

# Handbuch TUBERKULOSE



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI  
**Bundesamt für Gesundheit BAG**



**LUNGENLIGA SCHWEIZ**  
LIGUE **PULMONAIRE** SUISSE  
LEGA **POLMONARE** SVIZZERA  
LIA **PULMUNARA** SVIZRA

# Vorwort

Die Tuberkulose macht vor Grenzen nicht halt. Sie stellt weltweit eines der wesentlichen Gesundheitsprobleme dar und gehört bei Erwachsenen zu den verbreitetsten vermeidbaren Todesursachen<sup>1</sup>. Die Migration aus Ländern mit hoher in Gebiete mit tiefer Tuberkuloseinzidenz und die vielen Reisenden überall in der Welt haben vielerorts ihre Auswirkung auf die Tuberkulosehäufigkeit. Daher muss die epidemiologische Überwachung der Bevölkerung auch in Ländern aufrechterhalten bleiben, wo die Krankheit an sich selten geworden ist, wie in der Schweiz. Zudem müssen wir aus ethischen Gründen mit den Ländern, in denen die Krankheit immer noch häufig ist, solidarisch bleiben. Ständige Kontakte mit internationalen Organisationen, die sich weltweit mit der Tuberkulosebekämpfung befassen, z.B. die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR/IUATLD), zu deren Gründerorganisationen auch die Lungenliga Schweiz gehört, sind sehr wichtig, damit wir an der Bekämpfung der Tuberkulose auf globaler Ebene teilnehmen können. So zeigen wir als Land, in dem die Tuberkulose nicht mehr auf der Liste der erstrangigen Gesundheitsprobleme auftaucht, unsere Solidarität mit den Ländern, in denen die Tuberkulose immer noch ein grosses medizinisches und soziales Problem darstellt.

Der erfreuliche Rückgang der Tuberkuloseinzidenz in der Schweiz hat allerdings zur Folge, dass auch die Erfahrung in der Betreuung von Tuberkulosepatienten abgenommen hat. Ärzte, welche Patienten mit Tuberkulose oder Verdacht auf Tuberkulose gegenüberstehen, brauchen daher Empfehlungen, die evidenzbasiert sind und mit der internationalen Literatur im Einklang sind<sup>2-4</sup>. Solche Empfehlungen sollen dem Arzt in der Praxis eine Hilfe sein und zum Voraus auf einige der zahlreichen Fragen, die sich bei der Auseinandersetzung mit dieser immer noch zu Recht gefürchteten Krankheit stellen, eine Antwort bereithalten.

Die bestehenden Empfehlungen müssen manchmal an die lokalen Bedingungen der Länder mit geringer Inzidenz oder mit hoher Immigrantenzahl wie der Schweiz angepasst werden. Die vorliegenden Empfehlungen sind auf Anregung des Bundesamtes für Gesundheit und der Lungenliga Schweiz von einer Gruppe von Experten redigiert worden. Sie sollen den gegenwärtigen Kenntnisstand zu Epidemiologie, Diagnose, Behandlung und Prävention der Tuberkulose zusammenfassen und sind auch auf der Internetseite der genannten Organisationen abrufbar: [www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch) bzw. [www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch).

## Vorwort zur 2. Auflage

Seit der Ausgabe 2003 des «Handbuches Tuberkulose» hat das Interesse am Thema Tuberkulose zugenommen. Neue diagnostische Methoden und Medikamente wurden verfügbar, internationale und nationale Empfehlungen überarbeitet<sup>5,6</sup> und Gelder für den Kampf gegen die Tuberkulose aufgestockt, beispielsweise der Weltfonds für den Kampf gegen Aids, Tuberkulose und Malaria (GFATM). Auch in der Schweiz basiert die Bekämpfung der Krankheit auf neuen Strukturen (Kompetenzzentrum Tuberkulose der Lungenliga Schweiz). Die Einrichtung einer kostenlosen Tuberkulose-Hotline (0800 388 388) zeigt, dass es vonseiten der Medizinalpersonen echten Informationsbedarf gibt. Die Umstrukturierung der Reihenuntersuchungen an der Grenze ist ebenfalls eine Neuorientierung, wie mit der Krankheit unter Berücksichtigung ökonomischer Notwendigkeiten und der Prioritäten der öffentlichen Gesundheit umgegangen wird. Die vorliegende Ausgabe des «Handbuches Tuberkulose» berücksichtigt diese Entwicklungen. Damit wird ein aktualisiertes Bild der Bekämpfung der Tuberkulose gegeben.

Jean-Pierre Zellweger

Mitglieder der «Kommission Tuberkuloseempfehlungen» der Lungenliga Schweiz: Otto Brändli (LLZH), Daniel Desgrandchamps (SGP), Ulrich Gabathuler (Kantonsarzt), Peter Helbling (BAG), Marc Müller (SGAM), David Nadal (SGInf), Geneviève Nicolet (SGP), Franco Quadri (SGP), Hans Rieder (IUATLD), Thierry Rochat (SGP), Stefan Zimmerli (SGInf), Jean-Pierre Zellweger (Präsident der Kommission, LLS)

Die Autoren danken:

den Mitgliedern der «Kommission Gamma-Interferon» der Lungenliga Schweiz für die Erarbeitung des Kapitels 3: C. Berger (PIGS), J. Barben (SGPP), T. Bodmer (IFIK), J.-P. Janssens (HCUGE), L. Nicod (Insel BE), C. Mordasini (SGP), O. Schoch (KSSG);

den Mitgliedern der «Kommission Prozesse und Arbeitsinstrumente in der Tuberkulosearbeit» der Lungenliga Schweiz für die Erarbeitung des Kapitels 10: P. Zemp-Bachmann (LLLU), U. Gabathuler (Kantonsarzt ZH), M. Müller (SGAM), G. Van Driesche (LLVD), S. Zahner (LLZH);

und E. C. Boettger (USZ) für die Mitarbeit an den Kapiteln 4 und 5.

#### Literatur

- <sup>1</sup> World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2002. WHO, editor. WHO/CDS/TB/2002.295. 2002. Geneva.
- <sup>2</sup> Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PD, Zellweger JP, Grzemska M et al. Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organization (WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), Europe Region. Eur Respir J 1999; 14(4):978–992.
- <sup>3</sup> Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, Grzemska M et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. Eur Respir J 1998; 12(2):505–510.
- <sup>4</sup> Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN et al. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167(4):603–662.
- <sup>5</sup> National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians, editor. 2006. London.
- <sup>6</sup> Tuberculosis coalition for technical assistance. International standards for tuberculosis care (ISTC). The Hague: 2006.

# Inhaltsverzeichnis

## Vorwort

<b>1</b>	<b>Epidemiologie in der Schweiz und weltweit</b>	
	Hauptaussagen	7
<b>2</b>	<b>Ätiologie, Übertragung und Entwicklung</b>	
2.1	Ätiologie	11
2.2	Übertragung	11
2.3	Infektion	12
2.4	Progression von der latenten Infektion zur Erkrankung	12
2.5	Erkrankung	13
2.5.1	Primärtuberkulose	13
2.5.2	Lungentuberkulose	13
2.5.3	Tuberkulose bei Kindern	15
2.5.4	Extrapulmonale Tuberkulose	15
<b>3</b>	<b>Nachweis einer Infektion mit <i>M. tuberculosis</i></b>	
3.1	Tuberkulintest	19
3.1.1	Testprinzip	19
3.1.2	Testinterpretation	19
3.2	Bluttests ( $\gamma$ -Interferon-Tests)	20
3.2.1	Testprinzip	20
3.2.2	Testinterpretation	21
3.2.3	Vor- und Nachteile der $\gamma$ -IFN-Tests	21
3.2.4	Registrierte $\gamma$ -IFN-Tests	21
3.3	Indikationen für Tuberkulintests und $\gamma$ -IFN-Tests	22
3.3.1	Erkennung der tuberkulösen Infektion bei Erwachsenen	22
3.3.2	Erkennung der tuberkulösen Infektion bei Kindern	22
3.3.3	Erstuntersuchung von Patienten mit Immunsuppression /-defizienz im Hinblick auf eine mögliche Behandlung einer LTBI	23
3.3.4	Untersuchung bei Einstellung von Personal, das aus beruflichen Gründen mit Tuberkulosekranken in Kontakt ist	23
<b>4</b>	<b>Diagnostik der Erkrankung</b>	
4.1	Bakteriologie	27
4.1.1	Mikroskopische Untersuchung	27
4.1.2	Kultur	27
4.1.3	Neue Techniken der mikrobiologischen Diagnose	28
4.2	Radiologie	29

<b>5</b>	<b>Behandlung</b>	
5.1	Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion (LTBI)	31
5.1.1	Indikationen für die Behandlung der LTBI	31
5.1.2	Therapieschema der LTBI	33
5.2	Behandlung der aktiven Erkrankung (Tuberkulose)	33
5.2.1	Untersuchungen vor Beginn der Behandlung	34
5.2.2	Die Antituberkulotika	34
5.2.3	Nebenwirkungen und Interaktionen von Antituberkulotika	35
5.2.4	Behandlungskategorien und Standardtherapieschemata	37
5.2.5	Spezielle Behandlungssituationen	38
5.3	Verlaufskontrolle beim Patienten	42
5.3.1	Isolation im Krankenhaus	42
5.3.2	Patienten-Compliance und direkt überwachte Behandlung (DOT = Directly Observed Treatment)	43
5.3.3	Klinische Kontrollen im Verlauf	44
5.3.4	Sputumkontrollen im Verlauf	44
5.3.5	Thoraxröntgen im Verlauf	44
5.3.6	Anpassung der Blutspiegel von Antituberkulotika	44
5.3.7	Kontrolle nach Abschluss der Behandlung	44
5.3.8	Behandlungsergebnisse	45
<b>6</b>	<b>Massnahmen gegen die Tuberkulose</b>	
6.1	Krankheitsrisiko und Screening	51
6.2	Umgebungsuntersuchung	51
6.2.1	Risikofaktoren des Indexfalls	51
6.2.2	Risikofaktoren der Kontaktperson	52
6.2.3	Ablauf der Umgebungsuntersuchung	52
<b>7</b>	<b>Meldeverfahren und epidemiologische Überwachung</b>	
7.1	Ärzeschaft	58
7.2	Laboratorien	58
7.3	Kantonsarzt	58
7.4	Bundesamt für Gesundheit	58
7.5	Epidemiologische Überwachung	59
7.6	Kompetenzzentrum Tuberkulose	59
<b>8</b>	<b>BCG-Impfung</b>	
8.1	Einleitung	60
8.2	Indikationen	61
8.3	Praktische Aspekte	61
8.4	Komplikationen	62

<b>9</b>	<b>Tuberkulose bei Immigranten</b>	
9.1	Aktive Erfassung	63
9.2	Passive Erfassung	63
9.3	Praktisches Vorgehen bei Verdacht auf Tuberkulose	63
<b>10</b>	<b>Qualitätsmanagement</b>	
10.1	Prozesse	65
<b>11</b>	<b>Finanzielle Aspekte und Gesetzesgrundlagen</b>	
11.1	Vorbemerkungen	77
11.1.1	Berufskrankheiten nach Art. 9 Abs. 1 UVG	77
11.1.2	Früherfassung von asylsuchenden Personen	77
11.1.3	Status «an Tuberkulose erkrankte Person»	77
11.1.4	Nichteintretensentscheide (NEE)	77
11.1.5	Personen mit illegalem Status	78
11.2	Finanzierung einer Umgebungsuntersuchung und der Behandlung einer latenten tuberkulösen Infektion	78
<b>12</b>	<b>Informationen und nützliche Adressen</b>	
	Broschüren / Materialien	79
	Internet	79
	Modellformulare und -briefe	79
	Tuberkulose-Hotline für medizinisches Personal	80

# 1 Epidemiologie in der Schweiz und weltweit

## Hauptaussagen

1. Die Inzidenz der Tuberkulose in der Schweizer Bevölkerung hat auch in den letzten Jahren abgenommen und ist so tief wie noch nie zuvor in den letzten 100 Jahren.
2. Tuberkulosepatienten in der Schweiz sind am ehesten Ausländer oder ältere Schweizer.
3. Weder Migrationsbewegungen noch die HIV-Pandemie haben zu einem Wiederanstieg der totalen Anzahl der Tuberkulosefälle in der Schweiz geführt.
4. Der Anteil resistenter Stämme liegt bei 7% und ist damit vergleichbar mit demjenigen in anderen westeuropäischen Ländern. Multiresistente Tuberkulose kommt mehrheitlich bei ausländischen und schon früher mit Antituberkulotika behandelten Patienten vor.

Im 20. Jahrhundert ist die Tuberkulose (TB) in den wirtschaftlich hoch entwickelten Ländern allgemein massiv zurückgegangen. In der Schweiz ist die Anzahl der an das Bundesamt für Gesundheit (BAG) gemeldeten TB-Fälle auch in den letzten Jahren rückläufig und betrug im Jahr 2004 noch insgesamt 593. Die Inzidenz der TB in der einheimischen Bevölkerung ist in den letzten 100 Jahren von jährlich über 200 Fällen pro 100 000 Einwohner auf 3,6 im Jahr 2004 zurückgegangen<sup>1</sup>. Die Inzidenz der TB bei in der Schweiz ansässigen Ausländern beträgt insgesamt 14 pro 100 000 Einwohner (2004). Sie entspricht in den einzelnen Bevölkerungsgruppen prinzipiell derjenigen der jeweiligen Herkunftsländer.

Der relative Anteil von Patienten schweizerischer Nationalität ist aus diesen Gründen kontinuierlich gesunken und betrug im Jahr 2004 noch 36%<sup>1</sup>. Das mediane Alter der TB-Fälle ausländischer Nationalität lag in den Jahren 2001–2004 bei 31 Jahren, dasjenige der Schweizer bei 65 Jahren. Die Hälfte aller TB-Fälle bei Schweizern tritt also im Alter von über 65 Jahren auf<sup>2,3</sup>. Diese Generation war im Kindesalter noch stark exponiert und hatte damit als junge Erwachsene ein hohes Risiko zu erkranken. Erkrankungen, die heute bei ihnen auftreten, sind in erster Linie auf eine Reaktivierung einer alten latenten TB-Infektion zurückzuführen. Im Vergleich zu jüngeren Schweizern waren viele Migranten in den letzten Jahren in ihren Heimatländern exponierter. Damit ergibt sich je nach Herkunft eine unterschiedliche Altersverteilung.

Zwischen 2001 und 2004 waren bei den Schweizer Fällen 55% männlichen Geschlechts. Dieser Anteil war bei Ausländern etwas höher (58%, bei Asylsuchenden 69%), wobei Männer in der ausländischen Bevölkerung in der Schweiz und insbesondere bei Asylsuchenden übervertreten sind. Eine männliche Mehrheit bei den gemeldeten TB-Fällen ist aber weltweit die Regel<sup>4</sup>.

Die Spezies *M. tuberculosis* war unter den TB-Erregern am häufigsten (97%), seltener waren *M. africanum*, 36 in den Jahren 2001–2004 (ca. 2%), und *M. bovis*, 25 (ca. 1%).

75% der Fälle der Jahre 2001–2004 hatten eine Lungenbeteiligung, wovon bei 28% ein positives Resultat einer mikroskopischen Sputumuntersuchung gemeldet wurde. Weitere häufige Lokalisationen der TB siehe Tabelle 1.1.

HIV ist der stärkste bekannte Faktor, der eine TB-Infektion eines Individuums zu einer TB-Erkrankung progredieren lässt<sup>5</sup>. HIV spielt aber für die Epidemiologie der Tuberkulose in der Schweiz eine geringe Rolle, da das Virus auf eine nur wenig mit *M. tuberculosis* infizierte Bevölkerung trifft. Die Anzahl Aids-definierender Tuberkulosefälle lag weiterhin um 4% der gesamten Anzahl von Tuberkulosefällen. 77% der Aids-definierenden TB-Fälle traten in der Altersgruppe von 20 bis 39 Jahren auf. Der Anteil Aids-definierender TB-Fälle an allen Fällen von TB bei Personen mit ausländischer Nationalität (4,5%) war damit etwas grösser als derjenige bei Fällen Schweizer Nationalität (2,6%), bei welchen die Hälfte aller TB-Fälle im Alter von über 65 Jahren auftritt (Medianalter 65 Jahre). Die Tuberkulose manifestiert sich im Allgemeinen früher als andere opportunistische Erkrankungen, so dass die Meldungen von Aids-definierender Tuberkulose die Mehrzahl der Fälle von Tuberkulose mit gleichzeitiger HIV-Infektion umfassen sollten<sup>4,5</sup>.

Von den in der Schweiz von 2001 bis 2004 aufgetretenen Stämmen von Mykobakterien des Tuberkulosekomplexes waren 7,1% resistent gegen mindestens eines der vier Standard-Antituberkulotika Isoniazid (6,3%), Rifampicin, Ethambutol oder Pyrazinamid. Hauptrisikofaktoren für eine Resistenz waren eine frühere Behandlung, männliches Geschlecht und ein Alter <65 Jahre. Der Anteil Isolate, welche gleichzeitig resistent gegen Isoniazid und Rifampicin sind (sogenannte «multi-drug resistance», MDR), lag bei 1,8%. Bei den MDR-Fällen waren im Ausland geborene Patienten in der Mehrzahl, die Hälfte davon aus dem Asylbereich. Die Resistenzsituation ist im Vergleich zu den Vor-

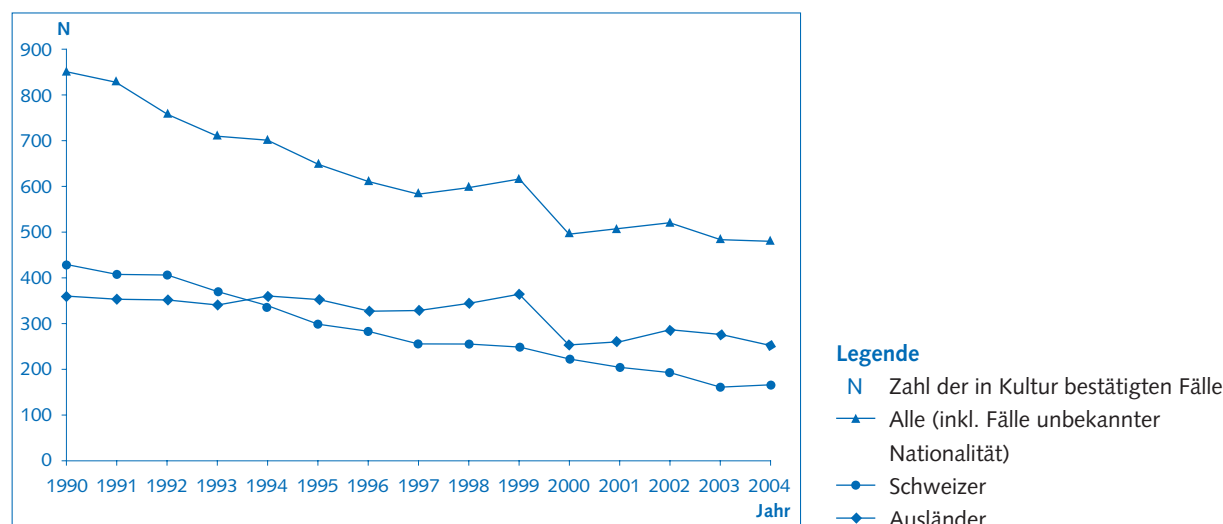
jahren stabil, abhängig von Migrationsbewegungen und vergleichbar mit derjenigen in anderen westeuropäischen Ländern<sup>6,7</sup>. Resistenzen gegen Antituberkulotika sind insbesondere in Osteuropa ein massives Problem<sup>4,8</sup>. Zwischen 2001 und 2004 traten 24% aller beobachteten Fälle in der Schweiz bei Personen des Asylbereichs auf. Es kann mit einem infektiösen Fall von Lungentuberkulose pro 450 Asylsuchende gerechnet werden<sup>9,10</sup>. Allerdings hat die Immigration in keinem westlichen Land zu einer Umkehr des epidemiologischen Langzeittrends bei der ansässigen Bevölkerung geführt.

In den Ländern der Europäischen Union (EU) und im übrigen Westeuropa wird in den letzten Jahren (1999–2003) ebenfalls ein Rückgang der Tuberkulose verzeichnet<sup>11</sup>. Die Inzidenz ist aber höher auf der Iberischen Halbinsel (insbesondere in Portugal), im Osten der EU (insbesondere in den baltischen Republiken) und im übrigen Osteuropa. Insbesondere Rumänien sowie die Nachfolgestaaten der Sowjetunion haben Inzidenzen über 100 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr mit einem Anstieg in den letzten zehn Jahren. Dieser und der massive Anstieg in Afrika, insbesondere in den von der HIV-Pandemie stark betroffenen Staaten, haben in den letzten Jahren zu einer Zunahme der weltweiten TB-Inzidenz geführt. Hohe Inzidenzen um 100 bis 200 Fälle pro 100 000 Einwohner weisen viele asiatische Länder auf, aber die Tendenz ist insgesamt nicht zunehmend, in einzelnen Ländern wie in China sogar abnehmend. Die weitere Ausbreitung der HIV-Pandemie gilt jedoch als bedrohlich für Asien. In den Amerikas weisen nur noch Haiti, Peru und Bolivien Inzidenzen über 100 auf<sup>4</sup>.

#### Wichtigste Zahlen

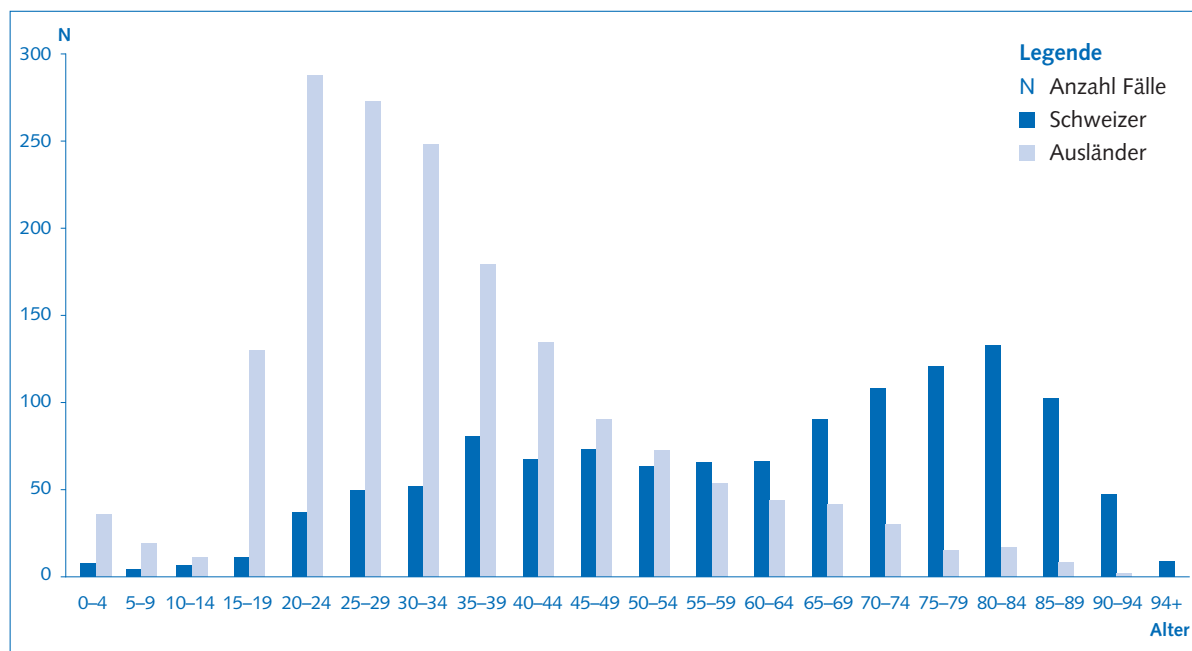
Inzidenz der Tuberkulose bei Schweizern	3,6 Fälle pro 100 000 Einwohner schweizerischer Nationalität und Jahr
Inzidenz der Tuberkulose bei in der Schweiz wohnhaften Ausländern	14,4 Fälle pro 100 000 Einwohner ausländischer Nationalität und Jahr
Prävalenz der Tuberkulose bei Einreichung von Asylgesuchen	330 Fälle pro 100 000 Asylgesuche von Erwachsenen
Anteil von resistenten Stämmen (gegen mindestens eines der Medikamente Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid oder Ethambutol)	7,2%
Anteil von mindestens gegen Isoniazid und Rifampicin resistenten Stämmen (Multiresistenz, MDR)	1,8%

Fig. 1.1 Arzt- und Labormeldungen: in Kultur bestätigte Fälle (Schweizer und Ausländer) 1990–2004



BAG OFSP UFSP SFOPH

Fig. 1.2 Arzt- und Labormeldungen: Fallzahlen pro Altersgruppe (Schweizer und Ausländer) 2000–2004



BAG OFSP UFSP SFOPH

Tab. 1.1 Befallene Organe, TB Schweiz 2001–2004

Befallene Organe* von total 2485 Fällen	n*	%*
Lunge	1861	75%
– als sputumpositiv gemeldet	524	–
– positive Kultur	1478	–
Extrathorakale Lymphknoten	284	11%
Pleura	200	8%
Intrathorakale Lymphknoten	161	6%
Urogenitaltrakt	88	4%
Generalisierte Tuberkulose	51	2%
Peritoneum	65	3%
Wirbelsäule	43	2%
Knochen (ohne Wirbelsäule)	47	2%
Zentralnervensystem	14	1%
Andere Formen	30	1%

\* Pro Fall kann mehr als ein Organ betroffen sein

**Literatur**

- <sup>1</sup> Bundesamt für Gesundheit. Die Tuberkulose in der Schweiz 2001–2004. Bull BAG 22 / 06; 428–433.
- <sup>2</sup> Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. 1 ed. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.
- <sup>3</sup> Rieder HL. Verschiebung der Tuberkulose in das höhere Alter bei Schweizern. Bull BAG 2000; 144–5.
- <sup>4</sup> World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, reporting. WHO report 2005. World Health Organization, editor. WHO / HTM / TB / 2005.349. 2005. Geneva.
- <sup>5</sup> Rieder HL, Cauthen GM, Bloch AB, Cole CH, Holtzman D, Snider DE, Jr. et al. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome-Florida. Arch Intern Med 1989; 149(6):1268–1273.
- <sup>6</sup> Helbling P, Altpeter E, Raeber PA, Pfyffer GE, Zellweger JP. Surveillance of antituberculosis drug resistance in Switzerland 1995–1997: the central link. Eur Respir J 2000; 16(2):200–202.
- <sup>7</sup> Helbling P, Medinger C, Altpeter E, Raeber PA, Beeli D, Zellweger JP. Outcome of treatment of pulmonary tuberculosis in Switzerland. Swiss Medical Weekly 2002; 132:517–522.
- <sup>8</sup> Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. Thorax 2006; 61(2):158–163.
- <sup>9</sup> Bundesamt für Gesundheit. Asylsuchende und Untersuchung auf manifeste Tuberkulose / Requéants d'asile et dépistage de la tuberculose active. Bull BAG 2006; 9–11.
- <sup>10</sup> Bundesamt für Gesundheit. Neuausrichtung der grenzsanitätsdienstlichen Massnahmen / Réorientation des mesures sanitaires de frontière. Bull BAG 2006; 14–6.
- <sup>11</sup> EuroTB (InVS / KNCV). Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2003. 2005. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice.

## 2 Ätiologie, Übertragung und Entwicklung

Die Tuberkulose wird vom kranken auf einen gesunden Menschen durch Tröpfchen des Bronchialsekrets aus den Lungen des Kranken übertragen. Die inhalierten Mikroorganismen entwickeln sich in den Atemwegen und im Lymphsystem, rufen eine Immunreaktion hervor und führen später zu einer latenten Infektion. Das einzige Anzeichen für eine latente tuberkulöse Infektion ist die Tuberkulinreaktion oder die Sensibilisierung von Lymphozyten (Gamma-Interferon-Tests). Die Progression oder Reaktivierung der Infektion erfolgt bei etwa 10% der Infizierten und führt zur manifesten Tuberkuloseerkrankung. Sie betrifft am häufigsten die Lunge, bisweilen auch extrapulmonale Organe.

### 2.1 Ätiologie

Die Tuberkulose wird durch ein langsam wachsendes aerobes Mykobakterium aus der Familie der *Mycobacteriaceae* verursacht, welcher für Mensch und Tier pathogene, gelegentlich pathogene und nicht pathogene Formen angehören. Das beim Menschen am häufigsten eine Tuberkulose auslösende Mykobakterium ist *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis* oder Koch-Bazillus oder BK). Daneben werden auch die Spezies *M. bovis*, *M. africanum* und die sehr seltenen *M. microti* und *M. canettii* zum *M.-tuberculosis*-Komplex gezählt<sup>1,2</sup>.

### 2.2 Übertragung

Die Tuberkulose wird aerogen übertragen, d.h. von einer an Lungentuberkulose erkrankten Person auf eine nicht infizierte Person. Die Infektion erfolgt durch kleinste Tröpfchen des Bronchialsekrets («droplet nuclei»), die beim Husten in die Luft gestreut und von gesunden Kontaktpersonen inhaliert werden. Das Risiko, kontaminiert zu werden, hängt von der Konzentration der Mykobakterien in der Umgebungsluft ab, von der Virulenz der Mikroorganismen, der Expositionsdauer und von der individuellen Anfälligkeit der Kontaktperson.

Für die Praxis bedeutet dies, dass nur Personen die Tuberkulose übertragen können, welche an Tuberkulose der Luftwege (Lunge, Bronchien, Larynx) erkrankt sind, deren ausgehustetes Sekret in ausreichendem Masse Tuberkulosebakterien enthält und deren Sekret durch Husten (allenfalls Niesen) als Aerosol in die Umgebungsluft gelangt<sup>3</sup>. Sprechen und Singen kann insbesondere bei Larynx-Tuberkulose ebenfalls genügen, um Mykobakterien zu streuen. Auch eine Aerosolisierung von Mykobakterien im Bakteriologielabor und bei Autopsien ist möglich. Man geht davon aus, dass ein Aufenthalt von mehreren Stunden in einem ungenügend gelüfteten Raum notwendig ist, damit eine Übertragung stattfindet. Bei immunsupprimierten Menschen ist es aber möglich, dass die Infektion bereits aufgrund einer kurzen Exposition erfolgt (Kap. 6.2.3)<sup>4</sup>. Tuberkulosekranke, die eine adäquate Behandlung erhalten, dürfen – insbesondere wenn sie nicht mehr husten – als nicht mehr ansteckend für gesunde (nicht immunsupprimierte) Umgebungspersonen betrachtet werden<sup>5</sup>.

Üblicherweise lassen sich grosse Mykobakterienmengen, die zu einer Übertragung führen können, im mikroskopischen Sputumdirektpräparat nach Einfärbung (Ziehl-Neelsen) nachweisen<sup>6</sup> (Kap. 4.1). Die Direktübertragung ausgehend von extrapulmonalen Formen (Hautläsionen, Fisteln bei Pleura- oder Knochentuberkulose) ist prinzipiell möglich, in der Realität jedoch eine Ausnahme. Eine Übertragung auf oralem Weg (kontaminierte Nahrungsmittel) ist seit der Ausrottung der Rindertuberkulose in Europa praktisch unmöglich geworden.

Da die Krankheit bei uns selten ist, ist das Risiko einer Exposition für die Allgemeinbevölkerung gering. Das grösste Risiko für ihre Umgebung stellen diejenigen Tuberkulosekranken dar, bei denen die Krankheit noch nicht diagnostiziert und behandelt wurde<sup>7</sup>. Damit sind vor allem nahe Angehörige von sputumpositiven Tuberkulosekranken betroffen. Das Risiko ist auch für Personen erhöht, die häufig mit noch nicht diagnostizierten Tuberkulosefällen in Kontakt kommen. Insbesondere sind dies Mitarbeitende im Gesundheitswesen (v.a. Notfallstationen, Endoskopeure und ihre Mitarbeitenden, Laborpersonal und Pathologen)<sup>8-10</sup>. Darüber hinaus kommt allenfalls auch das Personal von Zentren für Immigranten mit nicht diagnostizierten Tuberkulosekranken in Kontakt.

