

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Epidemiologische Aspekte und Risikofaktoren der Tuberkulose in HIV-Infizierten der Köln-Bonn-Kohorte

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Cora Schüller
aus Welling

promoviert am 13. Januar 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. Dr. nat. med. J. Rybniker
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. V. Di Cristanziano

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: PD Dr. Isabelle Suárez, Prof. Dr. Dr. Jan Rybniker, Dr. Dominic Rauschnig, Anna Hagemeyer, Bernd Franke, Carolin Jakob, PD Dr. Jan-Christian Wasmuth, PD Dr. Christoph Boesecke, Melanie Stecher und Margarete Scherer.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz der PLWH (people living with HIV) in der Klinik 1 für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln von Herrn Bernd Franke, Frau Caroline Jakob, Dr. Dominic Rauschnig und mir sowie in der Klinik 1 für Innere Medizin der Universitätsklinik Bonn von Herrn PD Dr. Jan-Christian Wasmuth und mir erhoben. Es erfolgten Beratungsleistungen zum Datensatz durch Herrn PD Dr. Christoph Boesecke, Frau Anna Hagemeyer, Frau Melanie Stecher und Frau Margarete Scherer.

Die Daten wurden von mir und Herrn Dr. Dominic Rauschnig mit Excel, SPSS und MedCalc ausgewertet. Frau Anna Hagemeyer führte weitere Berechnungen mittels STATA durch.

Das Dissertationsprojekt wurde durch Frau PD Dr. Isabelle Suárez und Herrn Prof. Dr. Dr. Jan Rybniker initiiert und betreut.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 23.09.2024

Unterschrift:

Danksagung

Meinen Eltern:

Ihnen, Regina und Wolfgang Schüller, die mir auf jeweils eigene Art und Weise durch ihre harte Arbeit sowie liebevolle Unterstützung und Ermutigung den Weg geebnet haben, möchte ich meinen größten Dank aussprechen. Ich weiß Euch immer hinter mir.

Vincenz, Deine Gelassenheit im Leben ist beneidenswert und zum Glück manchmal ansteckend. Danke für Deinen liebevollen Rückhalt.

Ich danke Theresa für ihre selbstlos geschenkte Mühe, Sorgfalt und Zeit für das Korrekturlesen dieser Arbeit. Dein Enthusiasmus und Deine Anteilnahme waren goldwert.

Ich bedanke mich für die hilfsbereite Unterstützung und kompetente Betreuung durch meine Betreuerin PD Dr. Isabelle Suárez und meinen Doktorvater Prof. Dr. Dr. Jan Rybniker, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Meinen Eltern.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	11
2.1 HIV	11
2.1.1. Epidemiologie	11
I. Global	11
II. Deutschland	11
2.1.2. Diagnostik	12
2.1.3. Therapie	12
2.1.4. Prävention	13
2.2 Tuberkulose	15
2.2.1. Epidemiologie	15
I. Global	15
II. Deutschland	16
2.2.2. Diagnostik	16
I. THT	17
II. IGRA	17
III. TBST	17
IV. Kultur, Mikroskopie, NAT	18
2.2.3. Therapie	19
I. LTBI	19
II. TB	19
2.2.4. Prävention	20
2.3 HIV und TB Koinfektionen	20
2.3.1. Epidemiologie	20
I. Global	20
II. Deutschland	21
2.3.2. Diagnostik	21
2.3.3. Therapie	22
2.3.4. Prävention	23
2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	24
3. MATERIAL UND METHODEN	25

3.1	Material: Studienpopulation	25
3.2	Methoden	25
3.2.1.	Statistik	26
3.2.2.	Ethisches Statement	27
4.	ERGEBNISSE	28
4.1	Patientenkollektiv: demografische und klinische Charakteristika	28
4.2	Tuberkulosefreies Überleben	35
4.3	Risikoanalyse mittels Cox-Regressionsmodell	37
4.4	Inzidenzdichterate: Tuberkuloseinzidenz 2006-2017	40
4.4.1.	Inzidenzdichterate: Trendanalyse	43
5.	DISKUSSION	44
5.1	Zusammenfassung	44
5.2	Interpretation	44
5.2.1.	Studienkollektiv	44
5.2.2.	HIV/TB-Kollektiv	46
5.2.3.	Tuberkulosefreies Überleben	47
5.2.4.	Inzidenzdichterate	49
5.2.5.	IDR-Trendanalyse	50
5.3	Limitationen	52
5.4	Ausblick und offene Fragen	54
6.	LITERATURVERZEICHNIS	57
7.	ANHANG	70
7.1	Tabellenverzeichnis	70
7.1.1.	IDR	70
7.1.2.	Verteilung der TB-Fälle nach Alter bei TB-Erstdiagnose	71
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	72

Abkürzungsverzeichnis

Ag	Antigen
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome = erworbenes Immunschwächesyndrom
Ak	Antikörper
ART	antiretrovirale Therapie
AZT	Azidothymidin, auch: Zivudin
BCG-Impfung	Bacillus Calmette-Guérin-Impfung
BMI	Body-Mass-Index = Körpermasseindex (kg/m ² Körperoberfläche)
CAB-LA	long acting cabotegravir = lang wirksames Cabotegravir
cART	combined ART = kombinierte antiretrovirale Therapie
CRP	C-reaktives Protein
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DZK	Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V.
(Combo-)ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMB	Ethambutol
FTC	Emtricitabin
Hb	Hämoglobin
HIV	human immunodeficiency virus = humanes Immundefizienz-Virus
HIV/TB-KI	HIV/Tuberkulose-Koinfizierte
HLA	humane Leukozytenantigene
HR	Hazard Ratio
HSX	Heterosexuelle/heterosexueller Kontakt
IDR	incidence density rate = Inzidenzdichterate
IGRA	interferon gamma release assay = Gamma-Interferon-Test
INH	Isoniazid
INSTI/INI	Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren/Integraseinhibitoren
IPT	isoniazid preventive therapy = präventive Isoniazid-Therapie
IRIS	immune reconstitution inflammatory syndrome = Immunrekonstitutionssyndrom
LEN	Lenacapavir
LTR	long terminal repeat = regulierende, repetitive DNA-Sequenzen am Ende des HIV-Genoms
MDR-TB	multiresistente Tuberkulose
MHC	major histocompatibility complex = Haupthistokompatibilitätskomplex
MPP	Medicines Patent Pool (UNAIDS-unterstützte Organisation, welche

	Medikamentenlizenzen für die öffentliche Gesundheit verhandelt)
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
Mtb	Mycobacterium tuberculosis
Mtbc	Mycobacterium tuberculosis complex = Mycobacterium-tuberculosis-Komplex
NAAT/NAT	nucleic acid amplification technique/Nukleinsäure-Amplifikations-Test
PCR	polymerase chain reaction = Polymerasekettenreaktion
PEP	Postexpositionsprophylaxe
PJ	Personenjahre/Patientenjahre unter Beobachtung
PLWH	people living with HIV = Menschen, die mit HIV leben
PLWH (ØTB)	Menschen, die mit HIV leben, ohne TB-Diagnose im Studienzeitraum
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
PT	präventive Therapie
PWID	people who inject drugs = Menschen, die Drogen injizieren
PZA	Pyrazinamid
RMP	Rifampicin
RNA/RNS	ribonucleic acid/Ribonukleinsäure
STR	single tablet regimen = Einzeltablettenregime
Syndemie	hier: HIV- und Tuberkulose-Pandemie
TAF	Tenofoviralfenamidfumarat
TB	Tuberkulose
TBST	tuberculosis antigen-based skin test = Tuberkuloseantigen-basierter Hauttest
TDF	Tenofoviridisoproxilfumarat
THT	Tuberkulin-Hauttest, auch: „Mendel Mantoux-Test“
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UK	Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland
UN	United Nations
UNAIDS	The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS = Gemeinsames Programm der Vereinten Nationen für HIV/Aids
UNSD	United Nations Statistics Division = Statistikabteilung der Vereinten Nationen
WHO	World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation

1. Zusammenfassung

HIV und Tuberkulose gehören seit Jahrzehnten zu den tödlichsten Infektionskrankheiten weltweit und eine Koinfektion geht mit deutlich erhöhter Morbidität einher.^{1,2} Prävention und Behandlung stellen daher die globale Gemeinschaft noch immer vor eine immense Aufgabe. HIV-Patienten in TB-Niedriginzidenzländern wie Deutschland scheinen ein geringeres Risiko für eine Koinfektion zu haben.³ In dieser Studie wurden Risikofaktoren für eine HIV/TB-Koinfektion im Kollektiv der PLWH (Menschen, die mit HIV leben) untersucht, um Schlussfolgerungen für Test- und Präventionsstrategien zu ziehen. Es wurden 4804 Patienten im Zeitraum 2006-2017 in die Köln-Bonn-Kohorte eingeschlossen, hiervon wurden 4673 mit ausreichender Datenlage in dieser Studie ausgewertet. Die in diesem Zeitraum gesammelten epidemiologischen und klinischen Daten wurden retrospektiv zusammengefasst und hinsichtlich des Risikos einer HIV/TB-Koinfektion ausgewertet. Verwendete statistische Methoden waren u. a. das Kaplan-Meier-Verfahren zur Berechnung des TB-freien Überlebens sowie das Cox Regressionsmodell mit der Berechnung des Hazard Ratio. Auch erfolgte eine Trenddarstellung über den Beobachtungszeitraum mittels der Inzidenzdichterate (TB-Fälle/100 Patientenjahre).

Im Beobachtungszeitraum 2006-2017 entwickelten 60/4673 eine HIV/TB-Koinfektion. Als Risikofaktoren konnten u. a. eine nichtdeutsche Herkunft (insbesondere Subsahara-Afrika) sowie eine CD4⁺-Zellzahl < 200/μl und/oder Viruslast $\geq 5\log_{10}$ Kopien/ml als Zeichen einer Immunschwäche nachgewiesen werden. Eine ART-Naivität potenzierte das Risiko generell als auch in allen Subgruppen, es kam zu einer Verzehnfachung des Risikos. Die Inzidenzdichterate für den Zeitraum war mit 0,181 niedrig und zeigte in der Trendanalyse einen Rückgang während des Beobachtungszeitraumes.

Zusammengefasst zeigte sich insbesondere für deutsche PLWH ein geringes Risiko einer HIV/TB-Koinfektion, während Patienten nichtdeutscher Herkunft ohne ART und mit laborchemisch nachweisbarer Immunbeeinträchtigung ein signifikant erhöhtes Risiko innehatten.

Hinweis: Zur besseren Lesbarkeit wurde generell sowie zum Beschreiben der Studienteilnehmenden, wenn das Geschlecht keine Rolle hinsichtlich der Auswertung spielte, das generische Maskulinum verwendet. Dementsprechend bezieht sich dies, sofern nicht anders kenntlich gemacht, auf alle Geschlechter. Die Problematik des generischen Maskulinums wird ausdrücklich anerkannt.

2. Einleitung

2.1 HIV

Das HI-Virus (HIV, humanes Immundefizienzvirus) und das Vollbild seiner Erkrankung (AIDS, erworbenes Immunschwächesyndrom) sind seit nun fast fünf Jahrzehnten ein präsenter und dominierender Teil des weltweiten infektiologischen Geschehens und Gegenstand zahlloser Studien. Die früheste bekannte Infektion wurde 1959 in Zaire (Afrika) dokumentiert, das Virus wurde erstmals 1983 nachgewiesen.^{4,5} Ab 1980 breitete sich die Erkrankung über die Karibik in die USA und dann nach Europa aus.⁵ Das Virus wirkt sich direkt schädigend auf lymphatisches und neuronales Gewebe, dessen Zellen CD4⁺-Oberflächenantigene präsentieren, aus.^{5,6} Da diese Zellen maßgeblich zur infektiologischen/immunologischen Abwehr beitragen, erhöht sich bei Beeinträchtigung oder Verlust dieser das Risiko für opportunistische und maligne Erkrankungen, bspw. oropharyngeale Candidosen und zerebrale Toxoplasmose sowie Kaposi-Sarkome und Non-Hodgkin-Lymphome.^{5,7,8} Humane Antikörper können die HI-Viren nicht vollständig eliminieren.^{5,6}

2.1.1. Epidemiologie

I. Global

Weltweit starben im Jahr 2023 630.000 Menschen an einer HIV-Infektion sowie HIV-bedingten Ursachen. Es kam zu 1,3 Millionen Neuinfektionen mit HIV. Ende 2023 lebten schätzungsweise 39,9 Millionen Menschen mit HIV. Laut WHO (Weltgesundheitsorganisation) lebten zwei Drittel dieser Menschen (26 Millionen) im Gebiet Afrikas.⁹

II. Deutschland

Laut Bericht des Robert-Koch-Instituts haben sich im Jahr 2023 in Deutschland (inklusive im Ausland befindlicher Menschen deutscher Herkunft) geschätzt 2200 Menschen neu mit HIV infiziert.¹⁰ Dies ist nach relativer Stabilität 2020 und 2021 (jeweils 1800 Neuinfektionen) sowie 2022 (1900 Neuinfektionen) eine Rückkehr auf das Niveau vor SARS-CoV im Jahr 2019 (2300 Neuinfektionen).¹⁰⁻¹² Den dem Rückgang zuträglichen Faktoren wie Präexpositionsprophylaxe (PrEP) sowie verminderte Übertragungsrisiken durch Verhaltensänderung während der SARS-CoV-2-Pandemie stehen reduzierte Routinetestungen und ein vermuteter Rückgang der Diagnosen durch die Pandemie gegenüber.¹¹⁻¹³ Unter den Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), Heterosexuellen (HSX) und Menschen, die Drogen injizieren (PWID), stieg die Anzahl der Neuinfektionen 2022 und 2023.^{10,13} Während die Zahlen für PWID und HSX kontinuierlich steigen, befindet sich die Anzahl bei MSM noch unter Vorpandemieniveau.¹⁰ Es waren im Jahr 2023 etwa 96.700 Menschen in Deutschland mit HIV infiziert. 92 % der HIV-Infizierten galten als diagnostiziert und es bestand ein Anteil der Patienten unter antiretroviraler Therapie von etwa 99 % mit einer Therapieerfolgsrate von

96 %.¹⁰ Damit konnten bereits zwei der von UNAIDS (Gemeinsames Programm der Vereinten Nationen für HIV/Aids) gesteckten Ziele für das Jahr 2025 erreicht werden: 95 % aller PLWH sollen über ihre Infektion informiert sein, 95 % davon unter initiiertem antiretroviraler Therapie (ART) sein und 95 % davon eine ausreichend unterdrückte Viruslast haben.¹⁴ In Deutschland galten im Jahr 2023 circa 8200 Infektionen als nicht diagnostiziert.¹⁰ Wie u. a. durch UNAIDS benannt, haben sich folgende Gruppen als besonders vulnerabel hinsichtlich einer Infektion mit HIV herausgestellt: MSM, Transgender-Personen, Menschen in Sexarbeit, PWID sowie Menschen, die in Gefängnissen und anderen beengten Räumlichkeiten leben.¹⁵⁻¹⁸ Diese Gruppen werden im Folgenden „Key Populationen“ genannt.¹⁷

2.1.2. Diagnostik

Die Diagnostik bei vermuteter HIV-Infektion folgt üblicherweise einem Stufenschema, wobei zuerst ein Screening mit einem Test mit hoher Sensitivität (> 99 %) erfolgt. Bei positivem Ergebnis schließen sich dann zwei Tests mit hoher Spezifität (> 98 %) zur Diagnosesicherung an.¹⁴ Die Empfehlungen der WHO für Diagnosestrategien unterscheiden sich hinsichtlich geringer und hoher HIV-Inzidenz in den verschiedenen Ländern.¹⁴ Neben professionell durchgeführter Diagnostik sollte auch die Selbsttestung ermöglicht werden. In Ländern mit geringer HIV-Inzidenz (wie Deutschland) sollen HIV-Tests allen denjenigen angeboten werden, die Anzeichen für eine Infektion mit HIV, TB, viraler Hepatitis oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten (STD) zeigen sowie symptomatischen Kindern und solchen, die gegenüber HIV exponiert waren. Des Weiteren sollen Testangebote bei Schwangeren, Menschen der Key Populationen und deren Partnern stattfinden. In Ländern mit hoher HIV-Inzidenz soll das Testangebot niederschwellig bei allen anderen medizinischen Dienstleistungen integriert werden.¹⁴

In Deutschland zeigt sich eine Ungleichverteilung der Testangebote mit Benachteiligung der ländlichen Bereiche. Insbesondere bei Städten mit über 500.000 Einwohnern ist die Bereitstellung übermäßig gut. Auch sind bestimmte Gruppen der Key Population besser betreut als andere. Während in der Gruppe der MSM die Versorgung verbessert wurde, ist sie insgesamt noch ausbaufähig und beispielsweise auch durch die COVID-19-Pandemie negativ beeinträchtigt worden. Hinsichtlich der Testangebote und -durchführungen benachteiligt ist exemplarisch die Gruppe der PWID zu nennen, deren Anteil an nicht diagnostizierten HIV-Infektionen 2021-2023 zugenommen hat.^{10,11}

2.1.3. Therapie

Nach Diagnosestellung sollte umgehend das Angebot zur Einleitung einer ART erfolgen. Die WHO empfiehlt diese ungeachtet laborchemischer Aktivitätsmarker wie der CD4⁺-Zellzahl und der Viruslast oder der Klinik der Patienten. Es sollten maximal sieben Tage bis zur Initiierung vergehen (rapid initiation).^{14,19} Der Therapiebeginn am selben Tag sollte insbesondere bei

Patienten mit offenkundiger Therapiebereitschaft angeboten werden. Bei Erstdiagnose sollten alle Patienten vor Einleitung der ART eine erneute HIV-Testung nach unter 2.1.2. genanntem Schema erhalten.¹⁴

Im Hinblick auf Langzeitmortalität und -morbidity sowie Eindämmung der Verbreitung durch unwissentliche Infektion hat sich eine frühzeitige Gabe von ART als überlegen erwiesen.^{19–24} Das erste Medikament gegen HIV, Zidovudin (AZT), kam 1987 auf den Markt. AZT gehört zu den nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI). Zu Beginn der 1990er wurden außerdem nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) sowie Protease-(PI) und im späteren Verlauf auch Integraseinhibitoren (INSTI/INI) entwickelt. 1995 folgte daraufhin die Implementierung einer dreifachen, kombinierten Therapie.^{25,26} Eine kombinierte antiretrovirale Therapie (cART) besteht aus mehreren unterschiedlichen antiretroviralen Substanzen, welche in den Replikationszyklus des HI-Virus an verschiedenen Strukturen eingreifen.²⁷ In Folge dessen entstand eine enorme Verbesserung der Lebensqualität für PLWH durch Reduktion von Virusreplikation und -last mit konsekutiver Verbesserung des Immunstatus.²⁵ Als weitere Substanzklasse sind die Entry-Inhibitoren (Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren) zu nennen.²⁸ Diese sowie die oben genannten Integraseinhibitoren wurden in den Jahren 2006 und 2007 eingeführt.³ Die empfohlene cART besteht heutzutage aus zwei NRTIs und einem INSTI oder PI. Die Mortalität und Lebenserwartung, insbesondere für Menschen in Industrieländern, konnte unter dieser Therapie deutlich verbessert werden und entspricht fast derer von Menschen ohne HIV/AIDS.^{29–31} Bei langer Dauer der HIV-Infektion scheint diese Annäherung jedoch regredient.³¹

Mit Zulassung der sogenannten Single-Tablet-Regimes (STR, alle Wirkstoffe in einer Tablette) konnte die Verabreichung der ART deutlich vereinfacht und die Compliance gesteigert werden. Es existieren mittlerweile verschiedene Kombinationen als STR, nach den ersten Präparaten mit bis zu vier Wirkstoffen sind seit einigen Jahren auch Zweifachkombinationen zugelassen (z. B. INSTI/NRTI).^{25,32} Als weitere Ergänzung der antiretroviralen Therapie sind langwirksame HIV-Depotspritzen zu nennen. Diese Medikamente werden injiziert, verzögert freigesetzt und müssen daher nur in bestimmten Abständen gespritzt werden. Hier zeigte sich bereits eine gute Effektivität, als Nachteil sind bspw. hohe Kosten sowie Lokalreaktionen zu nennen.^{25,33,34}

2.1.4. Prävention

Zur Vermeidung der weiteren Ausbreitung von HIV nehmen neben medikamentösen auch nicht-medikamentöse Präventionsmaßnahmen eine wichtige Rolle ein. Diese beinhalten u. a. Aufklärung und Bildung, Durchführung von Safer Sex (Anwendung von Kondomen für Männer und Frauen), Schutzmaßnahmen für PWID (Bereitstellung von sauberem Injektionsbesteck, Sucht- und Substitutionsprogramme) sowie in Ländern mit epidemischer Lage das Angebot der Zirkumzision bei männlichen Jugendlichen ab dem Alter von 15 Jahren. Zum Schutz der

Key Populationen besteht darüber hinaus auch die Notwendigkeit der regionalen Arbeit hinsichtlich Diskriminierung, Gewalt sowie politischer Benachteiligung.¹⁴

Bei unterdrückter Viruslast (laut WHO < 200 Kopien/ml) unter korrekter ART-Einnahme ist nicht mehr von einer Infektiosität auszugehen.¹⁴ Die adäquate Behandlung HIV-Infizierter ist somit gleichzeitig wichtiger Schutz vor weiteren Ansteckungen.³⁵ Die langfristige Unterdrückung (> 6 Monate) der Viruslast kann Studien zufolge die natürliche Empfängnis ohne Übertragungsrisiko ermöglichen.³⁶

Die medikamentöse PrEP für HIV-negative Menschen, die einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind, wurde bereits 2015 durch die WHO empfohlen.¹⁴

Tenofovir/Emtricitabin (Truvada) wurde in der Europäischen Union als erstes Medikament zur PrEP am 22.08.2016 durch die europäische Arzneimittel-Agentur zugelassen.³⁷ Die Übernahme der Kosten durch die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland wurde jedoch erst ab dem 01.09.2019 gesetzlich festgelegt und eine Versorgung somit für einen größeren Teil der Bevölkerung zugänglich. In der bundesweiten Vereinbarung über die PrEP zur Prävention einer HIV-Infektion wurden des Weiteren auch die Personengruppen definiert, die als Gruppen mit substanziellem Risiko für eine Infektion gelten und somit einen Leistungsanspruch haben.³⁸ Überdies gibt es auch die Möglichkeit einer PrEP mittels Vaginalring für cis-Frauen*.^{14,39}

In den Industrienationen zeichnet sich ein Ablösen der oralen PrEP durch die langwirksamen Depotspritzen bislang nicht ab. Unter anderem hinsichtlich der Kosteneffizienz, der Unterdrückung der Viruslast sowie der Durchführung scheinen diese den oralen Medikamenten zurzeit noch unterlegen zu sein.⁴⁰

Die effektivste Methode, um die HIV-Inzidenz in Ländern mit hoher HIV-Last wie solchen in Subsahara-Afrika langfristig zu senken, ist laut vorläufigen Berechnungen die Steigerung der PrEP-Einnahme der Menschen mit hohem Risiko. Rechenmodelle suggerieren, dass die Implementierung der CAB-LA (long acting cabotegravir, Depotspritze) als PrEP in Subsahara-Afrika insgesamt kosteneffektiv ist. Dies gilt auch dann, wenn CAB-LA teurer ist als die orale PrEP.⁴¹

Neben einer PrEP besteht auch die Möglichkeit einer oralen Postexpositionsprophylaxe (PEP). Es wird die Einnahme einer dreifachen Medikamentenkombination empfohlen.¹⁴

Diese sollte spätestens 24 (bis maximal 72) Stunden nach Risikokontakt erfolgen laut deutsch-österreichischer Leitlinie von 2021; bestmöglich ist jedoch eine Einnahme innerhalb der ersten zwei Stunden.⁴² Insbesondere in Ländern mit erschwertem Zugang zum Gesundheits- sowie Bildungssystem ist die Übertragung von HIV innerhalb der Bevölkerung und die Erkrankung ein bedeutendes gesundheitliches und gesellschaftliches Problem. Nicht zuletzt anhaltende

* Frauen, die seit der Geburt biologisch weiblich sind und sich mit diesem Geschlecht identifizieren.

Stigmatisierung und fehlende Aufklärung tragen weiterhin zur Verbreitung von HIV-Infektionen und Unterversorgung der Infizierten bei.⁴³⁻⁴⁵

2.2 Tuberkulose

Die Tuberkulose (TB) als Erkrankung begleitet die Menschheit schon seit mehr als 5000 Jahren.⁴⁶ Der Erreger der TB ist ein stäbchenförmiges, unbewegliches, aerobes Bakterium. Zu den humanpathogenen Erregern der TB gehören u. a. die Spezies *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum* und *Mycobacterium bovis*, wobei *M. tuberculosis* (Mtb) für die überwiegende Mehrheit der Fälle verantwortlich ist. Die Ansteckung erfolgt üblicherweise über Aerosole. Oftmals verläuft die Infektion unbemerkt. Es kommt in den meisten Fällen nicht zur aktiven Erkrankung, sondern entweder zur Eliminierung oder bei Persistenz lebender Bakterien zur latenten Tuberkulose (LTBI). Dies ist durch die Fähigkeit der Bakterien, intrazellulär zu verweilen (z. B. in Makrophagen) zu erklären. Das Risiko einer aktiven Erkrankung, welches je nach Studie in den ersten zwei bis fünf Jahren am höchsten ist, beträgt über die gesamte Lebenszeit etwa 5-10 %.^{47,48} 80 % der Erkrankungsfälle manifestieren sich als Lungentuberkulose laut Bericht des RKI.⁴⁹ Mögliche Symptome sind Husten sowie allgemeine Leistungsminderung. Es können jedoch auch alle anderen Organe betroffen sein. Insbesondere bei Immunsupprimierten sowie Kleinkindern kann es zur Streuung des Erregers mit Auftreten einer sogenannten Miliartuberkulose oder tuberkulösen Meningitis mit erhöhter Mortalität kommen.⁵⁰

2.2.1. Epidemiologie

I. Global

Im frühen 18. Jahrhundert starben aufgrund von Infektionswellen epidemischen Ausmaßes 800-1000 Menschen/100.000 Einwohner in Nordamerika und Europa an TB.⁴⁶

Auch heute noch ist die TB eine der verheerendsten infektiösen Erkrankungen.

