerung der Behandlung durch die Eltern [90]. **Van Zyl et al.** [91] berichteten, dass 48 von 72 Kindern (66,6%) die Therapie erfolgreich abschließen konnten, während in der 6H-Gruppe lediglich 29 von 105 Teilnehmer*innen (27,6%) diese beendeten (RR: 2,41; 95%-KI: 1,70-3,43; $p < 0,001$). Zudem zeigte sich insgesamt eine schlechtere Therapieadhärenz bei fehlender Supervision, jedoch ohne genaue Informationen zu den einzelnen Therapieregimen [91].

3.4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt wurden in sechs Studien Daten von 5.282 Teilnehmer*innen für die Therapieadhärenz erhoben. Verglichen wurden dabei die Kurzzeitregime 3HP, 3HR, 4HR und 4R mit den 6-9H-Regimen [85-88, 90, 91].

Die Ergebnisse aus den RCTs zeigten durchgehend höhere Therapieabschlussraten bei den Kurzzeitregimen. Diese reichten von 85,3-88,1% bei den Kurzzeitregimen im Vergleich zu 77,1% bis 80,9% bei den 9H-Regimen. Diese Unterschiede wurden primär durch berechnete RRs dargestellt, die jeweils über 1,0 lagen und statistisch signifikant waren [85, 87]. Nach anderen Kriterien stellten Spyridis et al. [86] eine exzellente-moderate Compliance bei 92,2% der Teilnehmer*innen in der Kurzzeit-Gruppe und 86,2% in der 9H-Gruppe fest, wobei auch hier die berechneten RRs einen signifikanten Vorteil zugunsten der Kurzzeitregime zeigten [86]. Soziale Aspekte wurden überwiegend als die häufigsten Ursachen für einen Therapieabbruch festgestellt, wobei das Risiko bei den Kurzzeitregimen signifikant niedriger ausfiel [85, 87].

Unter den Beobachtungsstudien fielen die Ergebnisse weniger eindeutig aus, jedoch berichtete die Mehrheit der Studien ebenfalls über höhere Abschlussraten bei den Kurzzeitregimen. Diese lagen bei 66,6-92,0% in den Kurzzeit-Gruppen und bei 27,6-99,0% in den 6-9H-Gruppen. Die berechneten RRs zeigten auch hier mehrheitlich signifikante Vorteile zugunsten der Kurzzeitregime, sowohl in Bezug auf den Therapieabschluss als auch hinsichtlich der Therapieabbrüche, welche auf soziale oder persönliche Barrieren zurückzuführen waren [86, 87].

Zusammenfassend deutete die Mehrheit aus beiden Studientypen darauf hin, dass Teilnehmer*innen, die mit einem Kurzzeitregime behandelt wurden, eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, die Therapie erfolgreich abzuschließen [85-88, 90, 91].

Die Ergebnisse für diese Zielgröße werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 7: Zusammenfassung für die Zielgröße Therapieadhärenz, modifiziert nach [85-88, 90, 91]

Erstautor*in und Publikationsjahr	Ereignisraten	RR; 95%-KI; p
Diallo 2018 [85]	<u>Therapieabschlussraten:</u> 4R: 360/422 (85,3%) 9H: 314/407 (77,1%) <u>Therapieabbrüche (sozial bedingt):</u> 4R: 46/422 (10,9%) 9H: 78/407 (19,2%)	<u>Therapieabschlussraten:</u> RR: 1,12; 95%-KI: 1,04-1,19; p = 0,001 <u>Therapieabbrüche (sozial bedingt):</u> RR: 0,57; 95%-KI: 0,41-0,80; p = 0,002
Gaensbauer 2018 [88]	<u>Therapieabschlussraten:</u> 4R: 330/395 (83,5%) 9H: 538/779 (68,8%) <u>Therapieabbrüche (sozial bedingt):</u> 4R: 43/395 (10,9%) 9H: 204/779 (26,2%)	<u>Therapieabschlussraten:</u> RR: 1,21; 95%-KI: 1,13-1,29; p < 0,001 <u>Therapieabbrüche (sozial bedingt):</u> RR: 0,42; 95%-KI: 0,31-0,56; p < 0,001
Schwoebel 2020 [90]	<u>Therapieabschlussraten:</u> 3HR: 92% 6H: 99%	<u>Therapieabschlussraten:</u> Nicht berechenbar
Spyridis 2007 [86]	<u>Exzellente-moderat compliant:</u> 4HR: 220/238 (92,4%) 9H: 200/232 (86,2%)	<u>Exzellente-moderat compliant:</u> 1,07; 95%-KI: 1,01-1,19; p = 0,030
Van Zyl 2006 [91]	<u>Therapieabschlussraten:</u> 3HR: 48/72 (66,6%) 6H: 29/105 (27,6%)	<u>Therapieabschlussraten:</u> RR: 2,41; 95%-KI: 1,70-3,43; p < 0,001
Villarino 2015 [87]	<u>Therapieabschlussraten:</u> 3HP: 415/471 (88,1%) 9H: 351/434 (80,9%) <u>Therapieabbrüche (sozial bedingt):</u> 3HP: 48/471 (10,2%) 9H: 81/434 (18,7%)	<u>Therapieabschlussraten:</u> RR: 1,09; 95%-KI: 1,03-1,15; p = 0,030 <u>Therapieabbrüche (sozial bedingt):</u> RR: 0,54; 95%-KI: 0,39-0,75; p < 0,001

3.5 Ergebnisse für die Zielgröße Nebenwirkungen

3.5.1 Ergebnisse aus den RCTs

Aus allen eingeschlossenen RCTs konnten Daten für diese Zielgröße entnommen werden. Insgesamt standen Ergebnisse von 2.711 Teilnehmer*innen zur Verfügung [85-87].

Diallo et al. [85] konnten in beiden Behandlungsgruppen keine Nebenwirkungen beobachten, die zur Unterbrechung der Behandlung führten und gleichzeitig therapiebedingt waren. Daraus leiteten die Studienautor*innen ab, dass die beiden Therapieregime für diese Zielgröße als gleichwertig zu betrachten waren. Die Berechnung eines RRs war jedoch nicht möglich [85].

Weiterhin dokumentierten sie Nebenwirkungen bei 20 von 423 Proband*innen (4,7%) aus der 4R-Gruppe und bei 52 von 406 Proband*innen (12,8%) aus der 9H-Gruppe, die nicht zum Therapieabbruch führten (RR: 0,37; 95%-KI: 0,23-0,61; $p < 0,001$). Diese Angaben beziehen sich auf alle gemeldeten Nebenwirkungen, wobei unklar war, welcher Anteil tatsächlich therapiebedingt war. Die prozentualen Anteile der Visiten mit dokumentierten und therapiebezogenen Nebenwirkungen wurden ebenfalls angegeben. Dieser Anteil lag in beiden Gruppen bei ungefähr 5% und der Unterschied war nicht signifikant [85].

Es traten ausschließlich Reaktionen des Schweregrades 1 bis 2 auf. Diese umfassten Kopfschmerzen, Rhinitis, orale Phänomene, sowie dermatologische-, gastrointestinale- und neurologische Beschwerden. [85].

Spyridis et al. [86] gaben die Nebenwirkungsraten nicht getrennt nach Studienperioden an, sondern verglichen die 3-4HR-Gruppen gemeinsam mit der 9H-Gruppe. Unter den insgesamt 650 Teilnehmer*innen aus den 3-4HR-Gruppen entwickelten 29 (4,5%) eine unerwünschte Wirkung, während aus der 9H-Gruppe 25 (12,5%) von 200 Patient*innen betroffen waren. Eine Berechnung des RRs wurde als nicht sinnvoll erachtet, da die Proband*innen aus unterschiedlichen Studienperioden stammen und unterschiedlich therapiert wurden [86].

Das Nebenwirkungsprofil bestand in den 3-4HR-Gruppen aus leichtgradigen Reaktionen, darunter gastrointestinale Beschwerden, Anstiege der Leberenzyme, Hautausschläge und Photosensitivität. In der 9H-Gruppe wurden hingegen nur gastrointestinale Beschwerden und Anstiege der Leberenzyme beobachtet [86].

Darüber hinaus berichteten 13 (27,1%) von 48 Patient*innen mit moderater Compliance aus der 9H-Gruppe und 7 (20,0%) von 35 aus der 4HR-Gruppe über gastrointestinale Nebenwirkungen, die die Einhaltung der Therapie negativ beeinflussten, jedoch nicht zum Behandlungsabbruch führten (RR: 0,74; 95%-KI: 0,33-1,66; $p = 0,463$) [86].

In der Arbeit von **Villarino et al.** [87] traten bei 11 (2,0%) von 539 Patient*innen aus der 3HP-Gruppe Nebenwirkungen vom Schweregrad 1 bis 2 auf. In der 9H-Gruppe waren hingegen 5 (1,0%) von 493 Proband*innen betroffen (RR: 2,01; 95%-KI: 0,70-5,75; $p = 0,192$) [87].

Das Nebenwirkungsprofil umfasste Hautausschläge und gastrointestinale Beschwerden in beiden Gruppen. In der 3HP-Gruppe traten zusätzlich influenzaartige Symptome Beschwerden auf [87].