Massnahmen zur Verhinderung der Übertragung der Mikroorganismen, z.B. die Isolierung erkrankter Personen und das Tragen von FFP2- oder FFP3-Masken bei risikobehafteten Tätigkeiten im Krankenhaus, reduzieren die Wahrscheinlich-

keit einer Infektion nachhaltig (Kap. 5.3.1)<sup>4,11,12</sup>. Bei beruflich potenziell besonders exponierten Personen ist gegebenenfalls eine routinemässige periodische Überprüfung auf eine latente tuberkulöse Infektion angezeigt (Kap. 3.3.4).

## 2.3 Infektion

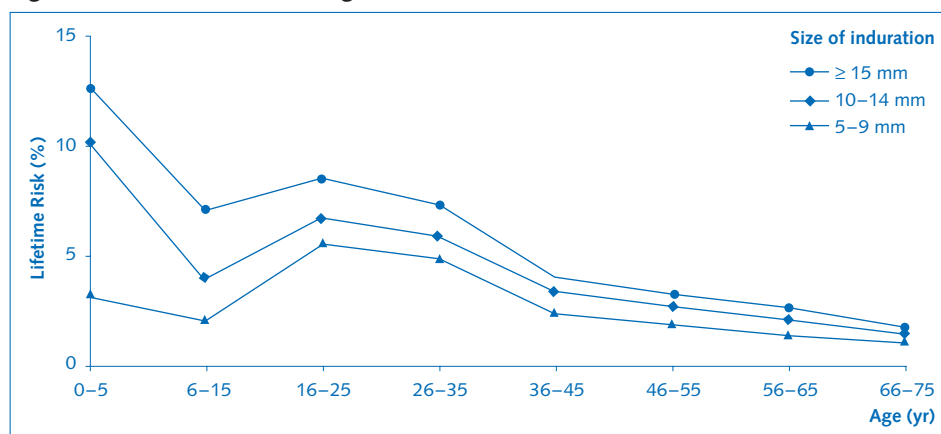
Nach einer Übertragung überleben eingeatmete Mykobakterien oft in den Atemwegen und treten mit dem Immunsystem in Wechselwirkung. Die Reaktion findet in den alveolären Makrophagen statt, die die Mykobakterien phagozytiert haben; sie äussert sich in der Freisetzung von Zytokinen, der Rekrutierung von T-Zellen und der progressiven Bildung von Granulomen. Die «Unterschrift» der Immunantwort ist die Sensibilisierung der T-Lymphozyten, die einige Wochen nach der Infektion in der Lage sind, die antigenen Peptide von *M. tuberculosis* wiederzuerkennen. Sie reagieren im Falle eines erneuten natürlichen oder künstlichen Kontaktes durch eine Freisetzung von Gamma-Interferon und Zytokinen und durch die Rekrutierung von Entzündungszellen<sup>13,14</sup>. Diese Reaktion ist die Grundlage des Tuberkulintests und der  $\gamma$ -Interferon-Tests zum Nachweis der latenten tuberkulösen Infektionen<sup>15</sup> (Kap. 3).

Die Erstinfektion verläuft auf klinischer Ebene oft ohne Symptome. Die Mehrheit der angesteckten Personen lebt über Monate oder Jahre ohne irgendein klinisches Krankheitssymptom. Nach der Anfangsphase treten die Mikroorganismen in eine längere Latenzphase, die sich durch eine Verlangsamung ihres Stoffwechsels kennzeichnet<sup>16</sup>. Die tuberkulöse Infektion ist auf die während der Primärinfektion gebildeten Granulome begrenzt<sup>17,18</sup> und kann nur durch eine Tuberkulinreaktion oder durch die Existenz von Lymphozyten entdeckt werden, die auf *M. tuberculosis*-spezifische antigene Peptide sensibilisiert sind (Kap. 3).

## 2.4 Progression von der latenten Infektion zur Erkrankung

Angesichts eines Falles von aktiver Tuberkulose ist der Zeitpunkt der Infektion häufig schwierig zu eruieren. Aus unbekanntem Gründen progredieren etwa 5% der Infizierten innerhalb einiger Wochen oder Monate zu einer Primärtuberkulose<sup>19</sup>. Dies betrifft in erster Linie Kleinkinder und Menschen mit einer Immundefizienz. Bei einer weiteren Gruppe, etwa 5% der Infizierten, tritt eine Tuberkuloseerkrankung nach mehreren Jahren auf<sup>16,20</sup>. Eine frische Infektion mit *M. tuberculosis* ist damit, im Vergleich zu einer lange zurückliegenden, mit einem deutlich erhöhten Risiko einer Progression behaftet. Das Risiko einer Reaktivierung ist mit etwa einem Fall pro 1000 Personenjahre am niedrigsten bei Personen mit einer seit langem bestehenden tuberkulösen Infektion und ohne offensichtliche Risikofaktoren. Es korreliert mit dem Alter der infizierten Person (kleine Kinder und junge Erwachsene) und dem Indurationsdurchmesser des Tuberkulintests (Fig. 2.1)<sup>21</sup>.

Fig. 2.1 Tuberkuloserisiko, bezogen auf Alter und Durchmesser des Tuberkulintests (nach Ref. 21)



HIV ist der stärkste bekannte Faktor für eine Progression einer latenten tuberkulösen Infektion<sup>22</sup>. Die Prävalenz der HIV-Infektion mit gleichzeitiger Tuberkuloseinfektion ist in einzelnen Bevölkerungsgruppen erhöht. Weitere Risikofaktoren sind Diabetes, Silikose, Hämodialyse, immunsuppressive Therapien (Transplantatempfänger, Anti-TNF- $\alpha$  bei Autoimmunerkrankungen) und das Rauchen<sup>23–27</sup>.

Man geht üblicherweise von der Hypothese aus, dass die Mehrheit der Tuberkulosefälle eine Reaktivierung eines alten Herdes Jahre nach dem ursprünglichen Befall darstellt. Spontan abgeheilte Lungentuberkulosen mit fibrotischen Veränderungen im Röntgenbild gelten als starker Risikofaktor für eine Reaktivierung<sup>28</sup>. Mehrere Studien aus jüngerer Zeit haben jedoch gezeigt, dass auch eine Neuinfektion bereits befallener Personen möglich ist, und zwar je öfter die Personen einer Tuberkulose ausgesetzt sind (z.B. Hochprävalenzländer) oder je stärker die Immunabwehr des Infizierten geschwächt ist (z.B. HIV)<sup>29–31</sup>. Die Primärinfektion schützt also nicht gegen eine erneute Infektion. Eine Neuinfektion ist auch nach einer abgeschlossenen Behandlung möglich<sup>32, 33</sup>. Ein erneutes Auftreten von Tuberkulose bei einem bereits behandelten Patienten muss also nicht notwendigerweise ein Beweis für das Versagen der Behandlung sein. In Ländern mit niedriger Inzidenz sind die meisten Tuberkuloseerkrankungen auf eine Reaktivierung eines vorherigen tuberkulösen Infektes zurückzuführen. Die Reinfektion ist ein sehr seltenes Ereignis<sup>34</sup>.

## 2.5 Erkrankung

### 2.5.1 Primärtuberkulose

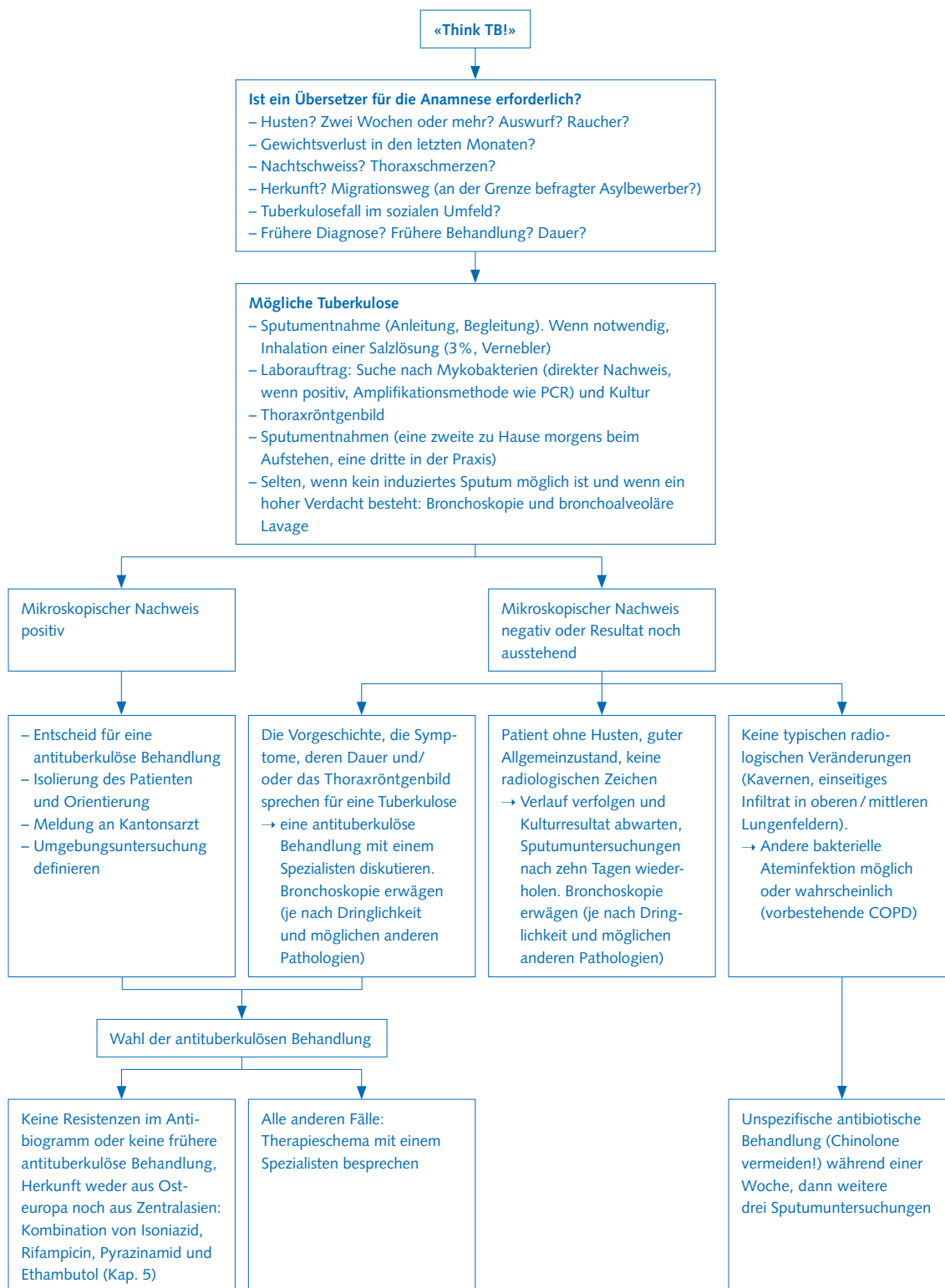
Die Erstinfektion bzw. Primärtuberkulose verläuft auf klinischer Ebene oft ohne Symptome. Zeigt ein Patient Fieber, Unwohlsein und Gewichtsverlust, kann dies den Verdacht auf Tuberkulose wecken. Manchmal geht die Primärtuberkulose mit einer einseitigen hilären Lymphadenopathie, einer Parenchyminfiltration und/oder einem Pleuraerguss einher. Die Primärtuberkulose kann von einem Erythema nodosum begleitet sein, erythematösen, schmerzhaften Knoten in der Haut an der Vorderseite der Unterschenkel. Meist handelt es sich dabei um Kleinkinder, um alte Personen oder aber um Personen mit einer Immundefizienz.

### 2.5.2 Lungentuberkulose

Typisch ist ein über Wochen oder Monate langsam zunehmender Husten, der allerdings bei Rauchern leicht übersehen wird<sup>35, 36</sup>. Die körperliche Untersuchung erbringt wenige Anzeichen für einen Befall der Lunge. Zwei Drittel der Kranken haben Fieber. Manchmal stellt man pathologische Laborwerte fest wie eine erhöhte Senkungsgeschwindigkeit, erhöhtes C-reaktives Protein, geringfügige Leukozytose, Lymphopenie oder Anämie, ohne dass dies diagnostisch wäre. Der Arzt sollte bei Patienten mit verdächtigen Symptomen (Husten über mehrere Wochen, Gewichtsverlust, Nachtschweiss) an die Möglichkeit einer Tuberkulose denken, vor allem wenn Risikofaktoren für eine Tuberkulose oder für die Reaktivierung einer alten tuberkulösen Infektion vorliegen («Think TB!», Fig. 2.2).

Die Mehrheit der an Tuberkulose Erkrankten weist respiratorische oder allgemeine Symptome auf, besonders wenn die Krankheit bereits fortgeschritten ist oder die Lungenschädigung sich ausgebreitet hat (Kavernenbildung)<sup>37, 38</sup>. Ein Teil der Patienten klagt jedoch über keinerlei Symptome, sei es, weil sich die Krankheit noch im Frühstadium befindet oder weil die individuelle Sensibilität gegenüber der Infektion und ihren Folgen schwach ist<sup>39, 40</sup>.

Fig. 2.2 Vorgehen bei Atembeschwerden und/oder Fieber und/oder vermindertem Allgemeinzustand



### 2.5.3 Tuberkulose bei Kindern

Die Diagnostik der klinischen Formen ist häufig schwierig, da jüngere Kinder vorwiegend extrapulmonale Formen der Krankheit entwickeln und der bakteriologische Nachweis selten ist<sup>41–43</sup>. Bei Kleinkindern gefürchtet sind die miliare Tuberkulose und die TB-Meningitis. Ansteckende klinische Formen, die denen der Erwachsenen ähnlich sind, lassen sich bei Kindern im Schul- und Jugendalter beobachten<sup>44, 45</sup>.

### 2.5.4 Extrapulmonale Tuberkulose

#### Tuberkulöse Lymphadenitis

Die häufigste (bis zu 40%) der extrapulmonalen Erkrankungen ist die tuberkulöse Lymphadenitis. Sie verläuft häufig mit wenig Allgemeinsymptomen. Typisch sind langsam sich vergrößernde zervikale und submandibuläre Lymphknoten. Gelegentlich zeigt sich auch ein Befall der mediastinalen und retroperitonealen Lymphknoten.

#### Pleuratuberkulose

Die Pleuratuberkulose, die im Allgemeinen auf eine direkte Ausbreitung eines Infiltrats aus den Lungen, seltener auf eine hämatogene Streuung zurückzuführen ist, tritt normalerweise unilateral auf. Die bakteriologische Diagnostik ist schwierig und beruht zumeist auf der Untersuchung von pleuralen Biopsieproben<sup>46</sup>, auf Tuberkulosemarkern in der Pleuraflüssigkeit<sup>47</sup> oder induzierten Sputumuntersuchungen im Falle eines gleichzeitigen Befalls der Lunge<sup>48</sup>.

#### Urogenitaltuberkulose

Begleiterscheinung einer Urogenitaltuberkulose ist eine sterile Pyurie im Rahmen einer bakteriologischen Routineuntersuchung oder eine asymptomatische Hämaturie.

#### Knochentuberkulose

Eine Knochentuberkulose ist zumeist bei älteren Patienten festzustellen und betrifft insbesondere die Brustwirbelsäule.

#### Tuberkulöse Meningitis

Die tuberkulöse Meningitis zeigt sich mit Fieber, Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen und meist einer raschen Verschlechterung des Allgemeinzustandes<sup>49, 50</sup>.

#### Miliartuberkulose

Die Miliartuberkulose als Folge einer hämatogenen Streuung von Mykobakterien bleibt eine der schwersten Formen der Tuberkulose und hat auch bei angemessener Behandlung eine ungünstige Prognose<sup>19, 51</sup>. Sie betrifft vorwiegend kleinere Kinder, ältere Menschen und Personen mit geschwächter Immunabwehr.

Tab. 2.1 Die verschiedenen Stadien der Tuberkulose

Tuberkuloseexposition		Kontakt mit einem ansteckenden Tuberkulosepatienten
Latente tuberkulöse Infektion		Sensibilisierung der T-Lymphozyten (Tuberkulintest oder Gamma-Interferon-Nachweis) ohne manifeste Erkrankung und ohne radiologische Zeichen
Tuberkulose (Erkrankung)	Primärinfektion	Allgemeinsymptome, evtl. Husten
	Reaktivierung	Pulmonaler und/oder extrapulmonaler Befall oder radiologische Zeichen
	Spätfolgen der Tuberkulose	Fibröse Läsionen, Verkalkungen, Narben, keine bakterielle Aktivität, keine Symptome

Tab. 2.2 Klinisches Bild der Tuberkulose

	Primärinfektion	Postprimäre Tuberkulose (Lunge)
<b>Beschwerden</b>		
– Husten		+++
– Müdigkeit / Unwohlsein	+	++
– Gewichtsverlust	+	++
– Nachtschweiss		++
– Hämoptoe		+
– Thoraxschmerzen	+	+
<b>Mögliche Befunde</b>		
– Fieber	++	++
– Rasselgeräusche		+
– Dämpfung, Pleurareiben		+
<b>Tuberkulinreaktion und/oder Gamma-Interferon-Nachweis</b>	+++ (nach 6–8 Wochen)	+++ (in 85% der Fälle)
<b>Thoraxaufnahme</b>		
– Infiltrate der Lungenspitzen		+++
– Kavernen		+++
– Infiltrate in Lungenbasen	++	
– Hilusvergrößerung	++	

+++ oft (&gt;50%), ++ gelegentlich, + selten

**Literatur**

- <sup>1</sup> Mostowy S, Behr MA. The origin and evolution of Mycobacterium tuberculosis. Clin Chest Med 2005; 26(2):207-2vi.
- <sup>2</sup> Bloom BR, Small PM. The evolving relation between humans and Mycobacterium tuberculosis. N Engl J Med 1998; 338(10):677–678.
- <sup>3</sup> Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. La transmission du bacille tuberculeux. L'effet des antibiotiques. Rev fr Mal Respir 1976; 4:241–272.
- <sup>4</sup> Moro ML, Errante I, Infuso A, Sodano L, Gori A, Orcese CA et al. Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4(1):61–8.
- <sup>5</sup> Noble RC. Infectiousness of pulmonary tuberculosis after starting chemotherapy. Am J Infect Control 9, 6–10. 1981.
- <sup>6</sup> Riley RL. Transmission and environmental control of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. Tuberculosis. New York: M.Dekker, 1993:123–136.
- <sup>7</sup> MacIntyre CR, Plant AJ, Hulls J, Streeton JA, Graham NMH, Rouch GJ. High rate of transmission of tuberculosis in an office: impact of delayed diagnosis. Clinical Infectious Diseases 1995; 21:1170–1174.
- <sup>8</sup> Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. New Engl J Med 1995; 332:92–98.

- <sup>9</sup> Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part I. *Ann Intern Med* 1996; 125(10):826–834.
- <sup>10</sup> Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part II. *Ann Intern Med* 1996; 125(11):917–928.
- <sup>11</sup> Maloney SA, Pearson ML, Gordon MT, Del Castillo R, Boyle JF, Jarvis WR. Efficacy of control measures in preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to patients health care workers. *Ann Intern Med* 1995; 122:90–95.
- <sup>12</sup> Catanzaro A. Preventing nosocomial transmission of tuberculosis. *Lancet* 1995; 345:204–205.
- <sup>13</sup> Maes HH, Causse JE, Maes RF. Tuberculosis I: a conceptual frame for the immunopathology of the disease. *Med Hypotheses* 1999; 52(6):583–593.
- <sup>14</sup> Zellweger JP. Pathogenesis and transmission of tuberculosis. *Eur Respir Mon* 1997; 4:1–13.
- <sup>15</sup> Rieder HL. Theoretische und praktische Überlegungen bei Anwendung des Tuberkulintestes [Theoretical and practical considerations of the use of the tuberculin test]. *Pneumologie* 1997; 51(11):1025–1032.
- <sup>16</sup> Cardona PJ, Ruiz-Manzano J. On the nature of *Mycobacterium tuberculosis*-latent bacilli. *The European Respiratory Journal* 2004; 24(6):1044–1051.
- <sup>17</sup> Salgame P. Host innate and Th1 responses and the bacterial factors that control *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Curr Opin Immunol* 2005; 17(4):374–380.
- <sup>18</sup> Algood HM, Lin PL, Flynn JL. Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 3:S189–S193.
- <sup>19</sup> Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(7):415–430.
- <sup>20</sup> Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(9):578–590.
- <sup>21</sup> Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004; 350(20):2060–2067.
- <sup>22</sup> Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163(9):1009–1021.
- <sup>23</sup> Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76:529–533.
- <sup>24</sup> Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton T, Herselman P, Williams B, Hayes R et al. Risk factors for pulmonary mycobacterial disease in South African gold miners. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1):94–99.
- <sup>25</sup> Bothamley GH. Smoking and tuberculosis: a chance or causal association? *Thorax* 2005; 60(7):527–528.
- <sup>26</sup> Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15):1098–1104.
- <sup>27</sup> Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2122–2127.
- <sup>28</sup> Norregaard J, Heckscher T, Viskum K. Abacillary pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990; 71:35–38.
- <sup>29</sup> Bates JH. Reinfection Tuberculosis. How important is it? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(3):600–601.
- <sup>30</sup> Fine PE, Small PM. Exogenous reinfection in tuberculosis. *N Engl J Med* 1999; 341(16):1226–1227.
- <sup>31</sup> Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001; 358(9294):1687–1693.
- <sup>32</sup> Van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999; 341(16):1174–1179.
- <sup>33</sup> Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(12):1430–1435.

- <sup>34</sup> Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(12):1360–1366.
- <sup>35</sup> Brandli O. The clinical presentation of tuberculosis. *Respiration* 1998; 65(2):97–105.
- <sup>36</sup> Janssens JP, Zellweger JP. Épidémiologie clinique et traitement de la tuberculose chez les personnes âgées. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129:80–89.
- <sup>37</sup> Cohen R, Muzaffar S, Capellan J, Azar H, Chinikamwala M. The validity of classic symptoms and chest radiographic configuration in predicting pulmonary tuberculosis. *Chest* 1996; 109(2):420–423.
- <sup>38</sup> Tattevin P, Casalino E, Fleury L, Egmann G, Ruel M, Bouvet E. The validity of medical history, classic symptoms, and chest radiographs in predicting pulmonary tuberculosis: derivation of a pulmonary tuberculosis prediction model. *Chest* 1999; 115(5):1248–1253.
- <sup>39</sup> Monney M, Zellweger JP. Active and passive screening for tuberculosis in Vaud Canton, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005; 135(31–32):469–474.
- <sup>40</sup> Ravessoud M, Zellweger JP. Présentation clinique de la tuberculose chez les immigrants vus au Dispensaire Antituberculeux de Lausanne. *Schweiz med Wschr* 1992; 122:1037–1043.
- <sup>41</sup> Hesselting AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6(12):1038–1045.
- <sup>42</sup> Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):295–312, vii.
- <sup>43</sup> Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselting AC, Obihara CC, Starke JJ et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(4):392–402.
- <sup>44</sup> Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, McDonough S, Hargreaves J, Ferry J et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *N Engl J Med* 1999; 341(20):1491–1495.
- <sup>45</sup> Zangger E, Zuberbühler D, Gehri M, Zellweger JP. Impact épidémiologique et social d'un cas de tuberculose d'une adolescente de la région de Lausanne. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130(118):143.
- <sup>46</sup> Hasaneen NA, Zaki ME, Shalaby HM, El Morsi AS. Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2003; 124(6):2105–2111.
- <sup>47</sup> Diacon AH, van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003; 22(4):589–591.
- <sup>48</sup> Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5):723–725.
- <sup>49</sup> Waecker NJ. Tuberculous Meningitis in Children. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4(3):249–257.
- <sup>50</sup> Byrd T, Zinser P. Tuberculosis Meningitis. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3(5):427–432.
- <sup>51</sup> Hussain SF, Irfan M, Abbasi M, Anwer SS, Davidson S, Haqqee R et al. Clinical characteristics of 110 military tuberculosis patients from a low HIV prevalence country. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(4):493–499.

## 3 Nachweis einer Infektion mit *M. tuberculosis*

Nach Kontakt mit Mykobakterien entwickeln die meisten Personen eine sogenannte verzögerte Immunreaktion, die auf der Sensibilisierung von T-Lymphozyten auf Tuberkulin beruht. Sie kann durch die Hautreaktion auf die intrakutane Injektion von Tuberkulin, eines sterilen Extraktes aus Kulturen von *M. tuberculosis*, gemessen (Tuberkulintest) oder im Labor durch Messung der Gamma-Interferon-Produktion von *in vitro* stimulierten T-Lymphozyten festgestellt werden ( $\gamma$ -IFN-Test). Der Nachweis der Sensibilisierung gegenüber Tuberkulose-Antigenen ist ein indirekter Hinweis dafür, dass der Kontakt mit einer ansteckenden Tuberkulose zu einer Infektion mit *M. tuberculosis* geführt hat. Weder der Tuberkulintest noch der  $\gamma$ -IFN-Test ist indiziert, um in radiologisch oder klinisch verdächtigen Fällen eine latente tuberkulöse Infektion (LTBI) oder eine Tuberkuloseerkrankung zu bestätigen oder auszuschliessen. Zudem können sie unter keinen Umständen eine LTBI von einer aktiven Tuberkulose unterscheiden.

### 3.1 Tuberkulintest

#### 3.1.1 Testprinzip

In der Schweiz wird für den Tuberkulintest als Standard das Tuberkulin PPD RT23 (PPD steht für «Purified Protein Derivative») des Statens Serum Institut in Kopenhagen verwendet. Bei der intrakutanen Testung nach Mantoux<sup>1</sup> werden 0,1 ml der Tuberkulinlösung – dies entspricht zwei PPD-RT23-Tuberkulineinheiten – intrakutan in die Volarseite des Unterarms injiziert. Es besteht keine anerkannte Indikation für die Durchführung des Mantoux-Tests mit einer anderen Dosierung. Die Injektion erfolgt mittels einer Tuberkulinspritze mit feiner Nadel mit kurzem Schrägschliff und mit nach oben gerichteter Öffnung. Die Haut muss zuvor nicht desinfiziert werden. Durch die streng intrakutane Injektion entsteht eine weisse Papel, die nach einigen Minuten spontan wieder verschwindet. Auf die Injektionsstelle darf kein Pflaster angebracht werden.

Die Ablesung erfolgt frühestens 48 Stunden, vorzugsweise jedoch 72 Stunden nach der Injektion. Das Ergebnis wird anhand der Grösse des Querdurchmessers der tastbaren Induration (senkrecht zur Achse des Arms) in Millimetern (mm) gemessen, ohne dass der Durchmesser eines eventuellen Erythems berücksichtigt wird. Die Induration muss deutlich erkennbar sein (ca. 1 mm hoch). Eine kaum wahrnehmbare Induration ist als nicht eindeutige Reaktion zu interpretieren und entsprechend schriftlich festzuhalten. Die Ablesung kann bis zu sieben Tage nach dem Test erfolgen, wobei die Deutlichkeit der Indurationsränder ab dem dritten Tag abnimmt.

#### 3.1.2 Testinterpretation

Sensitivität und Spezifität des Tuberkulintests sind ungenügend<sup>2</sup>. Der Tuberkulintest kann falsch-positiv sein, d.h. ein positives Ergebnis anzeigen, ohne dass eine Tuberkuloseinfektion vorliegt. Mögliche Ursachen hierfür sind eine Infektion mit Umweltmykobakterien<sup>3</sup> oder eine vorausgegangene BCG-Impfung<sup>4-6</sup>.

Andererseits können auch nur vorübergehende Schwächungen des Immunzustandes (z.B. bei einer Virusinfektion) zu einem falsch-negativen Tuberkulintest führen. Aus diesen Gründen muss das Testergebnis stets im aktuellen und anamnestischen Kontext der getesteten Person interpretiert werden. Der alleinige Befund «positiv/negativ» ist jedoch keine ausreichende Interpretation. Das Ergebnis ist unbedingt in Millimetern des Indurationsdurchmessers anzugeben. Die korrekte Dokumentation eines Tuberkulintests beinhaltet somit immer eine Zahlenangabe und eine Interpretation in Bezug auf die untersuchte Person.

Der Durchmesser, ab welchem ein Test als positiv gilt (d.h. eine mögliche tuberkulöse Infektion anzeigt), hängt vom relativen Infektionsrisiko der getesteten Person ab. In der nicht BCG-geimpften Allgemeinbevölkerung der Schweiz gilt ein Indurationsdurchmesser von 5 mm bei Kindern (Alter >1 Monat bis ≤12 Jahre) und 10 mm bei Erwachsenen als positiv. Es ist bekannt, dass eine Reaktion  $\geq 5$  mm bereits eine LTBI anzeigen kann<sup>7</sup>. Massgebende Richtlinien (CDC und National Institute for Clinical Excellence NICE) neigen dazu, einen Indurationsdurchmesser von 5 mm bei allen Altersgruppen als positiv zu betrachten<sup>8,9</sup>. Die Begründung liegt darin, dass der Anteil BCG-geimpfter Personen in westlichen Ländern kontinuierlich abnimmt. Zudem nimmt das Risiko einer Reaktivierung nach einer Infektion bereits ab einem Testresultat von 5 mm zu, insbesondere bei Personen, die durch HIV, Krankheit oder Medikamente immungeschwächt sind. Eine tuberkulöse Infektion kann auch vorliegen ohne das Vorliegen eines positiven Tuberkulintests<sup>10</sup>.

Bei Personen, die erst kürzlich (<8 Wochen) Kontakt zu einer Person mit ansteckender Tuberkulose hatten, kann das Resultat des Tuberkulintests noch negativ sein<sup>11; 12</sup>.

## 3.2 Bluttests ( $\gamma$ -Interferon-Tests)

### 3.2.1 Testprinzip

Die Tests basieren auf der *in vitro* gemessenen Produktion von Gamma-Interferon ( $\gamma$ -IFN) durch T-Lymphozyten, die mit Peptiden (ESAT-6 und CFP-10) stimuliert wurden, welche für *Mycobacterium tuberculosis* spezifisch sind und bei *M. bovis* BCG und den meisten Umweltmykobakterien fehlen<sup>13; 14</sup>. Die *In-vitro*- $\gamma$ -IFN-Tests haben bei immunkompetenten Personen eine dem Tuberkulintest vergleichbare Sensitivität, aber bei BCG-geimpften Personen eine höhere Spezifität<sup>15-17</sup>. Sie haben dadurch gegenüber dem Tuberkulintest den Vorteil, dass keine falsch-positiven Ergebnisse aufgrund einer vorherigen Impfung mit BCG<sup>4; 18</sup> und des Kontaktes mit nicht tuberkulösen Mykobakterien auftreten. Die *In-vitro*- $\gamma$ -IFN-Tests sind reproduzierbar, ohne dass ein Boostereffekt auftritt, und ihre Interpretation ist vom Ableser unabhängig.

Bei immunsupprimierten Personen liegen zu diesen Tests noch nicht genügend Daten vor. Die Sensitivität und Auswertbarkeit der Resultate variiert je nach Patientengruppe und verwendetem Test<sup>19-22</sup>.

Mit *In-vitro*- $\gamma$ -IFN-Tests wird die Sensibilisierung gegenüber *M. tuberculosis* (sowie *M. kansasii*, *M. szulgai* und *M. marinum*, die selten sind) angezeigt, aber keine Reaktion auf die Antigene von *M. bovis* BCG. Der Test kann falsch-negative Ergebnisse zeigen, insbesondere bei Tuberkuloseerkrankten mit – angeborener, virusvermittelter oder medikamentöser – Immunsuppression.  $\gamma$ -IFN-Tests können u. U. nicht interpretiert werden, wenn die Probe keine lebenden oder stimulierbaren T-Lymphozyten enthält (bei einem technischen Fehler oder einem Transportproblem, bei schwerer Lymphopenie, bei Interaktion mit einer immunsuppressiven Therapie)<sup>17; 23; 24</sup>.