Es wird vermutet, dass ein Viertel der Weltbevölkerung infiziert ist.⁵¹

2022 starben geschätzte 1,3 Millionen Menschen weltweit an TB, davon ca. 167.000 HIV-positiv.⁵² 2021 belief sich dies auf 1,6 Millionen (davon 187.000 HIV-positiv).¹ Nachdem TB 2019 noch die tödlichste Infektionskrankheit war, rangierte sie 2020-2022 als zweittödlichste infektiöse Erkrankung nach COVID-19.^{1,52}

2021 und 2022 betraf die TB auch weiterhin alle Altersschichten und Länder: Geschätzt 10,6 Millionen Menschen infizierten sich jeweils mit TB.^{1,52} Jedoch war ein deutliches Gefälle zwischen Ressourcen-ärmeren und -reicheren Ländern zu beobachten. 46 % aller Fälle konnten der Region Südostasien, 23 % der Region Afrika und 18 % der westpazifischen Region (nach WHO) 2022 zugeordnet werden.⁵³ Auch die Inzidenz der TB pro 100.000 Einwohner in diesen Regionen war 2022 geschätzt weiterhin hoch: 234 [211-258] in Südostasien, 208 [184-233] in Afrika sowie 96 [75-120] in der westpazifischen Region.⁵⁴⁻⁵⁶

87 % der TB-Fälle entstammten 2022 aus 30 sogenannten High-Burden-Ländern. Über 66 % konnten auf acht Länder zurückgeführt werden: Bangladesch, China, Republik Kongo, Indien, Indonesien, Nigeria, Pakistan und Philippinen.⁵³

Betrachtet man die globale TB-Inzidenz, zeigt sich nach Jahren des Rückgangs sowie Verzerrung der Daten durch die COVID-19-Pandemie nun wieder eine Zunahme; 2022 wurde der höchste Wert an TB-Neuinfektionen seit Beginn der Dokumentation Mitte der 1990er-Jahre erfasst.⁵² Damit kann das Ziel der „End TB-Strategie“ der WHO, TB bis 2035 zu besiegen, nicht erreicht werden. Angestrebt wird außerdem eine Senkung der Mortalität auf 6,5 % bis 2025.⁵⁷ Bei 1,3 Millionen Toten und geschätzten 10,6 Millionen Infizierten belief sich diese 2022 jedoch rechnerisch auf ca. 12,3 %.⁵²

II. Deutschland

In Deutschland zeigte sich 2022 im Vergleich zum Vorjahr eine Steigerung der TB-Neuinfektionen um 3,5 % auf 4076. Dies stellt eine Trendumkehr der vormals kontinuierlich sinkenden Zahlen seit 2016 dar. Nach deutlichem Anstieg der Infektionszahlen auf ca. 6000/Jahr in 2015 und 2016 durch Migration, kam es zu einem Abfall auf 5500 Fälle in den Jahren 2017 und 2018. Danach beschleunigte sich der Rückgang auf etwa 12 % in 2019 und 2020, 2021 zeigte sich dann nur noch ein Rückgang um 6 %.

In Deutschland starben 2022 116 Menschen an einer TB.⁴⁹ Mit einer Letalität von 2,9 % zeigte sich ein leichter Rückgang im Vergleich zum Vorjahr (3,1 % und 123 Tote) sowie zu 2020 (Letalität 3 %, 125 Tote).^{49,58}

Global erkrankten Männer häufiger an einer TB. Dies zeichnet sich auch in Deutschland ab, wo Männer eine fast doppelt so hohe Inzidenz wie Frauen haben. Betrachtet man die Altersgruppen, zeigten sich 2022, wie auch bereits 2021, die höchsten Inzidenzen bei den 20- bis 24-Jährigen (9,0/100.000) und 25- bis 29-Jährigen (10,7/100.000).

Ein weiterer Risikofaktor in Deutschland neben dem männlichen Geschlecht und dem Alter ist die ausländische Staatsangehörigkeit. Im Jahr 2022 zeigte sich hier eine 16-fach erhöhte Inzidenz (2021: 15-fach) gegenüber den Menschen deutscher Staatsangehörigkeit.^{49,58} Dies spiegelt sich auch in der relativen Häufigkeit wider: 71 % aller Infizierten besaßen eine nichtdeutsche Staatsangehörigkeit. Darüber hinaus scheinen Ausländer jünger zu erkranken.⁴⁹

2.2.2. Diagnostik

Die derzeit geltenden Empfehlungen der WHO benennen bestimmte Gruppen (Targeted Populations), in denen ein systematisches Screening auf TB/LTBI stattfinden sollte. Hierzu gehören u. a. die Allgemeinbevölkerung bei einer TB-Prävalenz von $\geq 0,5$ %, gefährdete und marginalisierte Bevölkerungsgruppen mit wenig/keinem Zugang zum Gesundheitssystem, PLWH, Kontaktpersonen von TB-Erkrankten, Menschen im Strafvollzug sowie Menschen mit fibrotischen Läsionen im Röntgen-Thorax.⁵⁹

Das Screening in den betreffenden Gruppen kann mittels verschiedener Diagnostika durchgeführt werden. Die WHO empfiehlt das Erfragen typischer Symptomatik, Röntgen-Thorax, und/oder Rapid-Diagnostic-Tests (NAT-Verfahren) je nach klinischer Wahrscheinlichkeit und Disponibilität.⁵⁹

Die heute verfügbaren Testmethoden zum Ausschluss einer LTBI sowie zum TB-Screening beinhalten u. a. den Tuberkulin-Hauttest (THT) und die Gamma-Interferon-Tests (IGRA). Ein neueres Testverfahren stellt der Tuberkuloseantigen-basierte Hauttest (TBST) dar.⁵¹ All dies sind indirekte Verfahren, es erfolgt lediglich der Nachweis der Sensibilisierung des Immunsystems nach Erregerkontakt. Eine Unterscheidung zwischen einer aktiven TB und einer LTBI kann anhand dieser Tests nicht getroffen werden.⁵⁰

I. THT

Beim THT erfolgt die intrakutane Einbringung von Erregereiweiß (Tuberkulin). Bei vorherigem Kontakt zu Erregern des Mycobacterium-tuberculosis-Komplexes (Mtb) kommt es zu einer Immunreaktion vom Spättyp (Typ IV). Die T-Lymphozyten des Körpers identifizieren das fremde Eiweiß (Antigen) und rufen eine lokale Entzündungsreaktion hervor. Als Einschränkung dieser Testmethode ist zu nennen, dass auch nach einem Kontakt mit nichttuberkulösen Mykobakterien ein positives Ergebnis auftreten kann. Dies findet sich teilweise auch nach stattgehabter Bacillus Calmette-Guérin-Impfung (BCG-Impfung). Die Spezifität ist dadurch eingeschränkt. Eine Einschränkung der Sensitivität findet sich bei nicht-immunkompetenten Patienten (bspw. bei PLWH, Diabetes mellitus Typ 2, Unterernährung) durch die verminderte/fehlende Ausbildung spezifischer T-Lymphozyten.^{50,60,61} Dazu kann es auch im Rahmen einer Anergie bei fulminanter Tuberkulose mit durch die Erkrankung selbst verursachter Immunschwäche kommen.⁶¹

II. IGRA

Bei der Untersuchung mittels IGRA erfolgt nach Hinzugabe von Patientenvollblut zu spezifischen TB-Antigenen die quantitative Messung der Interferon-Gamma-Freisetzung. Sind patienteneigene T-Lymphozyten durch vorherigen Kontakt mit dem Erreger sensibilisiert, schütten sie die entsprechenden Immunmarker aus.^{51,62} Auch hier kann das Ergebnis bei Immuninkompetenten falsch-negativ sein.⁶³ Dies ist jedoch in geringerem Maße der Fall als beim THT. Neben der Sensitivität ist auch die Spezifität höher. Dies ist insbesondere bei Patienten nach BCG-Impfung von Vorteil.⁶⁰

Als Nachteil ist zu nennen, dass sowohl IGRA als auch THT erst etwa sechs bis acht Wochen nach erfolgter Ansteckung verwertbare Befunde liefern.⁵⁰

III. TBST

Der „Mtb antigen-based skin test“ als neueres Testverfahren bietet eine Spezifität ähnlich der des IGRA und ist ebenso einfach in der Anwendung wie der THT.⁵¹ Bei dieser Methode wird

die zellvermittelte immunologische Antwort auf Mtb-spezifische Antigene gemessen.⁶³ Wie auch beim IGRA werden ESAT-6 und CFP-Antigen verwendet, beim TBST werden diese intradermal injiziert und das Ergebnis ähnlich des THT nach 48-72 h abgelesen. In den WHO-Empfehlungen zur Diagnostik der TB ist diese Testvariante seit 2022 zu finden.⁵¹

Insbesondere hinsichtlich der einfachen Durchführung ohne notwendige Laboreinrichtungen und der Kosteneffizienz sowie der Verwendung spezifischer Antigene scheint der TBST im Besonderen in Ländern mit Mangel an Ressourcen im Gesundheitssystem den älteren Testverfahren IGRA und THT überlegen zu sein.^{63,64}

THT, IGRA und TBST sind allesamt nicht zur Messung der Krankheitsaktivität oder zur Diagnosesicherung einer manifesten Tuberkulose geeignet.⁵¹

IV. Kultur, Mikroskopie, NAT

Bei differenzialdiagnostischem Verdacht auf eine manifeste TB stehen je nach Organmanifestation die Mikroskopie oder kulturelle Untersuchung z. B. des Sputums (Lunge) oder anderer Gewebeproben im Vordergrund.⁴⁸ Nicht-respiratorische Gewebeproben erbringen häufig keinen Nachweis in der Mikroskopie. Dies liegt an der vergleichsweise geringen Bakteriendichte, sie sind paucibazillär. Liegt bei respiratorischen Gewebeproben eine positive Mikroskopie vor, spricht dies für einen Anschluss an die Atemwege und eine Infektiosität. Obwohl die Mikroskopie der Kultur in der Sensitivität deutlich unterlegen ist, bietet sie doch den Vorteil des schnellen Ergebnisses. Bis das kulturelle Ergebnis vorliegt, können bis zu 8 Wochen vergehen.⁵⁰ Als sensitivste Testmethode mit möglichem Nachweis ab ca. 10-100 Mykobakterien/ml Sputum vs. 100-1000 Mykobakterien/ml Sputum in der PCR ist die Kultur jedoch der Goldstandard.^{50,65,66} Ein kulturelles Wachstum von Tuberkulosebakterien gilt als beweisend für die Diagnose. Zudem ist hiermit eine differenzierte Resistenztestung möglich. Ein kultureller Nachweis sollte daher immer angestrebt werden.³

Ein weiteres diagnostisches Mittel ist die DNS-Vervielfältigung mittels Nukleinsäure-Amplifikations-Test (NAT).⁴⁸ Beispielhaft zur Anwendung kommt die Polymerase-Kettenreaktion (PCR).⁶⁷⁻⁶⁹ Die WHO empfiehlt seit 2010 die Testung mittels Xpert® MTB/RIF und seit 2017 dessen Folgesystem Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, Sunnyvale, Vereinigte Staaten von Amerika [USA]).⁷⁰ Die weiterentwickelte Version verbesserte nochmals die Sensitivität bei der Untersuchung von Sputumproben.⁷¹ Bei mikroskopisch positiven Proben liegen Sensitivität und Spezifität bei nahezu 100 %.³ Diese Testmethode revolutionierte die Diagnostik der TB, da sie die Zeit bis zur Diagnose drastisch verringerte.⁷² Ein Ergebnis liegt bereits nach ca. zwei Stunden vor.⁷³

2.2.3. Therapie

I. LTBI

Die Einleitung einer präventiven Therapie ist immer in Abschätzung des Nutzen-Risiko-Profiles zu treffen. Unter anderem werden hier das individuelle Progressionsrisiko in eine aktive Erkrankung, das Risiko für einen schweren Verlauf, der vermutliche Infektionszeitpunkt und Komorbiditäten evaluiert.³ Eine Therapie sollte insbesondere bei gefährdeten Patientengruppen (z. B. PLWH) erfolgen, eine präventive Behandlung hat hier einen hohen Nutzen.^{50,61}

Laut aktueller deutscher Leitlinie kann die LTBI über neun Monate mittels Isoniazid-Monotherapie (INH), über vier Monate mittels Rifampicin-Monotherapie (RMP) oder über 3 Monate mittels einer INH/RMP-Kombinationstherapie behandelt werden; kürzere RMP-Schemata seien zu bevorzugen.³

Auch nach der Durchführung einer präventiven Therapie kann es zum Progress in eine aktive TB kommen. Die Wirksamkeit wird auf 60–90 % geschätzt. Einschränkungen lassen sich beispielsweise durch bestehende Resistenzen oder bereits stattgefundenen, jedoch nicht diagnostizierten Progress erklären.³

II. TB

Bei subklinischer TB (kultureller Nachweis sowie leichte/keine Symptome) und klinischer TB (Symptomatik + Nachweis) sollte die Einleitung einer Vierfachkombination (Initialphase) mit anschließender Stabilisierungsphase erfolgen.^{50,61} Die folgenden Therapieschemata beziehen sich auf die Lungentuberkulose als häufigste Manifestation (80 %). Die Vierfachkombination besteht aus den Standardmedikamenten INH, RMP, Ethambutol (EMB) und Pyrazinamid (PZA). Sie wird über zwei Monate hinweg verabreicht. Daran schließt sich eine viermonatige Stabilisierungsphase mit einer Zweifachmedikation (INH + RMP) an.⁵⁰ Ein viermonatiges Therapieschema mit Rifapentin, INH, PZA und Moxifloxacin wurde von der WHO im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie als nicht unterlegen bewertet und als mögliche Alternative benannt. Limitationen können sich aus den Kosten und der Verfügbarkeit für Rifapentin ergeben. Eine kürzere Therapiedauer kann die Belastung der Betroffenen und des Gesundheitssystems senken.¹⁴

Besteht eine Resistenz gegen eines der Standardmedikamente, kann anstatt dessen ein Vertreter der Nicht-Standardmedikamente eingesetzt werden.⁵⁰ Als Beispiel bei isolierter Isoniazidresistenz ist Levofloxacin zu nennen. Bei Immuninkompetenten kann die Verlängerung der Therapie notwendig sein, dies trifft insbesondere auch auf PLWH zu.³

Erschwerend für die Prognose und Therapie sind Resistenzen der Mtb-Stämme sowie Koinfektionen.⁷⁴ Die multiresistente TB (MDR-TB) ist global betrachtet ein großes Problem und eine Bedrohung.⁵³ Hier besteht eine Resistenz gegen INH und RMP; bei weiteren Resistenzen spricht man von (prä-)XDR-TB (extensively drug-resistant TB).⁵⁰ Bei MDR-TB ist eine

Resistogramm-gerechte Therapie über mindestens 18 Monate durchzuführen.³ In Deutschland ist die MDR-TB jedoch vergleichsweise selten.⁴⁸ In der Translational Research Unit – Infectious Diseases in Köln werden derzeit u. a. durch wirtszellbasierte drug-screening Methoden neue Therapeutika der Tuberkulose erforscht. Diese umfassen neben neuen Antibiotika auch Medikamente gegen Virulenzfaktoren sowie Immuntherapien.⁷⁵

2.2.4. Prävention

Die Prävention der Tuberkulose setzt bei der Erkennung, Isolierung sowie Behandlung bereits infizierter Personen zur Unterbrechung der Infektionskette an. Hierfür ist auch das Kontakt-/Umfeldscreening eine wichtige Maßnahme. Zur schnellen Identifizierung stehen das aktive und passive Screening zur Verfügung. Während in Deutschland die meisten Fälle passiv bei auftretender Symptomatik erkannt werden, ist das aktive Screening eher in den Targeted Populations wichtig, um eine weitere Ausbreitung einzudämmen.⁵⁰

Die im frühen 20. Jahrhundert erfundene Bacillus Calmette-Guérin-Impfung (BCG-Impfung), hergestellt aus einem attenuierten Bakterienstamm, vermochte es nicht, die Infektionsgefahr für Erwachsene ausreichend zu senken. Auch wenn die Effektivität in der Kindheit belegt ist, wird diese Impfung in Deutschland seit 1998 vom Robert-Koch-Institut nicht mehr empfohlen.^{46,74} Die Schutzeffektivität liegt lediglich bei 50-80 %, außerdem kommt es nicht selten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Daher gilt laut WHO keine generelle Empfehlung zur BCG-Impfung in Ländern mit einem TB-Risiko unter 0,1 %.⁷⁶ Weitere Impfstoffe sind bislang noch Gegenstand der Forschung.^{74,77}

Untersucht wird unter anderem derzeit in einer klinischen Phase-IIb-Studie die Wirksamkeit eines Adjuvans-verstärkten Proteinuntereinheit-Impfstoffes ("adjuvated protein subunit vaccine M72/AS01E"), welcher den Ausbruch einer akuten TB bei mit Mtb-infizierten Patienten verhindern soll.⁷⁷ Auch weitere Impfstoffherstellungsmechanismen (sogenannte „vaccine platforms“) sowie der Fortschritt im immunologischen Verständnis des Infektionsspektrums von Mtb-Infektionen und der Erkrankung selbst könnten zur weiteren Prävention beitragen.^{78,79} Eine Chemoprophylaxe nach Kontakt und eine präventive Therapie bei latenter Infektion können wirksam aktive Erkrankungen verhindern, dies ist auch kosteneffizient.^{3,80}

2.3 HIV und TB Koinfektionen

2.3.1. Epidemiologie

I. Global

HIV und Tuberkulose stellen jeweils ein immenses Risiko für das Wohlergehen und die Gesundheit von Millionen von Menschen dar. Durch das gleichzeitige Vorliegen potenziert sich die immunologisch-destruktive Wirkung beider Erkrankungen.⁸¹ PLWH haben ein etwa 16-fach erhöhtes Risiko, an Tuberkulose zu erkranken; überdies ist TB die häufigste Todesursache in

dieser Gruppe.⁵³ Die gesamte Inzidenz der TB unter den PLWH betrug 2022 670.000.⁸² Sowohl Morbidität als auch Mortalität sind bei einer Koinfektion deutlich erhöht.³

2023 starben 170.000 Menschen an einer HIV-assoziierten TB, bei 630.000 HIV-assoziierten Todesfällen insgesamt. Dementsprechend war TB 2023 für 27 % der HIV-assoziierten Todesfälle verantwortlich.⁸²

Global zeigt sich eine ungleichmäßige Verteilung, die Region Afrika (nach WHO) leidet besonders unter der HIV-Tuberkulose-Syndemie. Deren allgemeine TB-Inzidenz war 2022 die zweithöchste nach derer Süd-Ost-Asiens (208 und 234/100.000) und die der HIV-assoziierten TB (39/100.000) die mit Abstand höchste im Vergleich der Regionen.^{54,55} Überdies liegt hier die höchste HIV-Prävalenz vor: 2022 waren 25,6 Millionen Menschen in der Region Afrika (davon 20,8 Millionen in Ost- und Südafrika) HIV-infiziert.^{83,84} Dies entsprach zwei Drittel aller HIV-Infizierten weltweit.^{82,84}

II. Deutschland

In Deutschland betrug die Inzidenz der HIV/TB-Koinfektionen 2022 0,13/100.000 bei circa 110 [60-180] Fällen und die der Mortalität der erfassten HIV-positiven TB 0,03/100.000 (25 [12-42] Fälle).⁸⁵ Da TB in Deutschland namentlich und HIV nicht-namentlich erfasst wird, können die erhobenen Daten nicht miteinander verknüpft werden. Es fehlen demnach weiterhin belastbare Daten zu HIV/TB-Koinfektionsraten.⁸⁶

2.3.2. Diagnostik

Laut 2021 erschiener Leitlinie der WHO sollen PLWH bei jedem Kontakt zu einer Gesundheitseinrichtung systematisch auf TB gescreent werden. Hierzu gehört das Abfragen vier typischer Symptome: akuter Husten, Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß.

Mögliche weitere Screeningmethoden umfassen den CRP-Wert mit > 5 mg/l, Röntgen der Lunge und molekulare Schnelldiagnostik-Tests („rapid diagnostic“ z. B. NAT). Die Auswahl der Diagnostik sollte auch in Abhängigkeit der Prävalenz getroffen werden. Bei einer Prävalenz > 10 % empfiehlt sich ein systematisches Testen der HIV-Patienten.¹⁴

In Deutschland als Niedriginzidenzland galt bis zur Aktualisierung der Leitlinie im Jahr 2022 für Tuberkulose im Erwachsenenalter in Deutschland, Österreich und der Schweiz eine allgemeine TB-Screening-Empfehlung bei Erstdiagnose einer HIV-Infektion. In der aktualisierten Version ist diese nun auf PLWH mit weiteren Risikofaktoren beschränkt worden.^{3,87} Durch die HIV-assoziierte Immunschwäche sind PLWH nicht nur gefährdet, eine aktive TB zu entwickeln. Die Diagnostik ist überdies oftmals erschwert, da sich klinisch, radiologisch sowie in den üblichen Screeningverfahren atypische oder falsch-negative Ergebnisse zeigen können.³ In der Sk2-Leitlinie der Tuberkulose im Erwachsenenalter des DZK wird ein Screening auf HIV bei jeder TB-Diagnose empfohlen. Hier sollte die Durchführung mittels kombinierter HIV-Antikörper/Antigen-Testung erfolgen.³

Um eine latente Tuberkuloseinfektion bei HIV-positiven Patienten auszuschließen kann laut WHO entweder ein THT oder ein IGRA durchgeführt werden.¹⁴ Sowohl THT als auch IGRA benötigen zur korrekten Funktionsweise eine kompetente Immunreaktion.⁶³ Die durch HIV verursachte Immunsuppression kann zu einem falsch-negativen THT führen. Für PLWH ist eine besonders geringe Sensitivität beschrieben worden. IGRA scheint dadurch nicht in gleichem Maße beeinträchtigt zu sein und stellt ein besseres diagnostisches Mittel zum LTBI-Screening für PLWH dar.⁶⁰

Zur Diagnostik der aktiven TB empfiehlt die WHO auch für PLWH aufgrund der diagnostischen Genauigkeit Schnelldiagnostik-Tests wie den Xpert MTB/RIF.⁷³ Dennoch ist auch bei Xpert MTB/RIF die Sensitivität bei HIV-positiven im Vergleich zu HIV-negativen Individuen eingeschränkt. In einer Metaanalyse zeigte sich eine mediane gepoolte Sensitivität von 81 % vs. 88 %.⁸⁸ Insgesamt ist die Bakteriendichte im Sputum bei HIV-positiven Patienten im Vergleich niedrig. Die Sensitivität der Testverfahren sinkt dadurch.⁷³ Des Weiteren erschweren eine unspezifischere Klinik und röntgenologische Unterschiede bei PLWH die Diagnosestellung.⁸⁹ Die bildgebende Diagnostik wie das Röntgen des Thorax kann inkonklusiv sein. Da bei z. B. niedrigen CD4⁺-T-Lymphozyten (< 200/µl) im Rahmen der Immunschwäche das Risiko für extrapulmonale Manifestationen und schwere Verläufe steigt, sollten weiterführende Methoden (CT, MRT, NAT) bei Verdacht auf eine aktive Tuberkulose durchgeführt werden.^{3,90}

Goldstandard der Erregersicherung bleibt auch hier die Kultur.⁵⁰

2.3.3. Therapie

2022 befanden sich weltweit nur 56 % (2021: 46 %) der HIV/TB-Koinfizierten unter ART.^{1,52} Bei Menschen, die eine Tuberkulose-Therapie erhalten, sollte bei gleichzeitig vorliegender HIV-Infektion eine ART innerhalb von zwei Wochen nach Start der antituberkulösen Therapie eingeleitet werden. Dies ist unabhängig von der CD4⁺-Zellzahl.¹⁴

Aufgrund von Studiendaten, welche auf eine höhere Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) ohne Verbesserung der Mortalität bei früherem ART-Beginn hinweisen, wird bei ZNS-TB zu einer ART-Einleitung erst nach mindestens acht Wochen nach Einleitung der TB-Therapie geraten.³

Die gleichzeitige Behandlung einer HIV- und TB-Infektion sollte nur durch erfahrenes Personal durchgeführt und begleitet werden. Es kann zu Wechselwirkungen zwischen ART und TB-Therapie kommen. Auch sind Potenzierung der Wirkung bis zur Toxizität sowie Abschwächung bis zum Wirkverlust möglich. Beispielhaft ist hier Rifampicin als CYP450-Induktor zu nennen. Die Wirkung auf das Enzym kann zu einer vermehrten Metabolisierung und geringeren Wirkung von PI und INSTI führen. Hilfreich kann hier das sogenannte therapeutische Drug Monitoring mit Spiegelbestimmung sein. Als weitere wichtige Begleiterscheinung ist das Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) zu nennen.³ Durch die schnelle Rekonstitution des

Immunsystems unter ART kann es zu vorübergehenden, jedoch teilweise gravierenden lokalen und systemischen inflammatorischen Reaktionen gegen eine weitere vorliegende Infektion oder maligne Erkrankung kommen. Therapeutisch wird dieser Zustand mit Kortikosteroiden behandelt.³ Bislang konnte keine spezifische Therapie entwickelt werden. Die pathophysiologische Entstehung des IRIS ist noch nicht gänzlich verstanden.⁹¹

Auch die Wahl der einzelnen antiretroviralen Agenzien könnte für die Entstehung eines IRIS von Bedeutung sein. Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko unter gewissen antiretroviralen Medikamenten hin. Die Therapie sollte immer unter engmaschiger Überwachung durchgeführt werden.⁹² Laut Sk2-Leitlinie gilt die gleiche Therapiedauer der Tuberkulose für Menschen unter ART wie bei HIV-negativen Individuen. Bei PLWH ohne ART oder lang anhaltender Immunschwäche ist eine Verlängerung der pharmakologischen Therapie auf mindestens 9-12 Monate indiziert.³

2.3.4. Prävention

Im Jahr 2019 wurden weltweit geschätzt 44 % der HIV/TB-Koinfizierten nicht ausreichend therapeutisch versorgt. Eine frühe Entdeckung und Behandlung der LTBI/TB in der Gruppe der PLWH ist enorm wichtig, um Morbidität und Mortalität zu verringern.¹⁴

I. HIV-Screening/ART

Da die Gefahr der Progression einer LTBI in eine aktive TB bei PLWH erhöht ist, kann ein rechtzeitiges HIV-Screening sowie ART TB-Fälle vermeiden.^{52,93,94}

Weltweit ist die TB weiterhin die Haupttodesursache bei PLWH. Durch eine adäquate ART kann die TB-assoziierte Mortalität der Koinfizierten gesenkt werden.³

Bei fehlender Compliance oder fehlenden Ressourcen mit konsekutiver Therapieunterbrechung wird der protektive Effekt einer ART hinsichtlich der Entstehung einer TB gemindert.⁹⁵ Letztendlich vermag die ART das Risikoprofil bei PLWH nicht gänzlich dem der HIV-negativen Individuen anzugleichen. Ursächlich scheint hier unter anderem eine nicht ausreichende Rekonstitution der Immunzellfunktion.⁹³

II. TB-Screening/präventive Therapie

Ein Tuberkulose-Screening sollte laut WHO bei jedem Kontakt von PLWH mit dem Gesundheitssystem erfolgen.⁵⁹ In Deutschland galt lange die Empfehlung, bei jeder HIV-ED ein TB-Screening durchzuführen.⁸⁷ Hier liegen ambivalente Daten zum Nutzen in einem Niedriginzidenzland wie Deutschland vor. Seit 2022 wird das Screening nur bei weiteren Risikofaktoren empfohlen.³ Leiden PLWH an einer LTBI reduziert eine präventive Therapie mittels z. B. INH kosteneffizient das TB-Erkrankungsrisiko.^{95,96}

2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Betrachtet man die Epidemiologie von HIV, Tuberkulose sowie HIV/TB-Koinfektionen, zeigt sich aufgrund der weltweit weiterhin hohen Prävalenz sowie regionalen Inzidenz die Notwendigkeit eines tiefer gehenden Verständnisses zum Schutz vor Ansteckung und damit verbundener Morbidität und Mortalität. Um Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer aktiven TB zu identifizieren sowie eine adäquate Behandlung anbieten zu können, muss den vulnerablen Individuen zum richtigen Zeitpunkt die bestmögliche Diagnostik und folglich Therapie angeboten werden. Zur Vermeidung von unnötigen Kosten im Gesundheitssystem soll dies unter Beachtung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit geschehen. Die Identifizierung der Individuen mit erhöhtem Risiko ist dafür unabdingbar. Dies gilt gesamtgesellschaftlich und insbesondere für die Gruppe der HIV-Infizierten aufgrund der erhöhten Vulnerabilität, Morbidität und Mortalität.