Schwerwiegende Nebenwirkungen (Schweregrad 3) wurden bei 3 (0,6%) Patient*innen in der 3HP-Gruppe dokumentiert, darunter ebenfalls influenzaartige Symptome und schwere pruritische Hautausschläge. In der 9H-Gruppe traten schwere Nebenwirkungen bei 1 (0,2%) Fall auf, der gleichzeitig eine Hepatomegalie und einen schweren Hautausschlag entwickelte (RR: 2,74; 95%-KI: 0,29-26,29; $p = 0,381$) [87].

Bei 8 (1,7%) Fällen aus der 3HP- und bei 2 (0,5%) aus der 9H-Gruppe kam es zu Therapieabbrüchen (RR: 3,69; 95%-KI: 0,79-17,26; $p = 0,098$) [87].

3.5.2 Ergebnisse aus den Beobachtungsstudien

Drei Studien erfassten Nebenwirkungen an einer Gesamtzahl von 3.403 Teilnehmer*innen [88-90].

In der Studie von **Gaensbauer et al.** [88] entwickelten 6 (1,5%) von 395 Patient*innen aus der 4R-Gruppe Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führten, während dies in der 9H-Gruppe bei 6 (0,7%) von 779 Teilnehmerinnen der Fall war (RR: 1,97; 95%-KI: 0,64-6,08; $p = 0,237$). Das Nebenwirkungsprofil setzte sich aus unspezifischen bis allergischen Hautreaktionen (in erster Linie vom Schweregrad 2) zusammen [88].

Galli et al. [89] berichteten, dass 1 (0,5%) von 220 aus der 3HR-Gruppe sowie 5 (1,9%) von 264 Minderjährigen aus der INH-Gruppe Nebenwirkungen entwickelten (RR: 1,20; 95%-KI: 0,35-4,09; $p = 0,771$). Das Nebenwirkungsprofil wurde nicht genauer beschrieben [89].

In der Arbeit von **Schwoebel et al.** [90] wurden Nebenwirkungen nicht getrennt nach Behandlungsgruppen dargestellt. Die dokumentierten Reaktionen waren überwiegend vom

Schweregrad 1 bis 2 und umfassten gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen und einen Einzelfall von Ikterus, der jedoch nicht bestätigt wurde. Therapieabbrüche wurden nicht auf Nebenwirkungen zurückgeführt [90].

3.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für diese Zielgröße konnten aus sechs Studien Ergebnisse von 6.114 Teilnehmer*innen erhoben werden. Dabei wurden die Kurzzeitregime 3HP, 3HR, 4HR und 4R mit den 6-9H-Regimen verglichen [85-90].

In den RCTs waren die aufgetretenen Nebenwirkungen überwiegend von milder Natur. Die berichteten Nebenwirkungsraten reichten bei den Kurzzeitregimen von 2,0 bis 4,7 % und bei den 9H-Regimen von 1,0 bis 12,8% [85-87].

Den vorliegenden Daten zufolge konnte jedoch kein eindeutiger Trend zugunsten eines Therapieregimes festgestellt werden.

Diallo et al. [85] berichteten über ein signifikant niedrigeres Risiko für leichtgradige Nebenwirkungen in der 4R-Gruppe, wobei unklar blieb, in welchem Umfang diese Nebenwirkungen tatsächlich therapiebedingt waren. Zudem war der Unterschied im Anteil der Visiten, in denen leichtgradige Nebenwirkungen dokumentiert wurden, nicht signifikant [85].

Spyridis et al. [86] berichteten hingegen über eine insgesamt niedrigere Nebenwirkungsrate in den Kurzzeit-Gruppen, allerdings waren die Daten für eine statistische Auswertung nicht nutzbar [86].

In der Studie von Villarino et al. [87] zeigten sich hingegen keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Risiken für milde Nebenwirkungen [87]. Zudem traten schwere Nebenwirkungen und Therapieabbrüche insgesamt selten auf und wurden ausschließlich von Villarino et al. beobachtet. Für diese Endpunkte ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. [87].

Auch in den Beobachtungsstudien war kein klarer Trend erkennbar. Die berichteten Nebenwirkungen waren überwiegend leichtgradig, mit Raten von 0,5 bis 1,5% bei den Kurzzeitregimen und 0,5 bis 1,9% bei den 6-9H-Regimen. Die berechneten RRs zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Schwere Reaktionen wurden in keiner der Beobachtungsstudien dokumentiert. Des Weiteren waren

Behandlungsabbrüche selten auf Nebenwirkungen zurückzuführen und die Unterschiede waren nicht signifikant [88-90].

Zusammenfassend variierten die Ergebnisse zwischen den Studien. Methodische und inhaltliche Unterschiede schränkten die Vergleichbarkeit ein. Dennoch waren die Risiken für Nebenwirkungen und für Therapieabbrüche niedrig und die Unterschiede nicht signifikant. [85-90].

In der folgenden Tabelle werden die wichtigsten Ergebnisse für diese Zielgröße zusammengefasst.

Tabelle 8: Zusammenfassung für die Zielgröße Nebenwirkungen, modifiziert nach [85-90]

Erstautor*in und Publikationsjahr	Ereignisraten	RR; 95%-KI; p
Diallo 2018 [85]	<p><u>Nebenwirkungen (Schweregrad 1 bis 2), unklar welcher Anteil therapiebezogen:</u></p> <p>4R: 20/423 (4,7%) 9H: 52/406 (12,8%)</p> <p><u>Anteil der Visiten mit dokumentierten Nebenwirkungen:</u> Ungefähr 5% in beiden Gruppen</p> <p><u>Therapieabbrüche:</u> 4R: 0/423 (0%) 9H: 0/406 (0%)</p>	<p><u>Nebenwirkungen (Schweregrad 1 bis 2), unklar welcher Anteil therapiebezogen:</u> RR: 0,37; 95%-KI: 0,23-0,61; p < 0,001</p> <p><u>Anteil der Visiten mit dokumentierten Nebenwirkungen:</u> Nicht berechenbar</p> <p><u>Therapieabbrüche:</u> Nicht berechenbar</p>
Gaensbauer 2018 [88]	<p><u>Therapieabbrüche</u></p> <p>4R: 6/395 (1,5%) 9H: 6/779 (0,7%)</p>	<p><u>Therapieabbrüche:</u> RR: 1,97; 95%-KI: 0,64-6,08; p = 0,237</p>
Galli 2016 [89]	<p><u>Nebenwirkungen:</u></p> <p>3HR: 1/220 (0,5%) INH: 5/264 (1,9%)</p>	<p><u>Nebenwirkungen:</u> RR: 1,20; 95%-KI: 0,35-4,09; p = 0,771</p>
Schwoebel 2020 [90]	<p>Nebenwirkungen waren ausschließlich vom Schweregrad 1</p> <p>Therapieabbrüche waren nicht auf Nebenwirkungen zurückzuführen</p>	<p>Nicht berechenbar</p>
Spyridis 2007 [86]	<p><u>Nebenwirkungen (Schweregrad 1 bis 2):</u></p> <p>3/4HR: 29/650 (4,5%) 9H: 25/200 (12,5%)</p> <p><u>Beeinträchtigte Compliance:</u></p> <p>4HR: 7/35 (20,0%) 9H: 13/48 (27,1%)</p>	<p><u>Nebenwirkungen (Schweregrad 1 bis 2):</u> RR nicht berechnet</p> <p><u>Beeinträchtigte Compliance:</u> RR: 0,74; 95%-KI: 0,33-1,66; p = 0,463</p>
Villarino 2015 [87]	<p><u>Nebenwirkungen (Schweregrad 1 bis 2):</u></p> <p>3HP: 11/539 (2,0%) 9H: 5/493 (1,0%)</p> <p><u>Nebenwirkungen (Schweregrad 3):</u></p> <p>3HP: 3/539 (0,6%) 9H: 1/493 (0,2%)</p> <p><u>Therapieabbrüche:</u></p> <p>3HP: 8/539 (1,7%) 9H: 2/493 (0,5%)</p>	<p><u>Nebenwirkungen (Schweregrad 1 bis 2):</u> RR: 2,01; 95%-KI: 0,70-5,75; p = 0,192</p> <p><u>Nebenwirkungen (Schweregrad 3):</u> RR: 2,74; 95%-KI: 0,29-26,29; p = 0,381</p> <p><u>Therapieabbrüche:</u> RR: 3,69; 95%-KI: 0,79-17,26; p = 0,098</p>

3.6 Bewertung der Studienqualität

3.6.1 Bewertung der RCTs

Das Gesamtrisiko für einen Bias wurde in einer Studie [85] als gering und in zwei Studien als hoch eingestuft [86, 87]. Ein grundlegendes Problem bestand darin, dass alle Studien unverblindet durchgeführt wurden, wodurch Verzerrungen in Form einer möglichen Überschätzung der Therapieeffekte von den Kurzzeitregimen nicht auszuschließen waren [85-87].

Die Forschungsarbeit von **Diallo et al.** [85] konnte mit dieser Problematik an besten umgehen. Sie wurde als hochwertigste Studie eingestuft und wies in jeder Domäne ein geringes Risiko für Verzerrungen auf [85].