Die  $\gamma$ -IFN-Tests weisen, insbesondere bei BCG-geimpften Personen, eine bessere Korrelation mit der Intensität des Tuberkulosekontaktes auf als die Tuberkulintests<sup>20; 25-27</sup>. Sie zeigten in den bisher durchgeführten Untersuchungen bei Kindern, die exponiert oder an aktiver Tuberkulose erkrankt waren, eine höhere Rate unverwertbarer Resultate und je nach Test eine niedrigere bzw. eine höhere Sensitivität als der Tuberkulintest<sup>28-30</sup>. Bei HIV-positiven Patienten können die  $\gamma$ -IFN-Tests nicht interpretierbar sein, wenn die Anzahl CD4-Zellen niedrig ist<sup>31</sup>.

Einen allgemein gültigen Goldstandard für die Diagnose der LTBI gibt es nicht. Das Risiko für Personen, später an einer Tuberkulose zu erkranken, deren LTBI mittels Tuberkulintest diagnostiziert wurde, unter Berücksichtigung der Risikofaktoren, ist hinlänglich bekannt<sup>32; 33</sup>. Ebenso wurde gezeigt, dass die Behandlung einer auf dieser Basis diagnostizierten LTBI das Risiko vermindert, später an einer Tuberkulose zu erkranken<sup>2; 34</sup>. Die Bedeutung der  $\gamma$ -IFN-Testresultate ist weder für das Risiko, eine aktive Tuberkulose zu entwickeln, noch für die Indikation einer LTBI-Behandlung geklärt<sup>35</sup>. Entsprechend den jüngsten Empfehlungen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) bestehen für die  $\gamma$ -IFN-Tests bei Erwachsenen in der Praxis dieselben Indikationen wie für die Tuberkulintests. Bei Kindern ist die Verwendung dieser  $\gamma$ -IFN-Tests aber noch ungenügend dokumentiert<sup>9; 36; 37</sup>. Die Guidelines des National Institute for Clinical Excellence (NICE) hingegen empfehlen zur Erhöhung der Spezifität die Anwendung der  $\gamma$ -IFN-Tests zur Bestätigung bzw. zum Ausschluss eines falsch-positiven Tuberkulintests bei BCG-geimpften Personen, um unnötige LTBI-Behandlungen zu vermeiden<sup>8</sup>. Neuere Publikationen enthalten die gegenwärtigen Kenntnisse und Empfehlungen für die Anwendung der Bluttests<sup>17; 38; 39</sup>. In der Praxis muss bei der Anwendung mit unterschiedlichen Sensitivitäten der momentan verfügbaren kommerziellen Tests bei Kindern und immundefizienten Personen gerechnet werden<sup>40</sup>. Wegen ihrer höheren Spezifität sind die  $\gamma$ -IFN-Tests primär zum Ausschluss falsch-positiver Tuberkulintests bei BCG-geimpften Personen hilfreich<sup>39; 41</sup>.

Die  $\gamma$ -IFN-Tests sind spezifischer als die Tuberkulintests, aber auch teurer und können nur in Laboratorien mit entsprechender Ausrüstung und Erfahrung durchgeführt werden. Vorgaben über Blutentnahme und Transport müssen genau eingehalten werden (Entnahme von Venenblut in speziellen Röhrchen, schneller Transport ins Labor, ohne dass die Probe zu grosser Kälte ausgesetzt wird). Die Aufnahme der  $\gamma$ -IFN-Tests in die Analysenliste des Bundesamtes für Gesundheit wurde im Herbst 2005 beantragt. Das Aufnahmeverfahren ist beim Erscheinen des Handbuchs Tuberkulose nicht abgeschlossen.

### 3.2.2 Testinterpretation

Positive  $\gamma$ -IFN-Tests sind indirekte Tests für das Vorliegen einer LTBI oder aktiven Tuberkulose. Angesichts ihrer höheren Spezifität (keine falsch-positiven Testergebnisse) fallen sie weniger häufig positiv aus als die Tuberkulintests. Bei Kleinkindern und Personen mit Immunschwäche ist ihre Sensitivität noch nicht genügend untersucht<sup>28; 37</sup>.

### 3.2.3 Vor- und Nachteile der $\gamma$ -IFN-Tests

#### Vorteile

Keine Beeinflussung durch BCG und die meisten Umweltmykobakterien

Keine Boosterreaktion bei wiederholten Testungen (z.B. bei Angestellten im Gesundheitswesen)

Geringere Anfälligkeit für Ablese-Bias und -fehler

Keine zweite Konsultation zur Testablesung

Keine falsch-positiven Testresultate, damit Vermeiden von unnötigen Kontrollen und Therapien

#### Nachteile

Venöse Blutabnahme, ggf. mit speziellem Abnahmesystem

Verfügbarkeit/Erreichbarkeit eines qualifizierten Labors, Arbeitsaufwand für Laboratorien

Zeitliche Limitation bei Weiterverarbeitung der Blutproben, anspruchsvolle präanalytische Voraussetzungen, Transportlogistik (Temperatur, Lagerung)

Die Bedeutung der unterschiedlichen Spiegel ist unbekannt

Der Einfluss der medikamentösen Behandlung ist wenig bekannt

Zurzeit keine Kostenübernahme durch die Krankenpflegeversicherung

Interpretation eines positiven Tests in Bezug auf Risiko der Entwicklung einer Tuberkulose im Gegensatz zum Tuberkulintest noch nicht bekannt

Höhere Rate nicht auswertbarer Testresultate bei Kindern und immunsupprimierten Patienten

### 3.2.4 Registrierte $\gamma$ -IFN-Tests

Zwei kommerzielle Tests sind derzeit bei Swissmedic registriert:

- T-SPOT.TB®-Test, seit 14. Juli 2004
- QuantiFERON-TB® Gold In-Tube, seit 2. Juni 2005

### 3.3 Indikationen für Tuberkulintests und $\gamma$ -IFN-Tests

Der Tuberkulintest und die  $\gamma$ -IFN-Tests können zur Erkennung einer tuberkulösen Infektion bei folgenden Personen beitragen:

	Tuberkulintest	$\gamma$ -IFN-Test
Personen mit Kontakt zu einem Patienten mit ansteckender Tuberkulose (Umgebungsuntersuchung)	Ja, unter Berücksichtigung des Alters und der Zeitspanne zwischen Kontakt und Test (Konversion!) (Kap. 3.3.2)	Ausschluss von falsch-positiven Tuberkulintests (vgl. Kap. 3.3.1 und 3.3.2)
Personen mit positivem Tuberkulintest ohne bekannten Zeitpunkt der Mantoux-Konversion	Nein	Ausschluss von falsch-positiven Tuberkulintests (vgl. Kap. 3.3.1 und 3.3.2)
Personen mit Immunschwäche	Tuberkulintest und/oder $\gamma$ -IFN-Test (können beide falsch-negativ sein; die Sensitivität der $\gamma$ -IFN-Tests ist noch nicht definitiv festgelegt)	
Personen mit laufender oder geplanter immunsuppressiver Behandlung (Transplantation, Anti-TNF- $\alpha$ -Behandlung)	Tuberkulintest oder $\gamma$ -IFN-Test (die Sensitivität der $\gamma$ -IFN-Tests ist noch nicht definitiv festgelegt)	
Untersuchung bei Einstellung von Personal, das aus beruflichen Gründen mit Tuberkulosekranken in Kontakt ist	Ja, unter Berücksichtigung des Boostereffektes	Ja, kein Boostereffekt

#### 3.3.1 Erkennung der tuberkulösen Infektion bei Erwachsenen

Der Tuberkulintest und die  $\gamma$ -IFN-Tests sind indirekte Tests zur Erkennung von Infizierten nach Kontakt mit einem Patienten mit ansteckender Tuberkulose (Umgebungsuntersuchung, Kap. 6.2.)<sup>8,9,41</sup>.

Die Tests erlauben nicht, zwischen einer LTBI und einer aktiven Tuberkulose zu unterscheiden. Umgekehrt können beide Tests bei Patienten mit aktiver Tuberkulose oder mit einer LTBI negativ ausfallen, insbesondere bei Risikopersonen, Betagten und Personen mit Immunschwäche. Ein negatives Testergebnis erlaubt daher weder eine Tuberkuloseinfektion noch eine Tuberkuloseerkrankung auszuschliessen.

Ein positiver Tuberkulintest eines Erwachsenen mit BCG-Impfung ist keine Bestätigung für eine Tuberkuloseinfektion. In einem solchen Fall kann vor Verordnung einer LTBI-Behandlung der positive Tuberkulintest durch einen  $\gamma$ -IFN-Test kontrolliert werden. Dies erlaubt, eine tuberkulöse Infektion von einem falsch-positiven Tuberkulintest (aufgrund der BCG-Impfung) zu unterscheiden und dadurch die unnötige Behandlung eines Nichtinfizierten zu vermeiden. Bei Personen mit Immunschwäche ist zu berücksichtigen, dass die Sensitivität der  $\gamma$ -IFN-Tests nicht definitiv festgelegt ist. Bei unbekanntem BCG-Impfstatus wird empfohlen, die Person als geimpft zu betrachten.

#### 3.3.2 Erkennung der tuberkulösen Infektion bei Kindern

Bei **Neugeborenen und Kleinkindern (Alter  $\leq 5$  Jahre)** ist es wichtig, eine tuberkulöse Infektion unverzüglich zu erkennen und entsprechend zu behandeln, da sie häufiger und schneller zu einer Tuberkuloseerkrankung führen und viel schwerer verlaufen kann (Miliartuberkulose, Meningitis und andere extrapulmonale Formen) als bei Erwachsenen<sup>42,43</sup>. **Neugeborene** sind bei relevanter Exposition sofort medizinisch abzuklären und zu behandeln, und es ist die Beratung eines Spezialisten einzuholen.

**Kleinkinder (Alter  $> 1$  Monat bis  $\leq 5$  Jahre)** erhalten nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose (medizinische Untersuchung inklusive Röntgenbild, evtl. Versuch des mikrobiologischen Erregernachweises mittels Magensaftuntersuchung bzw. bronchoalveolärer Lavage) sofort eine präventive INH-Behandlung. Wenn der Tuberkulintest nach 8 Wochen eine Konversion anzeigt (d.h. Erstinfektion), muss das Kind bezüglich einer Tuberkuloseerkrankung wieder abgeklärt und diese entsprechend behandelt werden. Ist die klinische Abklärung unauffällig, wird bei diesen Kindern

die LTBI-Behandlung weitergeführt, um das Risiko einer Progression zu einer Tuberkuloseerkrankung zu vermindern. Wenn nach 8 bis 12 Wochen keine Konversion vorliegt, kann die präventive Behandlung beendet werden.

**Kinder im Alter von 5 bis ≤12 Jahren** benötigen keine sofortige präventive Behandlung (Isoniazid, Kap. 5.1), denn das Risiko einer Progression zu einer Tuberkuloseerkrankung ist in diesem Alter viel geringer als bei jüngeren Kindern<sup>43</sup>. Ist der Indurationsdurchmesser des ersten Tuberkulintests >5 mm und kann eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen werden, wird eine LTBI-Behandlung empfohlen. Ist der Indurationsdurchmesser des ersten Tuberkulintests <5 mm, sollte er nach acht Wochen wiederholt werden. Zeigt der zweite Test eine Konversion an und kann eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen werden, wird eine LTBI-Behandlung empfohlen.

Aufgrund der niedrigen Prävalenz der Tuberkulose in der Schweiz wird die BCG-Impfung für Kinder bei uns nicht generell empfohlen (Kap. 8). Dies erlaubt bei Tuberkuloseexposition eine Interpretation des Tuberkulintests. Die Sensitivität des Tuberkulintests bei ungeimpften Kindern ist mit jener der  $\gamma$ -IFN-Tests vergleichbar<sup>23; 29; 44</sup>. Die tuberkulöse Infektion bei Kindern entspricht meist einer Primoinfektion. Eine Primoinfektion kann durch die Konversion des Tuberkulintests dokumentiert werden, d.h. Zunahme des Indurationsdurchmessers zwischen dem ersten Tuberkulintest unmittelbar nach dem Kontakt mit dem Indexfall und acht Wochen später. Wenn der erste Test negativ und jener nach acht Wochen positiv ist, liegt eine Konversion und somit eine Primoinfektion vor. Dies indiziert in diesen Fällen bei Kindern nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose die Verordnung einer LTBI-Behandlung. Ein  $\gamma$ -IFN-Test ist vor Verordnung einer Behandlung grundsätzlich nicht erforderlich, es sei denn, bei einem BCG-geimpften Kind fehlt das Resultat des ersten Tuberkulintests.

Umgekehrt kann ein Tuberkulintest, besonders im frühen Kindesalter, trotz einer tuberkulösen Infektion oder einer Tuberkuloseerkrankung negativ ausfallen. Es liegen noch kaum Studien über die Sensitivität und die Spezifität von  $\gamma$ -IFN-Tests bei Kindern vor<sup>28; 30; 44</sup>. Die Sensitivität von  $\gamma$ -IFN-Tests bei erkrankten Kindern mit einer Tuberkulose war in einer Studie höher als die des Tuberkulintests<sup>45</sup>. In einer Studie mit exponierten Kindern waren die Resultate des Bluttests im Vergleich zum Tuberkulintest sensibler<sup>30</sup>, aber in anderen Studien nicht<sup>28; 29; 44</sup>. Möglicherweise gehen diese Testreaktionen einer Konversion des Tuberkulintests voraus<sup>46</sup>. Im Zweifelsfall kann nach Kontakt mit ansteckender Tuberkulose, negativem Tuberkulintest und fortbestehendem klinischem Verdacht auf eine Tuberkulose ein  $\gamma$ -IFN-Test in die weitere Abklärung einbezogen werden<sup>47</sup>. Derzeit ist es jedoch zu früh, eine Empfehlung für den allgemeinen Einsatz von  $\gamma$ -IFN-Tests bei der Diagnose einer Infektion bei Kindern abzugeben<sup>37; 38; 48</sup>.

Bei Kindern, die in Ländern mit hoher Tuberkuloseprävalenz geboren sind, ist die Wahrscheinlichkeit eines Kontaktes mit ansteckender Tuberkulose in der Familie oder auf Reisen höher als bei der einheimischen Schweizer Bevölkerung. Die Erkennung einer Tuberkuloseinfektion kann im Rahmen der medizinischen Untersuchung bei der Einreise in die Schweiz oder vor dem Schulbesuch erfolgen.

### 3.3.3 Erstuntersuchung von Patienten mit Immunsuppression/-defizienz im Hinblick auf eine mögliche Behandlung einer LTBI

Immundefiziente Personen haben nach einer Infektion mit *M. tuberculosis* ein weit höheres Risiko, an einer aktiven Tuberkulose zu erkranken, als Immunkompetente. Ein positiver Tuberkulin-<sup>49</sup> oder  $\gamma$ -IFN-Test<sup>22</sup> bei einem HIV-positiven Patienten ist daher eine Indikation für eine LTBI-Behandlung, sofern eine aktive Tuberkulose zuvor durch eine geeignete bakteriologische oder Röntgenuntersuchung ausgeschlossen wurde. Auch Personen, bei denen eine immunsuppressive Behandlung geplant ist (TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, Transplantation, onkologische Chemotherapie), haben ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung einer LTBI. Manche von ihnen leiden an Grundkrankheiten oder erhalten Therapien, die die Tuberkulinreaktion modifizieren können. Die Sensitivität der  $\gamma$ -IFN-Tests bei immunsupprimierten Patienten ist jedoch noch nicht definitiv bestimmt.

### 3.3.4 Untersuchung bei Einstellung von Personal, das aus beruflichen Gründen mit Tuberkulosekranken in Kontakt ist

Im Rahmen einer medizinischen Untersuchung von Personen, die aus beruflichen Gründen mit ansteckender Tuberkulose in Kontakt kommen (Medizinalpersonal, Entwicklungshelfer, Gefängniswärter, Personal in Einrichtungen für Asylsuchende usw.), wird empfohlen, den Tuberkulinstatus bei Stellenantritt festzuhalten, so dass später Vergleichsdaten vorliegen, falls ein dokumentierter Kontakt mit Tuberkulose auftritt. Ist bei Stellenantritt der Befund negativ,

wird, abhängig von der Risikobeurteilung<sup>50</sup>, bei diesen Arbeitnehmenden die Wiederholung des Tests (beispielsweise in jährlichen Abständen) empfohlen. Zudem ist die Testung nach Kontakt mit einer potenziell ansteckenden Tuberkulose indiziert, um feststellen zu können, ob im entsprechenden Zeitraum eine Infektion stattgefunden hat<sup>51; 52</sup>.

Da bei Pflegepersonal häufig falsch-positive Tuberkulinresultate gefunden werden, die auf eine frühere BCG-Impfung oder einen Boostereffekt zurückzuführen sind, sollte heute in derartigen Fällen auf einen positiven Tuberkulintest ein  $\gamma$ -IFN-Test folgen oder von vornherein ein  $\gamma$ -IFN-Test durchgeführt werden<sup>8; 17; 41</sup>. Für Personen, deren positiver Tuberkulintest mittels  $\gamma$ -IFN-Test nicht bestätigt wurde (falsch-positiv), empfiehlt sich in Zukunft, nur noch den  $\gamma$ -IFN-Test anzuwenden. Es gibt keine Notwendigkeit, einen Tuberkulin- oder  $\gamma$ -IFN-Test mit positivem Befund zu wiederholen.

#### Literatur

- <sup>1</sup> Rieder HL. Theoretische und praktische Überlegungen bei Anwendung des Tuberkulintestes (Theoretical and practical considerations of the use of the tuberculin test). *Pneumologie* 1997; 51(11):1025–1032.
- <sup>2</sup> American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 2):S221–S247.
- <sup>3</sup> Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT. Identification of tuberculous infected. Dual tests and density of reaction. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:1334–1339.
- <sup>4</sup> Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002; 57(9):804–809.
- <sup>5</sup> Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis* 2005; 40(2):211–217.
- <sup>6</sup> Collet E, Krahenbuhl JD, Gehri M., Bissery A, Zellweger JP. Risk factors for positive tuberculin skin tests among migrant and resident children in Lausanne, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005; 135:703–9.
- <sup>7</sup> Zahrani KA, Jahdali HA, Menzies D. Does size Matter? utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1):1419–1422.
- <sup>8</sup> National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians, editor 2006. London.
- <sup>9</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR* 2005; 54(RR-15):1–48.
- <sup>10</sup> Anderson ST, Williams AJ, Brown JR et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis Undetected by Tuberculin Skin Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(9):1038–1042.
- <sup>11</sup> Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. 1 ed. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 1999.
- <sup>12</sup> Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1):15–21.
- <sup>13</sup> Brock I, Weldingh K, Leyten EM, Arend SM, Ravn P, Andersen P. Specific T-cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection. *J Clin Microbiol* 2004; 42(6):2379–2387.
- <sup>14</sup> Dheda K, Chang JS, Kim LU et al. Interferon gamma assays for tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(6):324–325.
- <sup>15</sup> Lalvani A, Pathan AA, McShane H et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(4):824–828.
- <sup>16</sup> Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(12):761–776.
- <sup>17</sup> Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(7):736–742.
- <sup>18</sup> Diel R, Nienhaus A, Lange C, Meywald-Walter K, Forssbohm M, Schaberg T. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res* 2006; 7:77.

- <sup>19</sup> Ferrara G, Losi M, D'Amico R et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006; 367(9519):1328–1334.
- <sup>20</sup> Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(1):65–69.
- <sup>21</sup> Lee JY, Choi HJ, Park IN et al. Comparison of two commercial interferon gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J* 2006.
- <sup>22</sup> Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P et al. Use of a T-cell based test for detection of TB infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2006; 28:31–4.
- <sup>23</sup> Pai M, Lewinsohn DM. Interferon-gamma assays for tuberculosis: is anergy the Achilles' heel? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(5):519–521.
- <sup>24</sup> Mahomed H, Hughes EJ, Hawkrige T et al. Comparison of mantoux skin test with three generations of a whole blood IFN-gamma assay for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(3):310–316.
- <sup>25</sup> Kang YA, Lee HW, Yoon HI et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005; 293(22):2756–2761.
- <sup>26</sup> Lalvani A, Pathan AA, Durkan H et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001; 357(9273):2017–2021.
- <sup>27</sup> Zellweger JP, Zellweger A, Ansermet S, de Senardens B, Wrighton-Smith P. Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(11):1242–1247.
- <sup>28</sup> Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax* 2006; 61(7):616–620.
- <sup>29</sup> Dogra S, Narang P, Mendiratta DK et al. Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect* 2006.
- <sup>30</sup> Nakaoka H, Lawson L, Squire SB et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(9):1383–1388.
- <sup>31</sup> Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. Latent Tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. Tuberculosis* Specific Interferon Gamma test. *Respir Res* 2006; 7(1):56.
- <sup>32</sup> Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004; 350(20):2060–2067.
- <sup>33</sup> Radhakrishna S, Frieden TR, Subramani R. Association of initial tuberculin sensitivity, age and sex with the incidence of tuberculosis in south India: a 15-year follow-up. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(11):1083–1091.
- <sup>34</sup> Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1860–1866.
- <sup>35</sup> Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: Part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6(3):413–422.
- <sup>36</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR* 2005; RR-15:49–56.
- <sup>37</sup> Starke JR. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(10):941–942.
- <sup>38</sup> Pai M, Menzies D. Interferon-gamma release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis? *Clin Infect Dis* 2007; 44(1):74–77.
- <sup>39</sup> Connell TG, Rangaka MX, Curtis N, Wilkinson RJ. QuantiFERON-TB Gold: state of the art for the diagnosis of tuberculosis infection? *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6(5):663–677.
- <sup>40</sup> Barnes PF. Weighing gold or counting spots: which is more sensitive to diagnose latent tuberculosis infection? *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(7):731–732.
- <sup>41</sup> Davies PD, Drobniewski F. The use of interferon-gamma-based blood tests for the detection of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006; 28(1):1–3.
- <sup>42</sup> Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):295–312, vii.

- <sup>43</sup> Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(4):392–402.
- <sup>44</sup> Hill PC, Brookes RH, Adetifa IM et al. Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in healthy children exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. *Pediatrics* 2006; 117(5):1542–1548.
- <sup>45</sup> Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004; 364(9452):2196–2203.
- <sup>46</sup> Richeldi L, Ewer K, Losi M et al. Early diagnosis of subclinical multidrug resistant tuberculosis. *Ann Intern Med* 2004; 140:709–13.
- <sup>47</sup> Gooding S, Chowdhury O, Hinks T et al. Impact of a T cell-based blood test for tuberculosis infection on clinical decision-making in routine practice. *J Infect* 2006.
- <sup>48</sup> Detjen A, Wahn U, Magdorf K. Immunologische Diagnostik der Tuberkulose-Interferon- $\gamma$ -Test. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006; 154:1–6.
- <sup>49</sup> Elzi L, Schlegel M, Weber R et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis* 2007; 44(1):94–102.
- <sup>50</sup> Jost M, Ruegger M, Zellweger JP, Shang H, Cartier B, Gutzwiller A. Tuberkulose am Arbeitsplatz. Gefährdung und Prävention. 2. Auflage, Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, 2001.
- <sup>51</sup> Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR* 2005; Dec 30, 2005; 54 (RR17):1–141.
- <sup>52</sup> Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(5):442–448.

## 4 Diagnostik der Erkrankung

**Die Tuberkulosedagnostik beruht auf dem Nachweis von Mykobakterien durch die bakteriologische Untersuchung von Sputum oder anderen biologischen Materialien. Die radiologische Untersuchung und die klinischen Symptome liefern Hinweise, stellen jedoch keinen formalen Nachweis für eine Tuberkulose dar. Der Tuberkulintest und die neuen  $\gamma$ -IFN-Tests (Bestimmung der Freisetzung von Gamma-Interferon durch sensibilisierte Lymphozyten) weisen auf eine tuberkulöse Infektion hin, ermöglichen es jedoch nicht, das Infektionsstadium zu bestimmen, in dem sich ein Patient befindet.**

Die Diagnose der Tuberkulose beruht auf bakteriologischen Kriterien (bestätigte Fälle) oder auf klinischen sowie radiologischen Kriterien (wahrscheinlicher oder nicht bestätigter Fall), (Tab. 4.1). Die Symptome einer Tuberkulose hängen von Lokalisation und Ausmass der Krankheit ab und unterscheiden sich je nach Entwicklungsstadium.

### 4.1 Bakteriologie

#### 4.1.1 Mikroskopische Untersuchung

Der Beweis für eine Tuberkulose wird durch den Nachweis von Mykobakterien erbracht. Dieser Nachweis kann durch direkt mikroskopische Untersuchung nach Färbung z.B. von Sputum oder Punktionsmaterial, durch kulturellen Nachweis oder durch Amplifizierung mykobakterieller Nukleinsäuren erfolgen. Die Untersuchung von gefärbtem Sputum (nach Ziehl-Neelsen oder mit Auramin) ist auch heute noch die grundlegende Methode der Tuberkulosediagnose<sup>1</sup>.

Stellt man in einer Probe säurefeste Stäbchen fest, entspricht das praktisch einer Tuberkulosediagnose. Meist ist Sputum das Untersuchungsmaterial bei Patienten mit Lungentuberkulose. Der direkte mikroskopische Bakteriennachweis bedeutet darüber hinaus, dass der Patient für seine Umgebung potenziell ansteckend ist. Können Patienten mit Verdacht auf Lungentuberkulose kein Sputum produzieren, kann man den Auswurf mit einem Aerosol hypertoner Kochsalzlösung induzieren<sup>2</sup>. Ist dies ebenfalls erfolglos, ist allenfalls eine Bronchoskopie indiziert.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass vermutlich das induzierte Abhusten die ergiebigste Methode darstellt<sup>3</sup>. Magensaft kann bei Kleinkindern und bettlägerigen Personen, die kein spontanes oder induziertes Sputum produzieren können, entnommen werden<sup>4</sup>.

#### 4.1.2 Kultur

Unabhängig davon, ob die mikroskopische Untersuchung positiv oder negativ ausfällt, werden die Proben kulturell untersucht, sei es mittels traditioneller Nährböden auf Eibasis (z.B. Löwenstein oder Ogawa) oder Agar, sei es mittels flüssiger Nährböden oder aber mittels Spezialnährmedien, welche es gestatten, das Bakterienwachstum über die Freisetzung eines radioaktiven Markers oder den Umschlag eines Fluoreszenzindikators nachzuweisen (Bactec und davon abgeleitete Techniken).

Je nach Methode lässt sich der kulturelle Nachweis von lebenden Tuberkuloseerregern innerhalb von zwei bis sechs Wochen stellen. Bei positiver Kultur kann die Art des Mykobakteriums identifiziert werden (Tuberkulosekomplex oder nicht). Unbedingt muss eine Empfindlichkeitsprüfung des Erregers auf die wichtigsten Antituberkulotika durchgeführt werden. Diese wird in der Regel mittels Antituberkulotikazugabe durchgeführt, kann aber auch durch den Nachweis resistenztypischer Gensequenzen erfolgen. Die Empfindlichkeitsprüfung von Tuberkulosebakterien wird nicht mittels minimaler Hemmstoffkonzentrationen bestimmt<sup>5</sup>. Meistens wird mittels einer einzigen (oder zwei unterschiedlichen Antibiotikakonzentrationen) ein Isolat *in vitro* als resistent oder empfindlich eingeordnet. Die therapeutisch erreichbaren Wirkstoffkonzentrationen sind manchmal höher, z.B. bei Isoniazid. Bei Tuberkulosebakterien kommen oft sogenannte Low-Level-Resistenzen vor.

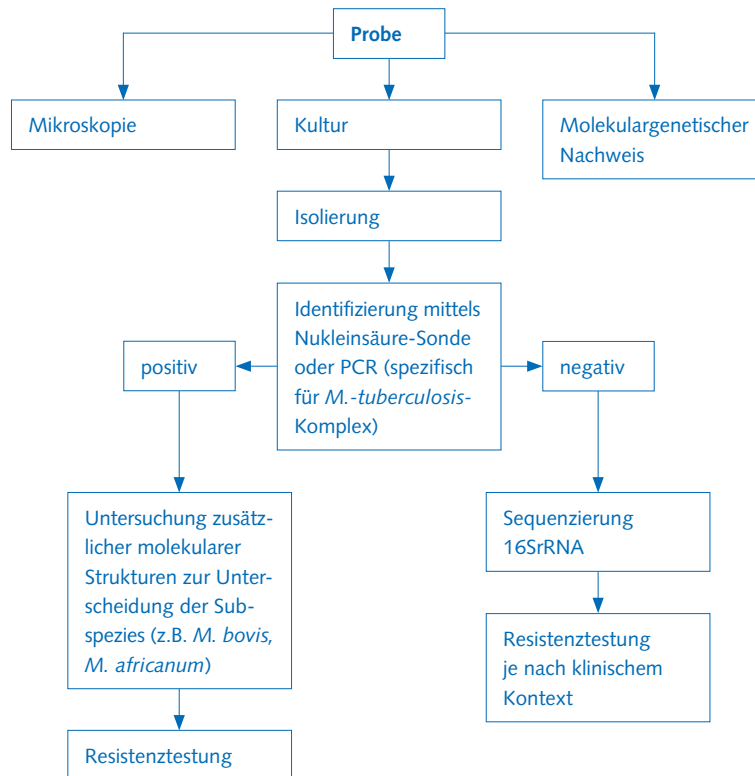
Die Resultate der Empfindlichkeitsprüfung sind dem Bundesamt für Gesundheit zu melden, damit die Resistenzsituation epidemiologisch überwacht werden kann und die Therapieempfehlungen allenfalls angepasst werden können. Darüber hinaus sollen Rifampicin-resistente Stämme an das Nationale Zentrum für Mykobakterien (Kap. 7.2) eingesandt werden, damit genetische Untersuchungen (RFLP) Hinweise auf eine allfällige Infektionskette geben können. Damit soll die Ausbreitung multiresistenter Stämme möglichst früh erkannt werden (Kap. 5.2.5).

Nicht tuberkulöse Mykobakterien können bei immunsupprimierten Personen oder Personen mit chronischen Lungenerkrankungen pathogen sein. Deren Behandlung hängt von der Sensibilität der Keime (die je nach Art unterschiedlich ist) und der Lokalisation der Läsionen ab.

**4.1.3 Neue Techniken der mikrobiologischen Diagnose**

Verschiedenste neue Entwicklungen haben die Möglichkeiten der Tuberkulosedagnostik erweitert<sup>6,7</sup>. Seit mehreren Jahren ist der schnelle Nachweis von genetischem Material eines Bakteriums mittels Genamplifikationsverfahren («polymerase chain reaction» = PCR; u.Ä.) möglich. Mittlerweile haben sich derartige Verfahren einen festen Platz in der Diagnostik gesichert<sup>8,9</sup>. In Proben mit positivem mikroskopischem Nachweis ergeben in der Regel auch die Amplifizierungsmethoden positive Ergebnisse, in Proben mit negativer Mikroskopie ist die Empfindlichkeit der Amplifizierung etwa 60 bis 70%. Insgesamt ist die Sensitivität molekulargenetischer Verfahren etwas niedriger als diejenige kultureller Nachweisverfahren; wie bei kulturellen Nachweismethoden sollten mindestens drei Sputumproben eines Patienten zum sicheren Ausschluss einer Tuberkulose untersucht werden. Molekulargenetische Untersuchungsverfahren sind nicht zuletzt aufgrund der damit verbundenen Kosten nicht für den routinemässigen Ausschluss einer Tuberkulose geeignet, sondern sollten nur bei entsprechendem (hochgradigem) Verdacht eingesetzt werden. In Fällen, wo eine rasche Diagnose und ein sofortiges Einleiten der antituberkulösen Behandlung entscheidend sind, z.B. bei einer tuberkulösen Meningitis, können die Amplifizierungsmethoden mithelfen, wertvolle Zeit zu gewinnen. Des Weiteren erlaubt die Amplifizierung eine schnelle Unterscheidung, ob ein mikroskopisch nachgewiesener Erreger zu der Gruppe der Tuberkuloseerreger gehört oder ob es sich um nicht tuberkulöse Mykobakterien handelt, die bei immunsupprimierten Patienten pathogen sind (darunter das häufigste *M. avium*). Diese Informationen können für die Wahl der geeigneten Behandlung bei Patienten mit tuberkuloseverdächtigen Läsionen sehr wichtig sein<sup>10</sup>.