Es gibt bislang in Deutschland kein Register, in dem HIV/TB-Koinfektionen registriert und analysiert werden. Hier fehlen wertvolle Daten und Erkenntnisse. Diese Lücke soll durch die vorliegende Auswertung reduziert und Wissen erlangt werden.

Ziel dieser Arbeit war es, festzustellen, welche Personengruppen innerhalb der 4673 HIV-Infizierten der Köln-Bonn-Kohorte zwischen 2006 und 2017 ein erhöhtes Risiko hatten, an aktiver Tuberkulose zu erkranken. Außerdem sollten Erkenntnisse zu begünstigenden und risikobehafteten Variablen bezüglich des TB-freien Überlebens gewonnen werden. Dies wurde in einer retrospektiven Studie statistisch untersucht. Diese Arbeit soll somit dazu beitragen, die Test- und Behandlungsstrategie hinsichtlich Tuberkulose im Kollektiv der HIV-Infizierten zu evaluieren sowie im Rahmen des Niedriginzidenzlandes Deutschland zu diskutieren.

3. Material und Methoden

3.1 Material: Studienpopulation

Diese retrospektive Studie wurde auf Basis der Daten der Köln-Bonn-Kohorte, einer prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie, welche seit 1996 in den ambulanten, infektiologischen Abteilungen der Universitätskliniken Köln und Bonn etabliert ist, durchgeführt. Die beiden Standorte sind Teil des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF). Im Rahmen dieser Studie wurden von 4804 Patienten der Köln-Bonn-Kohorte, welche zwischen 2006 und 2017 aufgrund ihrer HIV-Erkrankung behandelt worden waren, 4673 Patienten mit ausreichender Datenlage analysiert. Daraufhin wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich einer HIV/TB-Koinfektion durchgeführt. Die Identifizierung der mit Tuberkulose diagnostizierten koinfizierten Untergruppe erfolgte über den ICD-10-Code. TB-Diagnosen vor dem Beobachtungszeitraum von 2006 – 2017 wurden im Rahmen der Studie nicht als Koinfektionen gewertet oder erfasst.

3.2 Methoden

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2017, wobei die HIV-Erstdiagnose (HIV-ED) als Start der individuellen Beobachtung galt. Bei Patienten, die bereits vor Studienstart als HIV-positiv galten, wurde der Beobachtungsstart auf den 01.01.2006 festgelegt. Zur Berechnung von Zeiträumen oder zur Erhebung des Status bei Studieneinschluss wurde der Bezugspunkt als der erste Kontakt während des Beobachtungszeitraumes zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2017 gewertet. Ausgenommen war hier die Berechnung des TB-freien Überlebens mittels Kaplan-Meier-Kurve: Es wurde der tatsächliche HIV-Erstdiagnosezeitpunkt als Beobachtungsbeginn gewertet, um eine unverzerrte Bewertung des Überlebens für den Zeitraum nach HIV-ED zu ermöglichen.

Das Beobachtungsende wurde drei Monate nach dem letzten klinischen Kontakt mit Erhebung von CD4⁺-Zellzahl sowie der Viruslast, spätestens jedoch auf den 31.12.2017 festgelegt. Bei Patienten mit Auftreten einer Tuberkulose wurde das Datum der TB-Erstdiagnose als Endpunkt gewertet, bei verstorbenen Personen das Sterbedatum.

Die Herkunft wurde anhand der Länder nach der Eingruppierung der geografischen Regionen der Welt der UNSD (Statistikabteilung der Vereinten Nationen) vorgenommen.⁹⁷ Es erfolgte darüber hinaus eine Unterteilung in Deutschland, Subsahara-Afrika und „Andere Länder“ bzw. Länder mit TB-Inzidenz von < 10, 10-50 sowie > 50/100.000 Einwohner, wie im WHO Global Report 2022 beschrieben.¹ „Andere Länder“ wurde definiert als alle Länder/Regionen außer Deutschland und Subsahara-Afrika.

Eine Unterteilung in verschiedene Altersgruppen zur weiteren Differenzierung erfolgte in Anlehnung an das mediane Alter zum Zeitpunkt der TB-Erstdiagnose (TB-ED;

gesamt: 38,6 Jahre) auf ≤ 38 Jahre und > 38 Jahre. In der Gruppe der HIV/TB-Koinfizierten erfolgte überdies zusätzlich eine kleinschrittigere Unterteilung in 0-19,9 Jahre, 20-29,9 Jahre, 30-39,9 Jahre, 40-49,9 Jahre, 50-59,9 Jahre und ≥ 60 Jahre bei der Altersdarstellung zur TB-ED. Für die Werte CD4⁺-Zellzahl und Viruslast wurden mehrere Erhebungszeitpunkte festgelegt. Werte bei „Beobachtungsbeginn“ waren die ersten verfügbaren Werte im Beobachtungszeitraum 2006-2017, bei „ART-Beginn“ der erste Wert nach Einleitung einer ART sowie bei „TB-ED“ der zeitlich nächste Wert zur TB-Erstdiagnose in einem Zeitraum von +/- 6 Monaten.

Bei Deskription sowie Gegenüberstellungen werden Patienten, die eine Tuberkulose im Beobachtungszeitraum entwickelt haben, HIV/TB-Koinfizierte (HIV/TB-KI) genannt. Patienten, die keine Tuberkulose entwickelt haben, werden PLWH (\emptyset TB) genannt. Wird das Gesamtkollektiv beschrieben, wird dies ausgeschrieben, z. B. gesamte Kohorte, Gesamtkollektiv, o. Ä.

3.2.1. Statistik

Die statistische Auswertung der Datensätze erfolgte mit IBM SPSS Statistics für Windows (Versionen 25.0-29.0, NY: IBM Corp). Die Auswertung der TB-Inzidenzdichterate (IDR) nach Zeiträumen und verschiedenen Gruppen sowie die Trendanalyse der IDR wurde mit STATA (2015, Stata Statistical Software, TX: StataCorp LP) durchgeführt. Die Testung auf Unterschiede der verschiedenen IDR wurde mittels MedCalc (<https://www.medcalc.org/calc/index.php>, MedCalc Software Ltd 2023, Ostend, Belgien) durchgeführt. Grafiken wurden neben SPSS mit Excel 2016, Microsoft Word 2016 oder GraphPad PRISM 9 hergestellt und bearbeitet.

Deskriptive Ergebnisse wurden wie jeweils anwendbar mit absoluten (n) und relativen Anteilen (%), als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) oder als Median mit Interquartilsabstand [IQR] dargestellt. Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen, kategoriale Variablen wurden mittels Häufigkeiten und prozentualer Anteile dargestellt und mittels χ^2 -Test verglichen. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p -Wert $< 0,05$ angenommen.

Das TB-freie Überleben wurde mittels Kaplan-Meier Kurve dargestellt, lost to follow-up wurde entsprechend zensiert. Die Unterschiede in den Subgruppen wurden mittels Log-Rang-Test berechnet, auch hier wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis bei einem p -Wert $< 0,05$ angenommen. Zur Berechnung verschiedener Einflüsse auf das TB-freie Überleben sowie zur Berechnung des Hazard Ratio [95 % KI] erfolgte eine Analyse mittels multivariabler Cox-Regression. Das Hazard Ratio betreffend erfolgten zwei verschiedene Analysen. Die Erste verglich dieses hinsichtlich der Herkunftsregion der Patienten sowie des ART-Status, die Zweite hinsichtlich der TB-Inzidenz der Herkunftsregion.

Die TB-IDR wurde definiert als Anzahl der TB-Fälle pro 100 beobachtete Patientenjahre (PJ). Zur Trenddarstellung erfolgte die weitere Unterteilung des Beobachtungszeitraumes in drei Zeiträume von jeweils vier Jahren, 2006-2009, 2010-2013 und 2014-2017.

Innerhalb all dieser Analysen erfolgte eine weitere Untersuchung nach verschiedenen klinischen und epidemiologischen Charakteristika, u. a. CD4⁺-Zellzahl, Viruslast und ART-Status sowie Herkunft, Geschlecht und HIV-Transmissionsrisiko.

3.2.2. Ethisches Statement

Alle Studieninvestigatoren sind in der direkten Patientenversorgung der Universitätsklinik Köln oder Bonn aktiv.

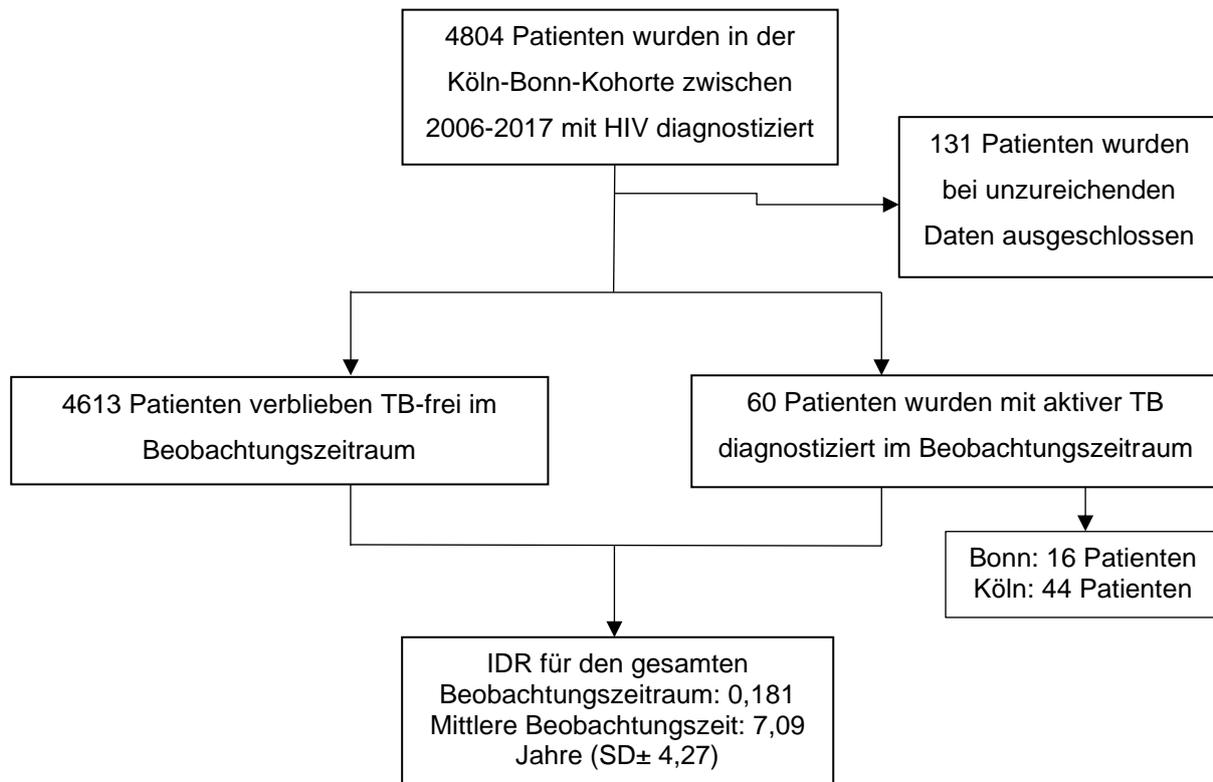
Diese Studie ist eine retrospektive Studie mit sekundärer Verwendung von Real-World-Daten. Es wurden keine Interventionen für diese Studie durchgeführt. Die Datenerhebung und Auswertung erfolgte unter dem aktuellen Stand der Datensicherungsmaßnahmen und Pseudonymisierung der Daten.

Die dieser Doktorarbeit zugrunde liegende Köln-Bonn-Kohorte wurde durch die Ethikkommission beider Universitätskliniken in Bonn (Votum-Nr. 279/14) und Köln (Votum-Nr. 13-364) zugelassen und es erfolgte eine informierte Einwilligung durch alle Teilnehmenden.

Jegliche Untersuchungen und Auswertungen dieser Studie mit menschlichen Teilnehmenden wurden sowohl in Einklang mit den ethischen Regeln des Forschungskomitees der Unikliniken Köln und Bonn, dem nationalen Forschungskomitee als auch der Helsinki Deklaration 1964 und ihrer Erweiterungen durchgeführt.

4. Ergebnisse

Abbildung 1 Studiendesign und -population



Abkürzungen: TB, Tuberkulose; IDR, Inzidenzdichterate (Fälle pro 100 Beobachtungspatientenjahre)

4.1 Patientenkollektiv: demografische und klinische Charakteristika

Im Zeitraum 01/2006 bis 12/2017 wurden insgesamt 4804 Patienten in den infektiologischen Ambulanzen der Unikliniken Köln und Bonn aufgrund einer HIV-Erkrankung behandelt sowie in die Köln-Bonn-Kohorte aufgenommen, wovon im Schnitt 1830 [1616-1907] jährlich in Köln und 1115 [1042-1148] in Bonn vorstellig wurden. Von diesem Patientenkollektiv wurden 131 (2,73 %) aufgrund fehlender Daten aus der Studie ausgeschlossen.

Das Studienkollektiv (N = 4673) bestand zum Großteil aus männlichen Patienten (n = 3742; 80,1 %) sowie Patienten deutscher Herkunft (n = 3383; 72,4 %). Die zweithäufigste Herkunftsregion war Subsahara-Afrika mit einem Anteil von 9,4 % (n = 439). Hinsichtlich der TB-Inzidenz stammten 72,7 % (n = 3396) der Patienten aus Ländern mit einer Inzidenz von < 10/100.000 Einwohnern. Die zweithäufigste Gruppe war die der TB-Inzidenz > 50/100.000 (15,1 %, n = 533).

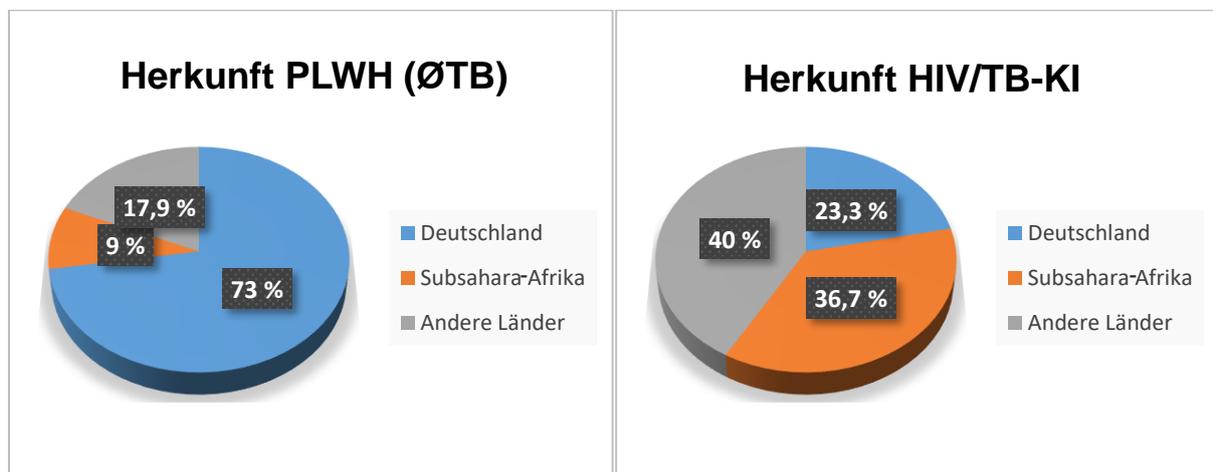
Das Alter bei Observationsbeginn betrug bei 55,9 % der Kohorte über 38 Jahre.

Einen Anteil von 52,1 % (n = 2434) in den HIV-Transmissionsrisikogruppen nahm MSM ein, zweithäufigste Gruppe war HSX mit 19,9 % (n = 931), gefolgt von endemischer Herkunftsregion (8,7 %, n = 407). Während der Studie verstarben 6,4 % (n = 299) aller Studienteilnehmenden.

Im Beobachtungszeitraum wurden 60 Patienten (1,28 %) mit Tuberkulose diagnostiziert. Der Anteil an weiblichen Patientinnen unter den HIV/TB-Koinfizierten (HIV/TB-KI) betrug 38,3 % vs. 19,8 % in der Kohorte der PLWH ohne Auftreten einer TB im Beobachtungszeitraum (PLWH (ØTB)).

Das mediane Alter bei TB-Erstdiagnose betrug unter den HIV/TB-KI 38,6 Jahre. Das Alter bei Observationsbeginn in dieser Gruppe lag in 60 % der Fälle bei ≤ 38 Jahre. In der Gruppe der PLWH (ØTB) lag dieser Anteil bei lediglich 44,1 %. In der Kohorte der PLWH (ØTB) betrug der Anteil an Menschen mit deutscher Herkunft 73 % (n = 3369), Herkunft aus Subsahara-Afrika 9 % (n = 417) sowie Herkunft aus anderen Ländern 17,9 % (n = 827) im Vergleich zu 23,3 % (n = 14), 36,7 % (n = 22) sowie 40 % (n = 24) unter den HIV/TB-KI, siehe **Abb. 2.1** und **2.2**.

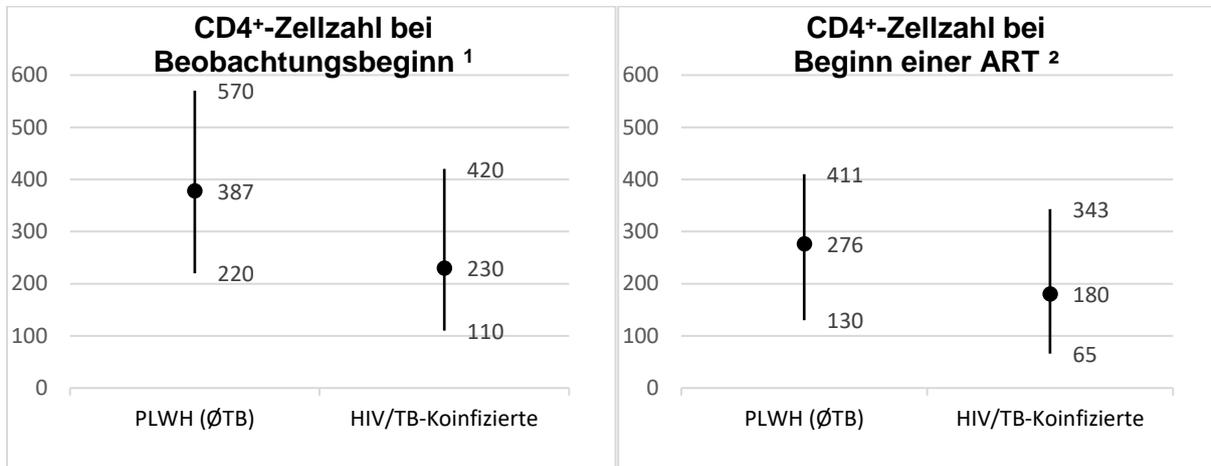
Abbildung 2.1 und 2.2 Herkunftsverteilung der PLWH (ØTB) und der HIV/TB-KI



Vergleicht man die Einteilung der Herkunft nach TB-Inzidenz in den beiden Gruppen, zeigt sich bei den HIV/TB-KI ein Anteil von 53,3 % (n = 32) mit einer Inzidenz von $> 50/100.000$ Einwohner im Herkunftsland. Unter den PLWH (ØTB) lag dieser Anteil bei lediglich 11,1 % (n = 510). Aus einem Land mit einer Inzidenz von $< 10/100.000$ Einwohner kamen in der Gruppe der PLWH (ØTB) 73,3 % (n = 3380), unter den HIV/TB-KI nur 26,7 % (n = 16). Unter den nichtdeutschen HIV/TB-KI entwickelten 16,7 % (n = 10) die aktive Tuberkulose innerhalb der ersten fünf Jahre nach Migration. Bei den PLWH (ØTB) betrug der Anteil an den HIV-Transmissionsgruppen homosexuelle Kontakte 52,5 % (n = 2421), HSX 19,7 % (n = 909), PWID 6,2 % (n = 288) und endemische Herkunftsregion 8,5 % (n = 394). Bei den HIV/TB-KI betrug der Anteil respektive 21,7 % (n = 13), 36,7 % (n = 22), 3,3 % (n = 2) und 21,7 % (n = 13). Unter Männern der HIV/TB-KI war HSX die vorherrschende Risikogruppe (n = 13; 35,1 %), unter den Frauen jedoch die Herkunft aus einer endemischen Herkunftsregion (n = 10; 43,5 %). Beim Vergleich der klinischen Parameter wie CD4⁺-Zellzahl und HIV-Viruslast bei Einschluss in die Studie sowie Beginn einer ART zeigten sich die in

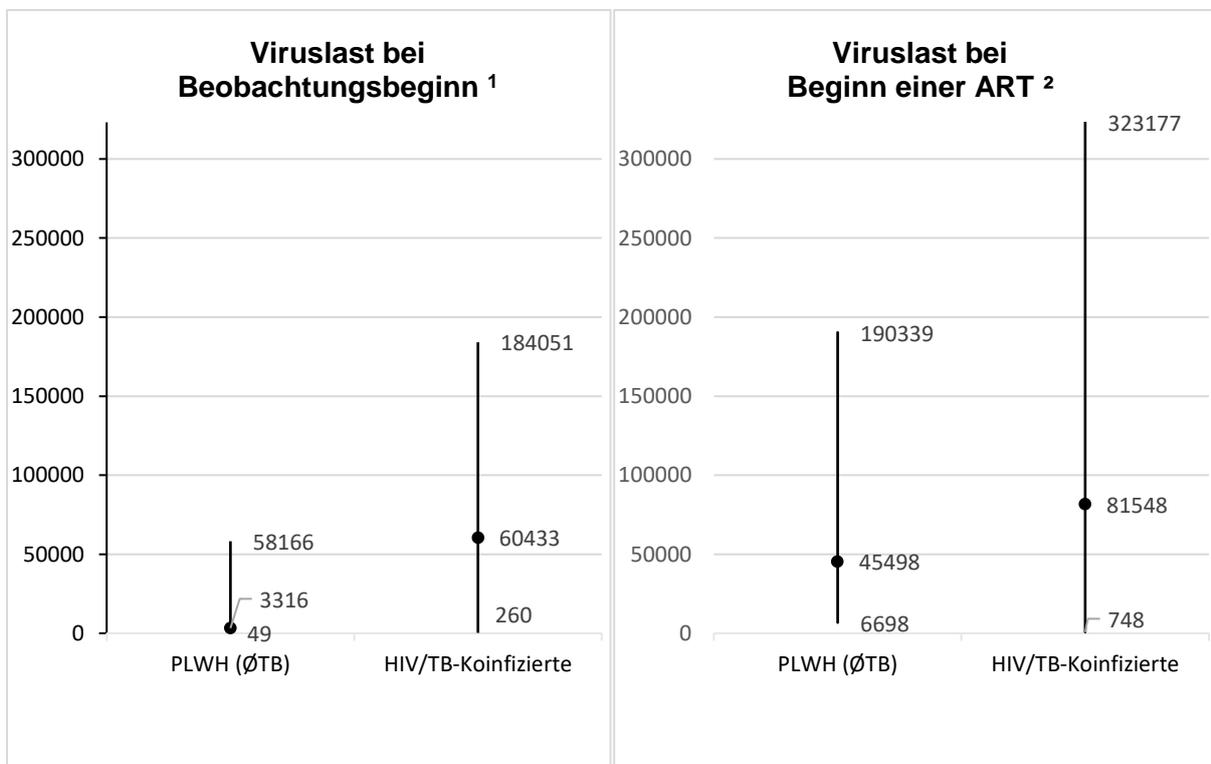
Abbildung 3.1, 3.2, 4.1 und 4.2 dargestellten Unterschiede zwischen PLWH (ØTB) und HIV/TB-KI.