Von geringster Qualität wurde die Arbeit von **Spyridis et al.** [86] gewertet. Sie wurde von den Studienautor*innen als RCT bezeichnet, obwohl es sich vom Prozess der Zuteilung her um eine Quasi-RCT handelte. In der Publikation wurde weiterhin beschrieben, dass es ursprünglich nicht geplant war, die Studie in zwei Perioden durchzuführen. Zudem wurden einige Zielgrößen nach dem PP-Prinzip ausgewertet, was in erster Linie auf den hohen Anteil an Teilnehmer*innen zurückzuführen war, die während der Nachbeobachtungszeit ausschieden. Eine weitere Einschränkung ergab sich in der Berichterstattung. Die Studienergebnisse wurden diesbezüglich stellenweise nicht ausreichend transparent dargestellt und waren daher nur eingeschränkt für diese Arbeit nutzbar. Zusätzlich fehlte ein Studienprotokoll, weshalb das Bias-Risiko in einigen Domänen als unklar bewertet wurde [86].

Villarino et al. [87] war eine relativ hochwertige Studie, jedoch zeigte sich eine erhebliche Problematik in der Messmethodik. Konkret wurden die Teilnehmer*innen aus der 3HP-Gruppe vier Mal häufiger von klinischen Experten beobachtet. Insbesondere bei fehlender Verblindung wurde dies als kritisch bewertet, da es möglich war, dass die Studienteilnehmer*innen durch das klinische Team zusätzlich motiviert wurden. Aus diesem Grund wurde auch für diese Studie das Bias-Risiko als hoch eingestuft [87].

In der folgenden Tabelle wird eine Zusammenfassung für die kritische Bewertung der RCTs dargestellt.

Tabelle 9: Übersicht für die kritische Bewertung der RCTs modifiziert nach dem RoB2-Tool und den eingeschlossenen Studien [83, 85-87]

Domäne	Diallo 2018 [85]	Spyridis 2007 [86]	Villarino 2015 [87]
Randomisierung	Niedrig	Hoch	Niedrig
Abweichung von der beabsichtigten Intervention	Niedrig	Hoch	Niedrig
Fehlende Ergebnisdaten	Niedrig	Hoch	Niedrig
Messung der Ergebnisse	Niedrig	Einige Bedenken	Hoch
Berichterstattung	Niedrig	Einige Bedenken	Niedrig
Gesamtrisiko	Niedrig	Hoch	Hoch

3.6.2 Bewertung der Beobachtungsstudien

Für die Qualitätsbewertung wurden nur die Aspekte berücksichtigt, die sich auf die Therapie der LTBI bezogen. In drei von vier Forschungsarbeiten bestand grundsätzlich das Problem, dass es sich um retrospektive Datenanalysen handelte [88, 89, 91]. Solche Studien sind häufig mit unvollständigen oder fehlenden Datensätzen, einer mangelnden Kontrolle von Störgrößen und einem begrenzten Einfluss auf die Qualität der Datenerhebung verbunden. Nach den Kriterien des NOS erhielten alle Studien 4 bis 6 von 9 möglichen Punkten. Somit wurde die Qualität insgesamt als moderat eingestuft [84].

Die Studie von **Gaensbauer et al.** [88] erzielte mit 6 von 9 Punkten eine moderate bis hohe Qualität. Im Gegensatz zu den anderen Studien lag der Fokus ihrer Analysen auf die unterschiedlichen Behandlungsregime der LTBI. Zumindest für die Therapieabschlussraten wurde auch auf die Kontrolle von relevanten Störfaktoren Wert gelegt, was das Risiko für Verzerrungen herabsenkte. Wie bereits erwähnt ergaben sich Einschränkungen aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit [88].

In den Studien von **Galli et al.** [89] und **van Zyl et al.** [91] trat hingegen das Problem auf, dass der eigentliche Vergleich zwischen den Kurzzeitregimen und der INH-Monotherapie nicht im Vordergrund stand und daher nicht ausreichend ausgewertet wurde.

Die fehlende Berücksichtigung von möglichen Störfaktoren lässt ein hohes Bias-Risiko aufkommen. Daher wurden unter der Domäne Vergleichbarkeit jeweils 0 Punkte vergeben. Die Gesamtbewertung lag somit in beiden Studien bei 5 von 9 Punkten, was dennoch als moderat eingestuft werden konnte [89, 91].

Die Studie von **Schwoebel et al.** [90] wies ebenfalls einige Bedenken in der Durchführung auf. Die Zuteilung zu den Behandlungsregimen war geographisch abhängig, weshalb in der Selektions-Domäne 1 Punkt abgezogen wurde. Zusätzlich fehlten für die präventive Behandlung Analysen, die mögliche Störgrößen berücksichtigten, was auch in der Vergleichbarkeitsdomäne 0 vergebene Punkte zur Folge hatte. Insgesamt wurde die Qualität dieser Studie mit 6 von 9 Punkten ebenfalls als moderat bis hoch eingestuft [90].

Die Qualitätsbewertung für die Beobachtungsstudien wurde in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 10: Übersicht für die kritische Bewertung der Beobachtungsstudien, modifiziert nach NOS und den eingeschlossenen Studien [84, 88-91]

Erstautor und	Gaensbauer 2018 [88]	Galli 2016 [89]	Schwoebel 2020 [90]	Van Zyl 2006 [91]
Selektion	3 Punkte	3 Punkte	3 Punkte	3 Punkte
Vergleichbarkeit	2 Punkte	0 Punkte	0 Punkte	0 Punkte
Endpunkt	2 Punkte	2 Punkte	3 Punkte	2 Punkte
Gesamtpunktzahl	6 Punkte	5 Punkte	6 Punkte	5 Punkte

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit wurde untersucht, inwieweit sich die neuen Kurzzeitregime und die traditionelle INH-Monotherapie hinsichtlich Therapieerfolg, Adhärenz und Verträglichkeit bei primär HIV-negativen Minderjährigen mit LTBI unterscheiden.

Die Ergebnisse der ausgewerteten Studien zeigten, dass alle untersuchten Regime eine grundsätzlich hohe Schutzwirkung gegen die Progression in eine aktive TB bei Minderjährigen aufweisen. Auffällig war jedoch, dass die klinisch diagnostizierten TB-Fälle häufiger in den INH-Gruppen auftraten. Obwohl die Studienergebnisse keine signifikanten Unterschiede ergaben, kann auf Grundlage mehrerer Überlegungen dennoch ein leichter Vorteil bei den Kurzzeitregimen abgeleitet werden.

Besonders hervorzuheben sind dabei die pharmakologischen Eigenschaften von Rifamycinen, denen eine effiziente und sterilisierende Wirkung auf persistierende Erreger zugeschrieben wird [56, 133]. Des Weiteren kann der Einsatz von Kombinationstherapien ebenfalls vorteilhaft sein. Die unterschiedlichen Angriffspunkte der Wirkstoffe können einerseits zu einer effektiveren Eradikation der Erreger beitragen und andererseits nicht erkannte Monoresistenzen durch alternative Wirkmechanismen umgehen [18, 86].

Letztlich spielt auch die Therapieadhärenz eine entscheidende Rolle für die Wirksamkeit, da die Einhaltung der Behandlung die Schutzwirkung signifikant erhöht [134].

Trotz dieser Überlegungen ist zu beachten, dass die Mehrheit der Krankheitsfälle primär nach klinischen Anzeichen erfasst wurde. Dies ließ auch Raum für falsch-negative Diagnosen offen, da ungefähr die Hälfte der Kinder bei aktiver Erkrankung keine Symptome aufweisen [8]. Die Forschungsarbeit von Spyridis et al. berichtet dahingehend als einzige auch über subklinische Fälle, deren Risiko signifikant niedriger in der Kurzzeitgruppe ausfiel [86]. Dabei ist jedoch anzuführen, dass die Nachbeobachtungszeit bis zu elf Jahren andauerte und falsch-positive Resultate durch radiologische Auswertung nicht auszuschließen waren [135]. Darüber hinaus sind ihre Ergebnisse nicht auf die anderen Forschungsarbeiten übertragbar, da die Methodik deutlich von denen der anderen abweicht [86].

Aus diesen Überlegungen kann somit insgesamt abgeleitet werden, dass Kurzzeitregime für die Therapie einer LTBI mindestens genauso wirksam sind, wie die 6-9H-Regime.

Die Therapieadhärenz war eine sekundäre Zielgröße und wurde hauptsächlich anhand der Therapieabschlussraten bewertet, wobei auch andere Definitionen berücksichtigt wurden. Dabei ergab sich in allen RCTs, sowie in der überwiegenden Anzahl der Beobachtungsstudien eine insgesamt höhere Adhärenz bei den Kurzzeitregimen, was aufgrund der kürzeren Behandlungsdauer zu erwarten war. Längere Behandlungszeiträume sind mit einem höheren Risiko für Therapieabbrüche verbunden, da es für Patientin*innen über die Dauer schwieriger wird, eine regelmäßige Einnahme der Medikamente aufrechtzuerhalten. Zudem verläuft die LTBI asymptomatisch, weshalb auch keine klinische Motivation zur Fortführung der Therapie besteht [136].