**Fig. 4.1 Algorithmus für die Diagnostik**



## 4.2 Radiologie

Veränderungen im Thoraxröntgenbild sind das aussagekräftigste Zeichen für eine Tuberkulose. Ihre Ausdehnung korreliert mit dem Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung des Sputums<sup>11</sup>. Einseitige Infiltrate in den Oberlappen oder in den apikalen Unterlappensegmenten sind verdächtig für eine Tuberkulose, speziell wenn auch Kavernen vorhanden sind, ebenso ein miliäres Bild. Selten sieht man auch ein normales Röntgenbild bei bestätigter Tuberkulose, z.B. bei Primärtuberkulose und bei immundefizienten Patienten. Häufiger zeigen Aids-Patienten ein atypisches radiologisches Bild; es bestehen einseitige hiläre und mediastinale Adenopathien und Infiltrate in den mittleren und unteren Bereichen der Lunge, oft ohne Kavernen.

Die Zuverlässigkeit radiologischer Tuberkulosedagnostik wurde in Zweifel gezogen: einerseits aufgrund des unspezifischen Charakters radiologisch erfasster Läsionen, andererseits wegen der schlechten Reproduzierbarkeit der Befundung durch verschiedene Fachleute und selbst bei wiederholten Befunden durch denselben Experten<sup>12</sup>. Neuere Analysen zeigten jedoch, dass die Interpretation der Thoraxaufnahme durchaus verlässlich ist und die Feststellung einer Tuberkulose mit einem hohen Grad an Sicherheit ermöglicht<sup>13, 14</sup>, dass hingegen die radiologische Auswertung keine Unterscheidung zwischen einer bakteriologisch aktiven Tuberkulose und einer alten, inaktiven oder bereits behandelten Tuberkulose erlaubt.

**Tab. 4.1 Fallklassifizierung nach diagnostischen Kriterien**

Bestätigter Fall	Kulturpositiv auf ein Mykobakterium des <i>M. -tuberculosis</i> -Komplexes oder Sputum (Bronchialsekret), mikroskopisch-positiv und gleichzeitig PCR-positiv für Tuberkulose
Wahrscheinlicher Fall (Diagnose ohne bakteriologische Bestätigung)	Klinikkompatibel mit einer Tuberkulose und weitere Hinweise auf Tuberkulose (radiologisch, sputumpositiv auf säurefeste Stäbchen oder PCR-positiv in einer Probe)

### Literatur

- Somoskovi A, Hotaling JE, Fitzgerald M, O'Donnell D, Parsons LM, Salfinger M. Lessons from a proficiency testing event for acid-fast microscopy. *Chest* 2001; 120(1):250–257.
- Zellweger JP. Diagnostic de la tuberculose: comment confirmer une suspicion clinique ou radiologique? *Med Hyg* 2002; 60:2222–4.
- McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002; 57(12):1010–1014.
- Rizvi N, Rao NA, Hussain M. Yield of gastric lavage and bronchial wash in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(2):147–151.
- Böttger EC. Mechanism of mycobacterial drug resistance: implications for treatment and prevention strategies. *Chemother J* 2006; 2:23–29.
- Della-Latta P. The mycobacteriology milestones. *Laboratory Medicine* 30(6), 408–417. 1999.
- Hale YM, Pfyffer GE, Salfinger M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: new tools and lessons learned. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:834–46.
- Kirschner P, Rosenau J, Springer B, Teschner K, Feldmann K, Böttger EC. Diagnosis of mycobacterial infections by nucleic acid amplification: 18-month prospective study. *J Clin Microbiol* 1996; 34(2):304–312.
- Kirschner P, Springer B, Meier A, Wrede A, Kiekenbeck M, Bange FC, Vogel U and Böttger EC. Genotypic identification of mycobacteria by nucleic acid sequence determination «report of a two year experience in a clinical laboratory». *J Clin Microbiol* 1993; 31:2882–2889.
- Cheng VC, Yew WW, Yuen KY. Molecular diagnostics in tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(11):711–720.
- Wilcke JT, Kok-Jensen A. Diagnostic strategy for pulmonary tuberculosis in a low-incidence country: results of chest X-ray and sputum cultured for *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Med* 1997; 91(5):281–285.
- Toman K. Mass radiography in tuberculosis control. *WHO Chronicle* 1976; 30:51–57.

- <sup>13</sup> Graham S, Das GK, Hidvegi RJ, Hanson R, Kosiuk J, Al ZK et al. Chest radiograph abnormalities associated with tuberculosis: reproducibility and yield of active cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6(2):137–142.
- <sup>14</sup> Zellweger JP, Heinzer R, Touray M, Vidondo B, Altpeter E. Intra-observer and overall agreement in the radiological assessment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:1123–6.

# 5 Behandlung

## 5.1 Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion (LTBI)

Das Ziel der LTBI-Behandlung ist es, Mykobakterien, die nach einer Infektion unbemerkt im Organismus überleben können, zu eliminieren<sup>1, 2</sup>. Die Indikation zur Behandlung der LTBI beruht auf der klinischen Situation (Alter des Patienten, Risikofaktoren für eine Reaktivierung der Krankheit, Dauer der Infektion), dem Ergebnis von Tuberkulin- und/oder dem  $\gamma$ -IFN-Test zum Nachweis der Infektion sowie der Thoraxröntgenaufnahme. Es gibt niemals einen absoluten Beweis für die tuberkulöse Infektion, sondern lediglich eine Reihe mehr oder weniger beweiskräftiger Anzeichen. Bei infizierten Personen verhindert eine korrekte und konsequent durchgeführte Behandlung der LTBI in 90% der Fälle das Auftreten einer Tuberkulose<sup>3-5</sup>. Die Behandlung der LTBI hat sich als kosteneffizient erwiesen<sup>6</sup>. Eine LTBI-Behandlung darf allerdings erst verordnet werden, nachdem eine aktive Tuberkulose durch geeignete bakteriologische und radiologische Untersuchungen ausgeschlossen werden konnte (Kap. 4). Die tuberkulöse Infektion sollte im Rahmen der Möglichkeiten vor Verordnung der LTBI-Behandlung durch einen  $\gamma$ -IFN-Test bestätigt werden, um eine unnötige Behandlung aufgrund eines falsch-positiven Tuberkulintests zu vermeiden (Kap. 3).

### 5.1.1 Indikationen für die Behandlung der LTBI

Die Indikation stellt sich bei frisch infizierten Personen (bei denen ein erhöhtes Risiko für eine Reaktivierung innerhalb der ersten paar Jahre nach der Infektion besteht), des Weiteren auch bei Personen, die wegen zusätzlicher Erkrankungen ein erhöhtes Tuberkuloserisiko haben.

In der nachfolgenden Liste werden die Reaktivierungsrisiken in absteigender Reihenfolge aufgeführt:

#### HIV-positive Patienten

Personen, die mit einem Mykobakterium des Tuberkulosekomplexes infiziert, aber noch nicht an Tuberkulose erkrankt sind, haben ein erhöhtes Risiko, in der Folge eine aktive Tuberkulose zu entwickeln, und sollten eine LTBI-Behandlung erhalten<sup>7, 8</sup>. Die Merkmale, die eine tuberkulöse Infektion oder Tuberkuloseerkrankung bei HIV-positiven Patienten kennzeichnen, sind die schwache Intensität der Tuberkulinreaktion (aus diesem Grunde wird die Möglichkeit einer tuberkulösen Infektion ab einer Grösse von 5 mm eingeräumt), die möglicherweise atypische Erscheinungsform der Tuberkulose auf dem Röntgenbild, die Gefahr medikamentöser Wechselwirkungen mit anderen Behandlungen und die weniger gute Verträglichkeit antituberkulöser Behandlungen (Kap. 5.2.5). Hat ein enger Kontakt zu einem Patienten mit ansteckender Tuberkulose stattgefunden, kann man selbst bei fehlender Tuberkulinreaktion eine INH-Behandlung erwägen; der Nutzen einer solchen Behandlung ist jedoch umstritten<sup>9</sup>.

#### Personen in der Umgebung eines Patienten mit ansteckender Tuberkulose

- **Neugeborene** sind bei relevanter Exposition sofort medizinisch abzuklären und zu behandeln. Die Beratung eines Spezialisten ist einzuholen. Kinder müssen besonders geschützt werden, wenn deren Mutter an Lungentuberkulose erkrankt ist.
- **Kinder im Alter von >1 Monat bis  $\leq$ 5 Jahren** erhalten nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose (Kap. 3.3.2 und Kap. 4) umgehend eine LTBI-Behandlung, da sie einer erhöhten Gefahr ausgesetzt sind, eine schwere Form von Tuberkulose zu entwickeln (tuberkulöse Meningitis, Miliartuberkulose), noch bevor die Infektion nachweisbar ist. Ist der Indurationsdurchmesser des ersten Tuberkulintests  $<5$  mm, sollte er nach acht Wochen wiederholt werden. Zeigt der zweite Test eine Konversion (Kap. 3.3.2) an, muss das Kind bezüglich Tuberkuloseerkrankung wieder abgeklärt und diese entsprechend behandelt werden. Ist die klinische Abklärung unauffällig, wird bei Kindern mit Konversion eine LTBI-Behandlung durchgeführt. Wenn aber nach acht Wochen keine Konversion vorliegt, kann die Behandlung beendet werden. Wenn der Indurationsdurchmesser des ersten oder zweiten Tests  $\geq 5$  mm ist, muss die LTBI-Behandlung fortgesetzt und zu Ende geführt werden.
- **Kinder im Alter von >5 bis  $\leq$ 12 Jahren** benötigen keine sofortige präventive Behandlung, denn das Risiko einer Progression zu einer Krankheit ist in diesem Alter viel geringer. Ist der Indurationsdurchmesser des ersten Tuberkulintests  $>5$  mm und kann eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen werden, wird eine LTBI-Behandlung empfohlen. Ist der Indurationsdurchmesser des ersten Tuberkulintest  $<5$  mm, sollte er nach acht Wochen wiederholt werden.

Zeigt der zweite Test eine Konversion an und kann eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen werden, wird eine LTBI-Behandlung empfohlen.

- **Bei Kontaktpersonen im Alter von >12 Jahren**, deren vorangegangene Tuberkulinreaktion nicht bekannt ist und deren Induration des Tuberkulintests acht Wochen nach dem letzten Kontakt einen Durchmesser von  $\geq 10$  mm aufweist oder deren  $\gamma$ -IFN-Test positiv ausfällt, wird eine LTBI-Behandlung empfohlen, immer aber nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose. Kennt man die frühere Reaktion und hat sich die aktuelle Reaktion nach dem Kontakt gegenüber der früheren nicht verändert, ist eine Behandlung der LTBI grundsätzlich nicht nötig.

#### **Frische Konversion der Tuberkulinreaktion bei normalem Thoraxröntgenbild**

Eine Vergrößerung der Tuberkulinreaktion um mehr als 10 mm (Konversion) innerhalb der letzten zwei Jahre kann Zeichen einer Infektion mit Tuberkulose sein. Allerdings können BCG-Geimpfte bei Wiederholung des Tests öfter eine Vergrößerung dieses Ausmasses zeigen, die durch einen  $\gamma$ -IFN-Test bestätigt werden sollte. In diesen Fällen ist die Frage, ob jemand wahrscheinlich oder sicher Kontakt zu einer Ansteckungsquelle hatte, wichtiger als die Frage einer früheren BCG-Impfung. Personen mit positivem Testergebnis müssen individuell beurteilt werden (Suche nach Faktoren, die das Risiko erhöhen, später eine Tuberkulose zu entwickeln).

#### **Träger von alten Tuberkuloseherden**

Mit einer LTBI-Behandlung darf erst begonnen werden, wenn zuvor eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen wurde. Diese würde eine vollständige Tuberkulosebehandlung nötig machen. Vor Verordnung einer Monotherapie muss unbedingt nach Mykobakterien gesucht werden. Bestehen Zweifel darüber, ob eventuell eine aktive Tuberkulose vorliegt, sollte man mit einer vollständigen Tuberkulosebehandlung beginnen, bis das Ergebnis der Kultur vorliegt. Wenn dieses positiv ausfällt oder im Röntgenbild ein Rückgang der Läsionen unter der begonnenen Tuberkulose-therapie beobachtet werden kann, muss die Behandlung bis zum Ende weitergeführt werden. Andernfalls kann man auf eine Monotherapie mit Isoniazid umstellen oder die Behandlung – falls mindestens eine Dreiertherapie bereits zwei Monate lang durchgeführt wurde – sofort beenden.

#### **Personen mit Risikofaktoren für eine Reaktivierung der Tuberkulose**

Patienten mit Silikose, Diabetes, Niereninsuffizienz, wesentlichem Gewichtsverlust oder solche unter hoch dosierter Langzeittherapie mit Steroiden (mehr als 15 mg/d Prednison oder äquivalent) sowie Patienten unter Immunsuppressiva haben bei einer Tuberkulinreaktion von  $\geq 5$  mm ein erhöhtes Risiko, später eine Tuberkulose zu entwickeln. Raucher haben ebenfalls ein höheres Risiko einer Reaktivierung der Tuberkulose als Nichtraucher<sup>10,11</sup>. Bei Patienten unter immunsuppressiver Behandlung, beispielsweise nach Transplantation oder bei Behandlung mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, empfehlen einige Autoren, schon bei einer Tuberkulinreaktion ab 5 mm eine Behandlung durchzuführen<sup>12</sup>. Die Bestätigung durch einen  $\gamma$ -IFN-Test wird empfohlen, um unnötige Behandlungen zu vermeiden.

#### **Personen unter 35 Jahren**

Bei Personen mit einer Tuberkulinreaktion von  $\geq 10$  mm ( $\geq 5$  mm bei Kindern unter 12 Jahren) und normalem Röntgenbild empfehlen einige Autoren die Behandlung der LTBI sogar bei BCG-geimpften Personen, vor allem wenn es möglicherweise zu einem erneuten Kontakt mit einem Tuberkulosefall kam (z.B. Kinder, die in einem Land mit hoher Inzidenz geboren wurden)<sup>12</sup>. Die Bestätigung durch einen  $\gamma$ -IFN-Test wird empfohlen.

#### **Personen über 35 Jahren**

Für Personen, die Risikofaktoren für eine tuberkulöse Reaktivierung aufweisen oder deren Tuberkulinreaktion durch einen  $\gamma$ -IFN-Test bestätigt wurde, kann eine Behandlung der LTBI in Betracht gezogen werden.

### 5.1.2 Therapieschema der LTBI

#### Empfohlenes Therapieschema

Isoniazid täglich in einer Einzeldosis: 5 mg/kg bis zu einer Maximaldosis von 300 mg während neun Monaten, ungeachtet des HIV-Status<sup>1; 12</sup>. Eine sechsmonatige Behandlung verspricht eine signifikante Verringerung des Reaktivierungsrisikos, jedoch weniger als nach einer neunmonatigen Behandlung<sup>13</sup>.

#### Alternative Schemata

– Rifampicin 10 mg/kg täglich während 4 Monaten. Die Rifampicin-Behandlung hat sich bei einer Gruppe von chinesischen Patienten, die an Silikose leiden, als ebenso wirksam erwiesen wie die Isoniazid-Behandlung<sup>14</sup>. Verträglichkeit und Therapietreue scheinen besser zu sein als bei Isoniazid. Die Behandlungskosten sind vergleichbar<sup>15</sup>.

– Patienten mit einem erhöhten Tuberkuloserisiko und einer unzuverlässigen Therapietreue können zweimal wöchentlich für neun Monate eine kontrollierte Isoniazid-Behandlung erhalten (directly observed preventive treatment, DOPT): Kinder 20 bis 40 mg/kg, Erwachsene 15 mg/kg (maximal 900 mg pro Dosis).

Das tägliche Verabreichen von Rifampicin in Verbindung mit Pyrazinamid wird aufgrund der erhöhten Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen<sup>16; 17</sup>.

#### Interaktionen und Nebenwirkungen

Eine monatliche klinische Kontrolle ist unbedingt nötig, um die Therapieverträglichkeit zu überprüfen, sicherzustellen, dass die Medikamente richtig eingenommen werden und nach Nebenwirkungen zu suchen (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, dunkler Urin, Ikterus). Eine medikamentöse Hepatitis sowie eine periphere Neuropathie sind bekannte, jedoch seltene Nebenwirkungen<sup>18</sup>. Das Komplikationsrisiko steigt mit dem Patientenalter und der Dauer der Behandlung<sup>19</sup>, es scheint jedoch im Laufe der letzten 30 Jahre zurückgegangen zu sein<sup>20</sup>.

Eine monatliche Kontrolle der Transaminasen, die man bisher empfohlen hat, ist beim Erwachsenen nicht nötig, wenn keine klinischen Zeichen von Nebenwirkungen vorliegen. Auch bei Kindern ist diese Kontrolle nicht nötig, ausser wenn eines der oben erwähnten Symptome vorliegt. Eine vorübergehende mässige Erhöhung der Transaminasen (bis zum Fünffachen des Normwertes) ist nichts Aussergewöhnliches und rechtfertigt für sich allein einen vorzeitigen Abbruch der LTBI-Behandlung nicht, jedoch sollten dann häufigere Kontrollen erfolgen<sup>21</sup> (Kap. 5.2.5).

## 5.2 Behandlung der aktiven Erkrankung (Tuberkulose)

Die Behandlung der Tuberkulose erfordert die Verabreichung mehrerer Medikamente während mehrerer Monate, um die im Organismus befindlichen Mykobakterien vollständig zu eliminieren und die Entwicklung von Medikamentenresistenzen zu verhindern. Das Standardbehandlungsschema (Kap. 5.2.4) für zuvor niemals behandelte Patienten umfasst:

– **4 Medikamente während 2 Monaten (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol), dann**

– **2 Medikamente während 4 Monaten (Isoniazid und Rifampicin)**

Sämtliche Formen der Tuberkulose, mit Ausnahme der zerebralen und meningealen, werden im Prinzip nach demselben Schema behandelt.

Patienten, die bereits eine antituberkulöse Behandlung während mindestens eines Monats erhalten haben (Rückfall nach der Heilung, erneutes Krankheitsereignis nach verfrühtem Behandlungsabbruch), müssen die Kombination der 4 Medikamente während 3 Monaten einnehmen und zusätzlich während 2 Monaten Streptomycin erhalten. Die Behandlung wird während 5 Monaten mit einer Kombination aus 3 Medikamenten fortgesetzt (Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol), so dass die Behandlung insgesamt 8 Monate dauert.

Nach dem Eingang der Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung auf die antituberkulösen Medikamente muss das therapeutische Schema entsprechend angepasst werden, unter Beibehaltung von 3 bis 4 Medikamenten in der ersten Phase (Initialphase) und von 2 bis 3 in der zweiten Phase (Anschlussphase).

Nach der Initialphase, mit täglicher Einnahme der Medikamente, werden sie entweder täglich oder dreimal wöchentlich eingenommen. Die Therapietreue muss überwacht und die Medikamente sollten zumindest während der ersten 2 Monate generell unter Aufsicht verabreicht werden (Kap. 5.3.2).

Die Isolierung in einem Krankenhaus ist dann angezeigt, wenn der Kranke ein Übertragungsrisiko für seine Umgebung darstellt. Bakteriologische Kontrollen des Sputums ermöglichen es, den Ansteckungsgrad zu verfolgen. Eine negative bakteriologische Kontrolle am Ende der Behandlung gilt als Heilungsnachweis des an ansteckender Tuberkulose erkrankten Patienten.

Die Tuberkulose ist eine Infektionskrankheit, die mit den heute verfügbaren Mitteln geheilt werden kann. Durch eine korrekte Tuberkulosetherapie können nicht nur die Erkrankten geheilt, sondern es kann auch die Übertragungskette unterbrochen werden. Die Behandlung ansteckender Patienten ist daher auch unter dem Aspekt der öffentlichen Gesundheit die wirksamste Massnahme und die beste Tuberkuloseprävention. Die Behandlungsprinzipien sind Bestandteil der WHO-Strategie für die Tuberkulosebekämpfung. Ihr Ziel ist es, weltweit 85% der ansteckenden Tuberkulosefälle zu heilen<sup>22</sup>. Allerdings gibt es unter den Mykobakterien Erreger mit natürlicher Resistenz gegen Antituberkulotika. Die Selektion solcher resistenter Mutanten unter ungenügender Behandlung (z.B. bei ungenügenden Blutspiegeln oder bei unzweckmässigen Medikamentenkombinationen) kann zur Bildung neuer, mehrfach resistenter Stämme führen. Um dies zu vermeiden, gilt es, bei der Standardtherapie vier Grundprinzipien zu beachten.

#### **Zu befolgende vier Grundprinzipien bei der Standardtherapie**

- von Beginn an eine Vierfachtherapie anwenden
- ausreichend lange Durchführung der Behandlung
- Anwendung fixer Medikamentenkombinationen
- strenge Therapiekontrolle, gegebenenfalls direkt überwachte Medikamentenabgabe (Kap. 5.3.2) zumindest während der ersten zwei Monate

#### **5.2.1 Untersuchungen vor Beginn der Behandlung**

##### **Erregernachweis**

Keine Behandlung soll begonnen werden, ohne dass intensiv versucht wurde, einen Erregernachweis und seine Identifizierung zu erbringen sowie die Empfindlichkeit zu prüfen (Kap. 4).

##### **Laboruntersuchungen (bei zu erwartenden möglichen Nebenwirkungen)**

Zu Beginn ist eine Bestimmung der Transaminasen, des Kreatinins sowie der Harnsäure wünschenswert, um eventuelle spätere Nebenwirkungen besser beurteilen zu können. Weitere Laboruntersuchungen dienen allenfalls der Orientierung, beeinflussen jedoch die Wahl der Behandlung nicht.

##### **HIV-Test**

Die Ko-Infektion HIV/TB ist mit einer erhöhten Letalität und einem hohen Rückfallrisiko belastet. Hinzu kommen bei Seropositiven häufiger unerwünschte Medikamentennebenwirkungen und Interaktionen vor. Bei jedem Tuberkulosepatienten wird deswegen auch ein HIV-Test empfohlen.

#### **5.2.2 Die Antituberkulotika**

##### **Die vier wichtigsten Antituberkulotika sind**

- Isoniazid = INH oder H
- Rifampicin = RMP oder R
- Pyrazinamid = PZA oder Z
- Ethambutol = EMB oder E

Tab. 5.1 Dosierung von Standardmedikamenten gegen Tuberkulose bei Kindern und Erwachsenen

	Dosierung bei täglicher Einnahme in mg/kg (Minimum und Maximum)	Dosierung bei intermittierender Einnahme 3-mal pro Woche in mg/kg (Minimum und Maximum)
Isoniazid (H)	5 (4–6)	10 (8–12)
Rifampicin (R)	10 (8–12)	10 (8–12)
Pyrazinamid (Z)	25 (20–30)	35 (30–40)
Streptomycin (S)	15 (12–18)	15 (12–18)
Ethambutol (E)	15 (15–20)	30 (20–35)

WHO/CDS/TB/2003.313 Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, third edition, Revision approved by STAG, June 2004

H und R sind potente bakterizide Medikamente gegen alle Arten von Tuberkulosebakterien. E wirkt bakteriostatisch. Z ist im sauren Milieu wirksam und wirkt auf intrazelluläre Bazillen. Z verringert in Kombination mit drei der anderen wichtigen Antituberkulotika die Therapiedauer. Die Antituberkulotika penetrieren unzuverlässig durch die Meningen und in den Liquor. Gut ist die Passage von H und Z, weniger gut diejenige von R und E, die vor allem entzündete Meningen passieren, also in den Frühstadien einer Meningitis. Diese pharmakokinetischen Eigenschaften sind mitentscheidend bei der Bestimmung der Therapieschemata für die verschiedenen Krankheitsformen und Therapiephasen<sup>23–25</sup>.

Die Dosierung der Antituberkulotika ist in Tab. 5.1 zusammengestellt. Die Medikamente werden in einer einzigen Tagesdosis eingenommen, vorzugsweise morgens nüchtern, um eine gute Resorption und einen hohen Serumspiegel zu erreichen.

### 5.2.3 Nebenwirkungen und Interaktionen von Antituberkulotika

Tab. 5.2 Nebenwirkungen der wichtigsten Antituberkulotika nach WHO<sup>22</sup>

Medikament	Häufig	Gelegentlich	Selten
Isoniazid (H)		Hepatitis, kutane Hypersensibilitätsreaktionen, periphere Neuropathie	Schwindel, Krämpfe, Optikusneuritis, psychische Störungen, hämolytische, aplastische oder sideroblastische Anämie, Agranulozytose, lupusartige Reaktion, Arthralgie, Gynäkomastie
Rifampicin (R)		Hepatitis, Hautreaktionen, Verdauungsstörungen, Thrombozytopenie, Purpura, Fieber, grippeartiges Syndrom*	Dyspnoe, Schock, hämolytische Anämie, Niereninsuffizienz*
Pyrazinamid (Z)	Anorexie, Nausea, Flush	Hepatitis, Erbrechen, Gelenkschmerzen, Hyperurikämie, Hautreaktionen	Gicht, Fotosensibilisierung
Ethambutol (E)		Retrobulbärneuritis, Arthralgie	Hepatitis, Hautreaktionen, periphere Neuropathie

\* Häufiger bei intermittierender Therapie als bei täglicher Anwendung

Tab. 5.3 Interaktionen der wichtigsten Antituberkulosemedikamente nach WHO<sup>22</sup>

Medikament	Erhöhung des Spiegels durch	Erniedrigung des Spiegels durch	Erhöht den Spiegel von	Erniedrigt den Spiegel von
Isoniazid (H)	Prednisolon, Ethionamid	–	Phenytoin, Carbamazepin, Cumarine, Diazepam, Probenecid	Enfluran, Azole
Pyrazinamid (Z)	–	–	Probenecid	–
Ethambutol (E)	–	Aluminiumhydroxid	–	–
Rifampicin (R)	Indinavir, Proteaseinhibitoren	PAS, Ketoconazol	–	Kumarine, Sulfonylharnstoff, orale Kontrazeptiva, Glukokortikoide, Phenytoin, Diazepam, Theophylline, Vitamin D, Digitoxin, Methadon, Proteaseinhibitoren, Zyklosporine

### Hepatotoxizität

Die häufigste Nebenwirkung ist die Hepatotoxizität von H, R und Z. Die Hepatotoxizität von H nimmt mit der Dosis, dem Alter (sehr selten bei jungen Patienten, jedoch etwa 2% bei Patienten ab 50) und bei Alkoholabusus zu. Sie tritt auch bei afrikanischen Frauen nach der Geburt sowie bei Langsam-Acetylierern (N-Acetyltransferase 2) häufiger auf<sup>25–27</sup>. R verstärkt die Hepatotoxizität von H, ist selbst jedoch wenig lebertoxisch (es induziert gelegentlich eine Cholestase). Z kann selten fulminante Hepatitiden immunallergischer Natur hervorrufen. Generell wird die Häufigkeit eines übermässigen Anstiegs der Transaminasen bei 6,9% der Patienten mit den beschriebenen Risikofaktoren angenommen, im Vergleich zu 0,4% bei Patienten ohne Risikofaktor<sup>28</sup>.

Man muss die Patienten über die Symptome einer medikamentösen Hepatitis aufklären und ihnen erklären, dass sie bei deren Auftreten die Medikation sofort abbrechen und den Arzt kontaktieren müssen. Wir empfehlen, bei jeder Kontrolle auch eine Untersuchung der Transaminasen (ALAT) durchzuführen, wenn der Patient eine vorbestehende chronische Leberstörung (wie Hepatitis B) hat, ebenso bei HIV-Positiven wegen erhöhten Risikos für Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen. Dasselbe gilt bei Vorliegen verdächtiger Symptome, bei Mangelernährung, Diabetes, Alkoholismus sowie Schwangerschaft<sup>29; 30</sup>.

Bei einer asymptomatischen Erhöhung der Transaminasen bis zum Drei- bis Fünffachen des oberen Normwertes ist – wenn keine anderen Ursachen vorliegen – ein Abbruch der Behandlung im Allgemeinen nicht nötig. Übersteigt die Erhöhung das Fünffache der oberen Norm, sollte die Behandlung im Allgemeinen bis zur Normalisierung der Leberwerte unterbrochen werden. Dann kann normalerweise dasselbe Therapieschema wieder aufgenommen werden. Bei schwerer, symptomatischer medikamentöser Hepatitis ist der Abbruch allerdings endgültig, und wir empfehlen eine empirische Behandlung der Tuberkuloseerkrankung mit drei nicht hepatotoxischen Mitteln (S, Chinolon und E) täglich während zweier Monate, dann eine orale Bitherapie für zehn Monate, allenfalls mit der sorgfältigen Einführung von R während der ersten zwei Monate.

### Neurotoxizität

Die periphere Neuropathie durch H kann durch tägliche Vitamin-B<sub>6</sub>-Zufuhr (40 mg/d) vermieden werden. Bei Schwangerschaft, Alkoholismus, Mangelernährung, HIV-Infektion und chronischen Lebererkrankungen besteht ein erhöhtes Risiko. Eine systematische Vitamin-B<sub>6</sub>-Substitution ist in diesen Situationen daher zu empfehlen.

Eine Toxizität von Ethambutol für den Optikusnerv tritt bei lang dauernder Behandlung oder bei Dosen ab 25 mg/kg oder mehr auf. In diesen Fällen muss bei Behandlungsbeginn ein Elektroretinogramm oder evoziertes visuelles Potenzial durchgeführt werden, welches monatlich wiederholt werden muss, um eine Optikusneuritis frühzeitig zu erfassen,

obwohl die Symptome sich ebenso zwischen den Kontrollen manifestieren können<sup>31</sup>. Patienten, die nur während zweier Monate mit einer niedrigeren Dosis (15 bis 20 mg/kg) behandelt werden, sollen auf die Möglichkeit dieser Nebenwirkung aufmerksam gemacht und klinisch kontrolliert werden.

Patienten unter Aminoglykosiden (Streptomycin, Amikacin) müssen monatlich mittels Audiogramm kontrolliert werden.

### Arthritis

Unter Pyrazinamid steigt in der Regel die Harnsäure an. Dies bleibt für gewöhnlich ohne klinische Folgen. Eine Kontrolluntersuchung drängt sich nur bei Auftreten von Gelenksbeschwerden auf, obschon kein Zusammenhang zwischen Blutspiegel und Intensität der Beschwerden besteht. Urikosurika wirken nicht auf die Gelenksbeschwerden. Diese können mit nicht steroidalen Entzündungshemmern behandelt werden.

### Hautreaktionen

Beklagt sich ein Patient über Pruritus ohne sichtbare Hautläsion, empfehlen wir eine symptomatische Behandlung mit Antihistaminika, ohne die Behandlung sonst zu verändern. Liegen sichtbare Hautläsionen vor, sollten die Antituberkulotika abgesetzt und erst nach dem Verschwinden der Hautläsionen eins nach dem andern wieder eingeführt werden. Das Risiko dieser Nebenwirkungen nimmt in der folgenden Reihenfolge zu: H, R, Z, E, S. Die Wiederaufnahme sollte schrittweise erfolgen, immer über drei Tage für jedes Medikament<sup>32</sup>.

### Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

R und H sind die Antituberkulotika mit den meisten Interaktionen. Diese sind in Tabelle 5.3 zusammengefasst. Sie sind bei HIV-Patienten, die gleichzeitig mit mehreren antiviralen Medikamenten behandelt werden, oft schwer unter Kontrolle zu halten (Kap. 5.2.5).