Abbildung 3.1 und 3.2 Vergleich der CD4⁺-Zellzahl bei Beobachtungsbeginn sowie Beginn einer ART zwischen PLWH (ØTB) und HIV/TB-KI



Zellzahl in Zellen/ μ l; • = Median [IQA]; ¹, erster dokumentierter Wert im Zeitraum 2006-2017; ², erster Wert nach Einleitung einer ART

Abbildung 4.1 und 4.2 Vergleich der Viruslast bei Beobachtungsbeginn sowie Beginn einer ART zwischen PLWH (ØTB) und HIV/TB-KI



Viruslast in Kopien/ml; • = Median [IQA]; ¹, erster dokumentierter Wert im Zeitraum 2006-2017; ², erster Wert nach Einleitung einer ART

Insgesamt erhielten 88 % (n = 4059) der PLWH (ØTB) vs. 41,7 % (n = 25) der HIV/TB-KI eine ART (zu einem Zeitpunkt vor TB-Diagnose).

Weitere demografische und klinische Charakteristika für die gesamte Kohorte nach TB-Status sind in **Tabelle 1** aufgelistet. In **Tabelle 2** sind weitere klinische Charakteristika und Unterschiede nach Geschlecht für die HIV/TB-KI aufgeführt; zeitliche Zusammenhänge zwischen TB- und HIV-ED sind in **Tabelle 3** aufgeführt.

Der Großteil der HIV/TB-KI (61,7 %) wurde über 30 Tage vor TB-ED mit HIV diagnostiziert.

Im Anhang findet sich unter **7.1.2. Tabelle 10**, in welcher die Verteilung der TB-Fälle nach Alter und Herkunft aufgeschlüsselt wird.

Tabelle 1 Eigenschaften der Köln-Bonn-Kohorte, klassifiziert nach TB-Status

Merkmal	PLWH (ØTB) N = 4613 (100 %)	HIV/TB-KI N = 60 (100 %)	Gesamt N = 4673 (100 %)
Geschlecht			
Männlich	3705 (80,3)	37 (61,7)	3742 (80,1)
Weiblich	904 (19,6)	23 (38,3)	927 (19,8)
Fehlend			4
Tod	293 (6,4)	6 (10)	299 (6,4)
Alter zum Zeitpunkt des Observationsbeginns¹			
≤ 38 Jahre	2026 (43,9)	36 (60)	2062 (44,1)
> 38 Jahre	2587 (56,1)	24 (40)	2611 (55,9)
Medianes Alter zum Zeitpunkt der TB-Diagnose, Jahre	-	38,6 [31,9-45,4]	-
Zeit zwischen Migration nach Deutschland und TB-Diagnose			
< 1 Jahr	-	5 (8,3)	-
1-5 Jahre	-	10 (16,7)	-
5-10 Jahre	-	2 (3,3)	-
10-15 Jahre	-	1 (1,7)	-
15-19 Jahre	-	3 (5)	-
≥ 20 Jahre	-	4 (6,7)	-
TB-Diagnose vor Migration	-	5 (8,3)	-
Fehlend		17	
Herkunftsregion			
Deutschland	3369 (73)	14 (23,3)	3383 (72,4)
Subsahara-Afrika	417 (9)	22 (36,7)	439 (9,4)
Andere Herkunft/unbekannt	827 (17,9)	24 (40)	851 (18,2)
TB-Inzidenz im Herkunftsland			
< 10/100.000	3380 (73,3)	16 (26,7)	3396 (72,7)
10-50/100.000	332 (7)	12 (20)	334 (7,2)
> 50/100.000	510 (11,1)	32 (53,3)	533 (15,1)
Fehlend			410

Merkmal	PLWH (ØTB) N = 4613 (100 %)	HIV/TB-KI N = 60 (100 %)	Gesamt N = 4673 (100 %)
HIV-Transmissionsrisikogruppen			
MSM	2421 (52,5)	13 (21,7)	2434 (52,1)
Heterosexuelle Kontakte	909 (19,7)	22 (36,7)	931 (19,9)
PWID	288 (6,2)	2 (3,3)	290 (6,2)
Endemische Herkunftsregion	394 (8,5)	13 (21,7)	407 (8,7)
Andere (z. B. Blutprodukte)	173 (3,7)	1 (1,7)	174 (3,7)
Unbekannt	415 (9)	8 (13,3)	423 (9,1)
Fehlend			14
CD4⁺-Zellzahl bei Beobachtungsbeginn¹, Zellen/µl N = 4306/367 fehlende Daten	387 [220-570]	230 [110-420]	382 [218-570]
CD4⁺-Zellzahl bei Beginn einer ART, Zellen/µl N = 2023/2650 fehlende Daten	276 [130-411]	180 [65-343]	274 [130-410]
CD4⁺-Zellzahl zum TB-Diagnosezeitpunkt, Zellen/µl N = 50/10 fehlende Daten	-	150 [68-300]	-
Viruslast bei Beobachtungsbeginn¹, Kopien/ml N = 4549/124 fehlende Daten	3316 [49-58166]	60433 [260-184051]	3390 [49-59257]
Viruslast bei Beginn einer ART, Kopien/ml N = 2037/2636 fehlende Daten	45498 [6698-190339]	81548 [748-323177]	46360 [6597-190560]
Viruslast zum TB-Diagnosezeitpunkt, Kopien/ml N = 48/12 fehlende Daten	-	76906 [8981-514036]	-
Hepatitis B N = 4672/1 fehlende Daten	1292 (28)	27 (45)	1319 (28,2)
Antiretrovirale Therapie² N = 4673	4059 (88)	25 (41,7)	4084 (87,4)

PLWH (ØTB): PLWH ohne TB-Diagnose im Beobachtungszeitraum; HIV/TB-KI : PLWH, die im Beobachtungszeitraum eine TB-Diagnose erhalten haben; MSM: Männer, die Sex mit Männern haben; PWID: Menschen, die Drogen injizieren

¹ Beobachtungsbeginn definiert als HIV-ED oder 01.01.2006, falls ED vor Beobachtungszeitraum

² Zu einem beliebigen Zeitpunkt vor TB-Diagnose; Nummer (Prozent), Median [IQA, Interquartilsabstand]

Tabelle 2 Eigenschaften der HIV/TB-Koinfizierten der Köln-Bonn-Kohorte, klassifiziert nach Geschlecht

Merkmal	Weiblich N = 23 (100 %)	Männlich N = 37 (100 %)	Gesamt N = 60 (100 %)
Überleben	21 (91,3)	33 (89,2)	54 (90)
Alter zum Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose, Jahre	31,8 [25,1-36]	34,9 [29,3-40,8]	33,9 [28,1-39,6]
Alter zum Zeitpunkt der TB-Erstdiagnose, Jahre	35,6 [30,5-40,6]	41,2 [34,6-48,2]	38,6 [31,9-45,4]
Altersgruppe zum Zeitpunkt der TB- Erstdiagnose			
20-29,9 Jahre	4 (17,4)	6 (16,2)	10 (16,7)
30-39,9 Jahre	13 (56,5)	11 (29,7)	24 (40)
40-49,9 Jahre	4 (17,4)	13 (35,1)	17 (28,3)
50-59,9 Jahre	2 (8,7)	4 (10,8)	6 (10)
≥ 60 Jahre	-	3 (8,1)	3 (5)

Merkmal	Weiblich N = 23 (100 %)	Männlich N = 37 (100 %)	Gesamt N = 60 (100 %)
Herkunftsregion			
Deutschland	2 (8,7)	12 (32,4)	14 (23,3)
Subsahara-Afrika	16 (69,6)	6 (16,2)	22 (36,7)
Südasien	-	5 (13,5)	5 (8,3)
Südostasien	2 (8,7)	2 (5,4)	4 (6,7)
Südeuropa	2 (8,7)	5 (13,5)	7 (11,7)
Andere Länder	1 (4,3)	7 (18,9)	8 (13,3)
HIV-Transmissionsrisikogruppe			
MSM	2 (8,7)*	11 (29,7)	13 (21,7)
Heterosexuelle Kontakte	9 (39,1)	13 (35,1)	22 (36,7)
PWID	-	2 (5,4)	2 (3,3)
Endemische Herkunftsregion	10 (43,5)	3 (27)	13 (21,7)
Bluttransfusion/-produkt	-	1 (2,7)	1 (1,7)
Fehlend			19
CD4⁺-Zellzahl bei Beobachtungsbeginn¹			
Zellen/μl, N = 57/3 fehlende Daten	277 [110-440]	230 [99-420]	230 [110-420]
CD4⁺-Zellzahl bei Beginn einer ART			
Zellen/μl, N = 34/26 fehlende Daten	238 [60-365]	113 [67-340]	180 [66-343]
CD4⁺-Zellzahl bei TB-ED			
Zellen/μl, N = 50/10 fehlende Daten	150 [65-275]	150 [68-306]	150 [68-300]
Viruslast bei Beobachtungsstart¹			
(log₁₀ Kopien/ml)	75378	52965	60433
<i>N = 56/6 fehlende Daten</i>	[4012-145461]	[51-208889]	[260-184051]
Viruslast bei Beginn einer ART			
(log₁₀ Kopien/ml)	68310	105515	81548
<i>N = 36/26 fehlende Daten</i>	[748-212564]	[2679-494335]	[748-323177]
Viruslast bei TB-ED (log₁₀ Kopien/ml)			
<i>N = 48/12 fehlende Daten</i>	75811	78000	76906
	[53229-500000]	[293-574835]	[8991-514036]
ART²			
	9 (39,1)	16 (43,2)	25 (41,9)
Alter bei Beginn einer ART			
<i>N = 53/7 fehlende Daten</i>	34	39	36,6
	[27,9-36,4]	[33,3-47,1]	[31,1-42,1]
Migrierte Patienten³			
	21 (91,3)	25 (67,6)	46 (76,7)
Zeit zwischen Migration nach Deutschland und TB-Diagnose, Jahre³			
<i>N = 30</i>			
< 1	1 (4,3)	4 (10,8)	5 (10,9)
1-5	6 (26,1)	4 (10,8)	10 (21,7)
> 5-10	2 (8,7)	-	2 (4,3)
> 10-15	1 (4,3)	-	1 (2,2)
> 15-19	-	3 (8,1)	3 (5)
≥ 20	1 (4,3)	3 (8,1)	4 (8,7)
TB-ED vor Migration nach Deutschland	2 (8,7)	3 (8,1)	5 (10,9)
Fehlend			16
Jahr der TB-Diagnose			
2006	2 (8,7)	-	2 (3,3)
2007	4 (17,4)	7 (18,9)	11 (18,3)
2008	2 (8,7)	5 (13,5)	7 (11,7)
2009	3 (13)	5 (13,5)	8 (13,3)
2010	2 (8,7)	3 (8,1)	5 (8,3)
2011	-	1 (2,7)	1 (1,7)
2012	1 (4,3)	5 (13,5)	6 (10)
2013	2 (8,7)	3 (8,1)	5 (8,3)
2014	5 (21,7)	3 (8,1)	8 (13,3)
2015	-	3 (8,1)	3 (5)
2016	2 (8,7)	1 (2,7)	3 (5)
2017	-	1 (2,7)	1 (1,7)
Tabakkonsum			
<i>N = 51/9 fehlende Daten</i>	6 (26,1)	22 (59,5)	28 (46,7)
Alkoholkonsum			
<i>N = 48/12 fehlende Daten</i>	7 (30,4)	17 (45,9)	24 (40)

Merkmal	Weiblich N = 23 (100 %)	Männlich N = 37 (100 %)	Gesamt N = 60 (100 %)
Hepatitis B N = 59/1 fehlende Daten	12 (52,2)	15 (40,5)	27 (45)
Hepatitis C N = 58/2 fehlende Daten	-	7 (18,9)	7 (11,7)

PWID: Menschen, die Drogen injizieren; MSM: Männer, die Sex mit Männern haben, *inklusive zweier als weiblich kategorisierter Patienten, a. e. Transfrauen

¹ Beobachtungsbeginn definiert als HIV-ED oder 01.01.2006, falls ED vor Beobachtungszeitraum; ², zu einem beliebigen Zeitpunkt vor TB-Diagnose; ³, nicht in Deutschland geboren; Nummer (Prozent), Median [IQA, Interquartilsabstand]

Tabelle 3 Darstellung des zeitlichen Bezuges der Erstdiagnosen von HIV und TB im Kollektiv der HIV/TB-Koinfizierten, 2006-2017

Zeitlicher Bezug HIV/TB-ED	N = 60 (%)
Diagnose am gleichen Tag dokumentiert	10 (16,7)
HIV-ED vor TB-ED, Abstand größer als 30 Tage	37 (61,7)
HIV-ED vor TB-ED, innerhalb von 30 Tagen	10 (16,7)
TB-ED vor HIV-ED, Abstand größer als 30 Tage	-
TB-ED vor HIV-ED, innerhalb von 30 Tagen	3 (5)

Betrachtet man die Eigenschaften der TB-Diagnosen, zeigt sich die Lungentuberkulose als häufigste Ausprägung mit einem Anteil von 35 % (n = 21). Zweit- und dritthäufigste Manifestation waren die disseminierte Tuberkulose (31,7 %, n = 19) und die Lymphknotentuberkulose (16,7 %, n = 10). Die Durchführung und Dokumentation einer Kultur als Erregernachweis erfolgte in 50 % aller Fälle (n = 30). Der Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis* als Erreger traf auf 65 % (n = 39) aller TB-Infektionen zu (siehe **Tabelle 4**).

Tabelle 4 Eigenschaften der Tuberkulose-Diagnose und Klassifikation in der Köln-Bonn-Kohorte, 2006-2017

Eigenschaften	Gesamt N = 60	Eigenschaften	Gesamt N = 60
IGRA		Erreger	
Durchgeführt, positiv	11 (18,3)	M. tuberculosis	39 (65)
Durchgeführt, negativ	8 (13,3)	M. bovis	2 (3,3)
Nicht durchgeführt/ nicht bekannt	41 (68,3)	M. africanum	1 (1,7)
		Fehlend	18 (30)
Erregernachweismethode*		TB-Manifestation	
PCR	30 (50)	Lunge	21 (35)
Kultur	30 (50)	Lymphknoten	10 (16,7)
Mikroskop	16 (26,7)	Pleura	1 (1,7)
Indirekt (THT/IGRA) ¹	3 (5)	Knochen	1 (1,7)
Fehlend	15 (25)	Verdauungstrakt	3 (5)
		Disseminiert	19 (31,7)
		Meningen	2 (3,3)
		Fehlend	3 (5)

IGRA, Gamma-Interferon-Test; PCR, Polymerasekettenreaktion; THT, Tuberkulin-Hauttest; M. tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, usw.; Nummer (Prozentzahl)

* mehr als eine Nachweismethode pro Fall möglich

¹ Diagnose im Fall des frustranen Erregernachweises aufgrund klinischer Symptomatik und reaktivem THT/IGRA

4.2 Tuberkulosefreies Überleben

Das tuberkulosefreie Gesamtüberleben betrug 98,7 %. Unterschiede hinsichtlich Geschlecht, Herkunft, CD4⁺-Zellzahl, Viruslast, Alter bei Observationsbeginn, HIV-Transmissionsrisikogruppe sowie ART-Status waren statistisch signifikant.

Frauen hatten eine Gesamtüberlebensrate von 97,5 % gegenüber Männern mit 99 % ($p < 0,001$). Die weibliche Überlebensrate verschlechterte sich insbesondere bei ART-Naivität auf 87,6 %, gegenüber 95,6 % bei ART-naiven Männer ($p < 0,002$).

Hinsichtlich der Herkunft zeigte sich die niedrigste Überlebensrate mit 75 % bei ART-naiven Menschen aus Subsahara-Afrika. Auch Menschen mit der Herkunftsregion „Andere Länder“ hatten eine signifikant erniedrigte Überlebensrate gegenüber Menschen aus Deutschland (97,2 % gegenüber 99,6 %, $p < 0,001$). Diese Differenz vergrößerte sich zusätzlich bei ART-Naivität (89,4 % gegenüber 98,2 %, $p < 0,001$). Die Überlebensrate bei einer CD4⁺-Zellzahl von $< 200/\mu\text{l}$ war mit 97,4 % statistisch signifikant geringer als bei $\geq 200/\mu\text{l}$ mit 99,1 % ($p < 0,001$). Auffallend niedrig zeigte sich die Überlebensrate mit 68,1 % bei ART-naiven Patienten mit einer CD4⁺-Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$ ($p < 0,001$).

Eine Viruslast von $\geq 5 \log_{10}$ Kopien/ml ging statistisch mit einer signifikant reduzierten Überlebensrate einher (97,7 % gegenüber 99,1 %, $p < 0,001$), insbesondere bei ART-Naivität (88,3 % gegenüber 95,6 %, $p < 0,001$) sowie Herkunft aus Subsahara-Afrika (90,2 % gegenüber 96,8 %, $p < 0,003$). Die Gesamtüberlebensrate betrug unter den > 38 -Jährigen bei Beobachtungsbeginn 99,1 %, verglichen mit 98,3 % bei den ≤ 38 -Jährigen ($p < 0,009$). Eine weitere Aufteilung nach ART-Status und Herkunft war nicht statistisch signifikant (s. u.). Auch bei der Stratifizierung nach Alter bei HIV-Erstdiagnose konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse nachgewiesen werden ($p = 0,197$).

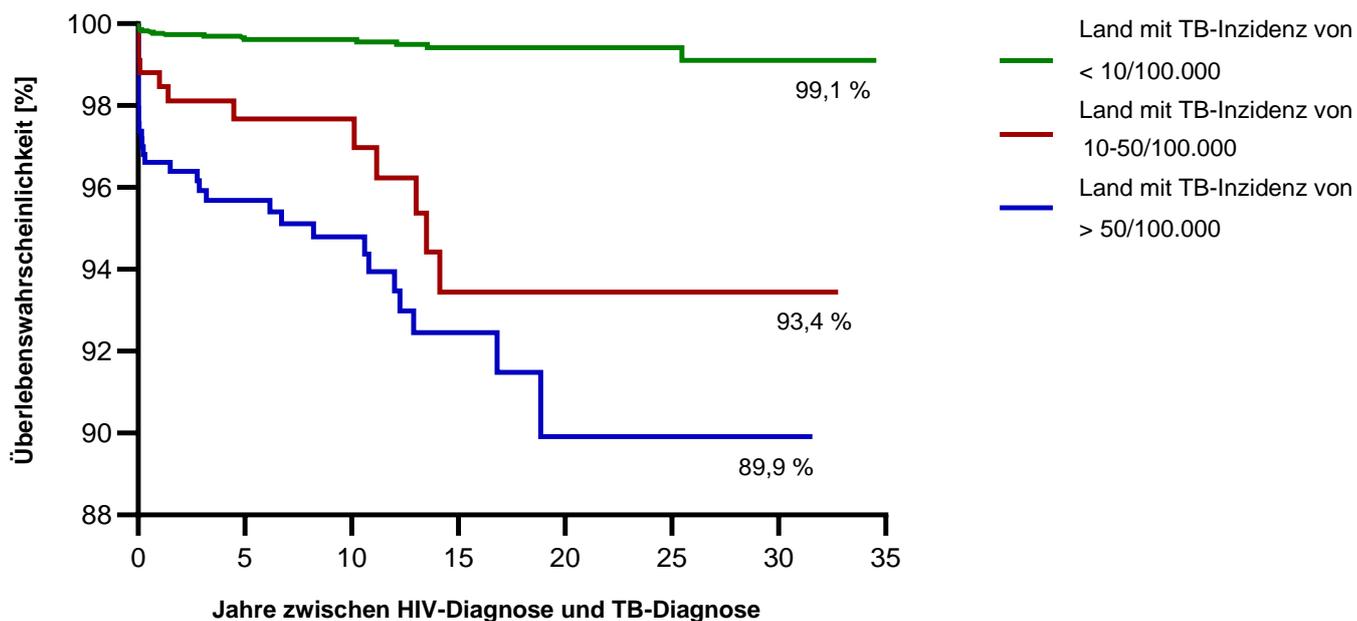
Die Überlebensrate innerhalb der HIV-Transmissionsrisikogruppen unterschied sich signifikant ($p < 0,001$), noch deutlicher war der Unterschied bei gleichzeitiger ART-Naivität mit Raten von 97,5 % bei MSM, 98 % bei PWID und 77,4 % bei endemischer Herkunftsregion ($p < 0,001$). Insgesamt zeigten ART-naive Patienten ein signifikant geringeres TB-freies Überleben (94,5 % vs. 99,4 %, $p < 0,001$). Unter diesen Patienten hatten diejenigen mit der Herkunft Subsahara-Afrika die geringste Überlebensrate (75 %, $p < 0,001$). Die höchste Überlebensrate zeigte sich bei deutschen Patienten unter ART mit einer CD4⁺-Zellzahl ≥ 200 Zellen/ μl (99,9 %). Die schlechteste Prognose zeigte sich bei ART-naiven Patienten aus Subsahara-Afrika mit einer CD4⁺-Zellzahl < 200 Zellen/ μl (TB-freies Überleben 16,7 %, $p = 0,001$). Eine Übersicht der Überlebensraten bietet **Tabelle 5** (s. u.). Eine grafische Darstellung der Überlebensraten stratifiziert nach TB-Inzidenz des Herkunftslandes zeigt **Abbildung 5** (s. u.) mit signifikant höherem TB-freiem Überleben bei einer Inzidenz von < 10 versus > 10 oder $> 50/100.000$ Einwohner ($p < 0,001$).