Obwohl die Unterschiede statistisch signifikant waren, zeigten sich in den RCTs ungefähr 77-86% der Teilnehmer*innen in den INH-Gruppen und 81-92% in den Kurzzeit-Gruppen therapieadhärent. Dies deutet auf eine allgemein gute Adhärenz in dieser Altersgruppe hin und kann unter anderem auf die Unterstützung durch Familienangehörige zurückgeführt werden, da Minderjährige prinzipiell bevormundet sind und klinische Entscheidungen vorrangig von den Erziehungsberechtigten getroffen werden [137].

Ein weiterer Grund für die hohe Adhärenz könnte die Studiensituation selbst sein. Die Daten in den RCTs wurden prospektiv und nicht verblindet erhoben, wodurch einerseits Rahmenbedingungen geschaffen wurden, die zu einer größeren Motivation für die Aufrechterhaltung der Therapie führten und andererseits die Behandlungskosten bereits finanziert waren. Gerade für Personen, die in Gebieten mit schlecht ausgebauten Gesundheitssystemen leben und die Kosten von den Haushalten selbst getragen werden müssen, können die besseren Bedingungen innerhalb des Studienrahmens zu einer insgesamt höheren Therapieadhärenz führen, die nicht den realen Bedingungen entsprechen. Dies verdeutlichte sich auch anhand der retrospektiven Beobachtungsstudien, in denen die Therapieabschlussraten insgesamt niedriger ausfielen und die Unterschiede zwischen den Regimen stärker ausgeprägt waren.

Im Einklang damit wurde in fast allen Studien übereinstimmend festgestellt, dass persönliche oder soziale Barrieren die Hauptgründe für Therapieabbrüche waren, die besonders bei den längeren Therapieregimen hervortraten. Diese Ergebnisse legen nahe, dass neben der Entwicklung kürzerer und sicherer Behandlungsoptionen auch der Ausbau

von effizienten Infrastrukturen und sozialen Unterstützungssystemen notwendig ist, um die Behandlung für Minderjährige beziehungsweise ihren Familienangehörigen leichter zugänglich zu machen. Des Weiteren wird verdeutlicht, dass bei Minderjährigen die Therapieadhärenz überwacht und aktiv gefördert werden muss [4].

Ein zusätzlicher Aspekt, der die Adhärenz bei Kindern beeinflussen kann, liegt in der Anwendung von kindergerechten Darreichungsformen. Die Arbeit von Schwoebel et al. [90] war dahingehend die einzige, in der diese Anwendung fanden. Dies kann als eine zusätzliche Erklärung für die besonders hohen Therapieabschlussraten in ihrer Studie betrachtet werden, wobei nach Aussagen der Autor*inne die nationalen TB-Programme in den Regionen, in denen die Studie durchgeführt wurde, die tragende Rolle gespielt haben [90].

Letztlich muss eine Behandlung auch gut verträglich sein, um eine hohe Therapieadhärenz zu gewährleisten. Treten häufig schwere Nebenwirkungen auf, ist dies insbesondere bei symptomfreien Erkrankungen wie der LTBI als kritisch anzusehen, da in diesem Fall die Beschwerden ausschließlich durch die Behandlung selbst verursacht werden [136].

Die Ergebnisse aus beiden Studientypen zeigten jedoch, dass sowohl die kürzeren als auch die längeren Therapieoptionen bei Minderjährigen gut verträglich waren. Außerdem zeigte sich, dass Nebenwirkungen in beiden Behandlungsgruppen nicht das entscheidende Kriterium für einen Therapieabbruch darstellten. Diesbezüglich ergab die Studie von Spyridis et al., dass, wenn zumindest milde Nebenwirkungen auftraten, sich diese auf die Compliance auswirkten, jedoch nicht zwangsläufig zum Therapieabbruch führte [86].

Eindeutige Trends in Bezug auf die Risiken für diese Zielgrößen ließen sich jedoch nicht erkennen, was möglicherweise sowohl auf die unterschiedlichen Eigenschaften der Regime als auch auf Unterschiede in der Erfassungsmethodik zurückzuführen ist. Gerade die Erfassung und Einordnung von Nebenwirkungen gestaltet sich besonders schwierig, da sich in der Vergangenheit zeigte, dass diese auch unter Placebo auftreten können und daher nicht zwangsläufig therapiebedingt sein müssen [64].

Das insgesamt günstige Sicherheitsprofil kann jedoch auf die bereits erwähnten pharmakologischen Besonderheiten bei Kindern zurückgeführt werden. Dafür kann insbesondere die höhere Wirkstoff-Clearance eine tragende Rolle spielen [52, 60, 62, 63]. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu berücksichtigen, dass in nahezu keiner der ausgewerteten Studien kinderfreundlichen Präparate für die Verabreichung der Kurzzeitregime verwendet wurden. Maßnahmen wie das Zerkleinern von Tabletten oder das

Öffnen von Kapseln können zu einer verminderten Resorption führen. Zumindest für RIF wurde in der Literatur berichtet, dass solche Handhabungen die Bioverfügbarkeit reduzieren können, was in weiterer Folge zur Unterschätzung des Nebenwirkungsrisikos aufgrund niedrigerer Wirkspiegel führen kann [62].

4.2 Vergleich mit anderen Forschungsarbeiten

Die Ergebnisse dieser Arbeit heben die Vorteile der kürzeren Regime hervor und stimmen weitgehend mit den Schlussfolgerungen aus anderen Forschungsarbeiten überein.

So wurde im Jahr 2022 eine systematische Übersichtsarbeit von **Kaur et al.** [138] publiziert, in der verschiedene Kurzzeitregime mit der INH-Monotherapie bei Minderjährigen verglichen wurden. Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, im Rahmen einer Netzwerkanalyse, die beste Therapieoption gegenüber der INH-Monotherapie herauszufinden [138]. Dabei berücksichtigten wurden jedoch auch PZA-haltige Regime, die aktuell als obsolet gelten [78, 138]. Die Analyse ergab, dass die Mehrheit der Kurzzeitregime eine bessere Adhärenz und ein vergleichbares Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil aufweisen. Besonders positiv wurden die Regime 3-4HR bewertet, die signifikante Vorteile in Bezug auf Therapieerfolg und Sicherheit zeigten [138]. Da diese Schlussfolgerungen jedoch auf den Ergebnissen von Spyridis et al. [86] basierten, die in dieser Diplomarbeit aufgrund der unterschiedlichen Methodik und der teilweise mangelnden Ergebnistransparenz nur als eingeschränkt vergleichbar angesehen wurden, konnten diese Aussagen nicht uneingeschränkt geteilt werden [86, 138].

In einer weiteren systematischen Übersicht, die **Santos et al.** [139] im Jahr 2022 publizierten, wurde die Effizienz sowie das Auftreten von Nebenwirkungen bei Minderjährigen untersucht. Die Forscher*innen verglichen dafür die INH-Monotherapie in unterschiedlichen Dosierungen mit verschiedenen Kurzzeitregimen und Placebo. Im Rahmen ihrer Auswertung wurden die Regime 3HP und 3HR als besonders effizient eingestuft, wobei das 4R-Regime in ihrer Arbeit nicht vertreten war. Hinsichtlich dem Sicherheitsprofil zogen Santos et al. den Schluss, dass Kurzzeitregime zumindest im Vergleich zu einer hochdosierten INH-Monotherapie besser verträglich waren [139].

Eine weitere systematische Übersicht wurde im Jahr 2023 von **Yoopetch et al.** [140] veröffentlicht, die Daten von Minderjährigen und Erwachsenen unabhängig vom HIV-Status einbezog. Die Forscher*innen fanden heraus, dass zwischen den Kurzzeitregimen und der

INH-Monotherapie keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Therapieerfolg gab. Des Weiteren zeigten die Regime 3HP und 4R eine höhere Adhärenz sowie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, während für das 3HR-Regime hingegen keine Vorteile nachgewiesen werden konnten. Diese Ergebnisse stammen jedoch überwiegend aus Studien, die an Erwachsenen mit positivem HIV-Status durchgeführt wurden. Daher ist diese Aussage nur begrenzt auf die Zielpopulation dieser Diplomarbeit übertragbar [140].

Melnychuk et al. veröffentlichten eine systematische Übersichtsarbeit im Jahr 2023 [64]. In dieser konnten sie zeigen, dass Nebenwirkungen und therapiebedingte Abbruchraten bei Kindern in allen Regimen sehr selten auftraten, während Erwachsene häufiger betroffen waren [64].

In einem Cochrane Review aus dem Jahr 2013 von **Sharma et al.** [141] wurden unterschiedliche Kurzzeitregime mit den 6-9H-Regimen verglichen. Dabei wurde ein vergleichbares Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil bei den Regimen 3HR, 3HP und 4R gegenüber der INH-Monotherapie festgestellt. In Bezug auf die Adhärenz fiel diese bei den 3HP- und 4R-Regime signifikant besser aus als bei den INH-Regimen aus. Beim 3HR-Regime waren die Unterschiede hingegen nicht signifikant. Es ist jedoch hervorzuheben, dass nur ein geringer Anteil an Minderjährigen berücksichtigt wurde [141].