#### 5.2.4 Behandlungskategorien und Standardtherapieschemata

Mehrere wirksame Behandlungsprotokolle sind validiert worden<sup>23; 24</sup>. Die WHO empfiehlt ein standardisiertes Behandlungsschema. Diesem Schema schliessen sich die meisten Industrieländer an<sup>22</sup>. Die Schweiz hält sich auch an dieses Schema, in Übereinstimmung mit europäischen<sup>1</sup>, britischen<sup>33</sup> und amerikanischen<sup>34; 35</sup> Empfehlungen sowie denen der IUATLD<sup>36</sup>.

Die Behandlung der Tuberkuloseerkrankung erfordert die Verabreichung mehrerer Medikamente in standardisierter Form über mehrere Monate, um die Mykobakterien vollständig zu eliminieren und die Entwicklung von Resistenzen zu verhindern. Sämtliche Formen der Tuberkulose werden im Prinzip nach denselben zwei Schemata behandelt, mit Ausnahme der zerebralen und meningealen Tuberkulose. Die Wahl des Therapieschemas hängt von der Art des zu behandelnden Falles ab. Neue und vorbehandelte Fälle sind zu unterscheiden. Letztere haben ein erhöhtes Risiko einer vorbestehenden Medikamentenresistenz<sup>37; 38</sup>.

Das Standardschema eignet sich für Infektionen mit Mykobakterien des Tuberkulosekomplexes. Das trifft nicht auf die nicht tuberkulösen Mykobakterien zu. Es ist zu beachten, dass *M. bovis* generell eine natürliche Resistenz gegen Pyrazinamid aufweist.

Die Behandlung von Trägern residueller Herde, von Personen, die eine Konversion der Tuberkulinreaktion zeigen, sowie die Behandlung von Kontaktpersonen in der Umgebung von Tuberkulosepatienten werden im Kapitel über die Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion behandelt (Kap. 5.1).

**Neue Erkrankungen** (früher noch nie oder weniger als ein Monat mit Antituberkulotika behandelt):

Vier Medikamente (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol) über zwei Monate, gefolgt von zwei Medikamenten (Isoniazid und Rifampicin) über vier Monate (2 HRZE / 4 HR), (Tab. 5.2 und 5.3).

**Wiederholte Erkrankungen** (früher während mindestens einem Monat mit Antituberkulotika behandelte Patienten): Vier Medikamente während dreier Monate, dabei zusätzlich ein fünftes (Streptomycin) in den ersten zwei Monaten, dann während weiterer fünf Monate die Kombination von drei Medikamenten (2 SHRZE / 1 HRZE / 5 HRE), (Tab. 5.2 und 5.3).

Wiederholte Erkrankungen werden nach folgenden Unterkategorien unterschieden:

- Als **Rückfall** bezeichnet man einen Patienten, der nach Abschluss einer vollständigen antituberkulösen Behandlung als geheilt beurteilt wurde und später in der mikrobiologischen Untersuchung wieder positiv wird.
- Ein **Therapieversager** ist ein Patient, der im fünften Monat der Behandlung oder darüber hinaus bakteriell positiv bleibt oder wieder positiv wird.
- Die **Behandlung nach einem Therapieabbruch** entspricht einem Fall, in dem die Behandlung während mindestens zweier Monate unterbrochen wurde. Die Wiederholung der bakteriologischen Untersuchungen ist unerlässlich.
- Daneben spricht man von einer **chronischen Tuberkulose**, wenn die Bakterien auch nach einer zweiten, vollständig überwachten Behandlung noch nachweisbar bleiben. Dabei handelt es sich in der Regel um multiresistente Fälle.

Das Standardtherapieschema wird so lange angewendet, als kein Antibiogramm vorhanden ist. Als Goldstandard für die Sicherung der Diagnose und das Antibiogramm dient immer noch die Kultur, auch wenn molekulare Untersuchungen einzelne Resistenzen aufzeigen können. Das klinische und radiologische Bild kann aber charakteristisch genug sein für einen Entscheid zur Behandlung, selbst wenn die direkte Untersuchung und die Kultur negativ sind bzw. letztere noch ausstehend ist.

Nach Erhalt des Antibiogramms auf die Standardantituberkulotika (HRZE) wird die Behandlung allenfalls angepasst. Resistenzen schon auf eines der Standardantituberkulotika machen eine Absprache mit einem Spezialisten nötig. Behandlungsfehler können zur Entwicklung neuer Medikamentenresistenzen führen. Gleichzeitige Resistenzen auf Isoniazid und Rifampicin (MDR-TB) sind gefürchtet und nur in spezialisierten Zentren behandelbar. Die Behandlung einer MDR-TB dauert mindestens 18 bis 24 Monate (Kap. 5.2.5).

Die Medikamenteneinnahme erfolgt einmal täglich, um einen hohen Blutspiegel zu sichern. Wegen Absorptionsproblemen, die besonders Rifampicin betreffen, ist die Einnahme morgens nüchtern zu bevorzugen. Kombinationspräparate, die mehrere Antituberkulotika enthalten, sind vorzuziehen.

Die intermittierende Einnahme dreimal wöchentlich ist auch möglich, die Dosis muss aber angepasst werden. Die Rückfallrate scheint bei intermittierender Behandlung höher zu sein als bei der täglichen Einnahme, vor allem bei Trägern von Kavernen (Rückfallrate 7,8% im Vergleich zu 3,3% bei täglicher Einnahme<sup>39</sup>). Ausserdem wird mit einer täglichen Einnahme schneller ein negativer bakteriologischer Befund erreicht als mit einer intermittierenden Behandlung<sup>40; 41</sup>. Die tägliche Medikamenteneinnahme ist daher der intermittierenden Behandlung, zumindest während der Initialphase, vorzuziehen.

In Anlehnung an die Empfehlungen der WHO ist eine zweimalige Einnahme pro Woche nicht ausreichend. Sie erhöht die Gefahr einer Unterdosierung, falls der Patient eine Dosis auslässt. Daher ist dieses Behandlungsschema nicht empfehlenswert.

Eine direkt überwachte Medikamentenabgabe gilt mindestens in den ersten Monaten als Standard bei gewissen Patientengruppen und ist bei einer intermittierenden Anwendung und bei wiederholter Behandlung immer nötig (siehe Kap. 5.3.2, DOT).

### 5.2.5 Spezielle Behandlungssituationen

#### Tuberkulöse Meningitis oder Enzephalitis

Bei tuberkulöser Meningitis oder Enzephalitis beträgt die Gesamtdauer der Behandlung gemäss den Empfehlungen der «British Thoracic Society» und der «European Task Force» zwölf Monate, weil die Medikamente nicht zuverlässig in den Liquorraum gelangen<sup>42</sup>. Verlängert wird die Konsolidierungsphase der Therapie (Zweifachtherapie) auf zehn Monate, die initiale Vierfachtherapie ändert sich nicht.

### Disseminierte Tuberkulose

Bei disseminierter Tuberkulose, z.B. bei Miliartuberkulose, lässt sich mittels Lumbalpunktion abklären, ob auch das Zentralnervensystem befallen ist, um die Therapiedauer entsprechend anpassen zu können.

### Tuberkulose der Wirbelsäule

Man geht nur dann chirurgisch vor, wenn neurologische Kompressionssymptome auftreten. Bestehen Zweifel bezüglich des Ansprechens auf die Behandlung, kann man eine Verlängerung der Behandlung auf zwölf Monate in Betracht ziehen, insbesondere bei Kindern.

### Lymphknotentuberkulose

Sie kann sich unter Behandlung anfänglich weiterentwickeln. Es ist aber nicht erwiesen, dass eine Fortsetzung der Behandlung über sechs Monate hinaus die Prognose beeinflusst.

### Tuberkulosebehandlung bei Lebererkrankungen

Bei chronischen Lebererkrankungen sollte man Z nicht verschreiben. H, R plus ein oder zwei nicht lebertoxische Medikamente wie S oder E können für eine Dauer von insgesamt neun Monaten verwendet werden<sup>30; 32; 43; 44</sup>.

Bei konkomitierender akuter Hepatitis (z.B. viraler Hepatitis) ist die Kombination S und E für längstens drei Monate eine Möglichkeit, wenn die Tuberkulosebehandlung nicht aufgeschoben werden kann. Anschliessend kann der Patient H und R während sechs Monaten erhalten. Bei Hepatitis-B-Infizierten treten häufig Störungen der Leberfunktion auf (nach einer Studie bei bis zu 59% der Fälle); diese können aber kontrolliert werden, indem hepatotoxische Medikamente durch weniger toxische Antituberkulotika (Amikacin, Ofloxacin) ersetzt werden.

### Tuberkulosebehandlung bei Niereninsuffizienz

H, R und Z werden durch die Gallenwege ausgeschieden. Sie können bei Patienten mit Niereninsuffizienz ohne Anpassung der Dosis angewendet werden. S und E werden durch die Nieren ausgeschieden; man sollte daher die Dosis reduzieren. 2 HRZ/6 HR wird als Schema empfohlen. Wir empfehlen, die Medikamentenspiegel im Blut zu kontrollieren, insbesondere bei Dialysepatienten<sup>45</sup>.

### Tuberkulose bei Kindern

Das klinische Erscheinungsbild der Tuberkulose bei Kindern ist häufig anders als bei Erwachsenen (überwiegend disseminierte Formen bei Kleinkindern und Erkrankung der Lymphknoten)<sup>46</sup>. Die Behandlung der Tuberkulose bei Kindern ist jedoch im Wesentlichen identisch mit der beim Erwachsenen. Beim Kind werden in der Regel nur wenige Bakterien ausgeschieden. Es genügt daher in den meisten Fällen eine Dreierkombination. Im Allgemeinen wird davon abgeraten, bei Vorschulkindern Ethambutol zu verwenden, da sie in diesem Alter das Gesichtsfeld nicht kontrollieren können. Es gibt allerdings kaum formelle Beweise dafür, dass Ethambutol beim Kind toxisch ist<sup>47</sup>. Bei Verdacht auf Resistenzen (aufgrund des AntibioGRAMMS bei der Erwachsenensteckungsquelle oder aufgrund der Herkunft des Kindes) oder bei schweren Erkrankungsformen (Befall von ZNS und Meningen) kann auch beim Kind die Kombination mit Ethambutol indiziert sein; es muss dann abgewogen werden zwischen Risiko der Erkrankung und Risiko der Behandlung.

### Tuberkulose bei Schwangerschaft und in der Stillzeit

Bei aktiver Tuberkulose ist die unbehandelte Krankheit für den Embryo oder Fötus sicher weit gefährlicher als eine Behandlung mit der Standardkombination Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid. Diese Kombination wird daher von der «European Task Force» bei Tuberkulose in der Schwangerschaft empfohlen, auch wenn diese Medikamente den Risikoklassen B und C zugeteilt werden. Die amerikanischen Richtlinien raten von der Verwendung von Pyrazinamid ab. Fluorochinolone, Streptomycin und Amikacin müssen vermieden werden (Kategorie C und D)<sup>48</sup>.

Bei stillenden Frauen mit aktiver Tuberkulose ist eine gut durchgeführte antituberkulöse Behandlung entscheidend, damit die Erreger nicht auf den Säugling übertragen werden. Alle Antituberkulotika sind bei normal stillenden Müttern erlaubt. Die Konzentration der Medikamente ist aber ungenügend, um eine eventuell bestehende Infektion beim Kind zu behandeln. Das neugeborene Kind einer an Tuberkulose erkrankten Mutter muss daher eine Prophylaxe erhalten<sup>22</sup>.

### **Tuberkulose und Immunsuppression (natürliche, virale oder medikamentöse)**

Bei HIV-positiven Patienten mit einer nicht resistenten Tuberkulose bewirkt eine Verlängerung der Behandlung keine Verbesserung der Erfolgsrate und auch keine Verminderung der – in diesen Fällen hohen – Rückfallquote. Man behandelt daher diese Patienten nach Standardschema<sup>49; 50</sup>. Wenn der Patient verzögert oder ungenügend auf die Behandlung anspricht, verlängert man diese von Fall zu Fall. Bei seropositiven Patienten treten im Verlauf der Behandlung hingegen häufiger Nebenwirkungen auf als bei anderen Patienten. Hauptsächlich werden Hautausschläge (28%), Übelkeit (26%), Neutropenie und Leukopenie (20%) sowie Durchfall (19%) beobachtet<sup>51</sup>.

Ein weiteres Hauptproblem bei der antituberkulösen Behandlung bei HIV-Patienten besteht in Interaktionen mit einer antiretroviralen Tripeltherapie. Rifampicin induziert Cytochrom P450, was die Inaktivierung der antiviralen Proteasehemmer beschleunigt. Umgekehrt hemmen die Proteaseinhibitoren Cytochrom P450 und blockieren so die Metabolisierung von Rifampicin, womit dessen Toxizität gesteigert wird. Wenn eine antiretrovirale Tripeltherapie gleichzeitig mit einer antituberkulösen Behandlung durchgeführt werden muss, empfiehlt es sich, Rifampicin durch Rifabutin zu ersetzen. Dieses induziert Cytochrom P450 weniger stark. Rifabutin sollte nur in der halben Dosierung angewendet werden (150 mg/d statt 300 mg/d beim Erwachsenen). Die Dosierung von Indinavir, einem Proteasehemmer, sollte um 50% erhöht werden. Ritonavir ist in Kombination mit Rifabutin absolut kontraindiziert. Die nicht nukleosidalen Retrotranskriptasehemmer interferieren nicht mit Cytochrom P450. Über andere antivirale Medikamente sowie über die Wechselwirkungen zwischen Antituberkulotika und antiviralen Medikamenten<sup>52; 53</sup> sollte der Leser sich mittels der publizierten Literatur auf den aktuellen Stand bringen, z.B. in den Publikationen der «Centers for Disease Control»<sup>49</sup>.

Eines der möglicherweise im Verlauf der Tuberkulosebehandlung auftretenden Probleme bei seropositiven Patienten unter antiretroviraler Therapie (ART) ist das inflammatorische Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)<sup>54; 55</sup>. Die klinischen Symptome können an eine Reaktivierung der Tuberkulose erinnern; unter Umständen nehmen die tuberkulösen Läsionen zu. Eine antiinflammatorische Behandlung oder Steroide können die Symptome vermindern<sup>49</sup>.

Bei Patienten unter einer Immunsuppressionsbehandlung (z.B. antitumorale Chemotherapie, Anti-TNF- $\alpha$ ) ist der plötzliche Ausbruch einer Tuberkulose deutlich häufiger zu beobachten als bei immunkompetenten Patienten. Die Tuberkulosebehandlung verläuft identisch, aber die Heilung kann verzögert sein und eine verlängerte Behandlung erfordern<sup>56; 57</sup>.

### **Indikation für eine Behandlung mit Kortikosteroiden**

Eine zusätzliche Behandlung mit einem Steroid ist zu Beginn der Behandlung bei schweren Fällen von zerebraler und meningealer Tuberkulose mit Hirndruckzeichen indiziert<sup>58-61</sup>, bei stenosierender tuberkulöser Bronchitis, besonders bei Kindern, sowie bei Perikarditis. Bei tuberkulöser Pleuritis hingegen ist ihre Wirksamkeit nicht erwiesen<sup>62</sup>. Bei grossen Pleuraergüssen ist es dagegen wichtig, so vollständig wie möglich zu drainieren, um spätere Funktionseinbussen zu verhüten.

### **Resistente und multiresistente Tuberkulose**

Bei sämtlichen als resistent eingeordneten klinischen Isolaten sollte eine genauere Untersuchung des Ausmasses der Resistenz erfolgen (Low-Level-, Intermediate-Level-, High-Level-Resistenz) (Kap. 4). Das Nationale Zentrum für Mykobakterien führt solche Untersuchungen durch.

- **INH-Resistenz:** Wenn sich die Resistenz auf Isoniazid beschränkt, hat eine sechsmonatige Dreifachtherapie (R + E + Z), allenfalls mit Isoniazid kombiniert, die gleichen Heilungserfolge, wie wenn keine Resistenz bestünde<sup>63; 64</sup>. Behandlungsfehler können aber zur Entwicklung neuer Medikamentenresistenzen führen<sup>64</sup>.
- **Multiresistente Tuberkulose (MDR-TB):** Eine gleichzeitige Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin (multiresistente Tuberkulose, MDR-TB) erhöht die Letalität. Die Behandlung muss 18 Monate, allenfalls länger dauern und es müssen von Fall zu Fall weitere Antibiotika kombiniert werden, die mit Hilfe eines Antibiotogramms bestimmt werden. Die Behandlung einer MDR-TB sollte nur in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Spezialisten durchgeführt werden (Kompetenzzentrum Tuberkulose der Lungenliga Schweiz kontaktieren). Wenn aufgrund der Anamnese (mehrere Therapiezyklen, abgebrochene Behandlung, Hochrisikogebiet) der Verdacht auf Multiresistenz besteht, sollte man mit einer sechsfachen Behandlung beginnen. Diese sollte bis zum Erhalt des Antibiotogramms die «First-Line»-Medikamente (H + R + E + Z) mit einem Aminoglykosid sowie einem Fluorochinolon kombinieren<sup>65-68</sup>.

– **Nach Erhalt des Antibiogramms gelten folgende Prinzipien:**

1. Es sollen alle Standardantituberkulotika eingesetzt werden, gegen die noch keine Resistenz besteht, zusätzlich evtl. Isoniazid intermittierend in hoher Dosis.
2. Injizierbares Medikament verwenden. Nach bakteriologischer Negativierung während sechs Monaten weiterfahren, sofern verträglich.
3. Ein Chinolon verwenden.
4. Reservemedikamente (Tab. 5.4) hinzufügen.
5. Behandlung mit einer Kombination von fünf aktiven oder teilweise aktiven Medikamenten bis zur bakteriellen Konversion (Negativierung der Kulturen) weiterführen. Nach der Konversion mit drei Medikamenten während 18 Monaten weiterfahren.

– **Reservemedikamente:** Die Verfügbarkeit der Reservemedikamente (second-line drugs) ist auf dem schweizerischen Markt eingeschränkt. Die meisten werden so selten gebraucht, dass die Firmen keine Registrierung in der Schweiz beantragt haben. Die Medikamente können im Einzelfall und für einen bestimmten Patienten von Medizinalpersonen über eine Apotheke bestellt werden. Medikamente, welche nicht in den USA, Kanada, einem EU-Staat, Japan oder Australien / Neuseeland registriert sind, erfordern für die Einfuhr und Verwendung eine Sonderbewilligung im Einzelfall von Swissmedic. Das Kompetenzzentrum Tuberkulose der Lungenliga Schweiz vermittelt bei Bedarf die nötigen Informationen über Präparate. Diese selten gebrauchten Medikamente können auf Antrag als «Orphan Drugs» von der obligatorischen Krankenversicherung vergütet werden.

**Tab. 5.4 Medikamente für die Behandlung der multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB)**

Standard-antituberkulotika	Injizierbare	Fluorochinolone	Bakteriostatische	Andere
– Isoniazid	– Streptomycin,	– Ciprofloxacin,	– Ethionamid,	– Rifabutin
– Rifampicin	Amikacin	Ofloxacin,	Prothionamid	– Amoxicillin /
– Pyrazinamid	– Capreomycin	Levofloxacin,	– Cycloserin	Clavulansäure
– Ethambutol	– Kanamycin	Moxifloxacin,	– PAS	– Linezolid
		Gatifloxacin,		– Clarithromycin
		Sparfloxacin		– Thioacetazon
				– Isoniazid intermittierend in hoher Dosis

**Neue Medikamente zur Behandlung der Tuberkulose**

Nach einer langen Zeit ohne neue Antituberkulotika verändert sich heute das therapeutische Arsenal rasch<sup>69; 70</sup>. Bestimmte bereits bekannte Medikamente werden in einer neuen therapeutischen Indikation eingesetzt (Chinolone, Linezolid). Andere sind Abkömmlinge von bereits existierenden Medikamenten (Rifabutin, Rifapentin). Andere wiederum sind völlig neuartig und werden in Studien der Phase II oder III untersucht. Unter allen neuen Medikamenten erscheint Moxifloxacin als das vielversprechendste, da es über eine mit Isoniazid vergleichbare bakterizide Wirkung verfügt und möglicherweise eine Verkürzung der Behandlungsdauer ermöglichen wird<sup>71</sup>. Rifapentin besitzt eine sehr lange Halbwertszeit, die eine intermittierende Behandlung einmal in der Woche erlauben würde<sup>72</sup>. Das Problem ist, die passende Begleitmedikation zu definieren.

**Zukünftige Behandlungsoptionen**

Die Tuberkulosetherapie ist lang und schwierig und kann manchmal aus Gründen der Verträglichkeit oder medikamentöser Resistenzen nicht nach den Therapieschemata durchgeführt werden. Zahlreiche Arbeitsgruppen forschen nach Möglichkeiten, die Heilung zu beschleunigen oder die körpereigene Abwehr des Patienten durch immunstimulierende Effekte zu unterstützen. Von den verfügbaren Produkten wurden das Gamma-Interferon ( $\gamma$ -IFN), Interleukin 2 (IL-2) und Anti-TNF- $\alpha$  bereits untersucht<sup>73</sup>. Etanercept<sup>74</sup> scheint ebenso wie Prednisolon in hohen Dosen<sup>75</sup> bei HIV-positiven Patienten einen günstigen Effekt auf die bakterielle Heilung und auf die Geschwindigkeit bei der Eindämmung

der klinischen Symptome sowie der radiologischen Tuberkuloseanzeichen zu haben. Ursache ist wahrscheinlich seine hemmende Wirkung auf die Bildung von Granulomen, die die Mykobakterien vor der Wirkung der Antituberkulotika schützt<sup>74</sup>. Die Immunstimulation durch Extrakte von Mykobakterien kann ebenfalls zur Verbesserung des Behandlungsergebnisses beitragen<sup>76</sup>. Keine dieser Behandlungen wird momentan in der klinischen Praxis empfohlen.

## 5.3 Verlaufskontrolle beim Patienten

### 5.3.1 Isolation im Krankenhaus

Der Entscheid, einen Tuberkulosepatienten zu hospitalisieren, ist weder rechtlich zwingend noch medizinisch unbedingt notwendig und hat an sich keinen Einfluss auf die Prognose. Die Isolierung, welche im Spital oder zu Hause durchgeführt werden kann, dient dazu, die Übertragung von Mykobakterien zu vermeiden und die Gesellschaft vor einer möglichen Infektionsquelle zu schützen. Für eine Heilung ist einzig die Einnahme der geeigneten Medikamente über einen ausreichend langen Zeitraum nötig. Im Falle einer nicht ansteckenden Tuberkulose und bei Patienten ohne Begleiterkrankungen mit einem stabilen sozialen Umfeld, in dem keine Gefahr besteht, mit immunsupprimierten Patienten in Kontakt zu kommen, kann die Behandlung ambulant durchgeführt werden. Dabei besteht weder ein Risiko für die Patienten noch für deren Umgebung, solange die Medikamente korrekt eingenommen werden (bei Bedarf unter Aufsicht).

#### **Indikationen für eine Isolation im Krankenhaus, zumindest während der Initialphase der Behandlung**

- körperliche oder psychische Begleiterkrankungen
- bei unvermeidbarem Risiko einer Ansteckung von Drittpersonen (Heime und geschlossene Institutionen)
- MDR-TB mit positivem Sputum
- immunsupprimierte Personen im sozialen Umfeld
- unsichere Medikamenteneinnahme

In der Schweiz kann jemand zwar nicht zur Behandlung gezwungen werden, er kann aber isoliert werden, solange er als ansteckend gilt.

Eine Isolierung im Krankenhaus sollte so gestaltet werden, dass der Patient in einem Einzelzimmer mit einem Vorraum und zweiter Tür (Schleuse) untergebracht ist. Die Raumluft sollte mehrmals pro Stunde ausgetauscht werden und die Abluft direkt ins Freie oder über einen HEPA-Filter abgeleitet werden. Die Abluft des Patientenzimmers darf aber nie ungefiltert in eine zentrale Klimaanlage eingespeist werden.

Infektiöse Patienten werden angehalten, eine FFP1-Maske (ohne Ventil) immer dann aufzusetzen, wenn das Zimmer von Personal betreten wird. Das Personal bzw. Besucher tragen beim Betreten des Patientenzimmers eine FFP2- oder FFP3-Maske.

#### **Grundsätze für die Isolierung von Patienten mit ansteckender (insbesondere multiresistenter) Lungentuberkulose**

- mindestens sechsfache Umwälzung der Raumluft (Isolierraum) pro Stunde
- Unterdruck des Isolierraumes gegenüber den umgebenden Räumen
- Abluftführung nach aussen bzw. durch einen adäquaten Filter
- Einrichten eines Vorraumes als Schleuse
- Tragen einer geeigneten Schutzmaske

Bei der Aufhebung der Isolation und beim Spitalaustritt sind die weiter unten aufgelisteten Kriterien zu berücksichtigen. Eine Negativierung des Sputums ist anzustreben, bevor der Patient in eine soziale Umgebung entlassen wird, in der sich immunsupprimierte Personen aufhalten<sup>77</sup>.

Der radiologische Verlauf ist für die Aufhebung der Isolation irrelevant, da sich das Bild nicht so schnell verändern kann. Vor der Entlassung muss die weitere Behandlung sorgfältig geplant werden. Eine Tuberkulosefachperson der Lungenliga oder des Kantonsarztamtes sollte den Patienten vor Austritt kennenlernen und ihn in die ambulante Phase der

Behandlung begleiten. Der Patient muss einen bekannten Wohnsitz haben. Die Indikation für eine direkt überwachte Behandlung (DOT) muss vor Austritt abgeklärt und die DOT mit der Person, welche die Therapie überwacht (Therapiemonitor, Kap. 10.1), organisiert werden, denn ein Therapieunterbruch muss unter allen Umständen vermieden werden. Der für die weitere Behandlung verantwortliche Arzt muss vom Arzt des Krankenhauses und der Tuberkulosefachperson genau informiert werden.

#### **Kriterien für die Aufhebung der Isolation**

- überwachte Medikamenteneinnahme seit mindestens 14 Tagen, gut toleriert
- Patienten-Compliance gewährleistet (kontrollierte Abgabe ist organisiert, keine medizinischen, sozialen oder administrativen Hindernisse)
- Husten gering oder abwesend
- klinisches Ansprechen auf die Therapie
- anamnestisch kein Hinweis eines erhöhten Risikos für das Vorhandensein von Resistenzen der Keime auf die Antituberkulotika (Herkunft aus Hochrisikoland, frühere Tuberkulosebehandlung)

#### **5.3.2 Patienten-Compliance und direkt überwachte Behandlung (DOT = Directly Observed Treatment)**

Es ist gegen die menschliche Natur, nach Abklingen der Symptome noch während Monaten Medikamente zu nehmen. Dies umso mehr, als die Nebenwirkungen der Behandlung oft unangenehmer sind als die Restsymptome der Krankheit. Behandlungsabbrüche und Dosisreduktionen führen zu Resistenzbildung, Therapieversagen und Rückfällen<sup>78</sup>.

Es ist daher wichtig, bei Beginn und immer wieder während der Behandlung mit jedem Patienten abzuklären, wie weit er in der Lage ist, eine solche Behandlung zuverlässig durchzuführen. Als am besten geeignet empfiehlt die WHO die direkt überwachte Behandlung (DOT = directly observed treatment). Die Verwendung von Kombinationspräparaten ist hilfreich, kann aber eine Dosisreduktion durch den Patienten bei nicht überwachter Einnahme nicht immer verhindern<sup>22; 79</sup>. Eine DOT trägt dazu bei, das Risiko eines Therapieversagens und von Medikamentenresistenzen zu reduzieren<sup>80</sup>. Der Patient nimmt dabei seine Medikamente unter den Augen einer Person ein, die als Therapiemonitor (Kap. 10.1) instruiert ist. Dies bedingt, dass sich Patient und Therapiemonitor für jede Dosis treffen. Häufig ist Flexibilität vonseiten des Personals nötig, um arbeitende Patienten treffen und bei verpassten Treffen reagieren zu können. Es ist eine Art Bereitschaftsdienst sicherzustellen, der auch mobil sein muss<sup>81</sup>. Der Therapiemonitor kann die Abgabe der Medikamente auch an eine weitere Stelle delegieren, behält aber die administrative und sachliche Verantwortung. Die erhöhten Kosten der Behandlung werden durch weniger Rückfälle, weniger Ansteckungen und weniger Resistenzen wettgemacht. DOT lohnt sich insbesondere in Situationen, wo eine mangelhafte Zusammenarbeit mit dem Patienten befürchtet werden muss<sup>82</sup>. Es gibt nur wenige Studien, welche die direkt überwachte Medikamentenabgabe mit der Selbstbehandlung durch den Patienten vergleichen. Die Ergebnisse<sup>83–85</sup> bezüglich des Behandlungserfolges sind ähnlich, was jedoch angezweifelt wird<sup>86</sup>.

#### **Eine DOT wird daher in speziellen Situationen<sup>87</sup> empfohlen wie**

- Kommunikationsprobleme (Immigranten, ältere Personen, psychiatrische Patienten)
- soziale (ohne festen Wohnsitz, noch nicht platzierte Flüchtlinge) oder persönliche Instabilität (Persönlichkeitsstörungen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Adoleszenten)
- intermittierendes Behandlungsschema (Kap. 5.2.4)
- Behandlung von Rückfällen oder resistenten Keimen, insbesondere multiresistente Tuberkulose

Eine DOT kann vom Patienten als Bevormundung erlebt werden, wenn sie nicht behutsam erklärt wird. Wir empfehlen, die DOT von Anfang an in Zusammenarbeit mit den vom kantonsärztlichen Dienst bezeichneten Strukturen für die Tuberkulosebekämpfung (Kantonsarztamt, Lungenliga) zu planen und durchzuführen.

#### **Weitere Hilfsmittel zur Überwachung der Compliance sind**

- Messung des Isoniazidspiegels im Urin mittels Teststreifen
- visuelle Prüfung der Orangeverfärbung des Urins durch Rifampicin
- Verwendung eines Medikamentenbehälters mit einem elektronischen Zählmechanismus, der jede Öffnung des Behälters registriert<sup>88</sup>

**Siehe auch**

- Prozessablauf der Medikamentenabgabe unter direkter Kontrolle (Kap. 10)
- Modellvorlagen (Kap. 12)

**5.3.3 Klinische Kontrollen im Verlauf**

Um Nebenwirkungen rasch zu erkennen und die Therapietreue zu verbessern, wird empfohlen, den Patienten regelmässig zu kontrollieren: in der Initialphase einmal alle zwei Wochen, später einmal monatlich bis zum Schluss der Behandlung. Dabei sucht man in erster Linie nach Anzeichen für hepatische, neurologische oder visuelle Störungen (Tab. 5.2 und 5.3)<sup>27; 35; 43; 89</sup>. Bei hospitalisierten Patienten können die Nebenwirkungen, die eine Anpassung der Behandlung erfordern, häufiger sein (23% in einer deutschen Studie)<sup>25</sup>. In der ambulanten Phase scheinen sie weniger häufig zu sein<sup>26</sup>.

**5.3.4 Sputumkontrollen im Verlauf**

Wenige Tage nach Beginn einer adäquaten Tuberkulosetherapie nimmt die Konzentration von Bakterien im Auswurf drastisch ab. Im Verlauf der Behandlung erlaubt die Sputumuntersuchung, bei initial sputumpositiver Lungentuberkulose, die Wirksamkeit der Behandlung zu überprüfen und allfällige Resistenzen zu erkennen.

Eine Untersuchung von spontan oder induziert abgenommenem Sputum ist üblich

- nach Abschluss der Initialphase der Behandlung am Ende des zweiten Monats;
- während der Anschlussphase, am Ende des fünften Monats.

Bei positivem Sputum nach zwei Monaten empfiehlt die American Thoracic Society, die Behandlung mit vier Medikamenten um einen weiteren Monat zu verlängern<sup>16</sup>.