Tabelle 5 Tuberkulosefreies Überleben in der Köln-Bonn-Kohorte nach demografischen und klinischen Eigenschaften, 2006-2017

Eigenschaften	Gesamt		Nie ART erhalten		ART erhalten ¹		Deutschland [#]		Subsahara-Afrika [#]		Andere Länder [#]	
	ÜR (%)	p-Wert	ÜR (%)	p-Wert	ÜR (%)	p-Wert	ÜR (%)	p-Wert	ÜR (%)	p-Wert	ÜR (%)	p-Wert
Gesamt	98,7	-	94,1	-	99,4	-	99,6	-	95,0	-	97,2	-
Geschlecht		< 0,001		0,002*		0,045*		0,826		0,459		0,486
Männlich	99	*	95,6		99,5		99,6		96,0		97,0	
Weiblich	97,5		87,6		98,9		99,5		94,4		97,8	
Herkunft		< 0,001		< 0,001*		< 0,001		-		-		-
Deutschland	99,6	*	98,2		99,8	*						
Subsahara-Afrika	95,0		75		97,4							
Andere Länder	97,2		89,4		98,9							
CD4⁺-Zellzahl^{2,3}		< 0,001		< 0,001*		0,006*		< 0,001*		0,114		0,139
≥ 200	99,1	*	96,3		99,6		99,8		96		97,6	
< 200	97,4		68,1		98,8		98,8		92,8		95,8	
Viruslast^{2,4}		< 0,001		0,001*		0,010*		0,010*		0,003*		0,131
< 5 log ₁₀	99,1	*	95,6		99,5		99,7		96,8		97,5	
≥ 5 log ₁₀	97,7		88,3		98,9		99,1		90,2		95,6	
Alter bei Observationsbeginn²		0,009*		0,424		0,155		0,414		0,400		0,574
> 38 Jahre	99,1		94,9		99,5		99,7		95,9		97,5	
≤ 38 Jahre	98,3		93,4		99,2		99,5		94,4		97	
Alter bei HIV-ED		0,197		0,873		0,345		0,726		0,623		0,784
> 38 Jahre	99,0		94,9		99,5		99,6		95,9		97,5	
≤ 38 Jahre	98,5		93,7		99,3		99,6		94,7		97,0	
HIV-TRG		< 0,001		< 0,001*		0,062		-		-		-
MSM	99,5	*	97,5		99,7							
PWID	99,3		98		99,6							
Endemische Herkunftsregion	96,8		77,4		98,4							
HSX	97,6		86,4		99,0							
ART¹		< 0,001		-		-		< 0,001*		< 0,001*		< 0,001
Niemals erhalten	94,5	*					98,2		75		89,4	*
Erhalten	99,4						99,8		97,4		98,9	

[#], Herkunftsland/-region; ¹, jederzeit vor TB-Diagnose; ², Beginn der Observation definiert als 01.01.2006 oder HIV Erstdiagnose falls ED später als 01.01.2006; ³, Zellen/μl; ⁴, Kopien/ml
 ÜR, Überlebensrate; MSM: Männer, die Sex mit Männern haben; PWID: Menschen, die Drogen injizieren; HIV-TRG: HIV-Transmissionsrisikogruppe
 Statistischer Vergleich mittels Log-Rang-Test, Signifikanzlevel 5 %; *, statistisch signifikant

Abbildung 5 TB-freies Überleben stratifiziert nach TB-Inzidenz im Herkunftsland



Patienten mit bekanntem Herkunftsland n = 4263/4673; Einteilung in Gruppen nach TB-Inzidenz der Herkunftsländer: < 10/100.000 (n = 3396), 10-50/100.000 (n = 334) und > 50/100.000 (n = 533), (entsprechend „Globaler Tuberkulose Bericht“, WHO (2022)¹); p < 0,001 (Log-Rang-Test mit Signifikanzlevel von 5 %)

4.3 Risikoanalyse mittels Cox-Regressionsmodell

Zur weiteren Risikoabschätzung erfolgte die Berechnung des Hazard Ratio (HR) mittels multivariabler Cox-Regressionsanalyse. Es erfolgte die Einordnung multipler klinischer und demografischer Faktoren hinsichtlich der Wertigkeit als Risikovariablen für eine TB-Erkrankung. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Tuberkulose in der gesamten Kohorte konnten die Herkunft Subsahara-Afrika und „Andere Länder“, heterosexueller Kontakt als HIV-Transmissionsrisiko, CD4⁺-Zellzahl < 200/μl, Viruslast ≥ 5 log₁₀ Kopien/ml und ART-Naivität statistisch signifikant dargestellt werden. Endemische Herkunftsregion (als HIV-Transmissionsrisikogruppe) ging auch mit einem erhöhten HR einher, diese war jedoch statistisch nicht signifikant. Eine CD4⁺-Zellzahl von unter 200/μl stellte insbesondere in den Gruppen mit der Herkunft Deutschland sowie ART-Naivität ein erhöhtes Risiko dar (HR 6,64, KI [1,74- 25,28], p < 0,006 sowie HR 6, KI [2,44-14,74], p < 0,001). ART-Naivität stellte im Gesamtkollektiv das höchste Hazard Ratio dar (HR 17,6, KI [9,52-30,55], p < 0,001). Insbesondere für Patienten aus Subsahara-Afrika bedeutete ART-Naivität eine Risikoerhöhung (HR 19,94, KI [7,15-55,58], p < 0,001). Insgesamt zeigten sich auch in der Regressionsanalyse die Herkunft Subsahara-Afrika, CD4⁺-Zellzahl unter 200/μl sowie ART-Naivität als Risikofaktoren für die Entwicklung einer aktiven Tuberkulose. In einer weiteren Untersuchung erfolgte die Unterteilung der untersuchten Untergruppen anhand der TB-Inzidenz der Herkunftsregion. Im Vergleich zu einer TB-Inzidenz von < 10/100.000 zeigte sich eine signifikante Erhöhung des HR für eine TB-Inzidenz zwischen 10-50/100.000

(HR 5,78, KI [2,55-13,12], $p < 0,001$) sowie $> 50/100.000$ (HR 8,43, KI [1,05-17,54], $p < 0,001$). ART-Naivität stellte sich auch in der Aufteilung nach TB-Inzidenz als signifikante Risikoerhöhung dar. Das HR stieg insbesondere in der Gruppe der TB-Inzidenz 10-50/100.000 (HR 42,47, KI [9,38-192,2], $p < 0,001$) und $> 50/100.000$ (HR 18,27, KI [8,06-41,39], $p < 0,001$). Die gesamte Aufschlüsselung des bereinigten HR für die jeweiligen Variablen findet sich in **Tabelle 6.1** und **6.2**.

Tabelle 6.1 Hazard Ratio für aktive Tuberkulose unter PLWH in der Köln-Bonn-Kohorte, ART-Status und Herkunftsregion, 2006-2017

Prädiktor-/Risiko- variable für die Entwicklung einer aktiven Tuberkulose	Gesamt		Nie ART erhalten		ART erhalten		Deutschland		Subsahara- Afrika		Andere Länder	
	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert
	[95% KI]		[95% KI]		[95% KI]			[95% KI]			[95% KI]	
Geschlecht												
Weiblich	1		1		1		1		1		1	
Männlich	0,98	0,957	0,78	0,576	1,25	0,663	1,56	0,596	0,71	0,510	1,15	0,821
	[0,51- 1,88]		[0,33- 1,86]		[0,46- 3,4]		[0,3- 8,01]		[0,25-2]		[0,36- 3,68]	
Herkunftsregion												
Deutschland	1		1		1							
Subsahara- Afrika	7,65	< 0,001*	5,54	0,006*	13,42	< 0,001*	-	-	-	-	-	-
	[3,19- 18,32]		[1,62- 18,99]		[3,59- 50,13]							
Andere Länder	5,14	< 0,001*	5,03	0,002*	4,82	0,003*						
	[2,49- 10,62]		[1,79- 14,19]		[1,68- 13,78]							
HIV-Transmissions- risikogruppe												
MSM ³	1		1		1							
HSX	2,59	0,021*	2,76	0,073	1,72	0,393	-	-	-	-	-	-
	[1,15- 5,83]		[0,91- 8,52]		[0,5- 5,93]							
PWID	0,54	0,553	0	0,979	1,26	0,831						
	[0,07- 4,2]				[0,15- 10,93]							
Endemische Herkunfts- region	1,37	0,563	2,01	0,333	0,73	0,696						
	[0,48- 3,92]		[0,49- 8,22]		[0,15- 3,64]							
CD4⁺-Zellzahl (Zellen/μl)²												
≥ 200	1		1		1		1		1		1	
< 200	3,22	< 0,001*	6	< 0,001*	1,57	0,331	6,64	0,006*	3,38	0,045*	2,43	0,089
	[1,69- 6,14]		[2,44- 14,74]		[0,63- 3,88]		[1,74- 25,28]		[1,03- 11,14]		[0,88- 6,74]	
Viruslast (log₁₀ Kopien/ml)²												
< 5	1		1		1		1		1		1	
≥ 5	1,98	0,035*	1,72	0,227	2,29	0,078	1,97	0,286	2,63	0,079	1,49	0,470
	[1,05- 3,75]		[0,72- 4,12]		[0,91- 5,73]		[0,57- 6,88]		[0,89- 7,76]		[0,5- 4,43]	
Antiretrovirale Therapie¹												
Erhalten	1	< 0,001*	-	-	-	-	1	< 0,001*	1	< 0,001*	1	< 0,001*
Nicht erhalten	17,06						17,89		19,94		15,65	
	[9,52- 30,55]						[5,39- 59,43]		[7,15- 55,58]		[6,08 - 40,24]	

Cox-Regression: Status = Tuberkuloseinfektion; HR, Hazard Ratio; [95% KI], 95% Konfidenzintervall, Signifikanzlevel 5 %; *, statistisch signifikant; MSM: Männer, die Sex mit Männern haben; HSX: heterosexueller Kontakt; PWID: Menschen, die Drogen injizieren; ¹, jederzeit vor TB-Diagnose; ², Beginn der Observation definiert als 01.01.2006 oder HIV-Erstdiagnose falls Erstdiagnose später als 01.01.2006.

Tabelle 6.2 Hazard Ratio für aktive Tuberkulose unter PLWH in der Köln-Bonn-Kohorte, ART-Status und TB-Inzidenz der Herkunftsregion, 2006-2017

Prädiktor-/Risiko- variable für die Entwicklung einer aktiven Tuberkulose	Gesamt		Nie ART erhalten		ART erhalten		TB-Inzidenz < 10/100.000		TB-Inzidenz 10-50/100.000		TB-Inzidenz > 50/100.000	
	HR [95% KI]	p-Wert	HR [95% KI]	p-Wert	HR [95% KI]	p-Wert	HR [95% KI]	p-Wert	HR [95% KI]	p-Wert	HR [95% KI]	p-Wert
Tuberkulose												
Geschlecht												
Weiblich	1		1		1		1		1		1	
Männlich	1,00	0,999	0,80	0,633	1,30	0,610	0,93	0,928	6,71	0,155	0,89	0,802
	[0,51- 1,95]		[0,33- 1,97]		[0,47- 3,62]		[0,22- 4,06]		[0,49- 92,91]		[36- 2,18]	
TB-Inzidenz im Herkunftsland (pro 100.000)												
< 10	1		1		1							
10-50	5,78	< 0,001*	9,89	< 0,001*	2,81	0,122	-	-	-	-	-	-
	[2,55- 13,12]		[2,99- 32,77]		[0,76- 10,40]							
> 50	8,43	< 0,001*	10,39	< 0,001*	8,04	< 0,001*						
	[4,05- 17,54]		[3,40- 31,77]		[2,76- 23,45]							
HIV-Transmissions- risikogruppe												
MSM	1		1		1							
HSX	2,58	0,021*	2,34	0,128	2,34	0,165						
	[1,16- 5,76]		[0,78- 6,99]		[0,71- 7,74]							
PWID	0,48	0,484	0	0,980	1,43	0,746	-	-	-	-	-	-
	[0,06- 3,75]				[0,17- 12,23]							
Endemische Herkunfts- region	1,36	0,551	1,49	0,548	1,13	0,874						
	[0,50- 3,68]		[0,41- 5,42]		[0,24- 5,26]							
CD4⁺-Zellzahl (Zellen/μl)²												
≥ 200	1		1		1		1		1		1	
< 200	2,80	0,002*	4,81	0,001*	1,58	0,319	3,32	0,050	8,40	0,016*	1,90	0,170
	[1,46- 5,37]		[1,96- 11,80]		[0,64- 3,87]		[1,00- 11,01]		[1,49- 47,48]		[0,76- 4,77]	
Viruslast (log₁₀ Kopien/ml)²												
< 5	1		1		1		1		1		1	
≥ 5	1,98	0,041*	1,73	0,252	2,23	0,084	1,54	0,479	0,75	0,746	3,23	0,013*
	[1,03- 3,82]		[0,68- 4,42]		[0,90- 5,53]		[0,47- 5,05]		[0,13- 4,42]		[1,29- 8,11]	
Antiretrovirale Therapie¹												
Erhalten	1		-	-	-	-	1		1		1	
Nicht erhalten	16,31	< 0,001*					8,02	< 0,001*	42,47	< 0,001*	18,27	< 0,001*
	[9,15- 29,07]						[2,56- 25,17]		[9,38- 192,20]		[8,06- 41,39]	

Cox-Regression, Status = Tuberkuloseinfektion; HR, Hazard Ratio; [95% KI], 95% Konfidenzintervall; Signifikanzlevel 5 %; *, statistisch signifikant;

MSM: Männer, die Sex mit Männern haben; HSX: heterosexueller Kontakt; PWID: Menschen, die Drogen injizieren¹, jederzeit vor TB-Diagnose; ², Beginn der Observation definiert als 01.01.2006 oder HIV-Erstdiagnose falls Erstdiagnose später als 01.01.2006.

4.4 Inzidenzdichterate: Tuberkuloseinzidenz 2006-2017

Insgesamt beliefen sich die Patientenjahre unter Beobachtung für 4673 Patienten auf 33.136,14 Jahre. Bei 60 Tuberkuloseerkrankungen im Beobachtungszeitraum ergab sich eine IDR von 0,181 Fällen pro 100 Patientenjahre, KI [0,138-0,233]. Die niedrigste IDR fand sich im Jahr 2011 und die höchste IDR im Jahr 2007 (0,035, KI [0,001-0,197] respektive 0,421, KI [0,21-0,752]). Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 7,09 Jahren (SD = 4.27). Die Aufschlüsselung nach Jahren ist in **Tabelle 7** und in **Abbildung 6** (s. u.) dargestellt. Bei der Stratifizierung der IDR nach demografischen und klinischen Eigenschaften (s. u. **Tabelle 8**) zeigte sich u. a. eine signifikant höhere IDR für Frauen (0,342, KI [0,217-0,513], $p = 0,001$), Patienten ≤ 38 Jahre bei Beobachtungsbeginn (0,259, KI [0,181-0,358], $p = 0,0048$) sowie Herkunft Subsahara-Afrika und „Andere Länder“ (0,694, KI [0,435-1,05] und 0,45, KI [0,291-0,665], $p < 0,001$). Je höher die TB-Inzidenz im Herkunftsland, desto höher stellte sich die IDR dar. In der Gruppe der TB-Inzidenz $< 10/100.000$ betrug diese 0,066, KI [0,038-0,107] vs. 0,542, KI [0,280-0,947] bei 10-50/100.000 und 0,859, KI [0,588-1,213] bei $> 50/100.000$ Einwohner (jeweils $p < 0,001$). Auch die HIV-Transmissionsrisikogruppe „Endemische Herkunftsregion“ hatte eine signifikant höhere IDR (0,407, KI [0,217-0,695], $p < 0,001$). Auch zeigte sich eine erhöhte IDR bei einer CD4⁺-Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$ und mit Anstieg der Viruslast auf $\geq 5 \log_{10}$ Kopien/ml (0,444, KI [0,290-0,651], $p < 0,001$ und 0,428, KI [0,262-0,662], $p < 0,001$).

ART-naive Patienten hatten die höchste kumulative IDR. Gegenüber Patienten unter ART zeigte sich eine 19-fach erhöhte IDR (1,523, KI [1,061-2,118] respektive 0,081, KI [0,052-0,120], $p < 0,001$). Eine mehr als Verzehnfachung der IDR bei ART-naiven vs. Patienten unter ART zeigte sich überdies in allen Untergruppen der Herkunftsregion sowie der TB-Inzidenzen der Herkunftsländer.

Für Deutschland betrug diese 0,460, KI [0,185-0,4947] vs. 0,031, KI [0,012-0,063], $p < 0,001$, für Subsahara-Afrika 5,581, KI [2,994-9,750] vs. 0,338, KI [0,162-0,622], $p < 0,001$ und für „Andere Länder“ 2,862, KI [1,636-4,648] vs. 0,160, KI [0,069-0,316], $p < 0,001$. Exemplarisch zeigte sich bei ART-Naivität eine IDR von 7,407, KI [4,525-11,44] vs. 0,347, KI [0,18-0,607] bei einer TB-Inzidenz des Herkunftslandes von $> 50/100.000$ Einwohner.

Außerdem nahm in allen Subgruppen die TB-IDR mit abnehmender CD4⁺-Zellzahl zu. Die höchste TB-IDR wurde bei ART-naiven Patienten mit einer CD4⁺-Zellzahl unter 200 Zellen/ μl festgestellt (16,85, KI [9,43-27,8]).

Tabelle 7 Inzidenzdichterate stratifiziert nach Jahr sowie Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose

Jahr	PJ (HIV-ED \geq 2006)	PJ (HIV-ED < 2006)	PJ (Summe)	TB-Fälle	IDR
2006	110,39	2387,67	2498,06	2	0,08 [0,0097- 0,289]
2007	328,8	2070,5	2615,72	11	0,421 [0,21-0,752]
2008	533,87	1951,41	2686,2	7	0,261 [0,105-0,537]
2009	700,4	1826,41	2713,66	8	0,295 [0,127-0,581]
2010	864,18	1744,6	2787,9	5	0,179 [0,058-0,419]
2011	993,07	1664,68	2832,12	1	0,035 [0,001-0,197]
2012	1108,21	1596,09	2874,25	6	0,209 [0,077-0,454]
2013	1182,74	1512,16	2857,1	5	0,175 [0,057-0,408]
2014	1275,16	1449,75	2875,84	8	0,278 [0,120-0,548]
2015	1354,11	1390,51	2885,97	3	0,104 [0,021-0,304]
2016	1442,04	1323,63	2889,93	3	0,104 [0,021-0,303]
2017	1348,13	379,78	2619,37	1	0,038 [0,001-0,213]
Gesamt	11242,1	19297,2	33136,14	60	0,181 [0,138-0,233]

PJ, Personen-/Patientenjahre unter Beobachtung;

HIV-ED < 2006: Der Beginn der Beobachtung ist der 01.01.2006.

HIV-ED \geq 2006: Der Beginn der Beobachtung ist das Datum der HIV-Erstdiagnose.

Endpunkt der Beobachtung ist wie jeweils zutreffend die TB-Erstdiagnose, Tod oder 31.12.2017.

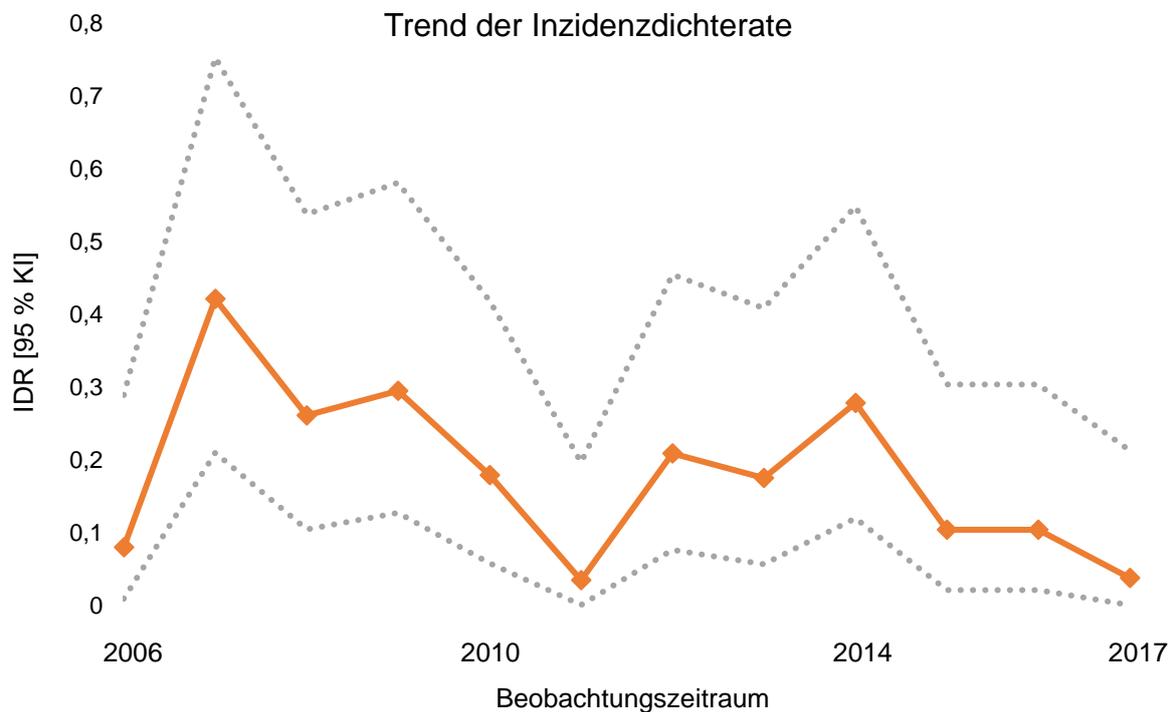


Abbildung 6: IDR (TB-Fälle pro 100 beobachtete Patientenjahre im Verlauf der Jahre von 2006 bis 2017)

Tabelle 8 TB-IDR stratifiziert nach demografischen und klinischen Eigenschaften bei Studieneinschluss*, Köln-Bonn-Kohorte

Eigenschaften	Anzahl	PJ	TB-Fälle	TB-IDR [95% KI]	P-Wert
Gesamt	4673	33136,14	60	0.181 [0.138-0.233]	
Geschlecht					< 0,001*
Männlich	3742	26387,85	37	0,140 [0,099-0,193]	
Weiblich	927	6724,45	23	0,342 [0,217-0,513]	
Fehlend	4				
Alter bei Beobachtungsbeginn¹					0,0048*
≤ 38	2062	13910,2	36	0,259 [0,181-0,358]	
> 38	2611	19193,94	24	0,125 [0,080-0,186]	
Herkunftsregion					
Deutschland	3383	24411,18	13	0,053 [0,028-0,091]	
Subsahara-Afrika	439	3171,15	22	0,694 [0,435-1,05]	< 0,001*
Andere Länder	851	5553,82	25	0,450 [0,291-0,665]	< 0,001*
TB-Inzidenz im Herkunftsland					
< 10/100.000	3396	24275,87	16	0,066 [0,038-0,107]	
10-50/100.000	334	2213,14	12	0,542 [0,28-0,947]	< 0,001*
> 50/100.000	533	3724,03	32	0,859 [0,588-1,213]	< 0,001*
Fehlend	410				
HIV-Transmissionsrisikogruppe					
MSM	2434	17041,62	13	0,079 [0,041-0,130]	
HSX	931	6494,01	21	0,323 [0,2-0,494]	< 0,001*
PWID	290	1975,27	1	0,051 [0,001-0,282]	0,6909
Endemische Herkunftsregion	407	3196,69	13	0,407 [0,217-0,695]	< 0,001*
CD4⁺-Zellzahl^{1,2}					
> 500	1393	10954,55	10	0,091 [0,044-0,168]	
351-500	994	7630,4	6	0,079 [0,029-0,171]	0,7726
200-350	929	6673,3	15	0,225 [0,126-0,371]	0,0224*
< 200	990	5854,6	26	0,444 [0,29-0,651]	< 0,001*
Fehlend	467				
Viruslast^{1,3}					< 0,001*
< 5 log ₁₀	3670	28183,17	34	0,121 [0,084-0,169]	
≥ 5 log ₁₀	879	4668,96	20	0,428 [0,262-0,662]	
Fehlend	124				
Antiretrovirale Therapie[#]					< 0,001*
Nie ART erhalten	589	2297,64	35	1,523 [1,061-2,118]	
Deutschland	390	1523,09	7	0,460 [0,185-0,947]	
Subsahara-Afrika	48	215,35	12	5,581 [2,994-9,750]	
Andere Länder	135	559,20	16	2,862 [1,636-4,648]	
< 10/100.000 [†]	370	1476,29	6	0,406 [0,149-0,885]	
10-50/100.000 [†]	42	157,39	9	5,732 [2,621-10,882]	
> 50/100.000 [†]	74	269,56	20	7,407 [4,525-11,440]	
ART erhalten	4084	30838,49	25	0,081 [0,052-0,120]	
Deutschland	2993	22888,09	7	0,031 [0,012-0,063]	
Subsahara-Afrika	391	2955,77	10	0,338 [0,162-0,622]	
Andere Länder	700	4994,62	8	0,160 [0,069-0,316]	
< 10/100.000 [†]	3026	23180,87	10	0,043 [0,021-0,079]	
10-50/100.000 [†]	292	2056,02	3	0,146 [0,030-0,426]	
> 50/100.000 [†]	459	3454,47	12	0,347 [0,180-0,607]	

¹ Beobachtungsbeginn HIV-ED oder 01.01.06, falls HIV-ED < 2006; ², Zellen/μl; ³, Kopien/ml; #, jederzeit vor TB-Diagnose; † TB-Inzidenz des Herkunftslandes; MSM, Männer, die Sex mit Männern haben; HSX, heterosexueller Kontakt; PWID, Menschen, die Drogen injizieren; PJ, Personen-/Patientenjahre unter Beobachtung

4.4.1. Inzidenzdichterate: Trendanalyse

Betrachtet man die Entwicklung der IDR nach Zeiträumen von jeweils vier Jahren, stellt sich ein abnehmender Trend dar (**Tabelle 9; Abbildung 6**). Die IDR für den Zeitraum 2006-2009 betrug 0,266, KI [0,177-0,385], 2010-2013 verringerte sich diese nicht signifikant auf 0,150, KI [0,087-0,240] ($p = 0,057$) und 2014-2017 wiederum nicht signifikant auf 0,133, KI [0,075-0,220] ($p = 0,739$). Der Rückgang der Inzidenz zwischen der ersten und dritten Periode jedoch war signifikant ($p = 0,027$).

Tabelle 9 IDR stratifiziert nach Zeitraum

Zeitraum	Personenjahre	TB-Fälle	IDR
01.01.2006-31.12.2009	10513,64	28	0,266 [0,177-0,385]
01.01.2010-31.12.2013	11351,38	17	0,150 [0,087-0,240]
01.01.2014-31.12.2017	11271,12	15	0,133 [0,075-0,220]
Gesamt	33136,14	60	0,181 [0,138-0,233]

Auch in den Subgruppenanalysen stratifiziert nach HIV-Erstdiagnose zeigte sich in den Zeitabschnitten 2006-2009, 2010-2013 und 2014-2017 jeweils ein Rückgang der IDR (siehe **Tabelle 9.1** und **9.2**; Aufteilung nach Jahren im Anhang unter **7.1.1. Tabellen 9.1.1** und **9.2.1**). Für die Gruppe der Patienten mit HIV-Erstdiagnose vor dem 01.01.2006 betrug die gesamte IDR 0,119, KI [0,076-0,179] und war damit signifikant niedriger als die der Patienten mit HIV-Erstdiagnose ab dem 01.01.2006 (0,329, KI [0,232-0,454], $p < 0,001$).