Neben den 3-4-monatigen Regimen gewinnt auch das 1HP-Regime zunehmend an Bedeutung. Obwohl dieses in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wurde, zeigte die im Jahr 2019 veröffentlichte Studie von **Swindells et al.** [142], dass bei HIV-positiven Teilnehmer*innen ab 13 Jahren das 1HP-Regime eine vergleichbare Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate wie die INH-Monotherapie aufwies, jedoch mit einer signifikant höheren Therapieabschlussrate verbunden war [142]. Für Kinder unter 13 Jahren wird der Einsatz von 1HP aufgrund fehlender Daten derzeit nicht empfohlen, allerdings sind pharmakokinetische Studien geplant, um diese Wissenslücke zu schließen [24, 143]. Ebenso deuten neue pharmakokinetische Studien darauf hin, dass das 3HP-Regime auch bei Kindern unter zwei Jahren sicher angewendet werden kann, wobei dies in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurde [76].

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse dieser Arbeit, ergänzt durch die Mehrheit der Erkenntnisse aus weiteren Forschungsarbeiten, für die breitere Anwendung von Kurzzeitregimen und bestätigen damit die derzeitigen Empfehlungen der WHO [4, 24].

Geringere Abweichungen in den Ergebnissen sind vermutlich auf Unterschiede bezüglich Forschungsfrage, Intervention und Population zurückzuführen.

4.3 Limitationen

Diese Arbeit weist sowohl auf methodischer als auch auf der inhaltlichen Ebene mehrere Einschränkungen auf, weshalb auch die Ergebnisse insgesamt mit Vorsicht zu betrachten sind.

Eine wesentliche methodische Einschränkung trat während der Durchführung auf. Die Literaturrecherche sowie die Auswahl und Auswertung der Studien wurden von nur einer Person vorgenommen, was das Risiko erhöht, dass nicht alle relevanten Studien erfasst wurden. In diesem Zusammenhang konnte auch eine relevante RCT trotz Kontaktaufnahme mit den Studienautor*innen nicht aufgefunden werden [130].

Ein weiterer methodischer Aspekt betraf die geplante Durchführung einer Metaanalyse. Ursprünglich war es vorgesehen, diese auf Grundlage der Daten aus den RCTs durchzuführen und ein gepooltes RR für die jeweiligen Zielgrößen zu berechnen. Dieser Ansatz wurde jedoch nach der Studiauswertung verworfen, weil die inkludierten Forschungsarbeiten methodisch sehr unterschiedlich waren, die Daten teilweise nicht nutzbar waren und das Bias-Risiko überwiegend als hoch eingestuft wurde. Zudem war nur eine geringe Anzahl an RCTs verfügbar, was die Berücksichtigung der Heterogenität zwischen den Studien nach herkömmlichen, frequentistischen Methoden nicht ausreichend ermöglichte [144].

Inhaltlich stellte der fehlende Vergleich zwischen einigen Therapieregimen eine wichtige Einschränkung dar. So konnte keine RCT identifiziert werden, die den Vergleich zwischen dem neuen 1HP-Regime und der INH-Monotherapie thematisierte und gleichzeitig den Einschlusskriterien entsprach. Ebenso wurde keine RCT gefunden, die das 3HR-Regime direkt mit der INH-Monotherapie verglich. Die Studie von Spyridis et al. [86] untersuchte stattdessen in der ersten Periode 4HR mit 9H und in der zweiten Periode 4HR mit 3HR, wobei in der letzteren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Effizienz, Compliance und Nebenwirkungen festgestellt wurden. Daher wurde 4HR repräsentativ für 3HR verwendet, was möglicherweise problematisch ist, da beide Regime zwar ähnlich, aber nicht identisch sind [86].

Auch die Zielpopulation der eingeschlossenen Studien wirft einige Bedenken auf. Zwar deckt sie eine begrenzte Altersspanne ab, doch variieren innerhalb dieser Gruppe sowohl das klinische Bild als auch das Progressionsrisiko. Aufgrund unzureichender oder nicht verfügbarer Daten konnte dieser Aspekt in der vorliegenden Analyse jedoch nicht näher berücksichtigt werden.

Eine weitere Limitation zeigt sich im BCG-Status, der teilweise intransparent dargestellt wurde und dessen Einfluss auf die Ergebnisse folglich nicht abgeschätzt werden konnte. Da die BCG-Impfung bekanntermaßen das Progressionsrisiko signifikant senken kann, ist eine Überschätzung der Wirksamkeit von den einzelnen Regimen möglich [4, 48].

Darüber hinaus ist zu bedenken, dass ein kleiner Prozentsatz der eingeschlossenen Kinder HIV-positiv war. Es ist jedoch anzunehmen, dass dies bei der grundsätzlich geringen Anzahl an aktiven TB-Fällen keinen wesentlichen Einfluss auf die Studienergebnisse zur Folge hatte.

4.4 Empfehlungen für weitere Forschungsarbeiten

Auf Grundlage der Ergebnisse lassen sich mehrere Anregungen für die zukünftige Forschung aussprechen.

Zunächst ist es erforderlich, weitere und insbesondere hochwertige RCTs an Minderjährigen durchzuführen, um die vorhandene Datenlage für diese Altersgruppe zu erhöhen und zuverlässigere Empfehlungen zu ermöglichen.

Da die klinischen Unterschiede trotz der relativ geringen Altersspanne von 0 bis 17 Jahren sehr ausgeprägt sind, erscheint es besonders wichtig, die Studienergebnisse anhand einer detaillierten Stratifizierung nach Alter zu präsentieren, um die Therapieeffekte besser zu verstehen. Für dieses Verständnis sollten zukünftige Studien zudem so gestaltet werden, dass auch subklinische Fälle erfasst werden, um einer möglichen Überschätzung der Wirksamkeit entgegenzutreten.

Des Weiteren ist die Durchführung von Studien mit neueren, kinderfreundlichen Arzneimittelformulierungen notwendig, um ihre Auswirkungen auf die Therapieadhärenz und das Sicherheitsprofil zu untersuchen.

Schließlich sollte die Forschung von neuen Therapieregime weiter vorangetrieben werden, wobei darauf geachtet werden muss, dass die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil nicht

beeinträchtigt werden. In diesem Zusammenhang muss auch das 1HP-Regime an jüngeren Kindern erforscht werden und zukünftig dieser Altersgruppe zugänglich gemacht werden.

4.5 Schlussfolgerungen und Empfehlungen für die klinische Praxis

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Kurzzeitregime, insbesondere aufgrund ihrer besseren Therapieadhärenz, bei gleichzeitig vergleichbarer Verträglichkeit und Wirksamkeit, eine vielversprechende Alternative zur INH-Monotherapie darstellen. Auf Grundlage dieser Ergebnisse kann daher eine allgemeine Empfehlung für den Einsatz von Kurzzeitregimen bei HIV-negativen Minderjährigen mit resistenzfreier LTBI ausgesprochen werden. Faktoren wie die regionale Verfügbarkeit von Arzneimitteln und kindergerechten Darreichungsformen sollten jedoch bei der Therapiewahl berücksichtigt werden.

Für den deutschsprachigen Raum kann derzeit nur der Einsatz von 3HR und 4R empfohlen werden, da das 3HP-Regime in dieser Region nicht verfügbar ist [72-75].

Literaturverzeichnis

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024.
- [2] Kim PS, Swaminathan S. Ending TB: the world's oldest pandemic. *J Int AIDS Soc.* 2021;24(3):e25698.
- [3] Zink AR, Sola C, Reischl U, Grabner W, Rastogi N, Wolf H, et al. Characterization of Mycobacterium tuberculosis complex DNAs from Egyptian mummies by spoligotyping. *J Clin Microbiol.* 2003;41(1):359-67.
- [4] World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022.
- [5] Detjen AK, Magdorf K. [Characteristics of childhood tuberculosis]. *Pneumologie.* 2009;63(4):207-18.
- [6] Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(4):392-402.
- [7] Reuter A, Hughes J, Furin J. Challenges and controversies in childhood tuberculosis. *Lancet.* 2019;394(10202):967-78.
- [8] Robert Koch Institut. RKI-Ratgeber Tuberkulose [Internet]. 2024 [cited 2024 November]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html?utm_source=chatgpt.com.
- [9] Robert Koch Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2022. Berlin: Robert Koch Institut; 2023.
- [10] Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES). Nationale Referenzzentrale für Tuberkulose Jahresbericht 2023 [Internet]. Wien: AGES; 2024 [cited 2024 November]. Available from: https://www.ages.at/download/sdl-eyJ0eXAiOiJKV1QiLCJhbGciOiJIUzI1NiJ9.eyJpYXQiOiJlMjMDk0NTkyMDAsImV4cCI6NDA3MDkwODgwMCwidXNlciI6MCwiZ3JvdXBzIjpbMCwtMV0sImZpbGUiOiJmaWxlYWRTaW4vQUdFU18yMDIyLzJfTUVOU0NIL0tyYW5raGVpdC9LcmFua2hlaXRzZXJyZWdldi9UdWJlcmt1bG9zZS9KYWhyZXNiZXJpY2h0X1RlYmVya3Vsb3NlXzIwMjMucGRmIiwicGFnZSI6MTE5Nn0.HHDkK8FwLABCmw0KsoW-dRap0ZZVk9q52f_aDh91iRM/Jahresbericht_Tuberkulose_2023.pdf.