Wenn die direkte Sputumuntersuchung nach dem fünften Therapiemonat immer noch positiv ist, spricht man gemäss den WHO-Definitionen von einem Therapieversagen, und ein Wechsel der Behandlung wird nötig (Kap. 5.2.5). Diese wird nach Erhalt des Antibiogramms des Sputums des fünften Monats allenfalls angepasst (Rücksprache mit einem Spezialisten).

**5.3.5 Thoraxröntgen im Verlauf**

Das Thoraxröntgenbild kann für die Verlaufskontrolle beim Patienten mit einer Lungentuberkulose nützlich sein, ist aber oft nicht notwendig. Empfehlenswert sind allenfalls Aufnahmen:

- vor der Behandlung
- nach zwei Monaten Behandlung
- nach Abschluss der Behandlung

**5.3.6 Anpassung der Blutspiegel von Antituberkulotika**

Die Antituberkulotika werden nicht immer vollständig resorbiert, insbesondere im Falle von Problemen des Verdauungstrakts oder von HIV-positiven Patienten<sup>90</sup>, was die Heilung verzögern kann. Bestehen Zweifel an der Wirksamkeit der eingenommenen Medikamente (z.B. keine Negativierung des Sputums trotz direkt überwachter Medikamenteneinnahme, gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente, Dialyse), kann man den Medikamentenspiegel im Blut messen. Dies geschieht vor der Einnahme sowie 60 Minuten und vier bis sechs Stunden nach Einnahme des Medikamentes. Allenfalls ist eine Dosisanpassung nötig<sup>44; 91–93</sup>.

**5.3.7 Kontrolle nach Abschluss der Behandlung**

Eine korrekt behandelte Tuberkulose rezidiert nur sehr selten. Eine klinische Überwachung ist nach Behandlungsende daher nicht unerlässlich. Die erkrankten Personen sollen aber aufgefordert werden, den Arzt unverzüglich zu konsultieren, falls verdächtige Symptome auftreten. Bei HIV-positiven Patienten ist wegen des erhöhten Rückfall- und Reinfektionsrisikos allerdings eine längere Nachkontrolle angezeigt<sup>94–96</sup>.

Tab. 5.5 Überwachung und Nachkontrollen bei Tuberkulosetherapie

	Behandlungskategorie	Empfehlungen
<b>Sputumuntersuchung (Direktuntersuchung und Kultur)</b>	Bakterielle Lungentuberkulose	Am Ende des zweiten und fünften Behandlungsmonats
<b>Thoraxröntgen</b>	Lungentuberkulose, intrathorakale Tuberkulose	Am Ende des zweiten Monats am Ende der Behandlung
<b>Hepatotoxizität: ALAT (Alaninaminotransferase)</b>		Fakultativ zweimal pro Monat während der Initialphase, dann einmal monatlich. Immer bei Symptomen vonseiten des Verdauungstrakts, HIV, Alkoholismus, Mangelernährung, Diabetes, chronischer Lebererkrankung
<b>Zusätzliche Gabe von Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>)</b>	Schwangerschaft, HIV, Alkoholismus, Mangelernährung, Diabetes, chron. Lebererkrankung	10–40 mg/d während der ganzen Therapiedauer, sofern H Bestandteil der Medikamentenkombination
<b>Farbsehen</b>	Sofern E Bestandteil der verwendeten Medikamentenkombination ist	Elektroretinogramm oder evozierte visuelle Potenziale einmal pro Monat ab dem zweiten Monat der Therapie mit E. Falls dieses länger als zwei Monate angewendet oder höher als 20 mg/kg dosiert werden muss
<b>Audiogramm</b>	Sofern die verwendete Medikamentenkombination ein Aminoglykosid enthält (S)	Einmal monatlich
<b>Therapietreue (Compliance)</b>	Sofern H und R Bestandteil der verwendeten Medikamentenkombination bilden	Urin bei jeder Konsultation untersuchen auf: qualitative Bestimmung von H und orange Verfärbung durch R

### 5.3.8 Behandlungsergebnisse

Diese sind aus epidemiologischen Gründen wichtig, da sie Probleme bei der Behandlung in einer Region oder einem Land aufdecken können. Die standardisierte Beurteilung erlaubt auch Vergleiche von Regionen<sup>97</sup>. Eine neue Studie hat wesentliche Unterschiede in den Ergebnissen zwischen europäischen Ländern aufgezeigt<sup>98</sup>.

In Anlehnung an die WHO-Richtlinien ist Europa übereingekommen, den Behandlungserfolg der mikroskopisch oder kulturell positiven Lungentuberkulose in acht ausschliessliche Kategorien einzuteilen (Tab. 5.6)<sup>97</sup>. Es ist vorgesehen, die Behandlungsergebnisse zu einem späteren Zeitpunkt in der Schweiz routinemässig zu erfassen. Im Rahmen einer einjährigen Studie wurde aufgedeckt, dass eine Behandlung häufiger von Asylsuchenden abgebrochen wird<sup>99</sup>.

In der Schweiz werden die Behandlungsergebnisse von der jeweiligen kantonalen Lungenliga erfasst, sofern ihr der zuständige Kantonsarzt einen entsprechenden Auftrag gegeben hat. Die Lungenliga Schweiz konsolidiert diese Resultate, um gesamtschweizerische Ergebnisse zu liefern. Insbesondere interessieren Therapieabbrüche und -versagen, da sie auf Resistenzprobleme hinweisen und einen intensiveren Bedarf an medizinischer und sozialer Betreuung anzeigen. Dazu sind vernetzte Teams von Ärzten, kantonalen Lungenligen und kantonalen Gesundheitsbehörden geeignet.

**Tab. 5.6 Erfassung des Behandlungserfolges (nach WHO Europa)**

<b>Heilung</b>	Dokumentierte, vollständig durchgeführte Behandlung mit mikroskopischer und kultureller Negativierung
<b>Therapie abgeschlossen</b>	Dokumentierte, vollständig durchgeführte Behandlung ohne Dokumentation einer mikroskopischen und kulturellen Negativierung
<b>Therapieunterbruch</b>	Unterbrechung der Behandlung für mindestens zwei Monate oder kein Therapieabschluss innerhalb von neun Monaten für ein Sechsmonateregime (bzw. innerhalb von zwölf Monaten für ein Neunmonateregime) oder Einnahme von <80% der Medikamentendosis
<b>Therapieversagen</b>	Nach $\geq 5$ Monaten Behandlung immer noch oder erneut positive Kulturen oder Sputummikroskopie
<b>Exitus aufgrund der Tuberkulose</b>	Tod an Tuberkulose vor Beginn oder während der Tuberkulosebehandlung
<b>Exitus aus anderen Gründen</b>	Tod an einer anderen Erkrankung als der Tuberkulose vor Beginn oder während der Tuberkulosebehandlung
<b>Verlegung</b>	Überweisung zur Weiterbehandlung an eine andere Stelle und kein Therapieresultat vorhanden
<b>Anderes Resultat</b>	z.B. weitere Behandlung eines MDR-Falles

**Literatur**

- <sup>1</sup> Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PD, Zellweger JP, Grzemska M et al. Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organization (WHO) and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), Europe Region. *Eur Respir J* 1999; 14(4):978–992.
- <sup>2</sup> Orme M. The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever meet one). *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(7):589–593.
- <sup>3</sup> Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Cochrane review). Issue 4. 1999. Oxford, The Cochrane Library.
- <sup>4</sup> Blumberg HM, Leonard MK, Jr., Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005; 293(22):2776–2784.
- <sup>5</sup> Nolan CM. Isoniazid for latent tuberculosis infection: approaching 40 and reaching its prime. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(4):412–413.
- <sup>6</sup> Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006; 28:45–50.
- <sup>7</sup> Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, Day JH, Corbett EL, Chaisson RE et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA* 2005; 293(22):2719–2725.
- <sup>8</sup> Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD000171.
- <sup>9</sup> Gordin FM, Matts JP, Miller C, Brown LS, Hafner R, John SL et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 1997; 337(5):315–320.
- <sup>10</sup> Leung CC, Li T, Lam TH, Yew WW, Law WS, Tam CM et al. Smoking and tuberculosis among the elderly in Hong Kong. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(9):1027–1033.
- <sup>11</sup> Bothamley GH. Smoking and tuberculosis: a chance or causal association? *Thorax* 2005; 60(7):527–528.

- <sup>12</sup> American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 2):S221–S247. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:1334–9.
- <sup>13</sup> Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 1986; 255:1579–1583.
- <sup>14</sup> Hong Kong Chest Service / Tuberculosis Research Centre MBMRC. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *American Review of Respiratory Disease* 1992; 145(1):36–41.
- <sup>15</sup> Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(4):445–449.
- <sup>16</sup> American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society / CDC recommendations – United States 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1319–20.
- <sup>17</sup> Leung CC, Law WS, Chang KC, Tam CM, Yew WW, Chan CK et al. Initial experience on rifampin and pyrazinamide vs isoniazid in the treatment of latent tuberculosis infection among patients with silicosis in Hong Kong. *Chest* 2003; 124(6):2112–2118.
- <sup>18</sup> Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid – related hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:991–1001.
- <sup>19</sup> Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005; 128(1):116–123.
- <sup>20</sup> Snider DE, Jr., Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:494–497.
- <sup>21</sup> Patel AN, McKeon J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculous drugs. *Drug safety* 1995; 12:1–25.
- <sup>22</sup> World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for National Programmes. World Health Organization, editor. WHO / CDS / TB 2003.313. 2003. Geneva.
- <sup>23</sup> Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(10 Suppl 2):S231–S279.
- <sup>24</sup> Mitchison DA. The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(7):699–706.
- <sup>25</sup> Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9:2026–2030.
- <sup>26</sup> Dossing M, Wilcke JTR, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tuberc Lung Dis* 1996; 77:335–340.
- <sup>27</sup> Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002; 35(4):883–889.
- <sup>28</sup> Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-Villar J, Vazquez-Gallardo R, Ulloa F, Leiro V et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(12):1499–1505.
- <sup>29</sup> Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995; 8(8):1384–1388.
- <sup>30</sup> Saukkonen JJ, Cohn D, Jasmer RM et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:935–52.
- <sup>31</sup> Griffith DE, Brown-Elliott BA, Shepherd S, McLarty J, Griffith L, Wallace RJ, Jr. Ethambutol Ocular Toxicity in Treatment Regimens for Mycobacterium avium Complex Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(2):250–253.

- <sup>32</sup> Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tubercle Lung Dis* 1996; 77:37–42.
- <sup>33</sup> National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians, editor. 2006. London.
- <sup>34</sup> Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN et al. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4):603–662.
- <sup>35</sup> Small PM, Fujiwara P. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345(3):189–200.
- <sup>36</sup> Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trebucq A. Management of tuberculosis. A guide for low income countries. 5th ed. Paris: IUATLD, 2001.
- <sup>37</sup> Helbling P, Altpeter E, Raeber PA, Pfyffer GE, Zellweger JP. Surveillance of antituberculosis drug resistance in Switzerland 1995–1997: the central link. *Eur Respir J* 2000; 16(2):200–202.
- <sup>38</sup> Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Tuberculosis treatment outcomes in Europe: a systematic review. *Eur Respir J* 2005; 26(3):503–510.
- <sup>39</sup> Mwanduba HC, Squire SB. Fully intermittent dosing with drugs for treating tuberculosis in adults (Cochrane Review). (Issue 1). 2003. Oxford: Update Software.
- <sup>40</sup> Chang KC, Leung CC, Yew WW, Ho SC, Tam CM. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(10):1124–1130.
- <sup>41</sup> Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364(9441):1244–1251.
- <sup>42</sup> Ellard GA, Humphries MJ, Allen BW. Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:650–5.
- <sup>43</sup> Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(11):1472–1477.
- <sup>44</sup> Wong WM, Wu PC, Yuen MF, Cheng CC, Yew WW, Wong PC et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2000; 31(1):201–206.
- <sup>45</sup> Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring: principles and application in mycobacterial infections. *Drug Ther* 1992; 22:31–6.
- <sup>46</sup> Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):295–312, vii.
- <sup>47</sup> Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1(1):12–15.
- <sup>48</sup> Raju B, Schluger N. Tuberculosis and pregnancy. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 1998; 19(3):295–306.
- <sup>49</sup> Kwara A, Flanigan TP, Carter EJ. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(3):248–257.
- <sup>50</sup> Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47(RR-20):1–58.
- <sup>51</sup> Burman WJ. Issues in the management of HIV-related tuberculosis. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):283–vii.
- <sup>52</sup> Dworkin MS, Adams MR, Cohn DL, Davidson AJ, Buskin S, Horwitch C et al. Factors That Complicate the Treatment of Tuberculosis in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(4):464–470.
- <sup>53</sup> Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN et al. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4):603–662.
- <sup>54</sup> Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(6):361–373.

- <sup>55</sup> Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson MA et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004; 59(8):704–707.
- <sup>56</sup> Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15):1098–1104.
- <sup>57</sup> Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2122–2127.
- <sup>58</sup> Alzeer AH, FitzGerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use of adjunct therapy. *Tubercle Lung Dis* 1993; 74:6–11.
- <sup>59</sup> Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004; 351(17):1741–1751.
- <sup>60</sup> Waecker NJ. Tuberculous Meningitis in Children. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4(3):249–257.
- <sup>61</sup> Byrd T, Zinser P. Tuberculosis Meningitis. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3(5):427–432.
- <sup>62</sup> Matchaba PT, Volmink J. Steroids for treating tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001876.
- <sup>63</sup> Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest* 2001; 119(6):1730–1736.
- <sup>64</sup> Seung KJ, Gelmanova IE, Peremitin GG, Golubchikova VT, Pavlova VE, Sirotkina OB et al. The effect of initial drug resistance on treatment response and acquired drug resistance during standardized short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9):1321–1328.
- <sup>65</sup> Cohn DL. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Hosp Infect* 1995; 30 Suppl:322–328.
- <sup>66</sup> Drobac PC, del Castillo H, Sweetland A, Anca G, Joseph JK, Furin J et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. *Clin Infect Dis* 2005; 40(11):1689–1692.
- <sup>67</sup> Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329:784–91.
- <sup>68</sup> Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, Joseph JK, Viru FA, Shin SS et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004; 363(9407):474–481.
- <sup>69</sup> O'Brien RJ, Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):327–40, vii.
- <sup>70</sup> Duncan K, Barry CE. Prospects for new antitubercular drugs. *Curr Opin Microbiol* 2004; 7(5):460–465.
- <sup>71</sup> Pletz MW, de Roux A, Roth A, Neumann KH, Mauch H, Lode H. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(3):780–782.
- <sup>72</sup> Chan CY, Au-Yeang C, Yew WW, Leung CC, Cheng AF. In vitro postantibiotic effects of rifapentine, isoniazid, and moxifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(1):340–343.
- <sup>73</sup> Wallis RS. Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41(2):201–208.
- <sup>74</sup> Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS* 2004; 18(2):257–264.
- <sup>75</sup> Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A, Wallis RS, Ellner JJ, Mugerwa RD et al. Immuno-adjunct prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. *J Infect Dis* 2005; 191(6):856–865.
- <sup>76</sup> Cardona PJ, Amat I, Gordillo S, Arcos V, Guirado E, Diaz J et al. Immunotherapy with fragmented *Mycobacterium tuberculosis* cells increases the effectiveness of chemotherapy against a chronic infection in a murine model of tuberculosis. *Vaccine* 2005; 23(11):1393–1398.
- <sup>77</sup> Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR* 2005; Dec 30, 2005(54 (RR17)):1–141.
- <sup>78</sup> Deruaz J, Zellweger JP. Directly observed therapy for tuberculosis in a low prevalence region: first experience at the Tuberculosis Dispensary in Lausanne. *Swiss Med Wkly* 2004; 134(37–38):552–558.

- <sup>79</sup> Moulding T, Dutt AK, Reichman LB. Fixed-dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. *Ann Intern Med* 1995; 122:951–4.
- <sup>80</sup> Weis SE, Pogoda JM, Yang Z, Cave MD, Wallace C, Kelley M et al. Transmission dynamics of tuberculosis in Tarrant county, Texas. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):36–42.
- <sup>81</sup> Gupta S, Berg D, de Lott F, Kellner P, Driver C. Directly observed therapy for tuberculosis in New York City: factors associated with refusal. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(4):480–485.
- <sup>82</sup> Snyder DC, Chin DP. Cost-effectiveness analysis of directly observed therapy for patients with tuberculosis at low risk for treatment default. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:582–586.
- <sup>83</sup> Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet* 2001; 357(9257):664–669.
- <sup>84</sup> Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet* 1998; 352:1340–1344.
- <sup>85</sup> Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD003343.
- <sup>86</sup> Pope DS, Chaisson RE. TB treatment: as simple as DOT? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(7):611–615.
- <sup>87</sup> Ormerod LP. Directly observed therapy (DOT) for tuberculosis: why, when, how and if? *Thorax* 1999; 54(2):S42–S45.
- <sup>88</sup> Fallab-Stubi CL, Zellweger JP, Sauty A, Uldry C, Iorillo D, Burnier M. Electronic monitoring of adherence to treatment in the preventive chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:525–530.
- <sup>89</sup> Leuenberger P, Zellweger JP. Drugs used in tuberculosis and leprosy. In: Dukes MNG, Aronson JK, editors. *Meyler's Side Effects of Drugs*. Elsevier Science, 2001:1005–1029.
- <sup>90</sup> Tappero JW, Bradford WZ, Agerton TB, Hopewell P, Reingold AL, Lockman S et al. Serum concentrations of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in Botswana. *Clin Infect Dis* 2005; 41(4):461–469.
- <sup>91</sup> Peloquin C. Use of therapeutic drug monitoring in tuberculosis patients. *Chest* 2004; 126(6):1722–1724.
- <sup>92</sup> Peloquin CA, MacPhee AA, Berning SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. *N Engl J Med* 1993; 329:1122–3.
- <sup>93</sup> Mehta JB, Shantaveerapa H, Byrd RP, Jr., Morton SE, Fountain F, Roy TM. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. *Chest* 2001; 120(5):1520–1524.
- <sup>94</sup> Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001; 358(9294):1687–1693.
- <sup>95</sup> Van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999; 341(16):1174–1179.
- <sup>96</sup> Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(12):1430–1435.
- <sup>97</sup> Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, Grzemska M et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 1998; 12(2):505–510.
- <sup>98</sup> Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61(2):158–163.
- <sup>99</sup> Helbling P, Medinger C, Altpeter E, Raeber PA, Beeli D, Zellweger JP. Outcome of treatment of pulmonary tuberculosis in Switzerland. *Swiss Medical Weekly* 2002; 132:517–522.

## 6 Massnahmen gegen die Tuberkulose

Die aktive Suche nach Tuberkuloseerkrankungen in der Allgemeinbevölkerung ist nicht angezeigt. Eine aktive Suche ist nur indiziert in Bevölkerungsgruppen, die vor kurzer Zeit einen Kontakt mit Tuberkulosekranken hatten. Dies trifft vor allem auf Angehörige von Tuberkulosekranken zu, aber auch auf Immigranten, die kürzlich aus einem Land mit hoher Tuberkuloseinzidenz eingereist sind. Die Umgebungsuntersuchung bei Angehörigen eines infektiösen Tuberkulosekranken ist eine der wichtigsten Aufgaben bei der Bekämpfung der Tuberkulose und ermöglicht die Erfassung von infizierten Personen oder anderen Tuberkulosekranken in derselben Gruppe. Infizierte Personen müssen prinzipiell mit dem Ziel behandelt werden, die weitere Entwicklung einer Erkrankung zu vermeiden, insbesondere wenn Risiken für eine Reaktivierung bestehen (z.B. virale oder medikamentöse Immunsuppression) oder wenn es sich um eine frische Infektion handelt. Die Behandlung einer latenten tuberkulösen Infektion (Kap. 5.1) reduziert das Risiko einer Reaktivierung.

### 6.1 Krankheitsrisiko und Screening

Da die Tuberkulose in der Schweiz selten ist, ist die aktive Suche nach der Krankheit in der Allgemeinbevölkerung nicht empfohlen. Eine aktive Suche nach Tuberkuloseerkrankungen wird sich auf Personen oder Gruppen beschränken, die ein erhöhtes Risiko einer kürzlichen Exposition, einer Infektion oder einer Krankheit aufweisen. Von den Personen aus Ländern mit hoher Tuberkuloseinzidenz werden einzig die Asylsuchenden einer systematischen Befragung unterzogen (Kap. 9 und 11).

Anlässlich einer medizinischen Untersuchung von Kindern, geboren in einem Land mit hoher Tuberkuloseinzidenz, empfiehlt sich die Suche nach einer vorgängigen Tuberkuloseexposition oder nach verdächtigen Symptomen. In diesen Fällen ist die Suche nach einer LTBI (Tuberkulintest oder  $\gamma$ -IFN-Test, Kap. 3) oder einer Tuberkuloseerkrankung unerlässlich.

### 6.2 Umgebungsuntersuchung

Die Untersuchung der Kontaktpersonen eines kontagiösen Erkrankten (Umgebungsuntersuchung) hat zum Ziel, diejenigen Personen zu identifizieren, die an Tuberkulose erkrankt oder infiziert sind<sup>1</sup>. Insofern ist die Umgebungsuntersuchung eine zweite wichtige Massnahme – neben der Behandlung der erkrankten Person –, mit der eine weitere Ausbreitung der Krankheit verhindert werden kann, insbesondere in Ländern mit niedriger Prävalenz wie der Schweiz<sup>2</sup>.

Das Risiko einer Übertragung hängt einerseits von der Konzentration der Bakterien in der Umgebungsluft des Kranken, andererseits von der Intensität und Dauer des Kontakts ab<sup>3,4</sup>. Das Risiko, infiziert zu werden, ist in verschiedenen Bevölkerungsgruppen unterschiedlich verteilt und hängt naturgemäss von der Wahrscheinlichkeit des Kontakts mit einem Tuberkulosepatienten ab. Personen, die beruflich mit Tuberkulosepatienten in Kontakt kommen, insbesondere wenn die Diagnose noch nicht bekannt ist, sind einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt. Dabei handelt es sich v.a. um Personen im Gesundheitswesen (wie z.B. in der Pneumologie und in der Infektiologie)<sup>5-9</sup>, aber in gewissem Masse ebenso um Sozialarbeiter, die in Kontakt mit Hochrisikogruppen (beispielsweise Asylbewerbern aus Ländern mit hoher Prävalenz) stehen. Bei beruflich potenziell besonders exponierten Personen ist daher gegebenenfalls ein Überwachungssystem zur Erfassung von Tuberkuloseinfektionen angebracht<sup>10</sup> (Kap. 3.3.4).

Folgende Merkmale beeinflussen das Risiko einer Infektion und müssen bei der Organisation einer Umgebungsuntersuchung berücksichtigt werden:

#### 6.2.1 Risikofaktoren des Indexfalls

##### Die Ausdehnung der Erkrankung

Nur die Tuberkulose der Atemwege (insbesondere Lungen, Bronchien, Larynx) ist ansteckend. Die entscheidende Aktivität zur Aerosolisierung von Tuberkulosebakterien ist das Husten, allenfalls auch das Sprechen oder Singen (vor allem bei Larynx-TB)<sup>11,12</sup>. Ein gefärbter Ausstrich des spontan abgehusteten oder induziert gewonnenen Sputums, der schon mikroskopisch positiv ist, zeigt eine hohe Menge von säurefesten Stäbchenbakterien an<sup>13</sup>. Ein mit invasiven

Methoden gewonnenes Bronchialsekret, das mikroskopisch positiv ist, kann wahrscheinlich ebenfalls auf Infektiosität hinweisen. Fälle, bei denen nur die Kultur aus Sputum oder einem anderen respiratorischen Sekret positiv ist, sind weniger ansteckend. Bei lediglich kulturpositiven Fällen stellt sich allerdings die Frage, ob die mikroskopische Sputumuntersuchung negativ war oder ob sie gar nicht durchgeführt wurde. Kavernöse Lungenveränderungen im herkömmlichen Röntgenbild gehen unabhängig vom bakteriologischen Resultat ebenfalls mit erhöhter Übertragung einher.

### **Die Nähe der Exposition zum Indexfall**

Das Zusammenwohnen in der gleichen Wohnung und insbesondere im gleichen Zimmer mit dem Indexfall gilt als diejenige Exposition, die mit dem grössten Risiko verbunden ist. Im Umfeld dieser Patienten können bis zur Hälfte der Kontaktpersonen infiziert sein<sup>8, 13, 14</sup> und die Untersuchungen können auch Fälle von Sekundärtuberkulose aufdecken<sup>15, 16</sup>. Entscheidend ist neben der kumulativen Zeitdauer auch die Belüftung des Raumes. Wiederholte oder längere Exposition in nicht gelüfteten Räumen kann ein erhöhtes Risiko bedeuten. Eine Ansteckung im Freien gilt als sehr unwahrscheinlich.

### **Dauer der Exposition**

Das Infektionsrisiko steigt mit der Expositionsdauer. Aufgrund von Studien über Ansteckungen in geschlossener Umgebung (Flugreisen, geschlossene Anstalten) wird angenommen, dass eine Ansteckung möglich ist, wenn eine Person mit einem sputumpositiven Erkrankten einen nahen Kontakt während einer totalen Dauer von acht Stunden hatte.

Kontaktpersonen, die einem wenig ansteckenden Erkrankten (lediglich positive Kultur) exponiert waren, können infiziert sein, wenn die nahe Exposition von langer Dauer war (mehrere Tage im Total)<sup>17, 18</sup>.

In gewissen Fällen kann aber auch ein intensiver, kurzer Kontakt zu einem erhöhten Risiko für eine tuberkulöse Infektion führen (Pflegepersonal, exponiert während einer Bronchoskopie, einer Autopsie, der Kranken- oder Zahnpflege).

## **6.2.2 Risikofaktoren der Kontaktperson**

Gewisse Personen, die in Kontakt mit einem Tuberkuloseerkrankten stehen, sind besonders gefährdet, eine Tuberkulose zu entwickeln, wenn sie infiziert sind. Aus diesem Grund müssen bei einer Umgebungsuntersuchung zuerst die Personen erfasst werden, welche aufgrund ihres Alters und ihres immunologischen Status am ehesten eine Tuberkulose entwickeln. Die HIV-Infektion ist der stärkste bekannte Faktor, der eine Tuberkuloseinfektion zur Erkrankung progredieren lässt. Andere natürliche oder medikamentöse Immunsuppressionen sind ebenfalls von Bedeutung. Das Risiko ist auch bei Kindern unter 5 Jahren erhöht. In diesen Fällen kann eine niedrige infektiöse Dosis für eine Infektion und Progression zur Erkrankung genügen<sup>19-21</sup>.

## **6.2.3 Ablauf der Umgebungsuntersuchung**

In der Schweiz sind die Kantonsärzte für Umgebungsuntersuchungen verantwortlich<sup>22</sup>. Die Informationen des meldenden Labors und des Arztes sind Anlass, eine Umgebungsuntersuchung in Betracht zu ziehen und diesbezügliche Abklärungen zu veranlassen. Umgebungsuntersuchungen sollten durch systematisch geschultes und erfahrenes Personal organisiert und in enger Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten durchgeführt werden.

Zusammen mit dem Patienten, dessen medizinische Daten dem beauftragten Personal bekannt sein müssen (Kopie der Meldeformulare), wird eine genaue Liste aller Kontaktpersonen für die relevante Zeitperiode erstellt, welche drei Monate, selten auch länger betragen kann<sup>23, 24</sup>. Lebt der Patient in einem institutionellen Rahmen (Krankenhaus, Altersheim, Aufnahmeort für Immigranten), wird eine zuständige Person der Institution einbezogen<sup>25, 26</sup>. Ein erstes Interview mit dem Patienten soll so rasch als möglich (innert Tagen nach der Diagnose) begonnen werden, denn gelegentlich führt es auf die Spur eines anderen infektiösen Falls. In diesen Gesprächen werden die Kontaktpersonen eruiert und nach der Intensität des Kontakts aufgelistet. Je nach Herkunft der Patienten müssen Drittpersonen mit entsprechenden sprachlichen und kulturellen Kenntnissen beigezogen werden.

**Folgende Personen sind zu untersuchen**

- Personen, die sehr engen Kontakt mit dem Indexfall hatten (Familienmitglieder)
- Personen, die regelmässig die gleichen Räume mit dem Indexfall teilten
- Personen, die kumuliert mehr als acht Stunden einem im Direktnachweis positiven Indexfall exponiert waren, oder mehr als 40 Stunden einem nur kulturpositiven Indexfall
- Personen, die während einer kurzen Zeit intensiv exponiert waren

Prioritär zu untersuchende Kontaktpersonen sind Kleinkinder und immunodefiziente Personen.

Die Untersuchung beginnt mit der Tuberkulintestierung der Kontaktpersonen mit dem engsten Kontakt. Positive Tuberkulintests werden allenfalls mit einem  $\gamma$ -IFN-Test bestätigt (siehe Algorithmus für die Durchführung einer Umgebungsuntersuchung). Nur infizierte Personen sollten weiter untersucht und behandelt werden (ausser Kinder unter 5 Jahren). Indikationen und Stellenwert der Tuberkulin- und  $\gamma$ -IFN-Tests sind im Kap. 3 beschrieben.

Je nach Ergebnis der ersten Phase werden die Untersuchungen auf einen weiteren Kreis mit weniger engem Kontakt ausgedehnt. Konzeptuell hilfreich ist das Bild von konzentrischen Kreisen um den Indexfall, welche die Intensität der Kontakte darstellen sollen. Die Umgebungsuntersuchung wird auf entferntere Kreise ausgedehnt, solange infizierte Kontakte gefunden werden. Bei entfernten Kontakten sowie bei immunkompetenten Personen kann die Durchführung der Untersuchungen innerhalb von sechs bis acht Wochen nach Kontakt genügen<sup>25</sup>.

Exponierte und infizierte Personen, die aufgrund eines Tuberkulintests und/oder eines positiven  $\gamma$ -IFN-Tests als infiziert gelten, und diejenigen, die Symptome aufweisen, müssen ärztlich untersucht werden. Eine Thoraxröntgenaufnahme ist im Allgemeinen auch bei Infizierten indiziert. Dabei geht es um den Ausschluss einer Tuberkuloseerkrankung, welche eine vollständige Tuberkuloseerkrankung erfordern würde. Wenn die Thoraxaufnahme abnormal ist oder Symptome vorliegen, welche auf eine Tuberkulose schliessen lassen, werden drei Sputumuntersuchungen auf Mykobakterien durchgeführt. Es wird davon abgeraten, routinemässig eine Thoraxröntgenaufnahme durchzuführen, bevor das Ergebnis des Tuberkulin- oder  $\gamma$ -IFN-Tests vorliegt. Das Thoraxröntgenbild hilft bei Personen, deren Tuberkulintest negativ bleibt, nicht weiter (ausser bei HIV-Infizierten), weil Veränderungen nur bei Sekundärformen zu sehen sind. Klinische Untersuchungen und Laboruntersuchungen wie Blutbild, Blutsenkung usw. sind zur Erfassung infizierter Personen wertlos.

Die Beratung der wahrscheinlich Infizierten beinhaltet die Information über das spätere Erkrankungsrisiko und ein Angebot der Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion<sup>23; 24</sup>.