Tabelle 9.1 IDR stratifiziert nach Zeitraum und HIV-Erstdiagnose < 01.01.2006

Zeitraum (HIV-ED < 01.01.2006)	Personenjahre	TB-Fälle	IDR
01.01.2006-31.12.2009	8235,99	13	0,158 [0,084-0,270]
01.01.2010-31.12.2013	6517,54	8	0,123 [0,053-0,242]
01.01.2014-31.12.2017	4534,67	2	0,066 [0,014-0,193]
Gesamt	19288,2	23	0,119 [0,076-0,179]

Tabelle 9.2 IDR stratifiziert nach Zeitraum und HIV-Erstdiagnose ≥ 01.01.2006

Zeitraum (HIV-ED ≥ 01.01.2006)	Personenjahre	TB-Fälle	IDR
01.01.2006-31.12.2009	1673,45	15	0,896 [0,502-1,479]
01.01.2010-31.12.2013	4149,20	9	0,217 [0,217-0,412]
01.01.2014-31.12.2017	5419,44	13	0,240 [0,240-0,410]
Gesamt	11242,09	37	0,329 [0,232-0,454]

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, Risikofaktoren für die Entwicklung einer HIV/TB-Koinfektion innerhalb der Kohorte der PLWH zu identifizieren und Erkenntnisse hinsichtlich Teststrategien und präventiver Maßnahmen zu erhalten. Ebenso erfolgte die Bestimmung der longitudinalen TB-IDR zur Trendanalyse. Beim TB-freien Überleben zeigte sich u. a. eine niedrigere Rate für Frauen, die Herkunft Subsahara-Afrika sowie „Andere Länder“, ART-Naivität, CD4⁺-Zellzahl < 200/µl und Viruslast $\geq 5\log_{10}$ Kopien/ml. Insgesamt hatten ART-naive Patienten aus Subsahara-Afrika mit einer Zellzahl von < 200/µl die niedrigste TB-freie Überlebensrate und Patienten aus Deutschland unter ART und einer CD4⁺-Zellzahl von ≥ 200 Zellen/µl die höchste. In der Cox-Regressionsanalyse konnten die Herkunft Subsahara-Afrika sowie „Andere Länder“, CD4⁺-Zellzahl < 200/µl und ART-Naivität als signifikante Risikofaktoren bestätigt werden. Insbesondere die Kombination ART-Naivität und Herkunft Subsahara-Afrika hatte einen negativen Einfluss. Die IDR betrug in der gesamten Kohorte 0,181, KI [0,138-0,233] bei 60 TB-Fällen in 33.136,44 beobachteten Patientenjahren. Eine höhere IDR konnte beispielhaft für Frauen, Alter bei Beobachtungsbeginn ≤ 38 Jahre, Herkunft Subsahara-Afrika und „Andere Länder“ sowie CD4⁺-Zellzahl < 200/µl und Viruslast $\geq 5\log_{10}$ Kopien/ml nachgewiesen werden. ART-Naivität in etwa zehnfach bis zwanzigfache die IDR, diese Vervielfachung fand sich auch in den Subgruppenanalysen. Die IDR-Trendanalyse nach 4-Jahres-Abschnitten zeigte einen Rückgang der TB-IDR. Zum Zeitpunkt der Planung und Initiierung der vorliegenden Studie wurde laut Sk2-Leitlinie des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) ein Tuberkulosescreening für alle Patienten mit HIV-Erstdiagnose empfohlen.⁸⁷

Aus der Empirie der klinischen infektiologischen Arbeit heraus stellte sich jedoch die Frage, ob in einem TB-Niedriginzidenzland wie Deutschland alle HIV-Patienten gleichermaßen vom Risiko der Entwicklung einer aktiven Tuberkulose betroffen sind und von einem Screening profitieren. Hieraus entwickelte sich die Hauptfragestellung des Projektes: Was sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer aktiven Tuberkulose in der Kohorte der PLWH in Deutschland und welcher Schluss lässt sich daraus für die Test- sowie Behandlungsstrategien ziehen?

5.2 Interpretation

5.2.1. Studienkollektiv

Im vorliegenden Studienkollektiv (N = 4.673) betrug der Anteil der männlichen Patienten 80,1 %, das mediane Alter bei HIV-Erstdiagnose betrug 34,1 Jahre. Aus Deutschland kamen 72,4 % der Patienten, 9,4 % kamen aus Subsahara-Afrika. Es erhielten 87,4 % der Patienten

eine ART zu einem beliebigen Zeitpunkt vor einer eventuellen TB-Diagnose im Beobachtungszeitraum. Dieser erstreckte sich über 12 Jahre von 2006-2017.

Hier lohnt sich der Vergleich mit ähnlich aufgebauten Studien aus TB-Niedriginzidenzländern hinsichtlich Demografie und Repräsentanz.

In einer retrospektiven Analyse von Karo et al. (2014) über die fortlaufende offene-multizentrische deutsche *ClinSurv-HIV-Kohorte* mit einem Beobachtungszeitraum von 11 Jahren (2001-2011) bestand das Studienkollektiv zu 80 % aus Männern, 73 % der Patienten kamen aus Deutschland und 12 % aus Subsahara-Afrika. Es wurden nur Therapieregime bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit einem NNRTI oder PI (cART) gewertet, jegliche andere Art der ART wurde nicht berücksichtigt. Es ergab sich ein Anteil von 80 % an Patienten, die eine cART während des Follow-ups erhielten. 56 % der HIV/TB-KI erhielten eine cART vor TB-ED. Das mediane Alter bei Einschluss in die Kohorte (eine gewisse zeitliche Korrelation zur HIV-Erstdiagnose ist wahrscheinlich) betrug allerdings 38 Jahre (Studienzeitraum 2001-2011) vs. 34,1 in der vorliegenden Studie. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass das Alter bei HIV-Erstdiagnose in Deutschland über die Jahre gesunken ist.⁹³

Einen gegensätzlichen Trend fanden van Halsema et al. (2020) in der *UK-CHIC*-Beobachtungsstudie (1996-2017). Das mediane Alter bei Einschluss betrug 34 Jahre, aufgeteilt nach verschiedenen Zeiträumen zeigte sich jedoch ein Anstieg des Alters bei Einschluss von 33 Jahren im Zeitraum vor 2004 auf 37 Jahre im Zeitraum nach 2011.⁹⁸

Auch eine retrospektive Studie von Zenner et al. (2015) auf Basis öffentlicher HIV- und TB-Gesundheits- sowie Todesdaten aus England, Wales und Nordirland gab ein medianes Alter bei Einschluss von 34,5 Jahren für den Studienzeitraum 2000-2008 bei 40.050 eingeschlossenen Patienten an.⁹⁹

Das Kollektiv in der *UK-CHIC*-Studie bestand aus 58.776 Patienten, wovon 75,5 % als männlich, 54,5 % als ethnisch weiß und 32 % als ethnisch schwarz klassifiziert wurden. Die Ethnizität stand hier exemplarisch für die Herkunft aus Regionen verschiedener TB-Inzidenzen. Deskriptiv erfolgte demnach eine unschärfere Einteilung der Herkunftsregionen als in der hier vorliegenden Studie. Bei weiteren Subanalysen nur des cART-Kollektivs erfolgte eine etwas detailliertere Unterscheidung in u. a. Schwarzafrikaner, schwarze Einwohner der Karibik etc.

Bei Zenner et al. betrug die Anzahl an untersuchten Patienten 44.050. Männer bildeten auch hier mit 60,6 % die Mehrheit des Kollektivs. Es gaben 40,8 % Subsahara-Afrika und 26,7 % das Vereinigte Königreich (UK) als Herkunft an.⁹⁹

Gemein ist allen Studien der Ausschluss von Tuberkuloseerkrankungen vor den jeweiligen Beobachtungszeiträumen aus den Berechnungen. Zenner et al. exkludierten alle TB-Fälle, die über ein Jahr vor der HIV-Erstdiagnose auftraten.⁹⁹ Karo et al. inkludierten außerdem nur TB-Fälle, die durch eine positive Kultur nachgewiesen waren.⁹³

Weitere Unterschiede bestanden auch beim Mindestalter bei Einschluss. Während in der hier vorliegenden Arbeit alle Patienten über 18 Jahre alt waren, gaben andere Studien bspw. ein Mindestalter von nur 15 Jahren an.^{98,99}

Außerdem einschränkend hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studien sind auch die innerhalb der Niedriginzidenz unterschiedlichen TB-Inzidenzen für Deutschland und UK während der Studienzeiträume. Im Jahr 2012 bspw. betrug diese in UK 14 vs. 5,8/100.000 in Deutschland und war damit 2,4-fach höher.¹⁰⁰ Die Inzidenzen haben sich über die Jahre angenähert (2021: 6,3 vs. 5/100.000).¹⁰¹

Es zeigte sich in UK interessanterweise kein Anstieg der TB-Inzidenz in den Jahren starker Migrationsbewegungen nach Europa 2015 und 2016, sondern ein relativ kontinuierlicher Abfall seit 2011.¹⁰² Obwohl Großbritannien ein einwanderungsstarkes Land ist, ist dies wahrscheinlich Resultat der Insellage sowie differenter Asyl- und Einwanderungspolitik.^{103–105}

5.2.2. HIV/TB-Kollektiv

Es erkrankten 60 von 4673 Patienten an Tuberkulose, dies entspricht 1,28 %. Ähnliche Ergebnisse fanden sich mit 2 % in der *ClinSurv-Kohorte* (im Vergleich bildet sich somit ein geringer Rückgang in Deutschland ab) sowie mit 1,2 % in der *UK-CHIC-Kohorte*.^{93,98} Eine deutlich höhere Zahl fand sich hingegen bei Zenner et al. (s. o.) mit einem Anteil von 7,2 %. Diese Studie basiert jedoch auf Daten aus UK zu einem Zeitraum mit merklich höherer TB-Inzidenz (2000-2008). Obwohl die *UK-CHIC-Studie* auch Daten aus UK beinhaltet, endete die Beobachtung erst 2017 und umfasste damit Jahre mit niedrigerer und stetig sinkender Inzidenz.^{98,99,106} Überdies fiel die Inzidenz der HIV/TB-KI zwischen 2002-2011 deutlich bei sinkenden HIV-Fallzahlen der Menschen aus Subsahara-Afrika.⁹⁹

In der hier vorliegenden Studie litten 35 % der Patienten an Lungentuberkulose, 31,7 % unter einer disseminierten Tuberkulose und 16,7 % an einer Lymphkotentuberkulose. Vergleicht man diese Daten mit der deutschen Allgemeinbevölkerung, bestätigt sich das erhöhte Risiko für extrapulmonale Varianten, insbesondere der disseminierten Form der TB innerhalb der PLWH.⁵⁸ Studien aus UK über PLWH mit TB zeigten im Vergleich einen wesentlich höheren Anteil an Lungentuberkulose (etwa 60 %).^{98,99,102} Dies könnte ein Hinweis auf einen insgesamt besseren Immunstatus und damit niedrigere Raten an disseminierten und extrapulmonalen Manifestationen sein. Bei insgesamt erhöhter Exposition bei höherer Inzidenz könnten somit auch immunkompetentere PLWH betroffen gewesen sein, die weniger häufig schwere/disseminierte Verläufe zeigten.

Betrachtet man jedoch die CD4⁺-Zellzahl als Marker der Immunkompetenz bei PLWH in der diesigen verglichen mit der *UK-CHIC-Kohorte*, gibt es zu Beobachtungsbeginn/Einschluss keinen klaren Unterschied.⁹⁸

Vergleicht man die relativen Anteile der Geschlechter, scheinen HIV-positive Frauen häufiger von Tuberkulose betroffen zu sein als HIV-positive Männer. An der gesamten

Studienpopulation betrug ihr Anteil lediglich 19,8 %, unter den HIV/TB-KI waren jedoch 38,3 % weiblich. Während unter den HIV/TB-KI nur 8,7 % der Frauen aus Deutschland und ganze 69,6 % aus Subsahara-Afrika kamen, betrug dieser Anteil für Männer 32,4 % und 16,2 %. Hier spiegelt sich die HIV-Epidemiologie Deutschlands mit Männern als überwiegend Betroffenen sowie die Syndemie Subsahara-Afrikas wider. Allein 72 % aller HIV-Infizierten entfielen 2021 auf die Gruppe der MSM.¹¹ 2022 betrug der Anteil der MSM unter den HIV-Neuinfektionen 53 % und der Gesamtanteil an den HIV-Infizierten wird für 2023 auf 73 % geschätzt.¹⁰

Im Jahr 2022 (2021) waren in der WHO Region Süd-/Ostafrika 61 % (63 %) aller HIV-Neuinfizierten weiblich.^{84,107} Heterosexuelle Kontakte gelten als Hauptübertragungsweg für HIV-Neuerkrankungen und führen zu einer unverhältnismäßigen Geschlechterverteilung, auch sind Frauen im Schnitt jünger bei Infektion.¹⁰⁸ In Deutschland sind HIV-positive Frauen relativ häufiger als männliche PLWH durch ihre Herkunft einer höheren TB-Inzidenz ausgesetzt gewesen und scheinen somit wie auch in der vorliegenden Studie überproportional betroffen (vgl. Kapitel „TB-freies Überleben“ und „TB-IDR“). Auch andere europäische Studien weisen diese Verteilung auf.^{93,99}

5.2.3. Tuberkulosefreies Überleben

Die Auswertung der Daten zeigte, dass der Hauptrisikofaktor einer aktiven Tuberkuloseerkrankung für PLWH in Deutschland die Herkunft aus nichtdeutschen Ländern war. Insbesondere Subsahara-Afrika als WHO-TB-Hochinzidenzregion hatte einen negativen Effekt auf das TB-freie Überleben. Des Weiteren zeigten sich eine erniedrigte CD4⁺-Zellzahl als auch ART-Naivität deutlich risikobehaftet. Diese Ergebnisse bestätigen die Befunde anderer Studien, in denen jeweils ein niedrigeres TB-freies Überleben für ART-Naivität^{93,109,109}, CD4⁺-Zellzahl < 200/μl sowie die Herkunft Subsahara-Afrika und/oder „Andere Länder“ mit höherer TB-Inzidenz angegeben wurde.^{93,98}

In einem direkten Vergleich mittels Kaplan-Meier-Kurve als auch im Regressionsmodell führte eine Viruslast von $\geq 5\log_{10}$ gegenüber $< 5\log_{10}$ Kopien/ml zu einer signifikant niedrigeren Überlebensrate bzw. signifikant erhöhtem Hazard Ratio. Dies zeigte sich auch in den Subgruppenanalysen nach ART-Status, Herkunft etc., hier jedoch ohne statistische Signifikanz. Ähnlich stellte sich dies bei Karo et al. dar, wo die Viruslast $\geq 5\log_{10}$ Kopien/ml auch unabhängig vom ART-Status als Risikofaktor nachgewiesen werden konnte.⁹³

Diese Befunde sind vereinbar mit der bekannten Risikoerhöhung für TB durch die beeinträchtigte Immunkompetenz bei einer HIV-Erkrankung und einer Zunahme derer proportional zur Immundefizienz. Auch hat hier Tuberkulose als AIDS-definierende Erkrankung scheinbar durch das Auftreten von Symptomen zur HIV-Erstdiagnose mit dann bereits deutlich reduziertem Immunstatus geführt.

Eine Kombination der oben genannten Risikofaktoren (Subsahara-Afrika, keine ART, CD4⁺-Zellzahl < 200/μl) führte dementsprechend zur niedrigsten Überlebensrate.

ART-Naivität als genereller Risikofaktor hatte in den Herkunftsgruppen den größten Einfluss in Subsahara-Afrika. Diese erhöhte Vulnerabilität bestätigt sich in anderen Untersuchungsergebnissen.⁹⁸ Durch die im Herkunftsland schlechtere medizinische Versorgung mit Testangeboten und Medikamenten kann dies eventuell ein Hinweis auf eine längere Zeit ohne ART nach Ansteckung im Vergleich zu ressourcenreicheren Ländern sein. Es zeigte sich jedoch für Patienten mit CD4⁺-Zellzahl < 200/μl eine signifikante Risikoreduktion unter ART (univariat) sowie im multivariaten Modell kein signifikant erhöhtes Risiko mehr. Dies weist auf beeinflussende Mechanismen durch ART-Gabe hin, die über die quantitative Wiederherstellung der CD4⁺-Zellzahlen hinausgehen. In der *ClinSurv-HIV-Kohorte* konnte im Gegensatz dazu auch unter ART eine erniedrigte CD4⁺-Zellzahl als unabhängiger Risikofaktor signifikant dargestellt werden.⁹³

Van Halsema et al. konnten ein niedrigeres TB-Risiko für ältere Patienten sowie für solche, die eine cART schon seit längerem erhielten oder in den letzten Jahren begonnen hatten, nachweisen.⁹⁸

Hinsichtlich des HIV-Transmissionsrisikos stellte sich Heterosexualität als Risikofaktor für das TB-freie Überleben dar. Auch hier spiegelt sich die Epidemiologie der Herkunftsländer wider. Wie bereits in „HIV/TB-Kollektiv“ beschrieben, ist in TB-Niedriginzidenzland Deutschland der Hauptübertragungsweg für eine HIV-Erkrankung sexueller Kontakt zwischen Männern.¹¹ Betrachtet man die überwiegende Herkunft der HIV/TB-Erkrankten, gilt für die Hochinzidenzländer/-regionen wie Subsahara-Afrika heterosexueller Kontakt als beträchtliches HIV-Transmissionsrisiko bei insgesamt hoher HIV-Last, was sich hier abbildet.^{93,108}

PWID hatten unter den PLWH neben MSM ein signifikant höheres TB-freies Überleben und das niedrigste Hazard Ratio (nicht signifikant) im Vergleich der HIV-Transmissionsgruppen. Sie scheinen demnach weniger vom Koinfektionsrisiko betroffen zu sein. Jedoch haben sie ein höheres Risiko einer unbemerkten HIV-Erkrankung. 2021 betrug der Anteil nicht diagnostizierter HIV-Infektionen ca. 10 %. In der Gruppe der MSM zeigte sich ein Rückgang, unter den Heterosexuellen zeigte sich der Anteil konstant und bei den PWID stieg er an.¹¹ Dies belegt eine Ungleichverteilung der Ressourcen und strukturelle Schwierigkeiten in der Abdeckung aller Risikogruppen. MSM sind seit Beginn der HIV-Pandemie die größte Risikogruppe in ressourcenreichen Ländern und standen lange auch aufgrund jahrzehntelanger Diskriminierung und Stigmatisierung im Fokus von Teststrategien und Gesundheitsversorgung.¹¹ Menschen, die Drogen injizieren, scheinen demnach auch aufgrund der erschwerten Erreichbarkeit und geringer Compliance hinsichtlich einer frühen Diagnose benachteiligt. Dies ist wichtig vor dem Hintergrund, dass eine frühe HIV-ED und damit frühere ART-Einleitung, bessere CD4⁺-Level und niedrigere Viruslast eine geringere Immunsuppression und damit die Vermeidung der Progression in eine aktive TB bei LTBI

bedeuten kann.⁸⁰ Implementierungen von Angeboten an „Critical Care“ Standorten dieser Gruppe wie Substitutionsambulanzen sind notwendig, auch wenn die generelle HIV-Inzidenz in dieser Gruppe vergleichsweise niedrig zu sein scheint.^{110,111}

5.2.4. Inzidenzdichterate

Bei Berechnung der Tuberkuloseinzidenzdichterate ((TB-)IDR) unter den PLWH zeigte sich eine insgesamt niedrige IDR von 0,181 pro 100 beobachtete Patientenjahre. Vergleicht man diese mit weiteren europäischen Studien, zeigte sich bei einem Beobachtungszeitraum bis maximal 2011 eine etwas höhere IDR.^{93,99} Van Halsema et al. (Zeitraum 1996-2017) berichteten von einer etwas niedrigeren IDR mit 0,13 pro 100 PJ.⁹⁸

Die im Kapitel „TB-freies Überleben“ genannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer HIV/TB-Koinfektion spiegelten sich auch bei der Auswertung der IDR wider.

Menschen aus Subsahara-Afrika zeigten eine 13,1-fach und Menschen aus „Andere Länder“ eine 8,5-fach erhöhte IDR gegenüber Deutschen. CD4⁺-Zellzahl von < 200/μl und Viruslast $\geq 5 \log_{10}$ als Marker der Immundefizienz führten erwartungsgemäß zu einer Erhöhung der IDR. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in anderen europäischen Studien.^{93,98}

Am deutlichsten war der Unterschied bei den ART-naiven Menschen, sie hatten im Vergleich zu den mit ART behandelten Patienten eine mehr als achtzehnfach erhöhte IDR.

Dies zeigt die Bedeutung einer unzureichenden therapeutischen Kontrolle der HIV-Erkrankung auf das TB-Erkrankungsrisiko. Auch in Ländern mit mittlerem TB-Burden lässt sich dieser Zusammenhang nachweisen.¹⁰⁹

In einer Subanalyse der IDR nach ART-Status sowie TB-Inzidenz des Herkunftslandes zeigte sich folglich ein deutlicher Anstieg der IDR mit Anstieg der TB-Inzidenz und eine Vervielfachung dieses Trends bei ART-Naivität. Die Subgruppen Herkunft Deutschland und TB-Inzidenz < 10/100.000 Einwohner zeigten jeweils eine niedrigere IDR als das Gesamtkollektiv bei Behandlung mit ART. Neben dem Benefit einer ART hinsichtlich der Entwicklung einer aktiven Tuberkulose spiegelt sich hier das multifaktoriell bedingte Entstehen wider, mit weiteren zu beachtenden Einflüssen bei unterschiedlicher Herkunft.

Obwohl (c)ART in allen oben vorgestellten Studien protektiv wirkte und bekanntermaßen zu einer Reduktion der Viruslast führt, erkrankten in der *UK-CHIC*-Kohorte 40,2 % aller Fälle (69,2 % der Fälle nach cART Einleitung) bei einer VL < 50 Kopien/ml.^{93,98,99} Vermutlich zeigt sich hier der komplexe Einfluss des HI-Virus auf das Immunsystem und eine zeitliche Latenz der protektiven Wirkung nach Beginn einer ART. Hinweise darauf fanden sich auch in der *German-ClinSurv*-Studie.⁹³ Auch ist das Ausmaß der positiven Wirkung einer ART nicht in allen Subgruppen gleich wie Ergebnisse aus der *UK-CHIC*-Kohorte nahelegen, wo Schwarzafrikaner auch unter ART eine weiterhin unverhältnismäßig hohe IDR aufwiesen. Erwähnenswert ist dazu ihr Anteil von 67 % unter den HIV/TB-KI mit VL < 50 Kopien/ml. Diese Disproportionalität unterstreicht die multifaktorielle Benachteiligung in dieser Gruppe.⁹⁸ Es

lässt sich eine trotz Virussuppression weiterhin verminderte Immunrekonstitution bspw. durch verspätete ART-Einleitung, früheren Krankheitsbeginn o. Ä. vermuten.

Karo et al. konnten zusätzlich einen Abfall der Inzidenz nach den ersten zwei Jahren nach HIV-ED sowie unter ART nachweisen. Bei Patienten ohne ART fluktuierte die IDR und blieb auch über diesen Zeitraum hinaus hoch.⁹³ Eine gewisse Latenz der Immunrekonstitution ist anzunehmen.

Es zeigte sich dementsprechend die höchste IDR bei ART-naiven Patienten mit einer erniedrigte CD4⁺-Zellzahl unter 200 Zellen/ μ l.

Einschränkend ist zu erwähnen, dass in der vorliegenden Studie nicht der Zeitpunkt der ART entscheidend war, sondern lediglich, ob vor TB-Diagnose eine ART eingeleitet worden war. Eine Aussage über die notwendige Dauer einer ART bis zum Eintreten einer protektiven Wirkung ist somit anhand der vorliegenden Daten nicht möglich. Den generellen Nutzen einer ART zur Senkung der TB-assoziierten Mortalität unter ART-naiven PLWH belegt u. a. eine Studie von Kaplan et al.¹¹² Wie oben erwähnt suggerieren Daten von Karo et al. den Eintritt einer deutlichen protektiven Wirkung nach suffizienter ART-Einnahme über mindestens zwei Jahre.⁹³

Während für das TB-freie Überleben beim Vergleich der Geschlechter kein und beim Vergleich der HIV-Transmissionsgruppen lediglich für das HR bei Heterosexualität ein statistisch signifikanter Unterschied vorlag, erwies sich die 2,4-fach erhöhte IDR der Frauen, als auch die erhöhte IDR für Heterosexualität und endemische Herkunftsregion als statistisch signifikant, wie auch bei anderen Studien.⁹³

5.2.5. IDR-Trendanalyse

Es ließ sich ein deutlicher Abfall der IDR im Verlauf der Beobachtung erkennen.

Ein abnehmender Trend stellte sich beispielhaft auch in der *UK-CHIC*-Kohorte und in einer Studie über die israelischen HIV- und TB-Register (Studienzeitraum 1983-2010) von Mor et al. (2013) dar.^{98,113} Vermutlich haben eine kontinuierliche Verbesserung der Testangebote und Behandlungsmaßnahmen für Menschen mit PLWH sowie die Empfehlung zur Einleitung einer ART für alle Patienten zu einem Rückgang der aktiven TB-Fälle in dieser Gruppe geführt.¹⁴

Die Einführung neuer Substanzen (Darunavir) und Substanzklassen (INSTI, CCR5) scheinen das Risiko aktiv zu erkranken, trotz latenter Infektion, gesenkt zu haben.⁹⁴

Auch scheint das generelle TB-Screening Migrierter[†] kosteneffizient und geeignet zur Vermeidung aktiver Fälle.¹¹⁵

[†] „Gemäß § 36 Absatz 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) haben Personen, die in eine Gemeinschaftsunterkunft für Flüchtlinge oder Asylsuchende aufgenommen werden sollen, ein ärztliches Zeugnis darüber vorzulegen, dass bei ihnen keine Anhaltspunkte für das Vorliegen einer ansteckungsfähigen Lungentuberkulose vorhanden sind“.¹¹⁴

Schlüsselt man die IDR nach Perioden à vier Jahren auf, konnte entgegen den Erwartungen kein Anstieg im Zeitraum starker Migrationsbewegungen infolge des Syrienkonflikts in den Jahren 2014- 2017 dargestellt werden, deutlich diskrepanz zu den stark angestiegenen Tuberkuloseregistrierungen der deutschen Allgemeinbevölkerung.¹¹⁶ Ganz im Gegenteil: Es zeigte sich ein kontinuierlicher Rückgang über die drei dargestellten Zeiträume. Die IDR sank im letzten Drittel um 50 % gegenüber dem ersten Drittel.

Da Köln und Bonn als Städte in Nordrhein-Westfalen wie in 5.1.1 beschrieben einen hohen Anteil an Ausländern aufweisen, ist dies noch verwunderlicher. Ein Erklärungsansatz liegt in einem niedrigen Anteil an PLWH unter den TB-erkrankten Migrierten. Leitliniengerecht ist das Testen auf HIV aller Menschen mit Tuberkulose, wodurch eine Identifizierung der PLWH unter diesen Patienten sehr wahrscheinlich ist.³ Gegebenenfalls liegt auch eine zufällig abweichende Verteilung von der Gesamtsituation in Deutschland vor.¹¹⁶

Patienten, deren HIV-Erstdiagnose vor dem 01.01.2006 lag, hatten eine signifikant niedrigere IDR als Patienten mit ED \geq 01.01.2006.