- [11] Bundesamt für Gesundheit. Tuberkulose in der Schweiz und dem Fürstentum Liechtenstein im Jahr 2022 [Internet]. Bern: BAG-Bulletin 10; 2024 [cited 2024 Juli]. Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/tuberkulose.html>.
- [12] World Health Organization. The end TB strategy. Geneva: World Health Organization; 2015.
- [13] World Health Organization. Implementing the end TB strategy: the essentials, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.
- [14] Lv H, Wang L, Zhang X, Dang C, Liu F, Zhang X, et al. Further analysis of tuberculosis in eight high-burden countries based on the Global Burden of Disease Study 2021 data. *Infect Dis Poverty*. 2024;13(1):70.
- [15] Tobin EH, Tristram D. Tuberculosis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 August]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>.
- [16] McKenna L, Sari AH, Mane S, Scardigli A, Brigden G, Rouzier V, et al. Pediatric Tuberculosis Research and Development: Progress, Priorities and Funding Opportunities. *Pathogens*. 2022;11(2).
- [17] World Health Organization. Roadmap towards ending TB in children and adolescents, third edition. Geneva: World Health Organization; 2023.
- [18] Stahlmann R, Lode H, Barth H, Käser L-M. Antiinfektive Therapie. In: Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann F, editors. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 13. Berlin: Springer; 2022.765-895.
- [19] Kalia NP, Singh S, Hards K, Cheung CY, Sviriaeva E, Banaei-Esfahani A, et al. M. tuberculosis relies on trace oxygen to maintain energy homeostasis and survive in hypoxic environments. *Cell Rep*. 2023;42(5):112444.
- [20] Cardona PJ. Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018;36(1):38-46.
- [21] Silva Miranda M, Breiman A, Allain S, Deknuydt F, Altare F. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:139127.
- [22] Russell DG, Cardona PJ, Kim MJ, Allain S, Altare F. Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma. *Nat Immunol*. 2009;10(9):943-8.
- [23] Niu L, Wang H, Luo G, Zhou J, Hu Z, Yan B. Advances in understanding immune homeostasis in latent tuberculosis infection. *WIREs Mech Dis*. 2024;16(4):e1643.

- [24] World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis Module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024.
- [25] Escalante P, Wilson JW. New Diagnostics to Infer Risk in Tuberculosis: Is the Term "Latent Tuberculosis Infection" Obsolete? *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(12):1460-1.
- [26] Schaberg T, Brinkmann F, Feiterna-Sperling C, Geerdes-Fenge H, Hartmann P, Hacker B, et al. [Tuberculosis in adulthood - The Sk2-Guideline of the German Central Committee against Tuberculosis (DZK) and the German Respiratory Society (DGP) for the diagnosis and treatment of adult tuberculosis patients]. *Pneumologie*. 2022;76(11):727-819.
- [27] Jilani TN, Avula A, Zafar Gondal A, Siddiqui AH. Active Tuberculosis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 August]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513246/>.
- [28] Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, editors. *Red Book: 2024–2027 Report of the Committee on Infectious Diseases: American Academy of Pediatrics*; 2024.888-920.
- [29] Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Pediatric TBCSC. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10228):973-84.
- [30] Nolt D, Starke JR. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment. *Pediatrics*. 2021;148(6).
- [31] Siddalingaiah N, Chawla K, Nagaraja SB, Hazra D. Risk factors for the development of tuberculosis among the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2023;182(7):3007-19.
- [32] Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152.
- [33] Chakaya JM, Harries AD, Marks GB. Ending tuberculosis by 2030-Pipe dream or reality? *Int J Infect Dis*. 2020;92S:S51-S4.
- [34] Maphalle LNF, Michniak-Kohn BB, Ogunrombi MO, Adeleke OA. Pediatric Tuberculosis Management: A Global Challenge or Breakthrough? *Children (Basel)*. 2022;9(8).
- [35] Suarez I, Funger SM, Kroger S, Rademacher J, Fatkenheuer G, Rybniker J. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(43):729-35.

- [36] Centers for Disease Control and Prevention. Signs and Symptoms of Tuberculosis [Internet]. 2024 [cited 2024 August]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/signs-symptoms/index.html>.
- [37] Urbanowski ME, Ordonez AA, Ruiz-Bedoya CA, Jain SK, Bishai WR. Cavitory tuberculosis: the gateway of disease transmission. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):117-28.
- [38] Palaci M, Dietze R, Hadad DJ, Ribeiro FK, Peres RL, Vinhas SA, et al. Cavitory disease and quantitative sputum bacillary load in cases of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2007;45(12):4064-6.
- [39] Donald PR, Marais BJ, Barry CE, 3rd. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. *Lancet*. 2010;375(9729):1852-4.
- [40] Adamczick C, Feiterna-Sperling C, Brinkmann F, Ahrens F, Barker M, Berger C, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter: Thieme; 2017.
- [41] Pelosi U, Pintus R, Savasta S, Fanos V. Pulmonary Tuberculosis in Children: A Forgotten Disease? *Microorganisms*. 2023;11(7).
- [42] Piccini P, Chiappini E, Tortoli E, de Martino M, Galli L. Clinical peculiarities of tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):S4.
- [43] Britton P, Perez-Velez CM, Marais BJ. Diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis in children. *N S W Public Health Bull*. 2013;24(1):15-21.
- [44] World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization;; 2022.
- [45] Turner NA, Ahmed A, Haley CA, Starke JR, Stout JE. Use of Interferon-Gamma Release Assays in Children <2 Years Old. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2023;12(8):481-5.
- [46] World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022.
- [47] Oberhelman RA, Soto-Castellares G, Gilman RH, Caviedes L, Castillo ME, Kolevic L, et al. Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: a prospective case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(9):612-20.
- [48] World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.

- [49] Centers for Disease Control and Prevention. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers [Internet]. 2020 [cited 2024 August]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/media/pdfs/Latent-TB-Infection-A-Guide-for-Primary-Health-Care-Providers.pdf>.
- [50] Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Jr., Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):e1-e36.
- [51] O'Connor C, Patel P, MF. B. Isoniazid [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024 [cited 2024 August]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557617/>.
- [52] Surarak T, Chumnumwat S, Nosoongnoen W, Tragulpiankit P. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of isoniazid affected by NAT2 polymorphisms in patients with tuberculosis: A systematic review. *Clin Transl Sci*. 2024;17(4):e13795.
- [53] Wang P, Pradhan K, Zhong XB, Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm Sin B*. 2016;6(5):384-92.
- [54] Chang SH, Nahid P, Eitzman SR. Hepatotoxicity in Children Receiving Isoniazid Therapy for Latent Tuberculosis Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3(3):221-7.
- [55] Beloor Suresh A, Rosani A, Patel P, Wadhwa R. Rifampin [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 August]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557488/>.
- [56] Prideaux B, Via LE, Zimmerman MD, Eum S, Sarathy J, O'Brien P, et al. The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions. *Nat Med*. 2015;21(10):1223-7.
- [57] MedlinePlus. Rifapentine [Internet]. MedlinePlus: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2019 [cited 2024 August]. Available from: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a616011.html#:~:text=Rifapentine%20is%20used%20with%20other,years%20of%20age%20and%20older>.
- [58] Sekaggya-Wiltshire C, Dooley KE. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of rifamycin antibiotics for the treatment of tuberculosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(8):615-8.
- [59] Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):1-12.
- [60] Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):53-72.

- [61] Galileya LT, Wasmann RE, Chabala C, Rabie H, Lee J, Njahira Mukui I, et al. Evaluating pediatric tuberculosis dosing guidelines: A model-based individual data pooled analysis. *PLoS Med.* 2023;20(11):e1004303.
- [62] Garcia-Prats AJ, Svensson EM, Winckler J, Draper HR, Fairlie L, van der Laan LE, et al. Pharmacokinetics and safety of high-dose rifampicin in children with TB: the Opti-Rif trial. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(12):3237-46.
- [63] Weiner M, Savic RM, Kenzie WR, Wing D, Peloquin CA, Engle M, et al. Rifapentine Pharmacokinetics and Tolerability in Children and Adults Treated Once Weekly With Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3(2):132-45.
- [64] Melnychuk L, Perlman-Arrow S, Lisboa Bastos M, Menzies D. A Systematic Review and Meta-Analysis of Tuberculous Preventative Therapy Adverse Events. *Clin Infect Dis.* 2023;77(2):287-94.
- [65] Starke JR. Childhood tuberculosis: treatment strategies and recent advances. *Paediatr Respir Rev.* 2001;2(2):103-12.
- [66] Stop TB Partnership Global Drug Facility. Medicines Catalog January 2024 [Internet]. Geneva: Stop TB Partnership; 2024 [cited 2024 September]. Available from: https://www.stoptb.org/sites/default/files/2024.01.18_gdf_medicines_catalog_jan_2024.pdf.
- [67] Holt E. Child-friendly rifapentine formulation is a game changer. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(2):e84.
- [68] Tayal A, Kabra SK. Tuberculosis Preventive Treatment. *Indian J Pediatr.* 2024;91(8):823-9.
- [69] Page KR, Sifakis F, Montes de Oca R, Cronin WA, Doherty MC, Federline L, et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1863-70.
- [70] World Health Organization. Evidence and research gaps identified during development of policy guidelines for tuberculosis, second edition. Geneva: World Health Organization; 2023.
- [71] Feng PI, Horne DJ, Wortham JM, Katz DJ, Consortium CDCTES. Trends in tuberculosis clinicians' adoption of short-course regimens for latent tuberculosis infection. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2023;33:100382.
- [72] Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. Verfügbarkeit von neuen Medikamenten für die Behandlung resistenter Tuberkulose in Europa [Internet]. 2024 [cited August 2024]. Available from: <https://www.dzk->

tuberkulose.de/verfuegbarkeit-von-neuen-medikamenten-fuer-die-behandlung-resistenter-tuberkulose-in-europa/.