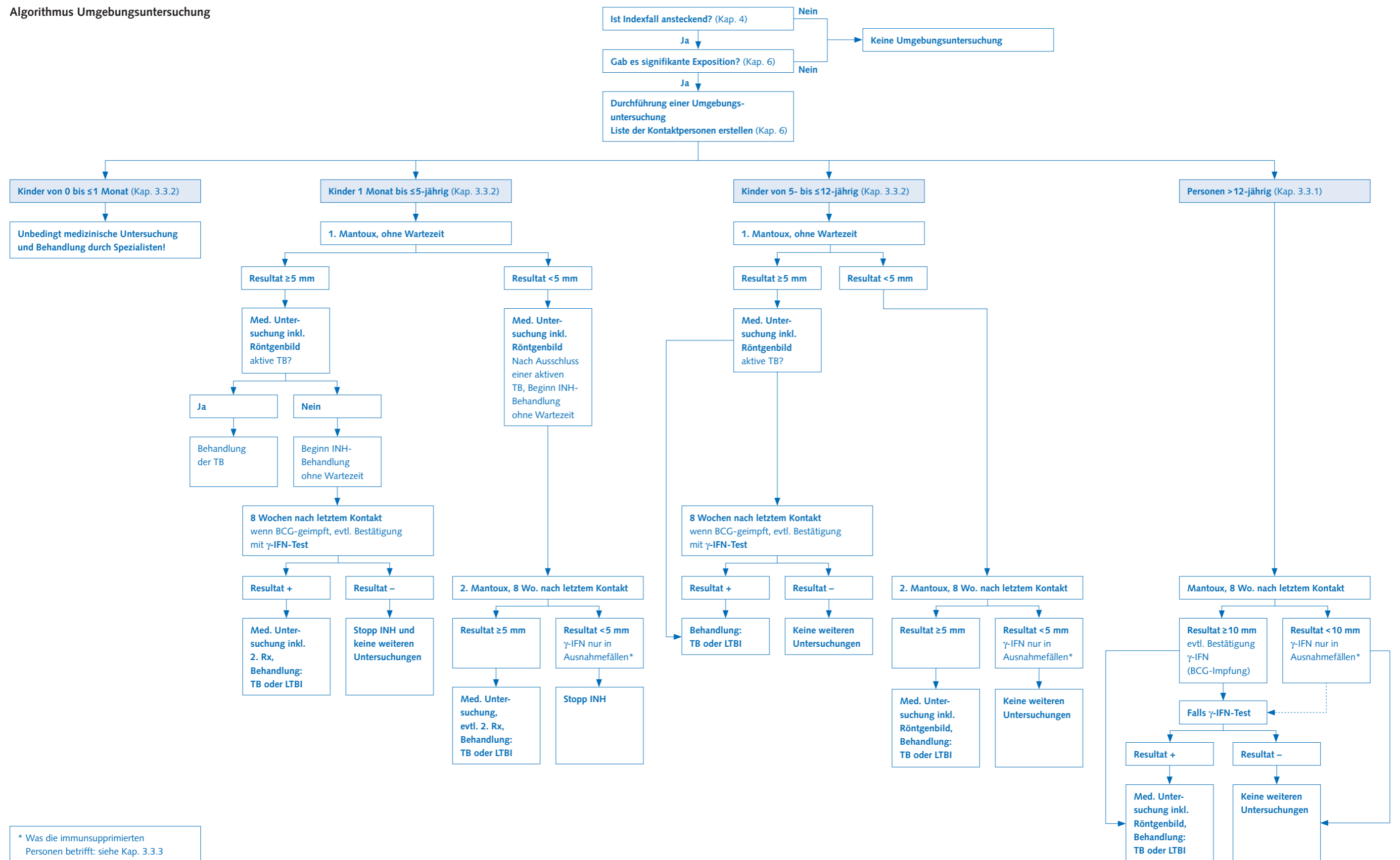
Eine seltenere Form der Umgebungsuntersuchung ist die Suche nach dem Streuer in der Umgebung von wahrscheinlich frisch Infizierten (zentripetale Umgebungsuntersuchung), z.B. von vorher bekannterweise Tuberkulin-Negativen. Naturgemäss liegt in diesen Fällen und insbesondere bei Kleinkindern mit diagnostizierter Tuberkuloseerkrankung eine Infektion noch nicht weit zurück. Weitere Hinweise auf eine frische Infektion sind eine Primärinfektion (Primärkomplex mit Beteiligung der Lunge und hilären Lymphknoten). In einer solchen Situation wird die Infektionsquelle bei den nächsten Kontaktpersonen des neu Infizierten gesucht, indem eine Thoraxaufnahme und bei abnormalem Befund eine bakteriologische Sputumuntersuchung durchgeführt wird.

**Algorithmus der Durchführung einer Umgebungsuntersuchung** (vgl. folgende Doppelseite)

Siehe auch

- Prozessablauf einer Umgebungsuntersuchung (Kap. 10)
- Modellvorlagen für eine Umgebungsuntersuchung (Kap. 12)
- Behandlung der LTBI (Kap. 5.1)

Algorithmus Umgebungsuntersuchung



\* Was die immunsupprimierten Personen betrifft: siehe Kap. 3.3.3

**Literatur**

- <sup>1</sup> Rose DN. Benefits of screening for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Arch Intern Med* 2000; 160(10):1513–1521.
- <sup>2</sup> Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J* 2002; 19(4):765–775.
- <sup>3</sup> Chin DP, Crane CM, Diul MY, Sun SJ, Agraz R, Taylor S et al. Spread of *Mycobacterium tuberculosis* in a community implementing recommended elements of tuberculosis control. *JAMA* 2000; 283(22):2968–2974.
- <sup>4</sup> Zangger E, Gehri M, Krähenbühl JD, Zuberbühler D, Zellweger JP. Epidemiological and economical impact of tuberculosis in an adolescent girl in Lausanne (Switzerland). *Swiss Medical Weekly* 2001; 131:418–421.
- <sup>5</sup> Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *New Engl J Med* 1995; 332:92–98.
- <sup>6</sup> Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part I. *Ann Intern Med* 1996; 125(10):826–834.
- <sup>7</sup> Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part II. *Ann Intern Med* 1996; 125(11):917–928.
- <sup>8</sup> Turk A, Angst F, Steffen R. Tuberculosis infection notification in Swiss medical students during their clinical electives. *Int J Infect Dis* 2003; 7(4):268–273.
- <sup>9</sup> Sepkowitz KA. Tuberculosis and the health care worker: a historical perspective. *Annals of Internal Medicine* 1994; 120:71–79.
- <sup>10</sup> Jost M, Ruegger M, Zellweger JP, Shang H, Cartier B, Gutzwiller A. Tuberkulose am Arbeitsplatz. Gefährdung und Prävention. 2. Auflage, Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, 2001.
- <sup>11</sup> Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *American Review of Tuberculosis* 1954; 69:724–32.
- <sup>12</sup> Meijer J, Barnett GD, Kubik A, Styblo K. Identification of sources of infection. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1971; 45:5–50.
- <sup>13</sup> Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tub* 1975; 50:90–106.
- <sup>14</sup> Liippo K, Kulmala K, Tala EO. Focusing tuberculosis contact tracing by smear grading of index cases. *American Review of Respiratory Disease* 1993; 148:235–6.
- <sup>15</sup> Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6):2033–2038.
- <sup>16</sup> del Castillo OD, Penafiel CM, Alvarez GF, Soto Campos JG, Calderon OE, Toral MJ et al. Investigation of tuberculosis contacts in a nonhospital pneumology practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18(11):790–795.
- <sup>17</sup> Behr MA, Hopewell PC, Paz A, Kawamura LM, Schechter GF, Small PM. Predictive value of contact investigation for identifying recent transmission of *mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:465–469.
- <sup>18</sup> Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce DL, Daley CL et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999; 353(9151):444–449.
- <sup>19</sup> Moro ML, Errante I, Infuso A, Sodano L, Gori A, Orcece CA et al. Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(1):61–8.
- <sup>20</sup> Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):295–312, vii.
- <sup>21</sup> Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, Coulter B, Ravn P, Brock I, Hart CA, Cuevas LE. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(9):1383–8.

<sup>22</sup> Eidgenössisches Departement des Innern. Epidemiengesetz vom 18. Dezember 1970.

<sup>23</sup> American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 2):S221–S247. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:1334–9.

<sup>24</sup> Hopewell PC. Targeting tuberculosis prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6):2017–2018.

<sup>25</sup> Greenaway C, Palayew M, Menzies D. Yield of casual contact investigation by the hour. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(12 Suppl 3):S479–S485.

<sup>26</sup> Driver CR, Balcewicz-Sablinska MK, Kim Z, Scholten J, Munsiff SS. Contact investigations in congregate settings, New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(12 Suppl 3):S432–S438.

# 7 Meldeverfahren und epidemiologische Überwachung

Die Tuberkulose ist für Ärzte und mikrobiologische Laboratorien meldepflichtig (Epidemiengesetz vom 18.12.1970, Meldeverordnung vom 13.1.1999). Die Meldeformulare sind unter [www.bag.admin.ch/k\\_m\\_meldesystem](http://www.bag.admin.ch/k_m_meldesystem) abrufbar. Durch das Meldesystem kann die epidemiologische Situation verfolgt werden, und es können Massnahmen zum Schutz weiterer Personen getroffen werden. Seit 1988 werden die Meldungen beim Bundesamt für Gesundheit (BAG) elektronisch erfasst. Die erhobenen Daten entsprechen den europäischen Richtlinien von WHO und IUATLD. Die Analysen können mit denjenigen anderer Länder Europas verglichen werden.

## 7.1 Ärzteschaft

Als Kriterium, ob eine Meldung nötig ist, gilt der Beginn einer medikamentösen Behandlung mit drei oder mehr verschiedenen Antituberkulotika und/oder der kulturelle Nachweis von Mykobakterien des *M.-tuberculosis*-Komplexes. Die Meldung erfolgt innerhalb einer Woche mit dem Formular Arzterstmeldung an den Kantonsarzt/die Kantonsärztin des Wohnkantons des Erkrankten (bei fehlendem Wohnsitz gilt der Aufenthaltskanton). Erneut meldepflichtig sind Patienten, bei denen mindestens zwölf Monate nach dem ersten Behandlungsbeginn wieder eine Behandlung begonnen wird oder bei denen erneut eine Kultur positiv ausfällt. Nicht meldepflichtig sind Behandlungen wegen latenter tuberkulöser Infektionen (positiver Tuberkulintest,  $\gamma$ -IFN-Test, fibrotische Residualherde).

Der Kantonsarzt fordert aufgrund der Arzterstmeldung beim zuständigen Arzt eine Ergänzungsmeldung mit weiteren Informationen ein.

## 7.2 Laboratorien

Die Laboratorien sind verpflichtet, eine auf Mykobakterien des *M.-tuberculosis*-Komplexes positive Kultur dem zuständigen Kantonsarzt und direkt dem BAG zu melden. Positive Ergebnisse einer direkten Sputumuntersuchung sind dem Kantonsarzt sofort zu melden. Innerhalb von zwölf Monaten muss ein Patient nur einmal gemeldet werden. Nach Ablauf von zwölf Monaten muss derselbe Patient aber nochmals gemeldet werden, wenn Kulturen erneut oder immer noch positiv für Mykobakterien des *M.-tuberculosis*-Komplexes sind. Die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfungen auf Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol sind ebenfalls meldepflichtig. Alle Rifampicin-resistenten Stämme sollen an das Nationale Zentrum für Mykobakterien (Adresse auf Labormeldung) geschickt werden, damit Multiresistenzen erfasst und mittels genetischem Abdruck die Übertragungswege abgeklärt werden können.

## 7.3 Kantonsarzt

Der Kantonsarzt leitet die vollständig ausgefüllte Ergänzungsmeldung an das BAG weiter. Er ist nach dem Epidemien-gesetz auch für weitere epidemiologische Massnahmen zuständig und entscheidet über die Notwendigkeit einer Umgebungsuntersuchung. Die Meldungen geben dem Kantonsarzt Hinweise auf den erforderlichen Umfang der Massnahmen (direkt überwachte Behandlung, Therapiekoordination durch spezialisierte Tuberkulosefachpersonen, Umgebungsuntersuchung).

## 7.4 Bundesamt für Gesundheit

Das BAG ist für das gesamte Meldeverfahren verantwortlich. Alle Daten von Ärzten und Labors zu einem bestimmten Patienten werden anhand von Namen und Geburtsdatum am BAG in einem einzigen Datensatz zusammengeführt. Datenanalysen werden im Bulletin des BAG und in Fachzeitschriften publiziert. Sie dienen als Entscheidungsgrundlage für Kliniker und Gesundheitsbehörden und als Basis für die Erarbeitung von Empfehlungen für Ärzte und Kantonsärzte.

## 7.5 Epidemiologische Überwachung

Die Diagnose und effiziente Behandlung von infektiösen Patienten sind die wichtigsten Massnahmen zur Vermeidung weiterer Ansteckungen und eines Anstiegs der Resistenzen. Eine kontinuierliche Erfassung der Behandlungsergebnisse wird angestrebt (Kap. 5.3.8 und 10). Diese Erfassung ist routinemässiger Teil der epidemiologischen Tuberkuloseüberwachung gemäss den Empfehlungen der WHO<sup>1</sup>. In der Schweiz werden die Ergebnisse von der jeweiligen kantonalen Lungenliga erfasst, sofern ihr der zuständige Kantonsarzt einen entsprechenden Auftrag gegeben hat.

## 7.6 Kompetenzzentrum Tuberkulose

Das Kompetenzzentrum Tuberkulose der Lungenliga Schweiz dient als nationale Plattform für die Koordination und Information zum Thema Tuberkulose. Es handelt sich um einen Leistungsauftrag des Bundesamtes für Gesundheit (BAG). Eine der Aufgaben ist die Zusammenstellung von ergänzenden statistischen Daten zu denjenigen, die von Gesetzes wegen verlangt werden, insbesondere bezüglich Umgebungsuntersuchungen, DOT und Behandlungsergebnissen gemäss den Kriterien der WHO. Dazu steht den kantonalen Lungenligen eine Informatiksoftware (i-care) zur Verfügung (siehe auch Qualitätsmanagement, Kap. 10).

### Literatur

- <sup>1</sup> Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, Grzemska M et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 1998; 12(2):505–510.

## 8 BCG-Impfung

Die BCG Impfung schützt Kleinkinder gegen schwere, potenziell tödliche Formen der Tuberkulose, wenn sie einem ansteckenden Tuberkulosefall exponiert waren. Weil dies in der Schweiz Ausnahmefälle sind, ist die BCG-Impfung bei Kindern und Erwachsenen, welche in der Schweiz leben, nicht mehr indiziert. Indiziert ist sie jedoch bei Kindern im Alter von unter einem Jahr, welche sich in einem Land aufhalten werden, wo sie einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind.

### 8.1 Einleitung

Die Bacille-Calmette-Guérin-Impfung (BCG) besteht aus einem lebenden, attenuierten Stamm von *Mycobacterium bovis*. Sie wird seit den 40er-Jahren des letzten Jahrhunderts weltweit angewandt. Seit 1974 ist sie Teil des «Expanded Programme on Immunization» (EPI) der Weltgesundheits-Organisation (WHO)<sup>1</sup>. Der Nutzen der BCG-Impfung gegen einen tödlichen Verlauf der Tuberkulose, gegen die tuberkulöse Meningitis und gegen disseminierte Tuberkuloseformen bei Kleinkindern ist erwiesen. Sie verleiht einen wesentlichen Schutz gegen die Tuberkulose im Säuglingsalter, ihre Wirksamkeit ist hingegen bei älteren Kindern bereits deutlich schwächer und bei Erwachsenen nur noch klein. Während BCG in Entwicklungsländern und Ländern mit hoher Tuberkuloseprävalenz routinemässig verabreicht wird, haben die meisten industrialisierten Länder die Impfung aufgegeben oder stark eingeschränkt<sup>2-4</sup>. Die laufenden Forschungen lassen eine verbesserte Schutzwirkung der BCG-Impfung oder die Einführung effizienterer Impfstoffe erwarten<sup>5, 6</sup>.

#### Die schweizerischen BCG-Impfempfehlungen berücksichtigen die nachfolgenden Charakteristika der Impfung

- Die BCG-Impfung bietet nur einen beschränkten Schutz gegen die Tuberkulose. Sie kann zwar die Häufigkeit disseminierter Formen der Tuberkulose bei Kleinkindern wie Miliartuberkulose, tuberkulöse Meningitis und die Anzahl Todesfälle durch Tuberkulose bei Kleinkindern verringern, aber weder eine latente tuberkulöse Infektion noch eine Tuberkuloseerkrankung verhindern.
- Die Impfung reduziert das Risiko der erwähnten schweren Krankheitsformen bei Kleinkindern um etwa 60–90%. Da die disseminierten Tuberkuloseformen mit zunehmendem Alter seltener werden, nimmt die Wirksamkeit der BCG-Impfung mit dem Alter ab und erreicht bei Kindern im Schulalter nur noch etwa 50%<sup>7, 8</sup>. Im Erwachsenenalter konnte in den meisten prospektiven Untersuchungen keine Schutzwirkung der BCG-Impfung nachgewiesen werden<sup>9</sup>. Die Schutzdauer nach der BCG-Impfung ist zeitlich begrenzt und abhängig vom Typ der tuberkulösen Infektion.
- Die BCG-Impfung hat keinen Einfluss auf die Tuberkuloseendemie. Der Verzicht auf die BCG-Impfung in mehreren Ländern Europas führte nicht zu einem Wiederanstieg der Tuberkulosefälle bei Kindern<sup>10, 11</sup>.
- Die BCG-Impfung kann lokale Komplikationen unterschiedlichen Schweregrads<sup>12</sup> und selten auch systemische Komplikationen zur Folge haben<sup>13</sup>.
- Die positive Antwort auf den Tuberkulintest, welche vor allem nach später BCG-Impfung (nach dem Neugeborenenalter) eintritt, kann die Diagnose einer tuberkulösen Infektion erschweren, z.B. im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung<sup>14, 15</sup>.

Somit ist eine routinemässige BCG-Impfung nur in Ländern mit erhöhtem jährlichem Tuberkulose-Infektionsrisiko (definitionsgemäss >0,1%) gerechtfertigt. In Ländern wie der Schweiz mit niedrigem jährlichem Infektionsrisiko und entsprechend niedriger Tuberkuloseinzidenz (definitionsgemäss <10 Fälle / 100 000 Einwohner / Jahr), in denen die Kindertuberkulose die Ausnahme darstellt, ist die BCG-Impfung für die einheimische Bevölkerung nicht mehr indiziert. Die BCG-Impfung kann in Ländern mit niedriger Inzidenz für Kinder <1 Jahr in Betracht gezogen werden, wenn diese später wegen eines längeren Aufenthalts in einem Land mit hoher Tuberkuloseinzidenz oder einer Rückkehr dorthin einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind.

## 8.2 Indikationen

### Impfung empfohlen

Die BCG-Impfung wird für Neugeborene und Kinder < 1 Jahr empfohlen, wenn diese später wegen eines längeren Aufenthaltes in einem Land mit hoher Tuberkuloseinzidenz (Afrika, Asien, Südamerika, Osteuropa) oder einer Rückkehr dorthin einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind.

### Impfung nicht empfohlen

- Die BCG-Impfung ist weder für Kinder  $\geq 1$  Jahr schweizerischer Nationalität indiziert noch für alle anderen Kinder ausländischer Nationalität, mit Ausnahme der oben erwähnten.
- Die BCG-Impfung ist bei Erwachsenen nicht indiziert. Dies gilt auch für Erwachsene, die im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit tuberkuloseexponiert sind, und für Reisende in Hochprävalenzländer<sup>16</sup>.

### Kontraindikationen

- Defekt der zellvermittelten Immunität
- Bekannte HIV-Infektion

## 8.3 Praktische Aspekte

### BCG-Impftechnik

- Die Anweisungen in der Packungsbeilage (Auflösung des Impfstoffs, Schutz gegen Licht, Art der Spritze und Nadel) müssen eingehalten werden.
- Die Injektion muss streng intrakutan, vorzugsweise in der Deltoideusregion, erfolgen.
- Üblicherweise wird auf der linken Seite geimpft.
- Die Dosis ist nicht bei allen Produkten für alle Altersgruppen identisch (s. Packungsbeilage).
- Eine nässende Wunde während 2 bis 4 Wochen nach der Impfung ist normal, sie wird mit einem trockenen Verband behandelt.
- Die BCG-Impfung soll vorzugsweise im Neugeborenenalter vorgenommen werden, sofern das Kind nicht mehr hospitalisiert ist oder die Entlassung unmittelbar bevorsteht.
- BCG-Auffrischimpfungen haben keinen erwiesenen Nutzen; sie sollen nicht durchgeführt werden.
- Bei Vorliegen einer BCG-Narbe ist keine weitere BCG-Impfung indiziert.

### Tuberkulintest vor der Impfung

Bei Kindern  $\leq 12$  Monate wird vor der BCG-Impfung kein Tuberkulintest durchgeführt.

### Tuberkulintest nach der Impfung

Es besteht keine Korrelation zwischen BCG-Impfschutz und Resultat des Tuberkulintests<sup>17</sup>. Somit ist ein Mantoux-test zur Kontrolle des Impferfolgs sinnlos.

### Gleichzeitige Verabreichung einer BCG-Impfung und anderen Impfungen

- Es sind keine Interaktionen zwischen BCG-Impfung und anderen gleichzeitig verabreichten Impfungen bekannt.
- Die BCG- und die MMR-Impfung können entweder zusammen oder dann mit einem Abstand von mindestens einem Monat verabreicht werden. Bei Totimpfstoffen müssen nach der BCG-Impfung keine Minimalabstände eingehalten werden.

## 8.4 Komplikationen

Lokale oder regionale Komplikationen in Form einer persistierenden oder ausgedehnten Ulzeration oder Lymphknotenschwellungen können vorkommen<sup>12; 13</sup>. Disseminierte BCG-Infektionen sowie eine Osteomyelitis sind sehr selten. Bei Bedarf kann eine chirurgische (Abszessdrainage, Lymphknotenentfernung) oder antituberkulöse Behandlung (Osteomyelitis oder disseminierte BCG-Infektion) indiziert sein. Die BCG-Stämme als Abkömmlinge von *Mycobacterium bovis* sind aber gegen Pyrazinamid natürlicherweise resistent. In all diesen Fällen wird der Beizug eines Spezialisten empfohlen.

### Literatur

- <sup>1</sup> World Health Organization. BCG vaccine, WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2004; 79:25–40.
- <sup>2</sup> Hagan P. Routine vaccination for tuberculosis ends in UK. BMJ 2005; 331(7509):128.
- <sup>3</sup> Trnka L, Dankova D, Zitova J, Cimprichova L, Migliori GB, Clancy L et al. Survey of BCG vaccination policy in Europe 1994–96. WHO Bulletin OMS 1998; 76:8–91.
- <sup>4</sup> Romanus V. First experience with BCG discontinuation in Europe. Experience in Sweden 15 years after stopping general BCG vaccination at birth. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1990; 65:32–35.
- <sup>5</sup> Orme IM. Current progress in tuberculosis vaccine development. Vaccine 2005; 23(17–18):2105–2108.
- <sup>6</sup> Martin C. The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG? Eur Respir J 2005; 26(1):162–167.
- <sup>7</sup> Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HE et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. JAMA 1994; 271:698–702.
- <sup>8</sup> Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. Pediatrics 1995; 96:29–35.
- <sup>9</sup> Brewer MA, Edwards KM, Palmer PS, Hinson HP. Bacille Calmette-Guérin immunization in normal healthy adults. J Infect Dis 1994; 170:476–9.
- <sup>10</sup> Trnka L, Dankova D, Svandova E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination: 1. Risk of tuberculosis infection and disease. Tubercle Lung Dis 1993; 74:167–172.
- <sup>11</sup> Romanus V, Svensson A, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. Tubercle Lung Dis 1992; 73:150–161.
- <sup>12</sup> Bellet JS, Prose NS. Skin complications of Bacillus Calmette-Guerin immunization. Curr Opin Infect Dis 2005; 18(2):97–100.
- <sup>13</sup> Lamm DL, Steg A, Boccon-Gibod L, Morales A, Hanna MG, Jr., Pagano F et al. Complications of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. Prog Clin Biol Res 1989; 310P 335–55. Refs: 1.
- <sup>14</sup> Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? Clin Infect Dis 2005; 40(2):211–217.
- <sup>15</sup> Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. Am Rev Respir Dis 1992; 145:621–625.
- <sup>16</sup> Cobelens FG, Van Deutekom H, Draayer-Jansen IW, Schepp-Beelen AC, van Gerven PJ, van Kessel RP et al. Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. Lancet 2000; 356(9228):461–465.
- <sup>17</sup> al Kassimi FA, al Hajjaj MS, al Orainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(5 Pt 1):1575–1578.

## 9 Tuberkulose bei Immigranten

**Immigranten, die aus einem Land mit hoher Tuberkuloseprävalenz einreisen, können Träger einer unerkannten Tuberkulose sein. Deswegen wird das Vorliegen möglicher Symptome einer Tuberkulose bei Asylbewerbern individuell abgeklärt. Da sich die Tuberkulose nach der Einreise in die Schweiz manifestieren kann und nicht alle Immigranten bei der Einreise untersucht werden, wird unter anderem dem gesamten medizinischen Personal, das Kontakt mit Immigranten hat, empfohlen, auf Anzeichen für eine mögliche Tuberkulose zu achten und entsprechende Untersuchungen einzuleiten. Die Angehörigen von tuberkulosekranken Immigranten müssen durch eine Umgebungsuntersuchung (Kap. 6.2) erfasst werden.**

Es sind Empfehlungen zur Erfassung und Behandlung von Tuberkulosefällen bei der ausländischen Bevölkerung in europäischen Ländern publiziert worden, in denen detailliert erläutert wird, wann eine aktive Suche nach Tuberkulose angezeigt ist<sup>1</sup>. Die Erfassung durch eine systematische Röntgenuntersuchung, wie sie bis 2005 in der Schweiz durchgeführt wurde, stand wegen ihrer geringen Rentabilität in der Kritik und wurde durch ein gezielteres Vorgehen ersetzt<sup>2</sup>.

### 9.1 Aktive Erfassung

Asylbewerber, die in die Schweiz einreisen, werden in den Empfangsstellen oder Transitzentren des Bundes (Bundesamt für Flüchtlinge) untersucht. Jeder Asylbewerber wird in einem Einzelgespräch über das Vorliegen von möglichen Tuberkulosesymptomen und Risikofaktoren (Herkunftsland, Tuberkulosevorgeschichte) befragt. Tuberkuloseverdächtige Personen werden umgehend in einem Referenzspital untersucht. So werden die meisten Immigranten mit Tuberkulosesymptomen schon erfasst und behandelt, kurz nachdem sie ein Asylgesuch gestellt haben, und stellen somit, soweit sie sich einer geeigneten Behandlung unterziehen, keine unmittelbare Gefahr für eine Übertragung der Krankheit auf die Umgebung dar.

Im Falle eines beim Grenzübertritt erkannten Tuberkulosefalls müssen die Angehörigen in einer Umgebungsuntersuchung rasch erfasst werden. Diese beschränkt sich im Prinzip auf die engsten Kontakte und wird gemäss den Empfehlungen in Kapitel 6.2 durchgeführt.

Anlässlich einer medizinischen Untersuchung von Kindern, geboren in einem Land mit hoher Tuberkuloseinzidenz, empfiehlt sich die Suche nach einer vorgängigen Tuberkuloseexposition oder nach verdächtigen Symptomen. In diesen Fällen ist die Suche nach einer LTBI (Tuberkulintest oder  $\gamma$ -IFN-Test, Kap. 3) oder einer Tuberkuloseerkrankung unerlässlich.

### 9.2 Passive Erfassung

Der Grossteil der Ausländer, die in der Schweiz leben, wird keiner Untersuchung unterzogen. Eine Tuberkulose wird erst erkannt, wenn sich der Kranke einer medizinischen Untersuchung unterzieht. Darüber hinaus können Personen aus Gebieten mit hoher Tuberkuloseinzidenz Träger einer latenten Tuberkuloseinfektion sein bzw. bei einigen kann später eine Tuberkulose reaktiviert werden.

Die wichtigsten Massnahmen gegen die Tuberkulose sind, dass Medizinalpersonen bei Symptomen an eine Tuberkulose denken und dass infektiöse Patienten korrekt behandelt und Angehörige von frisch diagnostizierten Erkrankten untersucht werden.

### 9.3 Praktisches Vorgehen bei Verdacht auf Tuberkulose

#### **Wenn Erkrankte in den Empfangs- und Verfahrenszentren (EVZ) des Bundes erfasst werden**

Erkrankte Personen, bei denen bei der Untersuchung anlässlich des Asylgesuchs verdächtige Symptome festgestellt werden, werden an die dem Empfangs- und Verfahrenszentrum (EVZ) angegliederte Institution gewiesen, damit dort eine Tuberkulose bestätigt oder ausgeschlossen wird. Bei allen Personen mit verdächtigen Symptomen müssen

mindestens zwei bakteriologische Sputumuntersuchungen auf Mykobakterien und eine Röntgenaufnahme durchgeführt werden. Bei Personen, die nicht abhusten oder ausreichend Sputum produzieren können, sollte man ein- bis zweimal Auswurf provozieren. Dies ist ebenso ergiebig oder sogar ergiebiger als eine Bronchoskopie<sup>3,4</sup>. Versagt diese Methode, kann eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage in Betracht gezogen werden, falls weiterhin ein Verdacht besteht. Selbst wenn der direkte Bakteriennachweis negativ ist, kann es vorteilhaft sein, sofort eine anti-tuberkulöse Behandlung zu beginnen, einerseits wegen des hohen Reaktivierungsrisikos bei ausgedehnten radiologischen Läsionen<sup>5</sup>, andererseits auch, weil in die Schweiz einreisende Asylbewerber häufig ihren Wohnort wechseln und unter Behandlung eher erreichbar bleiben. Die Behandlung der Tuberkulose muss den aktuellen Richtlinien folgen (Kap. 5).

#### Bei ausländischen Patienten an die Tuberkulose denken

Bei den Ausländern, die an Tuberkulose erkranken, handelt es sich in der Mehrzahl um junge Erwachsene. Sie können unspezifische und diskrete oder auch gar keine Symptome aufweisen<sup>6,7</sup>. Es ist daher wichtig, bei allen respiratorischen oder Allgemeinerkrankungen auch die Tuberkulose in die Differenzialdiagnose einzubeziehen (speziell, wenn Veränderungen im Thoraxröntgenbild entdeckt werden) und beim geringsten Verdacht die notwendigen bakteriologischen Untersuchungen des Sputums vorzunehmen. Die Suche nach einer latenten tuberkulösen Infektion ist bei immunsupprimierten Personen indiziert.

#### Literatur

- <sup>1</sup> Rieder HL, Zellweger JP, Raviglione MC, Keizer ST, Migliori GB. Tuberculosis control in Europe and international migration. *Eur Respir J* 1994; 7:1545–1553.
- <sup>2</sup> Coker R. Compulsory screening of immigrants for tuberculosis and HIV. *BMJ* 2004; 328(7435):298–300.
- <sup>3</sup> Schoch OD, Rieder P, Tueller C, Altpeter E, Zellweger JP, Rieder HL, Krause M, Turnheer R. Diagnostic yield of sputum, induced sputum and bronchoscopy after radiological TB screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; Oct 19 (epub ahead of print).
- <sup>4</sup> McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002; 57(12):1010–1014.
- <sup>5</sup> Norregaard J, Heckscher T, Viskum K. Abacillary pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990; 71:35–38.
- <sup>6</sup> Ravessoud M, Zellweger JP. Présentation clinique de la tuberculose chez les immigrants vus au Dispensaire Antituberculeux de Lausanne. *Schweiz med Wschr* 1992; 122:1037–1043.
- <sup>7</sup> Monney M, Zellweger JP. Active and passive screening for tuberculosis in Vaud Canton, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005; 135(31–32):469–474.

# 10 Qualitätsmanagement

Die Qualitätssicherung im Bereich Tuberkulose betrifft zwei wichtige Punkte. Einerseits die Weiterbildung und andererseits das Qualitätsmanagement. Was die Weiterbildung betrifft, wird u.a. von der Lungenliga Schweiz und der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie die Ausbildung zum Berater/zur Beraterin für Atembehinderungen und Tuberkulose mit eidgenössischem Fachausweis angeboten. Für das Qualitätsmanagement wurden Prozesse und Qualitätskriterien definiert.