Im klinischen Setting werden HIV- und TB-ED oftmals gleichzeitig oder in geringem Abstand zueinander gestellt. So auch in Studien von Zenner et al. sowie Ahmed et al., wo die höchste TB-IDR innerhalb der ersten sechs Monate sowie den ersten drei Jahren nach Beobachtungsstart, welcher zeitlich häufig mit der HIV-ED korreliert, auftrat.^{99,117} TB-Symptomatik führt zur TB-Diagnose und konsekutiv zur HIV-Testung.³ PLWH, deren HIV-ED im Rahmen einer Tuberkulose vor dem Beobachtungszeitraum gestellt worden war, sind in dieser Studie nicht als Koinfizierte erfasst worden. TB-Erkrankungen vor dem 01.01.2006 wurden generell nicht berücksichtigt. Des Weiteren profitierten diese Patienten wahrscheinlich schon länger von einer ART. Konsequente ART und damit einhergehend bessere Immunrekonstitution führen zur Verminderung von HIV-assoziiertes TB-Morbidität, gleichen diese jedoch nicht an das Risiko HIV-negativer Patienten an.⁹⁵

Nach jahrelanger Empfehlung zum TB-Screening bei jeder HIV-ED erfolgte 2022 die Veröffentlichung einer neuen deutschen TB-Leitlinie mit angepasster Empfehlung zur Testung nur bei zusätzlichen Risikofaktoren.^{3,87} Diese lauten Herkunft (Land mit mittlerer/hohere TB-Inzidenz), „ART-Versorgung < 2 Jahren und/oder eine schlechte Immunrekonstitution (\leq 400 CD⁺-Zellen/ μ l)“.³

Die Datenlage ist jedoch im Gegensatz zu Ländern mit mittlerer und hoher Inzidenz weiterhin unzureichend. Es gibt in Deutschland kein gemeinsames Register zur Erfassung der HIV/TB-Koinfektionen, dies trifft bspw. auch auf Japan zu.¹¹⁸

Die hier vorliegende Studie kann dies deutlich verbessern. Die Daten legen ein zu vernachlässigendes Risiko der deutschen PLWH für die Entwicklung einer aktiven TB nahe und unterstützen damit die neu ausgerichtete Teststrategie. Wie der Vergleich der Demografie verschiedener Studien in Niedriginzidenzländern in 5.1.1. zeigt, scheint das hier dargestellte

Patientenkollektiv ähnlich und somit auch die Ergebnisse für Bevölkerungen anderer Länder mit ähnlicher TB-Inzidenz übertragbar.¹¹⁹

Auch wenn in Deutschland die Flüchtlingszahlen der Jahre 2014-2016 deutlich höher lagen als in den vorherigen und darauffolgenden Jahren, was in der vorliegenden Studie unzureichend abgebildet werden konnte, bleibt die Relevanz der Zuwanderung aus Ländern mit höherer TB-Inzidenz bestehen. Länder mit hoher TB- und HIV-Inzidenz weisen eine hohe HIV/TB-IDR auf.¹¹⁷ Angesichts der heutigen Migrationsströme z. B. aus der Ukraine zeigt sich die fortwährende Relevanz der hier vorgenommenen Unterscheidung, welche PLWH in Deutschland gefährdet sind an TB zu erkranken und wie sie getestet und geschützt werden können.

5.3 Limitationen

Die hier dargestellten 4673 Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 Jahren bei HIV-Infektion unabhängig von epidemiologischen sowie klinischen Kriterien in die Köln-Bonn-Kohorte eingeschlossen. Dies ermöglicht der vorliegenden Studie eine Darstellung der Infektionslage größtenteils losgelöst von einem Selektionsbias.^{120,121} Die Repräsentativität der Stichprobe ergibt sich u. a. aus der großen Studienpopulation und der langen Beobachtungszeit. Jedoch unterscheiden sich die Bevölkerungen der Städte von jener der ländlichen Regionen in Deutschland bspw. hinsichtlich des Anteils an Ausländern[‡]. Bonn mit über 300.000 und Köln mit über einer Million Einwohnern gelten als Großstädte.^{123,124} Der Anteil an Menschen ohne deutsche Staatsbürgerschaft ist in Städten verhältnismäßig hoch, so hatte Nordrhein-Westfalen im Jahr 2023 einen gesamten Ausländeranteil von 16,1 % (2021: 14,2 %, 2022: 15,6 %)¹²⁵ gegenüber 20 % in Köln sowie 19,4 % in Bonn (Stichtag: 31.12.2022).¹²⁶ Im Verlauf der Jahre zeichnete sich ein steigender Trend in allen genannten Bereichen ab.^{125,126}

In der vorliegenden Studie beläuft sich der Anteil an Patienten nichtdeutscher Herkunft auf 27,6 %. Der Anteil an Ausländern in Köln und Bonn sowie der Anteil an Menschen mit nichtdeutscher Herkunft der Kohorte kann aufgrund der unterschiedlichen Definitionen nicht bedenkenlos verglichen werden. Dennoch gilt: Die Überrepräsentation von Menschen mit Migrationshintergrund, welche z. T. aus Ländern mit höherer HIV- sowie TB-Inzidenz kommen, kann die Darstellung der Inzidenz der HIV/TB-Koinfektionen in der vorliegenden Studie beeinflussen. Einschränkend sei erwähnt, dass der Einzugsradius der universitären Ambulanzen über die beiden Städte hinausgeht und auch ländlichere Regionen beinhaltet.

[‡] „Dazu [zur ausländischen Bevölkerung] zählen alle Personen, die nicht Deutsche im Sinne des Art. 116 Abs. 1 GG sind, d. h. nicht die deutsche Staatsangehörigkeit besitzen. Zu ihnen gehören auch die Staatenlosen und die Personen mit ungeklärter Staatsangehörigkeit“.¹²²

Des Weiteren ist anzumerken, dass die infektiologischen Ambulanzen im universitären Setting Patienten, die in infektiologischen Praxen oder peripheren Krankenhäusern aufgrund ihrer HIV-Infektion behandelt wurden, nicht abbilden. Da die Datenlage direkt abhängig von den regelmäßigen klinischen Vorstellungen der Patienten ist, kann eine gewisse Verzerrung der Daten durch Abbruch der Behandlung, Wegzug aus dem Behandlungsgebiet etc. nicht ausgeschlossen werden.

Bei einem hohen Anteil an Menschen mit Migrationshintergrund besteht die Möglichkeit, dass z. B. vorherige Behandlungen in den Ursprungsländern mit einer ART nicht erfasst wurden.

Da die Aufnahme in die Kohorte nicht an patientengesteuerte Datenerfassung z. B. das Ausfüllen von Fragebögen geknüpft war, fand hier keine Stichprobenbeeinflussung durch bspw. Sprachbarriere, Analphabetismus, Motivation sowie zeitliche Ressourcen der Patienten statt.

Durch die retrospektive Auswertung ohne prospektive Festlegung aller auszuwertenden Variablen besteht für gewisse Daten ein hoher Anteil an fehlenden Werten. Beispielhaft sind hier 1. CD4⁺-Zellzahl und 2. Viruslast bei Einleitung einer ART zu nennen. Von 4673 Daten fehlen für 1. 2650 sowie für 2. 2636 Daten.

Es wurden nur aktive Tuberkulosefälle erfasst, latente Tuberkuloseinfektionen wurden nicht abgebildet. Dementsprechend ist die Anzahl an HIV/TB-Koinfizierten lediglich ein Surrogat für die tatsächliche Anzahl latent Infizierter unter den PLWH.

Einschränkend für die Aussagekraft und Aktualität der Studie ist das Alter der Daten. Der erfasste Zeitraum 2006-2017 ist bei Fertigstellung dieser Doktorarbeit bereits mehr als sechs Jahre zurückliegend. Die Inzidenz der HIV/TB-Koinfektionen kann sich in diesem Zeitraum bereits verändert haben. Da diese, wie auch in den hier repräsentierten Daten gezeigt, abhängig von den Herkunftsländern der Patienten und somit von Zuwanderung ist, könnte sich die HIV-TB-Koinzidenz durch die Zuwanderung von Menschen aus Kriegsgebieten bspw. aktuell aus der Ukraine verändern. Im Jahr 2020 hatte die Ukraine eine der höchsten TB-Inzidenzen in der europäischen Region (nach WHO). Es lagen geschätzt 73 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner vor. Auch lag eine vergleichsweise hohe HIV-Koinfektionsrate von 22 % unter den TB-Erkrankten vor.¹²⁷ Diese war zwischen 2008-2017 um 89,4 % angestiegen, obgleich die Zahlen der aktiven Tuberkulose um 36,5 % sanken.¹²⁸

Im Jahr 2021 wurde die TB-Inzidenz in der Ukraine auf 71/100.000 geschätzt.¹

Seit Anfang 2020 beeinflusste die SARS-CoV-2-Pandemie die Erfassung von Gesundheitsdaten, die Leistungsangebote im Gesundheitswesen, die Wahrnehmung von Screening und Behandlung als auch Morbidität, und (TB-)Mortalität der Menschen weltweit und auch in Deutschland.^{1,129-131} Darüber hinaus hat die COVID-19-Pandemie zur Reduktion von Hilfsangeboten und medizinischer Versorgung von HIV und anderen infektiösen Erkrankungen wie Tuberkulose geführt.^{1,14} Die hier vorliegenden Datensätze sind davon

zeitlich unberührt und können ein Bild der HIV/TB-Koinfektionen ohne Beeinflussung durch SARS-CoV-2 bieten.

5.4 Ausblick und offene Fragen

Die sich ständig verändernden Einwanderungsströme aus TB-Mittel- und Hoch- in Niedriginzidenzländer bedeuten auch immer eine neue Herausforderung der Überwachung und Kontrolle der Infektionszahlen. Zusätzliche Studien werden notwendig sein, um diese häufig plötzlich eintretenden Veränderungen und Trends abzubilden.

PLWH aus TB-Hochinzidenzländern haben in Deutschland (oder anderen Niedriginzidenzländern) ein deutlich höheres Risiko, eine aktive TB zu entwickeln als Nichtmigrierte.¹¹³ Hier herausgearbeitete und bekannte Risikofaktoren sind u. a. ein beeinträchtigter Immunstatus (gemessen durch die Viruslast und CD4⁺-Zellzahl) sowie ART-Naivität. Studien aus den Hochinzidenzländern zeigen den Lebensumständen entsprechend weitere Risikofaktoren für PLWH wie z. B. geringer BMI, niedriger Hb-Wert, Bettlägerigkeit und fortgeschrittenes Krankheitsstadium.¹¹⁷

Innerhalb der ersten fünf Jahre nach Migration war das TB-Erkrankungsrisiko für PLWH am höchsten. Es stellt sich die Frage, wieso Migrierte etwa niedrigere CD4⁺-Level aufweisen. Ressourcenarme Gesundheitssysteme mit ihren Folgen in den Heimatländern spiegeln nur einen Teil der Gründe wider. Hier könnten auch Faktoren wie Umstände der Flucht (erhöhte Stresslevel, Immunsuppression, andere Infektionen/Erkrankungen), Änderungen der klimatischen Bedingungen (erniedrigte Vitamin-D-Level, Frieren), Ernährungsänderungen (hoch verarbeitete Lebensmittel in Sammelunterkünften, Mangel-/Unterernährung), insuffizienter Zugang zum Gesundheitssystem, Nicht-Wahrnehmen(-Können) von Testangeboten, Sprachbarrieren sowie kulturelle Unterschiede und viele weitere Einfluss nehmen.¹³² Zum besseren Verständnis der Risiken und der Einleitung von Präventivmaßnahmen sollten weitere Auswertungen bezüglich oben genannter Faktoren über die Gruppe der migrierten PLWH erfolgen.

Wurden Patienten der Risikogruppen innerhalb der PLWH mittels Tests als latent TB-infiziert diagnostiziert, sollte gegebenenfalls auch hinsichtlich der Präventivmaßnahmen zwischen Menschen mit Herkunft aus Mittel-/Hochinzidenzländern sowie Deutschen (oder anderen Niedriginzidenzländern) unterschieden werden. Unter den PLWH mit LTBI suggerieren Studien, dass diese trotz IPT unter einem höheren Risiko für eine aktive TB leiden. Vergesellschaftet scheint dies mit ART-Naivität und niedriger CD4⁺-Zellzahl.^{109,133} In der *Thibela* Studie aus Südafrika ist der Schutz vor aktiver Erkrankung nur während der Therapie gegeben, danach sinkt dieser rasch. Die Ursache ist hier fraglich eine Reinfektion oder die lediglich erfolgte Sterilisierung (anstatt der Abtötung) des Erregers.¹³³ Es stellt sich die Frage, ob dies auch migrierte PLWH in Niedriginzidenzländern betrifft. Hilfreich wäre dann ein besseres Verständnis der Gründe sowie der Dauer des schlechteren Ansprechens auf

präventive Therapie nach Migration mit erhöhtem Progressionsrisiko und ob angepasste Therapieempfehlungen für Migrierte notwendig sind.

Darüber hinaus sind weitere Studien nötig, um Ansatzpunkte und Therapien zur Protektion der PLWH hinsichtlich einer aktiven TB zu definieren, da eine frühzeitige ART-Einleitung und ein kompetenter Immunstatus das Risiko dennoch nicht an das der Normalbevölkerung anzugleichen scheinen.^{93,95} Die Mechanismen mit welchen HIV das Immunsystem über die Quantität der Immunzellen hinaus beeinträchtigt sind bereits Gegenstand der Forschung.^{2,81} Zielgerichtete Therapien auf dieser Ebene zur Rekonstitution sind jedoch noch nicht vorhanden.

Die hier vorliegende Studie bildet das Risiko der Entwicklung einer aktiven TB im Kollektiv der PLWH ab. Die Risiken TB-Erkrankter für die Progression einer eventuell vorliegenden HIV-Infektion lassen sich hieraus nicht ableiten. Es ist bereits lange bekannt, dass beide Infektionskrankheiten einen negativen Einfluss auf die Entwicklung der jeweilig anderen haben.¹ Immunologisch-destruktive Prozesse führen bei einer Infektion mit Mtb zu einem erhöhten Risiko für ein Fortschreiten der HIV-Erkrankung.⁸¹ Hierbei spielen unter anderem Effekte, welche durch Mtb-infizierte Makrophagen mediiert werden, wie eine Steigerung der HIV-Replikation durch Reaktivierung der HIV-1 LTR (long terminal repeat) sowie eine schnellere Reifung dendritischer Zellen mit erhöhter HIV-Transmission eine Rolle.^{134–136} Eine Hochregulierung der Korezeptoren CCR5 und CXCR4 durch eine Mtb-Infektion begünstigt das Eindringen von HIV in die Wirtszelle. Die Beeinflussung des Proteins CD14 durch HIV wiederum unterstützt das Eindringen von Mtb in Makrophagen.¹³⁷ Das individuelle Progressionsrisiko über die bereits bekannten immunologischen Prozesse hinaus sollte noch weiter erforscht werden.

Zur adäquaten Bekämpfung von Morbidität und Mortalität der Koinfektion muss auch die Zahl der unentdeckten HIV-Infektionen weiter gesenkt werden. Eine Studie aus Japan (Kawatsu et al.) berichtet von steigenden HIV-Zahlen unter den TB-Fällen und gleichzeitig einem Anstieg an TB-Patienten, die trotz Empfehlung keine HIV-Testung erhielten.¹¹⁸ Im Jahr 2021 war laut WHO bei 76 % aller Tuberkulosekranken der HIV-Status bekannt, 2022 belief sich diese Zahl bereits auf 80 %.¹³⁹ Dies erscheint verglichen mit Kawatsu et al. erstaunlich hoch.¹¹⁸ Weitere Studien zur Erfassung der tatsächlichen HIV-Testabdeckung der TB-Erkrankten und Programme zur Ausweitung dieser insbesondere in Hochinzidenzländern sind notwendig.

Im Juli 2024 wurde im Rahmen der 25. internationalen Welt-AIDS-Konferenz die Phase-3-Studie PURPOSE 1 der Firma Gilead vorgestellt.^{140,141} In dieser Studie wurde das lang wirksame, injizierbare Lenacapavir (LEN) als halbjährlich zu verabreichende PrEP bei cis-Frauen und weiblichen Cis-Jugendlichen (16-26 Jahre) in Uganda und Südafrika untersucht. Sie wurde aufgrund des bahnbrechenden Ergebnisses von null HIV-Neuinfektionen/100 PJ (HIV-NIR) im Studienarm Arm A (LEN als subkutane Injektion alle sechs Monate und täglich

orales Placebo-Tenofovir Disoproxil Fumarat/Emtricitabin (TDF/FTC) oder täglich orales Placebo-Tenofovir Alafenamid Fumarat/Emtricitabin (TAF/FTC)) vorzeitig abgebrochen. In den Kontrollgruppen kam es zu 1,69 HIV-NIR in Arm C (täglich orales TDF/FTC + subkutanes Placebo-LEN alle sechs Monate) und 2,02 HIV-NIR in Arm B (täglich orales TAF/FTC + subkutanes Placebo-LEN alle sechs Monate)).^{140,142-144}

Es sind vier weitere Studien (Purpose 2-5) in der Durchführung oder Planung (die Rekrutierung für Purpose 5 soll in der zweiten Jahreshälfte 2024 beginnen), in welchen weitere Patientengruppen (u. a. Cis-MSM, Transgenderfrauen, Transgendermänner, Nicht-binäre Menschen, PWID) in anderen Ländern das Patientenkollektiv darstellen.¹⁴⁵

Hinsichtlich der bereits präsentierten Daten und der daraus resultierenden Hoffnung, durch Einsatz des Medikamentes AIDS zu besiegen, forderten unzählige Organisationen, HIV-Betroffene sowie aktivistisch engagierte Menschen unter der People's Medicines Alliance Gilead auf, LEN über den Medicines Patent Pool (MPP) lizenzieren zu lassen und diese Lizenz allen Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen zur Verfügung zu stellen.^{143,146}

Sollten sich die vielversprechenden Ergebnisse in den folgenden Studien reproduzieren lassen und das Medikament zeitnah einem Großteil der Weltbevölkerung, insbesondere in den Regionen mit hoher HIV-Inzidenz, zur Verfügung stehen, könnte dies eine enorme Auswirkung auf die HIV/AIDS-Pandemie und damit konsekutiv die HIV/TB-Syndemie bedeuten. Die Entwicklung einer Impfung gegen HIV könnte durch die einfache und seltene Anwendung der LEN-PrEP (sechsmontlich vs. tägliche Einnahme der oralen PrEP) mit laut Daten gutem Sicherheitsprofil und exzellenter Effektivität entbehrlich werden.^{144,147}

6. Literaturverzeichnis

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Genf: World Health Organization, 2022.
- 2 van Woudenberg E, Irvine EB, Davies L, et al. HIV Is Associated with Modified Humoral Immune Responses in the Setting of HIV/TB Coinfection. *mSphere* 2020; **5**: e00104-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00104-20>.
- 3 Schaberg T, Brinkmann F, Feiterna-Sperling C, et al. Sk2 Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. *Pneumologie* 2022; **76**: 727–819. <https://doi.org/10.1055/a-1934-8303>.
- 4 Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 1982; **220**: 868–71. <https://doi.org/10.1126/science.6189183>.
- 5 Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, 2016.
- 6 Moir S, Chun T-W, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol* 2011; **6**: 223–48. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130254>.
- 7 Patel P, Hanson D, Sullivan PS, et al. Incidence of Types of Cancer among HIV-Infected Persons Compared with the General Population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med* 2008; **148**: 728–36. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-10-200805200-00005>.
- 8 Chemych OM, Chemych MD, Olefir AA, Berest OB. CLINICAL FEATURES OF THE HIV INFECTION COURSE AND THE DEPENDENCE OF CHANGES IN LABORATORY PARAMETERS ON THE CLINICAL STAGE AND ON THE CD4 LYMPHOCYTES LEVEL. *Wiad Lek* 2021; **74**: 1189–95.
- 9 World Health Organization. HIV statistics, globally and by WHO region, 2024. Genf: World Health Organization. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0482-who-ias-hiv-statistics_aw-1_final_ys.pdf?sfvrsn=61d39578_3 (Zuletzt abgerufen am 31.07.24).
- 10 Heiden Mad, Marcus U, Kollan C, Koppe U, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Bremer V. Schätzung der Anzahl der HIV-Neuinfektionen in den Jahren 2022 und 2023 sowie der Gesamtzahl der Menschen, die Ende 2023 mit HIV in Deutschland leben. *Epid Bull* 2024; **28**: 3–20. <https://doi.org/10.25646/12212.2>.
- 11 Heiden Mad, Marcus U, Kollan C, et al. Schätzung der Anzahl von HIV-Neuinfektionen im Jahr 2021 und der Gesamtzahl von Menschen, die Ende 2021 mit HIV in Deutschland leben. *Epid Bull* 2022; **47**: 3–18. <https://doi.org/10.25646/10814>.
- 12 Heiden Mad, Marcus U, Kollan C, Schmidt D, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Bremer V. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland, Stand Ende 2020. *Epid Bull* 2021; **47**: 3–17. <https://doi.org/10.25646/9301>.

- 13 Marcus U, Schmidt D, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Bremer V. Auf dem Weg zum Ende von AIDS? Die HIV-Epidemie in Deutschland. *Epid Bull* 2023; **47**: 3–8. <https://doi.org/10.25646/11807>.
- 14 World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring. Recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization, 2021.
- 15 U.S. Department of State. Key Populations. Washington, D.C.: U.S. Department of State. <https://www.state.gov/key-populations/> (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 16 World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV, viral hepatitis and STI prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva, 2022.
- 17 UNAIDS. Topics: Key Populations. Genf: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. <https://www.unaids.org/en/topic/key-populations> (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 18 Xu C, Jing F, Lu Y, et al. Summarizing methods for estimating population size for key populations: a global scoping review for human immunodeficiency virus research. *AIDS Res Ther* 2022; **19**: 9. <https://doi.org/10.1186/s12981-022-00434-7>.
- 19 Mateo-Urdiales A, Johnson S, Smith R, Nachega JB, Eshun-Wilson I. Rapid initiation of antiretroviral therapy for people living with HIV (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **6**: CD012962. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012962.pub2>.
- 20 Poveda E, Crespo M. When is Early Antiretroviral Therapy Early Enough for HIV Remission? *AIDS Rev* 2017; **19**: 113–14.
- 21 Vermeulen M, van SC, Jacobs G, et al. The Impact of Early Antiretroviral Treatment (ART) for HIV on the Sensitivity of the Latest Generation of Blood Screening and Point of Care Assays. *Viruses* 2022; **14**: 1426. <https://doi.org/10.3390/v14071426>.
- 22 Taylor BS, Tieu HV, Jones J, Wilkin TJ. CROI 2019: advances in antiretroviral therapy. *Top Antivir Med* 2019; **27**: 50–68.
- 23 Boyd MA, Boffito M, Castagna A, Estrada V. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. *HIV Med* 2019; **20**: 3–11. <https://doi.org/10.1111/hiv.12708>.
- 24 García-Deltoro M. Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy after HIV Diagnosis. *AIDS Rev* 2019; **21**: 55–64. <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.M19000027>.
- 25 Maeda K, Das D, Kobayakawa T, Tamamura H, Takeuchi H. Discovery and Development of Anti-HIV Therapeutic Agents: Progress Towards Improved HIV Medication. *Curr Top Med Chem* 2019; **19**: 1621–49. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190712204603>.
- 26 Montagnier L. Viewpoint: Historical essay. A History of HIV discovery. *Science* 2002; **298**: 1727–28. <https://doi.org/10.1126/science.1079027>.

- 27 Weichseldorfer M, Reitz M, Latinovic OS. Past HIV-1 Medications and the Current Status of Combined Antiretroviral Therapy Options for HIV-1 Patients. *Pharmaceutics* 2021; **13**: 1798. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111798>.
- 28 Hoffmann C. 6. ART 2011/2012. 6.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht. Hamburg: hivbuch.de. <https://www.hivbuch.de/2011/12/25/6-2-substanzklassen-medikamentenubersicht/> (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 29 Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis* 2006; **194**: 11–19. <https://doi.org/10.1086/505147>.
- 30 Marcus JL, Leyden WA, Alexeeff SE, et al. Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults With and Without HIV Infection, 2000-2016. *JAMA Netw Open* 2020; **3**: e207954. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.7954>.
- 31 Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008; **300**: 51–59. <https://doi.org/10.1001/jama.300.1.51>.
- 32 Scott LJ. Dolutegravir/Lamivudine Single-Tablet Regimen: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs* 2020; **80**: 61–72. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01247-1>.
- 33 Thornhill J, Orkin C. Long-acting injectable HIV therapies: the next frontier. *Curr Opin Infect Dis* 2021; **34**: 8–15. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000701>.
- 34 Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med* 2020; **382**: 1112–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904398>.
- 35 Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009; **23**: 1397–404. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832b7dca>.
- 36 Sun L, Liu A, Li J, et al. Is PrEP necessary during natural conception in HIV-1-serodiscordant couples on ART with suppressed viral load? A retrospective cohort analysis. *BMC Infect Dis* 2020; **20**: 195. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4912-4>.
- 37 Pauli R. PrEP-Zulassung – und wie geht es weiter? Interview mit Armin Schafberger. Berlin: hiv and more. <https://www.hivandmore.de/archiv/2016-3/prep-zulassung-und-wie-geht-es-weiter.shtml> (Zuletzt abgerufen am 01.08.24).
- 38 Kassenärztliche Bundesvereinigung, GKV-Spitzenverband. Vereinbarung über die HIV-Präexpositionsprophylaxe zur Prävention einer HIV-Infektion gemäß § 20j SGB V (Anlage 33 BMV-Ä). Berlin. https://www.kbv.de/media/sp/Anlage_33_HIV-Praeexpositionsprophylaxe.pdf (Zuletzt abgerufen am 01.08.24).