- [73] Brehm TT, Kohler N, Schmiedel S, Terhalle E, Martensen J, Kalsdorf B, et al. [Treatment of tuberculosis: what is new?]. *Inn Med (Heidelb)*. 2023;64(7):701-7.
- [74] European Commission. Community Register of orphan medicinal products [Internet]. [cited 2025 February]. Available from: Community Register of orphan medicinal products.
- [75] Neue Zürcher Zeitung. Europa tut sich sehr schwer mit der Bekämpfung der Tuberkulose [Internet]. [cited 2025 February]. Available from: <https://www.nzz.ch/wissenschaft/tuberkulose-in-europa-fehlen-medikamente-und-resistenztests-ld.1698577>.
- [76] World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis Module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment, second edition: web annex A: pharmacokinetics modelling and simulation studies for dosages of 6Lfx and 3HP. Geneva: World Health Organization; 2024.
- [77] Fregonese F, Apriani L, Barss L, Benedetti A, Cook V, Fisher D, et al. High dose rifampin for 2 months vs standard dose rifampin for 4 months, to treat TB infection: Protocol of a 3-arm randomized trial (2R2). *PLoS One*. 2023;18(2):e0278087.
- [78] World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2015.
- [79] von Both U, Gerlach P, Ritz N, Bogyi M, Brinkmann F, Thee S. Management of childhood and adolescent latent tuberculosis infection (LTBI) in Germany, Austria and Switzerland. *PLoS One*. 2021;16(5):e0250387.
- [80] Pae CU. Why Systematic Review rather than Narrative Review? *Psychiatry Investig*. 2015;12(3):417-9.
- [81] Greenhalgh T, Thorne S, Malterud K. Time to challenge the spurious hierarchy of systematic over narrative reviews? *Eur J Clin Invest*. 2018;48(6):e12931.
- [82] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017 [cited 2024 August]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- [83] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
- [84] Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies

in meta-analyses [Internet]. 2021 [cited 2024 October]. Available from:
https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

- [85] Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *N Engl J Med*. 2018;379(5):454-63.
- [86] Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):715-22.
- [87] Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):247-55.
- [88] Gaensbauer J, Aiona K, Haas M, Reves R, Young J, Belknap R. Better Completion of Pediatric Latent Tuberculosis Treatment Using 4 Months of Rifampin in a US-based Tuberculosis Clinic. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(3):224-8.
- [89] Galli L, Lancellata L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):960.
- [90] Schwoebel V, Koura KG, Adjobimey M, Gnanou S, Wandji AG, Gody JC, et al. Tuberculosis contact investigation and short-course preventive therapy among young children in Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(4):452-60.
- [91] van Zyl S, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(1):13-8.
- [92] The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration; 2020.
- [93] Alvarez GG, Van Dyk D, Mallick R, Lesperance S, Demaio P, Finn S, et al. The implementation of rifapentine and isoniazid (3HP) in two remote Arctic communities with a predominantly Inuit population, the Taima TB 3HP study. *Int J Circumpolar Health*. 2020;79(1):1758501.
- [94] An Y, Khun KE. Factors associated with incomplete tuberculosis preventive treatment: a retrospective analysis of six-years programmatic data in Cambodia. *Scientific Reports*. 2024;14(1):7.

- [95] Chan PC, Lee PH, Lu MJ, Huang YC, Huang SH, Huang YF. Safety and tolerability for once-weekly Rifapentine plus Isoniazid in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(Supplement 2):S159-S60.
- [96] Jimenez-Fuentes MA, de Souza-Galvao ML, Mila Auge C, Solsona Peiro J, Altet-Gomez MN. Rifampicin plus isoniazid for the prevention of tuberculosis in an immigrant population. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(3):326-32.
- [97] Lardizabal A, Passannante M, Kojakali F, Hayden C, Reichman LB. Enhancement of treatment completion for latent tuberculosis infection with 4 months of rifampin. *Chest*. 2006;130(6):1712-7.
- [98] Lines G, Hunter P, Bleything S. Improving Treatment Completion Rates for Latent Tuberculosis Infection: A Review of Two Treatment Regimens at a Community Health Center. *Journal of Health Care for the Poor & Underserved*. 2015;26(4):1428-39.
- [99] Min J, Kim HW, Stagg HR, Rangaka MX, Lipman M, Abubakar I, et al. The cascade of care for latent tuberculosis infection in congregate settings: A national cohort analysis, Korea, 2017-2018. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:927579.
- [100] Page KR, Sifakis F, de Oca RM, Cronin WA, Doherty MC, Federline L, et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(17):1863-70.
- [101] Pina JM, Clotet L, Ferrer A, Sala MR, Garrido P, Salleras L, et al. Cost-effectiveness of rifampin for 4 months and isoniazid for 6 months in the treatment of tuberculosis infection. *Respir Med*. 2013;107(5):768-77.
- [102] Rennert-May E, Hansen E, Zadeh T, Krinke V, Houston S, Cooper R. A Step toward Tuberculosis Elimination in a Low-Incidence Country: Successful Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in a Refugee Clinic. *Can Respir J*. 2016;2016:7980869.
- [103] Sun HY, Huang YW, Huang WC, Chang LY, Chan PC, Chuang YC, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018;111:121-6.
- [104] Huang YW, Yang SF, Yeh YP, Tsao TC, Tsao SM. Impacts of 12-dose regimen for latent tuberculosis infection: Treatment completion rate and cost-effectiveness in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(34):e4126.
- [105] Yi-Wen H, Shun-Fa Y, Yen-Po Y, Thomas Chang-Yao T, Shih-Ming T, Huang Y-W, et al. Impacts of 12-dose regimen for latent tuberculosis infection: Treatment completion rate and cost-effectiveness in Taiwan. *Medicine*. 2016;95(34):1-5.

- [106] Cruz AT, Starke JR. Safety and completion of a 4-month course of rifampicin for latent tuberculous infection in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(9):1057-61.
- [107] Chiu TF, Yen MY, Shie YH, Huang HL, Chen CC, Yen YF. Determinants of latent tuberculosis infection and treatment interruption in long-term care facilities: A retrospective cohort study in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2022;55(6 Pt 2):1310-7.
- [108] Denholm JT, McBryde ES, Eisen D, Street A, Matchett E, Chen C, et al. SIRACLE: a randomised controlled cost comparison of self-administered short-course isoniazid and rifapentine for cost-effective latent tuberculosis eradication. *Intern Med J.* 2017;47(12):1433-6.
- [109] Doan TN, Fox GJ, Meehan MT, Scott N, Ragonnet R, Viney K, et al. Cost-effectiveness of 3 months of weekly rifapentine and isoniazid compared with other standard treatment regimens for latent tuberculosis infection: a decision analysis study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy (JAC).* 2019;74(1):218-27.
- [110] Jinbo J, Lustik M, West GF, Kloetzel M. Use of Rifapentine and Isoniazid Directly Observed Therapy for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection in a Military Clinic. *Military Medicine.* 2017;182(9):e2024-e9.
- [111] Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):689-97.
- [112] Trajman A, Long R, Zylberberg D, Dion MJ, Al-Otaibi B, Menzies D. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(5):551-9.
- [113] Fluegge KR, Roe BE. A comparative effectiveness analysis of treatment for latent tuberculosis infection using multilevel selection models. *J Comp Eff Res.* 2015;4(3):239-57.
- [114] Tersigni C, Venturini E, Cordola C, Piccini P, Bianchi L, Montagnani C, et al. Latent tuberculosis in childhood: tolerability of two different therapeutic approaches. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(4):359-65.
- [115] Anger HA, Proops D, Harris TG, Li J, Kreiswirth BN, Shashkina E, et al. Active case finding and prevention of tuberculosis among a cohort of contacts exposed to infectious tuberculosis cases in New York City. *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1287-95.
- [116] Boyd R, Johnston V, Farmer B, Krause VL. Treatment of latent tuberculosis infections in the Darwin region. *Medical Journal of Australia.* 2017;206(7):306-.