Gemäss Epidemienengesetz sorgt das BAG für Empfehlungen zur Bekämpfung von übertragbaren Krankheiten. Die eigentlichen Massnahmen werden aber von den Kantonen getroffen (Art. 11). Die Lungenliga hat im Auftrag des BAG und zusammen mit ihm technische Richtlinien zur Bekämpfung der Tuberkulose erarbeitet. Das Kompetenzzentrum Tuberkulose der Lungenliga Schweiz unterstützt und berät die kantonalen Lungenligen und die Kantone bei der Umsetzung. Viele kantonale Lungenligen sind im Bereich der Tuberkulose mit einem Auftrag des Kantons aktiv. Im Sinne einer einheitlichen Arbeitsweise schlägt die Lungenliga Schweiz deshalb eine Standardisierung der Vorgehensweisen vor.

## 10.1 Prozesse

Ausgehend von den Kernaufgaben der Tuberkulosebekämpfung werden **vier Prozesse** definiert:

### 1 Prozessablauf bei Verdacht auf eine infektiöse Lungentuberkulose

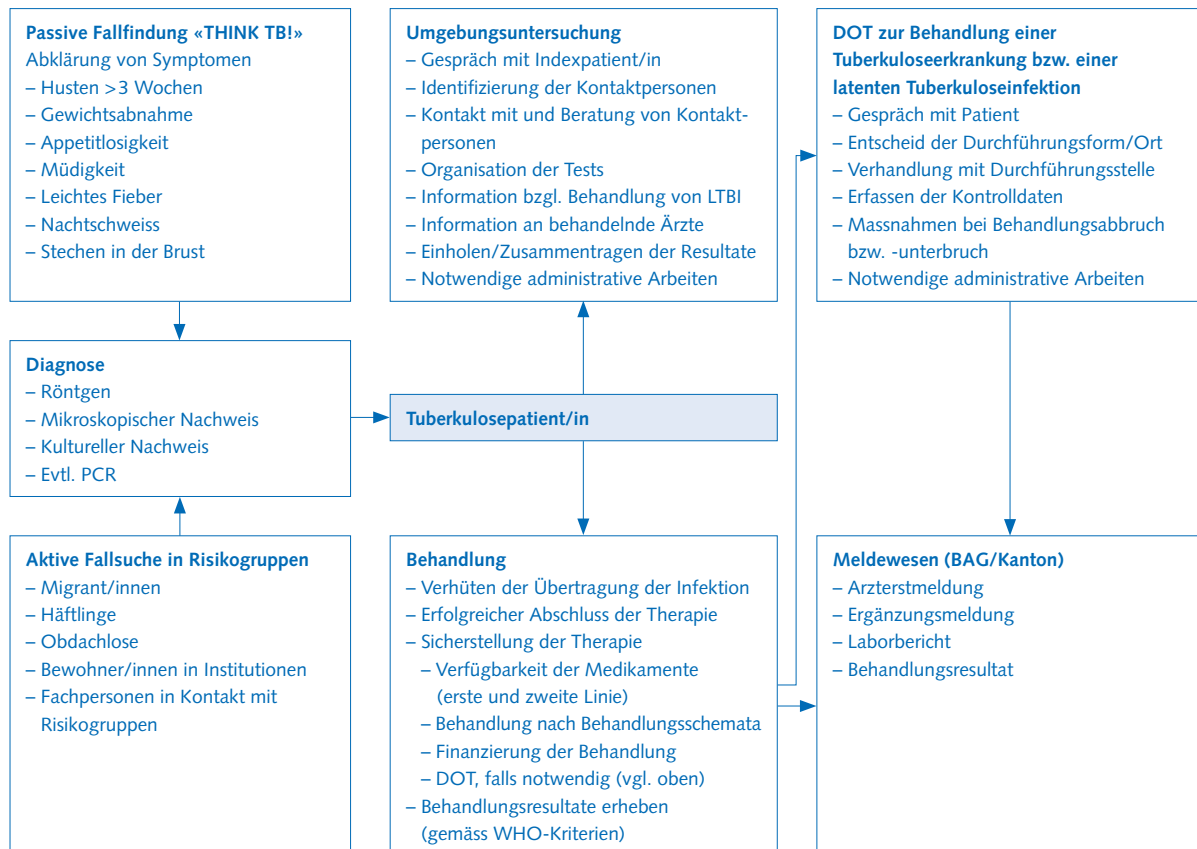
- 1.1 Prozessablauf bei einer Umgebungsuntersuchung
- 1.2 Prozessablauf bei einer direkt überwachten Medikamentenabgabe (DOT)

### 2 Prozessablauf für eine Vorsorgeuntersuchung bei Arbeitnehmenden

Verwendete Begriffe	Definitionen / Bemerkungen
Abgabestelle	Stelle, welche im Rahmen einer direkt überwachten Behandlung (DOT) die Medikamente abgibt
DOT	Directly Observed Treatment (direkt überwachte Behandlung, Kap. 5.3.2)
HB-TB	Handbuch Tuberkulose, Herausgeber Lungenliga Schweiz und das Bundesamt für Gesundheit
Indexpatient	Person, welche an einer infektiösen Lungentuberkulose erkrankt ist und eine UU auslöst
Kontaktperson	Person, welche mit einem Indexpatienten in Kontakt war und im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung (UU) auf eine Tuberkuloseinfektion abgeklärt wird
Labor	Nationales Zentrum für Mykobakterien oder ein anderes mikrobiologisches Labor
Latente tuberkulöse Infektion (LTBI)	Zustand einer durch Mykobakterien angesteckten, aber nicht erkrankten Person
Primärbehandler	In der Regel Hausarzt, kann aber auch Spezialist oder Spital sein
Spezialist	In der Regel Pneumologe, kann auch Radiologe sein
Spital	Kann Primärbehandler oder Spezialist sein
Therapiemonitor	Stelle, welche eine DOT koordiniert. Sie kann gleichzeitig auch die Abgabestelle (vgl. oben) sein. Kann kantonale Lungenliga sein, kantonales Gesundheitsamt oder ein Spital
Umgebungsuntersuchung (UU)	Suche nach Ansteckungsverdächtigen, Krankheitsverdächtigen und Kranken, welche mit Indexpatient Kontakt hatten. Ist primär Aufgabe der Kantone, die diese an andere Stellen delegieren können

UU-Durchführungsstelle	Stelle, welche die Umgebungsuntersuchung durchführt. Kann kantonale Lungenliga sein, kantonales Gesundheitsamt oder ein Spital
Vorsorgeuntersuchung (VU)	Aktive Suche nach Erkrankten und Infizierten in Risikogruppen: exponierte Arbeitnehmende von Institutionen des Gesundheitswesens und ausserhalb des Gesundheitswesens (nationale und kantonale Zentren für Asylbewerber und Flüchtlinge, Sozialeinrichtungen wie Obdachlosenheime, Gassenzimmer, Fürsorgestellen und Strafvollzugsanstalten)
VU-Durchführungsstelle	Stelle, welche die VU durchführt. Kann kantonale Lungenliga sein oder personalärztliche Dienste

**Die heutigen Kernaufgaben der Tuberkulosebekämpfung sind die Basis für die Definition der Prozesse**



### 1. Prozessablauf bei Verdacht auf eine infektiöse Lungentuberkulose

Arbeitsschritte	Wer	Was	Von wem	An wen
<b>Verdacht</b>				
Anamnese inkl. Umgebungsanamnese. Risikogruppen?	Primärbehandler			
<b>Spezielle Abklärung</b>				
Sputumgewinnung 3x (evtl. Induktion) (sofort) (evtl. PCR in speziellen Situationen)	Primärbehandler	Auftrag Befund	Primärbehandler	Labor
Röntgen	Primärbehandler / Spezialist	(Auftrag) Befund	Primärbehandler	Spezialist / Radiologe
Evtl. Bronchoskopie	Spezialist	Auftrag Befund	Primärbehandler	Spezialist
Evtl. Zuweisung zur stationären Abklärung / Isolation	Primärbehandler / Spezialist	Einweisung		Spital
<b>Diagnose</b>				
Mikroskopischer Nachweis	Labor	Labormeldung (sofort) (Kap. 7.2)	Labor	Kantonsarzt + Primärbehandler
Kultureller Nachweis und Empfindlichkeitsprüfung	Labor	Labormeldung	Labor	Kantonsarzt + Primärbehandler + BAG
Evtl. PCR	Labor	Labormeldung	Labor	Kantonsarzt + Primärbehandler
Bilanz (inkl. HIV) und Entscheid zur Behandlung	Primärbehandler / Spezialist			
Isolation des infektiösen Patienten (Kap. 5.3.1)	Primärbehandler / Spezialist	Einweisung	Primärbehandler / Spezialist	Spital
Entscheid, ob Umgebungsuntersuchung (UU). <b>Wenn ja: siehe Unterprozess 1.1</b>	Kantonsarzt (kann es an UU-Durchführungsstelle delegieren)	Auftrag (evtl. mündlich)	Kantonsarzt	UU-Durchführungsstelle
<b>Behandlung</b>				
Wenn mind. 3 Medikamente verschrieben werden und/oder wenn kultureller Nachweis erbracht	Primärbehandler	Erstmeldung (sofort) (Kap. 7.1) <b>und</b> Ergänzungsmeldung (Kap. 7.1) (innerhalb einer Woche)	Primärbehandler Primärbehandler	Kantonsarzt → BAG Kantonsarzt → BAG
Behandlung gemäss Kap. 5 (Dauer mindestens 6 Monate)	Primärbehandler / Spezialist			
Behandlung einer Multiresistenz in Zusammenarbeit mit Spezialisten / Spital	Primärbehandler / Spezialist			
Entscheid, ob direkt überwachte Behandlung (DOT) für Indexpatient notwendig	Spital / Primärbehandler / Therapiemonitor / Kantonsarzt	Auftrag	Kantonsarzt / Spital / Primärbehandler	Therapiemonitor
Aufhebung der Isolation (nach mind. 14 Tagen wirksamer Behandlung und klinischer Besserung) (Kap. 5.3.1)	Spital			
Verordnung für die Durchführung einer DOT	Kantonsarzt / Spital / Primärbehandler / Spezialist	Auftrag	Spital / Primärbeh. / Spezialist	Therapiemonitor
Durchführung der DOT <b>siehe Unterprozess 1.2</b>	Therapiemonitor / Abgabestelle			
Entlassung Indexpatient aus dem Spital, erst wenn Folgebehandlung sichergestellt ist (Kap. 5.3.1)	Spital	Austrittsbericht / Information an Therapiemonitor	Spital	Primärbehandler / Spezialist / Therapiemonitor
<b>Kontrolle</b>				
Sputumkontrolle (evtl. Induktion) nach 2 und 5 Monaten (Kap. 5.3.4) / Kultur	Primärbehandler / Labor			
Medikamentenspiegel (Kap. 5.3.6)	Primärbehandler / Labor			
Medikamentennebenwirkung (Kap. 5.2.3)	Primärbehandler			
Medikamenteneinnahme (falls keine DOT)	Indexpatient / Primärbehandler			
Spezielle Fragestellungen in der Behandlung (radiologische Kontrollen / Bronchoskopie / HIV)	Spezialist / Primärbehandler			

Arbeitsschritte	Wer	Was	Von wem	An wen
Massnahmen zur Motivation des Patienten	Primärbehandler / Therapiemonitor / Spezialist	Berichterstattung	Therapiemonitor	Primärbehandler / Kantonsarzt
Definition und Umsetzung von Eskalationsstufen für Massnahmen bei Therapieverweigerung	Primärbehandler / Kantonsarzt	Massnahmen bei Therapieverweigerung (Kap. 12)	Kantonsarzt	Therapiemonitor
<b>Behandlungsabschluss</b>				
Alle Medikamente gemäss Behandlungsschema eingenommen	Primärbehandler / Spezialist			
Sputum (evtl. Induktion) negativ	Labor	Meldung «Nachweis Kultur negativ»	Labor	Primärbehandler / Spezialist
Meldung Behandlungsabschluss	Primärbehandler	Meldung	Primärbehandler	Kantonsarzt
Meldung Behandlungserfolg gemäss WHO-Empfehlungen	Primärbehandler / Therapiemonitor	Meldung	Primärbehandler	Kantonsarzt / BAG
Archivierung der Dossiers (mind. 10 Jahre)	Personen, die gemäss Datenschutzgesetz die schützenswerten Daten erhoben haben			

#### Qualitätsmessgrössen

1. **Heilung:** dokumentierte, vollständig durchgeführte Behandlung mit Negativierung der Kulturen
2. **Therapie abgeschlossen:** dokumentierte, vollständig durchgeführte Behandlung ohne Dokumentation einer Negativierung der Kulturen
3. **Therapieunterbruch:** Unterbrechung der Behandlung für mindestens zwei Monate oder kein Therapieabschluss innerhalb von neun Monaten für ein Sechsmonateregime (bzw. innerhalb von zwölf Monaten für ein Neunmonateregime) oder Einnahme von <80% der Medikamentendosis
4. **Therapieversagen:** nach  $\geq 5$  Monaten Behandlung andauernd oder erneut positive *M. tuberculosis*-Kulturen
5. **Exitus aufgrund der Tuberkulose:** Tod an Tuberkulose vor Beginn oder während der Tuberkulosebehandlung
6. **Exitus aus anderen Gründen:** Tod an einer anderen Erkrankung als der Tuberkulose vor Beginn oder während der Tuberkulosebehandlung
7. **Verlegung:** Überweisung an eine andere Stelle und kein Therapieresultat vorhanden
8. **Anderes Resultat:** z.B. weitere Behandlung eines MDR-Falles

### 1.1 Prozessablauf für eine Umgebungsuntersuchung

Arbeitsschritte	Wer	Was	Von wem	An wen
<b>Auftrag</b>				
Auftrag für eine Umgebungsuntersuchung (UU)	Kantonsarzt (kann es an UU-Durchführungsstelle delegieren)	Befund bzw. Auftrag (mit umfassender Information inkl. Labormeldung)	Kantonsarzt	UU-Durchführungsstelle
Befragung des Indexpatienten	UU-Durchführungsstelle	Checkliste	UU-Durchführungsstelle	
Aufklärung des Indexpatienten	UU-Durchführungsstelle			
Festlegen des Umfangs der UU und Liste der Kontaktpersonen erstellen (Kap. 6.2)	UU-Durchführungsstelle	Liste		
Aufklärung der Kontaktpersonen	UU-Durchführungsstelle			
<b>Organisation</b>				
Organisation der Umgebungsuntersuchung (inkl. überkantonale Umgebungsuntersuchung, falls notwendig)	UU-Durchführungsstelle	Aufgebot für UU (Brief an Kontaktpersonen) UU-Aufgebot für andere UU-Durchführungsstelle UU-Aufgebot für Primärbehandler	UU-Durchführungsstelle UU-Durchführungsstelle UU-Durchführungsstelle	Kontaktpersonen UU-Durchführungsstelle Primärbehandler
<b>Durchführung</b>				
UU-Durchführungsstelle führt Testierung selber durch oder delegiert an Primärbehandler (Kap. 3)	UU-Durchführungsstelle / Primärbehandler	Eintrag in Impfausweis	UU-Durchführungsstelle / Primärbehandler	Kontaktperson
Ausweitung des Kreises der Kontaktpersonen je nach Ergebnis (Kap. 6.2)	UU-Durchführungsstelle / Primärbehandler	Liste		
Röntgenkontrolle	UU-Durchführungsstelle / Primärbehandler	Befundbrief	UU-Durchführungsstelle	Kontaktperson / Primärbehandler
Empfehlung für die Behandlung der LTBI (evtl. auch Organisation)	UU-Durchführungsstelle	Brief an Primärbehandler mit Empfehlung	UU-Durchführungsstelle	Primärbehandler
Bei Verdacht einer TB-Erkrankung weiterleiten an Primärbehandler zur Behandlung, <b>siehe Prozess 1</b>	UU-Durchführungsstelle	Brief	UU-Durchführungsstelle	Primärbehandler
<b>Abschluss</b>				
Ergebnisse sammeln	UU-Durchführungsstelle			
Statistische Erhebungen	UU-Durchführungsstelle	Erhebungen	UU-Durchführungsstelle	Kompetenzzentrum TB
Ablage Dossier	UU-Durchführungsstelle			

#### Qualitätsmessgrößen

- Prozentsatz der ordnungsgemäss\* untersuchten Personen im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung im Verhältnis zur Anzahl der zu untersuchenden Personen
- Anteil (in %) der begonnenen LTBI-Behandlungen an den durchzuführenden Behandlungen
- Anteil der zu Ende geführten LTBI-Behandlungen an den begonnenen Behandlungen

\*gemäss Kap. 3 und 6.2

**1.2 Prozessablauf für eine direkt überwachte Medikamentenabgabe (DOT)**

Arbeitsschritte	Wer	Was	Von wem	An wen
<b>Auftrag</b>				
Auftrag für eine direkt überwachte Medikamentenabgabe (DOT)	Spital / Primärbehandler / Kantonsarzt	Schriftliche Verordnung	Primärbehandler / Spezialist	Therapiemonitor
<b>Organisation</b>				
Entscheid über Ort für die direkt überwachte Medikamentenabgabe	Therapiemonitor / Primärbeh. / Indexpatient	Checkliste	Therapiemonitor	
Besprechung Umstände und Modalitäten mit Indexpatient / Person mit LTBI	Therapiemonitor			
Formalitäten / Modalitäten mit Abgabestelle besprechen	Therapiemonitor	DOT-Überwachungstabelle	Therapiemonitor	Abgabestelle
Rückmeldung an Primärbehandler über gefundene Lösung	Therapiemonitor			
<b>Durchführung</b>				
Abgabe der Medikamente	Therapiemonitor / Abgabestelle			
Nachfragen, ob Behandlung begonnen hat	Therapiemonitor			
Eventuell Urinkontrolle	Therapiemonitor / Primärbehandler	Schriftlich oder mündlich	Therapiemonitor / Primärbehandler	Therapiemonitor / Primärbehandler
Eventuell Kontrolle des Blutspiegels	Primärbehandler / Spezialist	Schriftlich oder mündlich	Primärbehandler / Spezialist	Therapiemonitor
Führen der DOT-Überwachungstabelle	Abgabestelle			
Meldung bei Unregelmässigkeiten in der Medikamenteneinnahme	Abgabestelle	Schriftlich oder mündlich	Abgabestelle	Therapiemonitor <b>an</b> Primärbehandler
Umsetzung der Massnahmen bei Therapieverweigerung	Therapiemonitor / Primärbeh. / Kantonsarzt	Massnahmen bei Therapieverweigerung		
<b>Abschluss</b>				
Ergebnisse sammeln	Therapiemonitor	DOT-Überwachungstabelle	Abgabestelle	Therapiemonitor ( <b>an</b> Kantonsarzt, falls erwünscht)
Statistische Erhebungen	Therapiemonitor	Erhebungen	Therapiemonitor	Kompetenzzentrum Tuberkulose
Verrechnung	Therapiemonitor	Rechnung	Therapiemonitor	Krankenkasse / Kanton
Ablage Dossier	Therapiemonitor			

**Qualitätsmessgrössen**

– Anteil (in %) aller abgeschlossenen DOT\* im Verhältnis zu den begonnenen DOT

– Anteil (in %) der DOT\* an der Gesamtzahl der Behandlungen

\*gemäss Kap. 5.3.2

## 2. Prozessablauf für eine Vorsorgeuntersuchung bei Arbeitnehmenden

### Vorbemerkungen

1. Darunter werden **ausschliesslich Vorsorgeuntersuchungen (VU) des Personals** von Institutionen des Gesundheitswesens (Spitälern, Laboratorien, Versuchsanstalten) und von Institutionen ausserhalb des Gesundheitswesens (Empfangsstellen und Transitzentren für Asylbewerber und Flüchtlinge, Sozialeinrichtungen wie Obdachlosenheime, Gassenzimmer, Fürsorgestellen und Strafvollzugsanstalten) verstanden.
2. Der Prozess setzt beim Auftrag zur VU durch den Arbeitgeber an. Die Analyse der Risikoeinstufung (hoch, mittel, gering) der jeweiligen Institution ist Sache des Arbeitgebers und muss vorgängig durchgeführt werden (vgl. Tuberkulose am Arbeitsplatz, SUVA pro, 2001, S. 32 ff.).

Arbeitsschritte	Wer	Was	Von wem	An wen
<b>Auftrag</b>				
Auftrag für eine Vorsorgeuntersuchung (VU)	Arbeitgeber	Schriftlicher Auftrag (inkl. Regelung der Dossierführung und -aufbewahrung)	Arbeitgeber	VU-Durchführungsstelle
<b>Organisation</b>				
Umfang der VU festlegen und Liste der zu testenden Personen erstellen	VU-Durchführungsstelle			
Aufklärung der zu testenden Personen	VU-Durchführungsstelle			
<b>Durchführung</b>				
Testierung gemäss Kap. 3	VU-Durchführungsstelle	Eintrag in Impfausweis	VU-Durchführungsstelle	Getestete Person
Je nach Ergebnis:				
– Empfehlung für die Behandlung der LTBI (evtl. auch Organisation)	VU-Durchführungsstelle	Meldung	VU-Durchführungsstelle	Primärbehandler / Spezialist
– Bei Verdacht einer TB-Erkrankung weiterleiten an Primärbehandler zur Behandlung	VU-Durchführungsstelle	Meldung	VU-Durchführungsstelle	Primärbehandler / Spezialist
<b>Abschluss</b>				
Ergebnisse sammeln	VU-Durchführungsstelle			
Statistische Erhebungen	VU-Durchführungsstelle			
Verrechnung	VU-Durchführungsstelle			
Ablage Dossier	VU-Durchführungsstelle	Ergebnisse (gemäss Vertrag)	VU-Durchführungsstelle	Personalarzt

### Qualitätsmessgrösse

– Anteil (in %) der ordnungsgemäss\* untersuchten Personen im Rahmen einer Früherfassung im Verhältnis zur Anzahl der zu untersuchenden Personen

\*gemäss Kap. 3 und 6

# 11 Finanzielle Aspekte und Gesetzesgrundlagen

## 11.1 Vorbemerkungen

### 11.1.1 Berufskrankheiten nach Art. 9 Abs. 1 UVG

Für Berufskrankheiten ist die Unfallversicherung anstelle der obligatorischen Krankenversicherung zuständig. Als Berufskrankheiten gelten gemäss Art. 9 Abs. 1 UVG Krankheiten, die bei der beruflichen Tätigkeit ausschliesslich oder vorwiegend durch schädigende Stoffe oder bestimmte Arbeiten verursacht worden sind. Der Bundesrat erstellt die Liste dieser Stoffe und Arbeiten sowie der arbeitsbedingten Erkrankungen. Im Sinne dieses Gesetzesartikels gelten Infektionskrankheiten, welche durch Arbeiten in Spitälern, Laboratorien, Versuchsanstalten und dergleichen verursacht worden sind, als arbeitsbedingte Erkrankungen.

#### **Institutionen des Gesundheitswesens**

In Institutionen des Gesundheitswesens (Spitälern, Laboratorien, Versuchsanstalten und dergleichen) wird eine Tuberkulose bei Arbeitnehmenden als Berufskrankheit anerkannt, wenn sie «vorwiegend» durch die berufliche Tätigkeit verursacht wurde, d.h. die Wahrscheinlichkeit dafür gross ist.

#### **Andere Institutionen (ausserhalb des Gesundheitswesens)**

Tuberkulose kann auch von Arbeitnehmenden von Institutionen ausserhalb des Gesundheitswesens erworben werden. Dazu gehören Empfangsstellen und Transitzentren für Asylbewerber und Flüchtlinge, Sozialeinrichtungen wie Obdachlosenheime, Gassenzimmer, Fürsorgestellen und Strafvollzugsanstalten. Diese Tätigkeiten können Arbeiten in Spitälern, Laboratorien und Versuchsanstalten nicht gleichgestellt werden. Art. 9 Abs. 1 UVG findet hier **keine** Anwendung.

Bei diesen Personen ist eine Anerkennung als Berufskrankheit gegeben, wenn die Bestimmungen von Art. 9 Abs. 2 UVG erfüllt sind. D.h., es muss nachgewiesen sein, dass die Krankheit ausschliesslich oder stark überwiegend durch die berufliche Tätigkeit verursacht wurde.

### 11.1.2 Früherfassung von asylsuchenden Personen

Asylsuchende Personen werden an den Empfangsstellen durch eine Pflegefachperson befragt und auf Tuberkulose beurteilt. Diese veranlasst bei Verdacht eine gezielte Untersuchung durch einen dafür bestimmten Arzt. Alle notwendigen Impfungen werden in den Kantonen durchgeführt. Diesbezüglich hat das Bundesamt für Gesundheit technische Weisungen erlassen: [www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00687/01390/index.html?lang=de](http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00687/01390/index.html?lang=de)

### 11.1.3 Status «an Tuberkulose erkrankte Person»

Alle Personen, die an Tuberkulose erkranken, sollen das Recht auf eine Behandlung ihrer Krankheit haben. Für die Finanzierung sind – bei Fehlen der entsprechenden Sozialversicherungen – pragmatische Lösungen zu suchen.

### 11.1.4 Nichteintretensentscheide (NEE)

Gemäss Asylgesetz scheiden Personen mit einem rechtskräftigen NEE aus dem Sozialhilfesystem aus und haben ausschliesslich Anrecht auf Nothilfe. Asylsuchende mit einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose haben aber das Anrecht auf eine vollständige antituberkulöse Behandlung, ungeachtet dessen, ob auf ihr Asylgesuch eingetreten wird oder nicht (NEE). Wenn auf das Asylgesuch von Personen mit einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose nicht eingetreten wird (NEE), wird aber der Vollzug der Wegweisung bis zum Abschluss der Behandlung ausgesetzt. Wird aber in Unkenntnis der medizinischen Situation ein NEE erlassen, wird auf ein medizinisch begründetes Wiedererwägungsgesuch eingetreten und ebenfalls der Vollzug der Wegweisung bis zum Abschluss der Behandlung ausgesetzt. Solange der Vollzug ausgesetzt ist, übernimmt das Bundesamt für Migration die Sozialhilfekosten (inkl. Pauschale für Krankenversicherung) für Personen mit einem NEE. Wurde aber ein NEE schon vor längerer Zeit rechtskräftig und hielt sich die Person seitdem illegal in der Schweiz auf, ist ihre juristische Situation vergleichbar mit einer illegal anwesenden Person. In diesem Fall fehlen dem Bundesamt für Migration die rechtlichen Grundlagen, um entsprechende Kosten zu übernehmen.

### 11.1.5 Personen mit illegalem Status

Das Bundesamt für Sozialversicherungen hat mit Kreisschreiben 02/10 vom 19. Dezember 2002 an die KVG-Versicherer und ihre Rückversicherer die Weisung erlassen, dass diese aufgrund der geltenden Rechtslage verpflichtet sind, Personen mit illegalem Status (sogenannte «Sans-Papier») wie alle anderen versicherungspflichtigen Personen aufzunehmen. Die Versicherer sind gegenüber Dritten zur Verschwiegenheit verpflichtet (Art. 33 ATSG, Art. 84 ff. KVG). Die einschlägigen Bestimmungen zur Datenbekanntgabe des KVG gestatten es nicht, Personen anzuzeigen, die sich ohne gültige Aufenthaltsbewilligung in der Schweiz aufhalten.

Als Folgen bei Zuwiderhandlung wird gemäss Art. 21 KVG und 93a Abs. 1 Buchstabe a KVG jeder Versicherer, der vorsätzlich oder fahrlässig die in diesem Bereich anwendbaren Bestimmungen einschliesslich der Weisungen des Kreisschreibens 02/10 verletzt, mit einer Busse von maximal 5000 Franken bestraft. Die Verletzung der Schweigepflicht kann Strafmassnahmen im Sinne von Art. 92 Buchstabe c KVG zur Folge haben.

## 11.2 Finanzierung einer Umgebungsuntersuchung und der Behandlung einer latenten tuberkulösen Infektion

Die Kosten für die Suche nach infizierten Personen im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung werden nicht von der Krankenversicherung übernommen, weil Umgebungsuntersuchungen gemäss Epidemienengesetz (EpG) zu den Aufgaben der kantonalen Gesundheitsbehörden (Art. 11–26) gehören. Das EpG verpflichtet aber die Kantone nicht, Umgebungsuntersuchungen auch zu finanzieren (Art. 18). In der Regel übernehmen sie aber diese Kosten.

Wenn im Rahmen einer Untersuchung (Tuberkulintest und/oder  $\gamma$ -IFN-Test) eine Person mit einer Infektion entdeckt wird, gilt sie als Trägerin einer latenten tuberkulösen Infektion. Die nachfolgenden Untersuchungskosten sind ihrer Krankenversicherung in Rechnung zu stellen.

Wenn die Infektion im Rahmen der beruflichen Tätigkeit stattfindet, ist sie als Berufskrankheit zu betrachten und einem Berufsunfall gleichzustellen<sup>1</sup>. Sie muss daher der SUVA oder der Berufsunfallversicherung der betroffenen Person gemeldet werden (Kap. 11.1.1).

Die Behandlung einer latenten Tuberkuloseinfektion geht zulasten der Krankenversicherung der betroffenen Person. Sie hat die Franchise und den Selbstbehalt zu übernehmen.

### Literatur

- <sup>1</sup> Jost M, Ruegger M, Zellweger JP, Shang H, Cartier B, Gutzwiller A. Tuberkulose am Arbeitsplatz. Gefährdung und Prävention. 2. Auflage, Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, 2001.

# 12 Informationen und nützliche Adressen

## Broschüren / Materialien

### Bei der Lungenliga Schweiz sind erhältlich

- Handbuch Tuberkulose (d/f/i, nur als PDF-Version)
- Informationsbroschüre Tuberkulose (d/f/i, jeweils auch als PDF-Version)
- Merkblatt Tuberkulose (in 16 Sprachen, jeweils auch als PDF-Version)
- Schieblehre für das Ablesen des Mantoux-Tests

## Internet

Auf der Internetseite [www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch) sind folgende, stets aktualisierte Informationen abrufbar:

### Adresslisten

[www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch) (unter Dienstleistungen / nützliche Adressen)

- Tuberkulosefachpersonen der kantonalen Lungenligen
- Adressen und Kontaktpersonen für überkantonale Umgebungsuntersuchungen
- Laborliste der Labors, die Bluttests zur Erkennung der tuberkulösen Infektion durchführen
- Kostenträger der Kernaktivitäten im Bereich Tuberkulose

## Modellformulare und -briefe

[www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch) (unter Dienstleistungen / Modellformulare)

### Organisation einer direkt überwachten Medikamentenabgabe (DOT)

- Durchführungsarten und Verrechnungsmöglichkeiten von DOT
- Algorithmus der administrativen Vorgehensweise bei DOT
- Vorlage ärztliche Verordnung
- Organisationscheckliste für eine DOT
- Massnahmen bei Behandlungsverweigerung
- Kontrollformular für DOT
- Rechnungsformular für DOT
- DOT-Rechnungs- und Rückerstattungskontrolle

### Organisation einer Umgebungsuntersuchung (UU)

- Algorithmus der administrativen Schritte für eine UU
- Checkliste
- Erhebungsbogen der Kontaktpersonen für UU
- Aufgebot Kontaktperson für UU
- Aufgebot Primärbehandler
- Testresultate UU
- Erinnerung für Resultate UU
- Brief an Kontaktperson bei negativem  $\gamma$ -IFN-Test
- Brief an Kontaktperson bei positivem  $\gamma$ -IFN-Test
- Brief an Primärbehandler bei positivem  $\gamma$ -IFN-Test
- Erhebungsformular für das Behandlungsergebnis bei Lungentuberkulose

## Tuberkulose-Hotline für medizinisches Personal

Unter der Telefonnummer **0800 388 388** stehen medizinischem Personal Experten zur Beantwortung von Fragen zur Tuberkulosebehandlung zur Verfügung – in französischer, deutscher oder italienischer Sprache.

Die Tuberkulose-Hotline ist an Werktagen (von Montag bis Freitag) von 8 bis 12 Uhr und von 14 bis 17 Uhr erreichbar.