- 39 Trans*Inter*Beratungsstelle. Begriffserklärungen. München: Münchner Aids-Hilfe e.V. <https://www.trans-inter-beratungsstelle.de/de/begriffserklaerungen.html> (Zuletzt abgerufen am 01.08.24).
- 40 Liegeon G, Ghosn J. Long-acting injectable cabotegravir for PrEP: A game-changer in HIV prevention? *HIV Med* 2022; **24**: 653–63. <https://doi.org/10.1111/hiv.13451>.
- 41 World Health Organization. Guidelines on Long-Acting Injectable Cabotegravir for HIV Prevention. Genf: World Health Organization, 2022.
- 42 Deutsche Aidsgesellschaft, Österreichische AIDS Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur medikamentösen Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach HIV-Exposition (2022) Kurzfassung. Frankfurt am Main: AWMF online, 2021.
- 43 Greenwood GL, Wilson A, Bansal GP, et al. HIV-Related Stigma Research as a Priority at the National Institutes of Health. *AIDS Behav* 2022; **26 (Suppl 1)**: 5–26. <https://doi.org/10.1007/s10461-021-03260-6>.
- 44 Yuvaraj A, Mahendra VS, Chakrapani V, et al. HIV and stigma in the healthcare setting. *Oral Dis* 2020; **26 (Suppl 1)**: 103–11. <https://doi.org/10.1111/odi.13585>.
- 45 Letshwenyo-Maruatona SB, Madisa M, Boitshwarelo T, et al. Association between HIV/AIDS knowledge and stigma towards people living with HIV/AIDS in Botswana. *Afr J AIDS Res* 2019; **18**: 58–64. <https://doi.org/10.2989/16085906.2018.1552879>.
- 46 Sakamoto K. The pathology of Mycobacterium tuberculosis infection. *Vet Pathol* 2012; **49**: 423–39. <https://doi.org/10.1177/0300985811429313>.
- 47 Global Tuberculosis Programme. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Genf: World Health Organization, 2015.
- 48 Suárez I, Fünfer SM, Krüger S, Rademacher J, Fätkenheuer G, Rybniker J. The diagnosis and treatment of tuberculosis. Übersichtsarbeit. *Dtsch Arztebl Int* 2019; **116**: 729–35. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0729>.
- 49 Brodhun B, Altmann D, Hauer B, Kröger S, Haas W. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2022. Berlin: Robert Koch-Institut, 2023.
- 50 Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber Tuberkulose. *Epidemiologisches Bulletin* 2024; **11**: 7–23. <https://doi.org/10.25646/11962>.
- 51 Global Tuberculosis Programme. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis: tests for TB infection. Genf: World Health Organization, 2022.
- 52 World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Genf: World Health Organization, 2023.
- 53 World Health Organization. Tuberculosis: Key facts. Genf: World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (Zuletzt abgerufen am 29.07.24).

- 54 World Health Organization. Tuberculosis profile: South-East Asia. 2022. Genf: World Health Organization.
https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&group_code=%22SEA%22&entity_type=%22group%22&lan=%22EN%22 (Zuletzt abgerufen am 01.08.24).
- 55 World Health Organization. Tuberculosis profile: WHO African Region. 2022. Genf.
https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&group_code=%22AFR%22&entity_type=%22group%22&lan=%22EN%22 (Zuletzt abgerufen am 01.08.24).
- 56 World Health Organization. Tuberculosis profile: WHO Western Pacific Region. 2022. Genf: World Health Organization.
https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&group_code=%22WPR%22&entity_type=%22group%22&lan=%22EN%22 (Zuletzt abgerufen am 01.08.24).
- 57 World Health Organization, Global Tuberculosis Programme. The end TB strategy. Genf: WHO Document Production Services, 2015.
- 58 Brodhun B, Altmann D, Hauer B, Kröger S, Haas W. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2021. Berlin: Robert Koch-Institut, 2022.
- 59 Global Tuberculosis Programme. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: Screening: Systematic Screening for Tuberculosis Disease. Genf: World Health Organization, 2021.
- 60 Klautau GB, da Mota NVF, Salles MJC, Burattini MN, Rodrigues DS. Interferon- γ release assay as a sensitive diagnostic tool of latent tuberculosis infection in patients with HIV: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2018; **18**: 585. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3508-8>.
- 61 Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; **2**: 1–23. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>.
- 62 Grosser R. Tuberkulose-Diagnostik auf Blut - der Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA). Köln: Labor Dr. Wisplinghoff.
https://www.wisplinghoff.de/fileadmin/user_upload/Redakteure/Drucksachen/Laborinformationen/Wisplinghoff_Laborinformation_Quantiferon_08_2017.pdf (Zuletzt abgerufen am 01.08.24).
- 63 World Health Organization. Rapid communication: TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. Genf, 2022.
- 64 World Health Organization. WHO announces updates on new TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. Genf. <https://www.who.int/news/item/04-04-2022-who-announces-updates-on-new-tb-antigen-based-skin-tests-for-the-diagnosis-of-tb-infection> (Zuletzt abgerufen am 01.08.24).
- 65 Kienzl-Palma D, Prosch H. Thorakale Manifestation der Tuberkulose. *Radiologie* 2016: 866–73. <https://doi.org/10.1007/s00117-016-0166-y>.

- 66 Medizinisches Labor Bremen. Mykobakterien - Mycobacterium tuberculosis Komplex. Bremen. https://www.mlhb.de/assay-detail?tx_mlhbassays_pi5%5Baction%5D=show&tx_mlhbassays_pi5%5Bcontroller%5D=Microbiology&tx_mlhbassays_pi5%5Bmicrobiology%5D=14&cHash=193768395a9ac1756456db7030366dde (Zuletzt abgerufen am 29.07.24).
- 67 Richardson ET, Samson D, Banaei N. Rapid Identification of *Mycobacterium tuberculosis* and Nontuberculous Mycobacteria by Multiplex, Real-Time PCR. *J Clin Microbiol* 2009; **47**: 1497–502. <https://doi.org/10.1128/jcm.01868-08>.
- 68 Miller N, Cleary T, Kraus G, Young AK, Spruill G, Hnatyszyn HJ. Rapid and Specific Detection of *Mycobacterium tuberculosis* from Acid-Fast Bacillus Smear-Positive Respiratory Specimens and BacT/ALERT MP Culture Bottles by Using Fluorogenic Probes and Real-Time PCR. *J Clin Microbiol* 2002; **40**: 4143–47. <https://doi.org/10.1128/jcm.40.11.4143-4147.2002>.
- 69 Gallo JF, Pinhata JMW, Chimara E, Gonçalves MG, Fukasawa LO, Oliveira RSd. Performance of an in-house real-time polymerase chain reaction for identification of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in laboratory routine diagnosis from a high burden setting. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2016; **111**: 545–50. <https://doi.org/10.1590/0074-02760160048>.
- 70 World Health Organization. Use of Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra on GeneXpert 10-colour instruments: WHO policy statement. Genf: World Health Organization, 2021.
- 71 Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of *Mycobacterium tuberculosis* and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. *mBio* 2017; **8**: 812–17. <https://doi.org/10.1128/mbio.00812-17>.
- 72 World Health Organization. Xpert MTB/RIF - rapid TB test - WHO publishes policy and guidance for implementers. <https://www.who.int/news/item/18-05-2011-xpert-mtb-rif---rapid-tb-test---who-publishes-policy-and-guidance-for-implementers> (Zuletzt abgerufen am 29.07.24).
- 73 Hamada Y, Getahun H, Tadesse BT, Ford N. HIV-associated tuberculosis. *Int J STD AIDS* 2021; **32**: 780–90. <https://doi.org/10.1177/0956462421992257>.
- 74 Fatima S, Kumari A, Das G, Dwivedi VP. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. *Life Sci* 2020; **252**: 117594. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117594>.
- 75 Rybniker J. Bakterielle Pathogenese und Antibiotika-Entwicklung (AG Rybniker). Köln: Translational Research Unit – Infectious Diseases, UK Köln. <https://innere1.uk-koeln.de/forschung/arbeitsgruppen-labore/translational-research-unit-infectious->

- diseases/ag-bakterielle-pathogenese-und-antibiotika-entwicklung/ (Zuletzt abgerufen am 01.08.24).
- 76 Robert Koch-Institut. Tuberkulose-Impfung in Deutschland? Welche Möglichkeiten gibt es, wenn die Impfung für einen Auslandsaufenthalt gefordert wird? RKI - Impfungen A - Z. <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Tuberkulose/FAQ01.html> (Zuletzt abgerufen am 01.08.24).
- 77 Schragar LK, Vekemens J, Drager N, Lewinsohn DM, Olesen OF. The status of tuberculosis vaccine development. *Lancet Infect. Dis.* 2020; **20**: e28-e37. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30625-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30625-5).
- 78 Suraj B. Sable,a James E. Posey,a Thomas J. Scriba b,c,d. Tuberculosis Vaccine Development: Progress in Clinical Evaluation. *Clin Microbiol Rev* 2019; **33**: e00100-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00100-19>.
- 79 Adalja AA, Watson M, Cicero A, Inglesby T. Vaccine Platforms: State of the Field and Looming Challenges. Baltimore: Johns Hopkins University; Center for Health Security, 2019.
- 80 Kong D, Watt JP, Marks SM, Flood JM. Timely HIV diagnosis and HIV/TB comanagement among California patients in 2008. *Public Health Rep* 2014; **129**: 170–77. <https://doi.org/10.1177/003335491412900211>.
- 81 Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; **5**: a017871. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017871>.
- 82 AIDSinfo. Global data on HIV epidemiology and response. Data sheet: UNAIDS; unicef; World Health Organization. <https://aidsinfo.unaids.org/> (Zuletzt abgerufen am 01.08.24).
- 83 World Health Organization. Health topics. HIV/AIDS: World Health Organization; Regional Office for Africa. <https://www.afro.who.int/health-topics/hiv aids> (Zuletzt abgerufen am 31.07.24).
- 84 UNAIDS. UNAIDS Data 2023. Genf: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2023.
- 85 World Health Organization. Tuberculosis profile: Germany. 2022. Genf: World Health Organization. https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&iso2=%22DE%22&lan=%22EN%22 (Zuletzt abgerufen am 01.08.24).
- 86 Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG). § 7 Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern. https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_7.html (Zuletzt abgerufen am 31.07.24).

- 87 Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, et al. S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. *Pneumologie* 2017; **71**: 325–97. <https://doi.org/10.1055/s-0043-105954>.
- 88 Horne DJ, Kohli M, Zifodya JS, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **2019**: CD009593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009593.pub4>.
- 89 Batungwanayo J, Taelman H, Dhote R, Bogaerts J, Allen S, van de Perre P. Pulmonary tuberculosis in Kigali, Rwanda. Impact of human immunodeficiency virus infection on clinical and radiographic presentation. *Am Rev Respir Dis* 1992; **146**: 53–56. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/146.1.53>.
- 90 Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; **148**: 1292–97. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.5.1292>.
- 91 Lai RP, Meintjes G, Wilkinson RJ. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Semin Immunopathol* 2016; **38**: 185–98. <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0532-2>.
- 92 Zimba S, Mbewe N, Chishimba L, Chomba M, Saylor D. Immune reconstitution inflammatory syndrome: a report of TB-IRIS after switching from efavirenz to dolutegravir. *Trop Doct* 2021; **51**: 216–18. <https://doi.org/10.1177/0049475520953704>.
- 93 Karo B, Haas W, Kollan C, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Hamouda O, Fiebig L. Tuberculosis among people living with HIV/AIDS in the German ClinSurv HIV Cohort: long-term incidence and risk factors. *BMC Infect Dis* 2014; **14**: 148. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-148>.
- 94 Campbell, JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; **368**: m549. <https://doi.org/10.1136/bmj.m549>.
- 95 Havlir D, Getahun H, Sanne IM, Nunn P. Opportunities and Challenges for HIV Care in Overlapping HIV and TB Epidemics. *JAMA* 2008; **300**: 423–30. <https://doi.org/10.1001/jama.300.4.423>.
- 96 Teixeira dS-FN, Militao dAM, Cunha RL, Legood R, Costa SA. Economic burden of HIV and TB/HIV coinfection in a middle-income country: a costing analysis alongside a pragmatic clinical trial in Brazil. *Sex Transm Infect* 2018; **94**: 463–69. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053277>.

- 97 United Nations Statistics Division. Geographic Regions. New York: United Nations Statistics Division. <https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49/> (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 98 van Halsema CL, Okhai H, Hill T, Sabin CA. Incidence of and risk factors for tuberculosis among people with HIV on antiretroviral therapy in the United Kingdom. *AIDS* 2020; **34**: 1813–21. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002599>.
- 99 Zenner D, Abubakar I, Conti S, et al. Impact of TB on the survival of people living with HIV infection in England, Wales and Northern Ireland. *Thorax* 2015; **70**: 566–73. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206452>.
- 100 European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2016.
- 101 European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention, Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2023.
- 102 UK Health Security Agency. Tuberculosis in England: 2020. London: UK Health Security Agency, 2021.
- 103 Statista GmbH. Großbritannien: Migrationssaldo nach Anzahl der Einwanderungen und Auswanderungen für Großbritannien von 1998 bis 2019 [Graph]. Luxemburg, Brüssel: Eurostat. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/462717/umfrage/migrationssaldo-nach-einwanderungen-und-auswanderungen-fuer-grossbritannien/> (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 104 Eurostat. Net migration by age and sex. Luxemburg, Brüssel: Eurostat. https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-datasets/-/migr_netmigr (Zuletzt abgerufen am 01.08.24).
- 105 Hunger U, Krannich S. Einwanderungsregelungen im Vergleich: Was Deutschland von anderen Ländern lernen kann: Studie im Auftrag der Abteilung Wirtschafts- und Sozialpolitik der Friedrich-Ebert-Stiftung. Bonn: Friedrich-Ebert-Stiftung, 2015.
- 106 European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022 - 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2022.
- 107 UNAIDS. UNAIDS Data 2022. Genf: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2022.

- 108 Kharsany ABM, Karim QA. HIV Infection and AIDS in Sub-Saharan Africa: Current Status, Challenges and Opportunities. *Open AIDS J* 2016; **10**: 34–48. <https://doi.org/10.2174/1874613601610010034>.
- 109 Golub JE, Cohn S, Saraceni V, et al. Long-term Protection from Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis in HIV-Infected Patients in a Medium-Burden Tuberculosis Setting: The TB/HIV in Rio (THRio) Study. *Clin Infect Dis* 2015; **60**: 639–45. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu849>.
- 110 Rahimi J, Gholami J, Amin-Esmaeili M, et al. HIV prevalence among people who inject drugs (PWID) and related factors in Iran: a systematic review, meta-analysis and trend analysis. *Addiction* 2020; **115**: 605–22. <https://doi.org/10.1111/add.14853>.
- 111 Jarlais DD, Bobashev G, Feelemyer J, McKnight C. Modeling HIV transmission among persons who inject drugs (PWID) at the "End of the HIV Epidemic" and during the COVID-19 pandemic. *Drug Alcohol Depend* 2022; **238**: 109573. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109573>.
- 112 Kaplan R, Hermans S, Caldwell J, Jennings K, Bekker LG, Wood R. HIV and TB co-infection in the ART era: CD4 count distributions and TB case fatality in Cape Town. *BMC Infect Dis* 2018; **18**: 356. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3256-9>.
- 113 Mor Z, Lidji M, Cedar N, Grotto I, Chemtob D. Tuberculosis incidence in HIV/AIDS patients in Israel, 1983-2010. *PLoS ONE* 2013; **8**: e79691. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079691>.
- 114 Robert Koch-Institut. Tuberkulose - Untersuchung auf Tuberkulose bei asylsuchenden Kindern und Jugendlichen < 15 Jahre. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Tuberkulose-Screening_Kinder.html (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 115 Goscé L, Girardi E, Allel K, et al. Tackling TB in migrants arriving at Europe's southern border. *Int J Infect Dis* 2021; **113 (Suppl 1)**: 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.103>.
- 116 Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020. Berlin, 2021.
- 117 Ahmed A, Mekonnen D, Am Shiferaw, Belayneh F, Yenit MK. Incidence and determinants of tuberculosis infection among adult patients with HIV attending HIV care in north-east Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMJ open* 2018; **8**: e016961. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016961>.
- 118 Kawatsu L, Uchimura K, Kaneko N, Imahashi M. Epidemiology of coinfection with tuberculosis and HIV in Japan, 2012-2020. *Western Pac Surveill Response J* 2022; **13**: 1–8. <https://doi.org/10.5365/wpsar.2022.13.1.896>.

- 119 Lin AW, Lau SK, Woo PC. Screening and treatment of latent tuberculosis infection among HIV-infected patients in resource-rich settings. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; **14**: 489–500. <https://doi.org/10.1586/14787210.2016.1168693>.
- 120 Statista Lexikon. Bias - Verzerrung - Statista Definition: Statistisches Bundesamt. https://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/35/bias_verzerrung/ (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 121 Grünwald R. Bias in der medizinischen Statistik: Strategien zur Vermeidung systematischer Fehler und Verzerrung. Wollerau, Schweiz: Novustat. <https://novustat.com/statistik-blog/bias-in-der-medizinschen-statistik.html> (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 122 Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Ausländische Bevölkerung. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Glossar/auslaendische-bevoelkerung.html> (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 123 Bundesinstitut für Bau-, Stadt- und Raumforschung. Raumb Beobachtung - Laufende Stadtbeobachtung - Raumabgrenzungen. Bonn: Bundesamt für Bauwesen und Raumordnung. <https://www.bbsr.bund.de/BBSR/DE/forschung/raumb Beobachtung/Raumabgrenzungen/deutschland/gemeinden/StadtGemeindetyp/StadtGemeindetyp.html> (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 124 Destatis. Städte (Alle Gemeinden mit Stadtrecht) nach Fläche, Bevölkerung und Bevölkerungsdichte am 31.12.2022. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Laender-Regionen/Regionales/Gemeindeverzeichnis/Administrativ/05-staedte.html> (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 125 Statista GmbH. Anteil der ausländischen Bevölkerung an der Gesamtbevölkerung in Nordrhein-Westfalen von 2010 bis 2023. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/258081/umfrage/auslaenderanteil-in-nordrhein-westfalen/> (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 126 Destatis. Karten. Migration.Integration.Regionen. Gemeinsames Datenangebot von Destatis, BA und BAMF. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt. https://service.destatis.de/DE/karten/migration_integration_regionen.html#A2_Sch_i (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 127 Robert Koch-Institut. Flucht und Gesundheit - Tuberkulose bei Geflüchteten: Robert Koch-Institut (RKI). https://www.rki.de/DE/Content/GesundAZ/F/Flucht/Merkblatt_Tuberkulose_Gefluechtete.html (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).

- 128 Stepanova TV, Nedospasova OP, Golubchikov MV. Analysis of tuberculosis/hiv co-infection trends in Ukraine in 2008-2017. *Wiad Lek* 2019; **72**: 903–07.
- 129 World Health Organization. Pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic: interim report. Genf: World Health Organization, 2020.
- 130 Seo JH, Kim SJ, Lee M, Kang JI. Impact of the COVID-19 pandemic on mental health service use among psychiatric outpatients in a tertiary hospital. *J Affect Disord* 2021; **290**: 279–83. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.070>.
- 131 Humboldt S von, Low G, Leal I. Health Service Accessibility, Mental Health, and Changes in Behavior during the COVID-19 Pandemic: A Qualitative Study of Older Adults. *Int J Environ Res Public Health* 2022; **19**: 4277. <https://doi.org/10.3390/ijerph19074277>.
- 132 Dias S, Gama A, Am Tavares, et al. Are Opportunities Being Missed? Burden of HIV, STI and TB, and Unawareness of HIV among African Migrants. *Int J Environ Res Public Health* 2019; **16**: 2710. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152710>.
- 133 Churchyard GJ, Fielding KL, Lewis JJ, et al. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. *N Engl J Med* 2014; **370**: 301–10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214289>.
- 134 Mazurek J, Ignatowicz L, Källenius G, Jansson M, Pawlowski A. Mycobacteria-infected bystander macrophages trigger maturation of dendritic cells and enhance their ability to mediate HIV transinfection. *Eur J Immunol* 2012; **42**: 1192–202. <https://doi.org/10.1002/eji.201142049>.
- 135 Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, Maartens G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; **5**: 225–32.
- 136 Hoshino Y, Hoshino S, Gold JA, et al. Mechanisms of polymorphonuclear neutrophil-mediated induction of HIV-1 replication in macrophages during pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2007; **195**: 1303–10. <https://doi.org/10.1086/513438>.
- 137 Rosas-Taraco AG, Arce-Mendoza AY, Caballero-Olín G, Salinas-Carmona MC. Mycobacterium tuberculosis upregulates coreceptors CCR5 and CXCR4 while HIV modulates CD14 favoring concurrent infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2006; **22**: 45–51. <https://doi.org/10.1089/aid.2006.22.45>.
- 138 The Global Health Observatory. Incidence of tuberculosis (per 100 000 population) (HIV-positive cases). Genf: World Health Organization. [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/incidence-of-tuberculosis-\(per-100-000-population\)-\(hiv-positive-cases\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/incidence-of-tuberculosis-(per-100-000-population)-(hiv-positive-cases)) (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).

- 139 The Global Health Observatory. TB patients with known HIV status (%). Genf: World Health Organization. [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/tb-patients-with-known-hiv-status-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/tb-patients-with-known-hiv-status-(-)) (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 140 World Health Organization. Long-acting injectable lenacapavir proves effective in HIV prevention for women. Genf: World Health Organization. <https://www.who.int/news/item/26-07-2024-long-acting-injectable-lenacapavir-proves-effective-in-hiv-prevention-for-women> (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 141 Deutsche Aidshilfe. Welt-Aids-Konferenz 2024. Berlin. <https://www.aidshilfe.de/welt-aidshilfe-konferenz-2024> (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 142 Gilead. PURPOSE Studies. Foster City, USA. <https://www.purposestudies.com/> (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 143 UNAIDS. Press release. New HIV drug can only offer hope of ending AIDS if all have access, UNAIDS says. Genf: UNAIDS. https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2024/july/20240710_lenacapavir (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 144 Bekker L-G, Das M, Abdool Karim Q, et al. Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. *New Engl J Med* 2024. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407001>.
- 145 AIDS Vaccine Advocacy Coalition. An Overview of Lenacapavir for PrEP Trials. New York: AVAC. <https://avac.org/resource/infographic/an-overview-of-lenacapavir-for-prep-trials/> (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 146 People's Medicines Alliance. Gilead Open Letter. https://peoplesmedicines.org/wp-content/uploads/2024/05/Gilead-Open-Letter_May-2024.pdf (Zuletzt abgerufen am 03.08.24).
- 147 Ng'uni T, Chasara C, Ndhlovu ZM. Major Scientific Hurdles in HIV Vaccine Development: Historical Perspective and Future Directions. *Front Immunol* 2020; **11**: 590780. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.590780>.

7. Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

7.1.1. IDR

Tabelle 9.1.1 IDR stratifiziert nach Jahren und HIV-Erstdiagnose < 01.01.2006

Jahr (HIV-ED < 01.01.2006)	Patientenjahre	TB-Fälle	IDR
2006	2387,67	1	0,042 [0,001-0,233]
2007	2070,5	5	0,242 [0,078-0,564]
2008	1951,41	4	0,205 [0,056-0,525]
2009	1826,41	3	0,164 [0,034-0,48]
2010	1744,6	3	0,172 [0,036-0,503]
2011	1664,68	1	0,060 [0,002-0,335]
2012	1596,09	2	0,125 [0,015-0,453]
2013	1512,16	2	0,132 [0,016-0,478]
2014	1449,75	1	0,069 [0,002-0,384]
2015	1390,51	-	-
2016	1323,63	1	0,076 [0,002-0,421]
2017	379,78	-	-
Gesamt	6435,21	23	

Tabelle 9.2.1 IDR stratifiziert nach Jahren und HIV-Erstdiagnose ≥ 01.01.2006

Jahr (HIV-ED ≥ 01.01.2006)	Patientenjahre	TB-Fälle	IDR
2006	110,39	1	0,906 [0,023-5,047]
2007	328,8	6	1,825 [0,670-3,972]
2008	533,87	3	0,562 [0,116-1,642]
2009	700,4	5	0,714 [0,232-1,666]
2010	864,18	2	0,231 [0,028-0,836]
2011	993,07	-	-
2012	1109,21	4	0,361 [0,098-0,923]
2013	1182,74	3	0,254 [0,052-0,741]
2014	1275,16	7	0,549 [0,221-1,131]
2015	1354,11	3	0,222 [0,046-0,648]
2016	1442,04	2	0,139 [0,017-0,501]
2017	1348,13	1	0,074 [0,002-0,413]
Gesamt	11.249,53	37	0,329 [0,232-0,453]

7.1.2. Verteilung der TB-Fälle nach Alter bei TB-Erstdiagnose

Tabelle 10 Verteilung der TB-Fälle zum Zeitpunkt der **TB-Erstdiagnose** stratifiziert nach Alter und Herkunft

Herkunft	Gesamt	≤ 38 Jahre bei TB-ED (N (%))	> 38 Jahre bei TB-ED (N (%))
Deutschland	14	4 (28,6)	10 (71,4)
Subsahara-Afrika	22	12 (54,5)	10 (45,5)
Andere Länder	24	12 (50)	12 (50)
Alle Länder außer Deutschland	46	24 (52,2)	22 (47,8)

N (%), Nummer (Prozentzahl)

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Suárez I, Rauschning D, Schüller C, et al. Incidence and risk factors for HIV-tuberculosis coinfection in the Cologne-Bonn region: a retrospective cohort study. *Infection* 2024; **52**: 1439–1448. <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02215-y>