- [117] Ilievska-Poposka B, Metodieva M, Zakoska M, Vragoterova C, Trajkov D. Latent tuberculosis infection - Diagnosis and treatment. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018;6(4):651-5.
- [118] Jung YS, Jung SY, Lee JE, Lee K, Choi JC. Adverse drug reactions following treatment of latent tuberculosis infection: a linked national tuberculosis surveillance with claims database. *Korean J Intern Med*. 2024;39(6):979-88.
- [119] Kim Y, Bae KS, Choi UY, Han SB, Kim JH. Current Status of Latent Tuberculosis Infection Treatment Among Pediatric Patients in Korea: Prescription and Treatment Completion. *J Korean Med Sci*. 2024;39(7):e64.
- [120] Macaraig MM, Jalees M, Lam C, Burzynski J. Improved treatment completion with shorter treatment regimens for latent tuberculous infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(11):1344-9.
- [121] Prater C, Holzman S, Shah M. Programmatic Effectiveness of Latent Tuberculosis Care Cascade in a Community Health Center. *Journal of Immigrant & Minority Health*. 2021;23(3):566-73.
- [122] Rennie TW, Bothamley GH, Engova D, Bates IP. Patient choice promotes adherence in preventive treatment for latent tuberculosis. *Eur Respir J*. 2007;30(4):728-35.
- [123] Schein YL, Madebo T, Andersen HE, Arnesen TM, Dyrhol-Riise AM, Tveiten H, et al. Treatment completion for latent tuberculosis infection in Norway: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):587.
- [124] Sentis A, Vasconcelos P, Machado RS, Cayla JA, Guxens M, Peixoto V, et al. Failure to complete treatment for latent tuberculosis infection in Portugal, 2013-2017: geographic-, sociodemographic-, and medical-associated factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(4):647-56.
- [125] Swathy R, Krishnan R, Geetha S. Prevalence of latent TB infection among childhood contacts of adults with sputum positive pulmonary TB. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2024;28.
- [126] Cruz AT, Starke JR. Twice-weekly therapy for children with tuberculosis infection or exposure. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(2):169-74.
- [127] Li J, Munsiff SS, Tarantino T, Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City. *Int J Infect Dis*. 2010;14(4):e292-7.
- [128] Apriani L, Koesoemadinata RC, Bastos ML, Wulandari DA, Santoso P, Alisjahbana B, et al. Implementing the 4R and 9H regimens for TB preventive treatment in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(2):103-10.

- [129] Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, et al. Flu-like and Other Systemic Drug Reactions Among Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid or Daily Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the PREVENT Tuberculosis Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):527-35.
- [130] Magdorf K, Arizzi-Rusche AF, Geiter LJ, O'Brien RJ, Wahn U. [Compliance and tolerance of new antitubercular short-term chemopreventive regimens in childhood-a pilot project]. *Pneumologie*. 1994;48(10):761-4.
- [131] Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, et al. Safety and side effects of rifampin versus isoniazid in children [Protocol]. 2018 [cited 2024 August]. Available from: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1714284/suppl_file/nejmoa1714284_protocol.pdf.
- [132] Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents:a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid [Supplementary Online Content]. 2015 [cited 2024 September]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/6624831/bin/NIHMS926789-supplement-Supplemental.pdf>.
- [133] Alfarisi O, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Dooley KE, Peloquin CA. Rifampin vs. rifapentine: what is the preferred rifamycin for tuberculosis? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(10):1027-36.
- [134] Peng TR, Chen JH, Chang YH, Shiang JC, Lee MC, Lee CH, et al. Advantages of short-course rifamycin-based regimens for latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;29:378-85.
- [135] Pinto LM, Pai M, Dheda K, Schwartzman K, Menzies D, Steingart KR. Scoring systems using chest radiographic features for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults: a systematic review. *Eur Resp J*. 2013;42(2):480.
- [136] Wong YJ, Ng KY, Lee SWH. How can we improve latent tuberculosis infection management using behaviour change wheel: a systematic review. *J Public Health (Oxf)*. 2023;45(3):e447-e66.
- [137] Awaluddin SM, Ismail N, Yasin SM, Zakaria Y, Mohamed Zainudin N, Kusnin F, et al. Parents' Experiences and Perspectives Toward Tuberculosis Treatment Success Among Children in Malaysia: A Qualitative Study. *Front Public Health*. 2020;8:577407.
- [138] Kaur K, Chauhan A, Singh M, Sra HK, Pradhan P, Rana M, et al. Isoniazid versus Alternative Regimens for the Treatment of Latent Tuberculosis in Children: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Pediatric Pulmonology*. 2022;1(2):55-63.

- [139] Santos JM, Fachi MM, Beraldi-Magalhaes F, Boger B, Junker AM, Domingos EL, et al. Systematic review with network meta-analysis on the treatments for latent tuberculosis infection in children and adolescents. *J Infect Chemother.* 2022;28(12):1645-53.
- [140] Yoopetch P, Anothaisintawee T, Gunasekara ADM, Jittikoon J, Udomsinprasert W, Thavorncharoensap M, et al. Efficacy of anti-tuberculosis drugs for the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1):16240.
- [141] Sharma SK, Sharma A, Kadhiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(7):CD007545.
- [142] Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2019;380(11):1001-11.
- [143] Phase I/II Dose Finding, Safety and Tolerability Study of Daily Rifapentine Combined with Isoniazid (1HP) for Tuberculosis Prevention in Children Less Than 13 Years of Age with and without HIV [Internet]. IMPAACT Network; [cited 2024 November]. Available from: <https://www.impactnetwork.org/studies/impact2024>.
- [144] Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 [Internet]. Cochrane; 2023 [cited 2024 August]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde das folgende Tool verwendet:
ChatGPT (GPT4), Verfügbar unter: <https://chatgpt.com>

Anhang

Tabelle 11: Anhang - Suchstrategien

Such-Plattform	Suchstrategie
CINAHL	("Tuberculosis Infection" OR LTBI OR TBI OR "Latent Tuberculosis" OR "Latent Tuberculosis Infection") AND (Child* OR Pediatr* OR Adolescen* OR Kid OR Youth OR Newborn OR Infant) AND (Isoniazid OR Rifampicin OR 4R 3HP OR 3HR OR 1HP OR 6H OR 9H OR INH OR RIF OR RPT) AND ("Clinical Trial" OR "Clinical Study" OR "Randomized Study" OR "Randomized Trial" OR Randomized OR RCT OR Observational OR Retrospective OR Prospective OR "Controlled Study" OR "Controlled Trial" OR Cohort)
ClinicalTrials.gov	("Tuberculosis Infection" OR LTBI OR TBI OR "Latent Tuberculosis" OR "Latent Tuberculosis Infection" OR "Latent TB" OR "TB Infection") AND (Child* OR Pediatr* OR Adolesc* OR Newborn OR Infant) AND (Isoniazid OR INH OR 6H OR 9H OR "Isoniazid preventive" OR IPT) AND ("Short-course" OR "Short course" OR Rifampicin OR Rifampin OR 4R OR 3HP OR 3PH OR 3HR OR 3RH OR 1HP OR 1PH OR RIF OR RPT OR RMP)
Google Scholar (manuell)	allintitle: (Tuberculosis OR TB) (Child OR Childhood OR Children OR Pediatric OR Pediatrics OR Newborn OR Newborns OR Infant OR Infants) (Isoniazid OR INH OR 6H OR 9H OR "Isoniazid preventive" OR IPT OR "Short-course" OR "Short course" OR Rifampicin OR Rifampin OR 4R OR 3HP OR 3PH OR 3HR OR 3RH OR 1HP OR 1PH OR RIF OR RPT OR RMP)
PubMed	("Latent Tuberculosis"[Mesh] OR "Tuberculosis Infect*" OR LTBI OR TBI OR "Latent Tuberculosis" OR "Latent Tuberculosis Infect*" OR "Latent TB" OR "TB Infect*") AND ("Infant"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Pediatrics"[Mesh] OR Child* OR Pediatr* OR Adolescen* OR Newborn OR Infant) AND ("Isoniazid"[Mesh] OR Isoniazid OR INH OR 6H OR 9H OR "Isoniazid preventive" OR IPT) AND ("Short-course" OR "Short course" OR "Rifampin"[Mesh] OR Rifampicin OR Rifampin OR 4R OR 3HP OR 3PH OR 3HR OR 3RH OR 1HP OR 1PH OR RIF OR RPT OR RMP)
OvidSP (Embase, CENTRAL)	(("Tuberculosis Infect*" or LTBI or TBI or "Latent Tuberculosis" or "Latent Tuberculosis Infect*" or "Latent TB" or "TB Infect*") and (Child* or Pediatr* or Adolescen* or Newborn or Infant) and (Isoniazid or INH or 6H or 9H or "Isoniazid preventive" or IPT) and ("Short-course" or "Short course" or Rifampicin or Rifampin or 4R or 3HP or 3PH or 3HR or 3RH or 1HP or 1PH or RIF or RPT or RMP)).mp. Limit:"Remove Medline Records"

Such-Plattform	Suchstrategie
Web of Science	("Tuberculosis Infect*" OR LTBI OR TBI OR "Latent Tuberculosis" OR "Latent Tuberculosis Infect*" OR "Latent TB" OR "TB Infect*") AND (Child* OR Pediatr* OR Adolescen* OR Newborn OR Infant) AND (Isoniazid OR INH OR 6H OR 9H OR "Isoniazid preventive" OR IPT) AND ("Short-course" OR "Short course" OR Rifampicin OR Rifampin OR 4R OR 3HP OR 3PH OR 3HR OR 3RH OR 1HP OR 1PH OR RIF OR RPT OR RMP)