

Diagnostik und Therapie der latenten Tuberkuloseinfektion beim Kind

Jürg Barben¹, Jürg Hammer²

¹ Pneumologie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen

² Pneumologie und Intensivmedizin, Universitätskinderklinik beider Basel

Zusammenfassung

Die Erkennung einer Tuberkulose (TB) im Kindesalter ist eine Herausforderung, da bis heute kein zuverlässiger diagnostischer Test existiert, die direkte Sputum-Untersuchung wenig ergiebig ist, aber die frühzeitige Diagnose der TB wegen der Gefahr einer Disseminierung (Miliar-TB, TB-Meningitis) gerade bei Kindern im Vorschulalter entscheidend ist. Eine TB wird bei Kindern in der Schweiz vorwiegend im Rahmen der Umgebungsuntersuchungen nach Exposition mit einer ansteckenden Tuberkulose diagnostiziert. Neben Anamnese, klinischer, bakteriologischer und radiologischer Untersuchung spielt der Tuberkulintest (intrakutane Testung nach Mantoux) dabei eine zentrale Rolle. Neu entwickelte *in vitro* Interferon- γ -Tests sind wie der Tuberkulintest indirekte diagnostische Tests. Sie haben gegenüber dem Tuberkulintest den Vorteil, dass keine Kreuzreaktivität mit einer vorherigen BCG-Impfung und den meisten Umweltmykobakterien besteht. Deshalb können sie zur Klärung eines positiven Tuberkulintests beim BCG geimpften Kind angewendet werden. Alle Kinder <12 Jahre erhalten nach einer TB-Exposition ohne Wartezeit einen ersten Tuberkulintest. Kinder \leq 5 Jahre erhalten zusätzlich – nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose (inkl. Röntgenbild) unabhängig vom Resultat des ersten Tuberkulintests – sofort eine präventive Therapie mit Isoniazid zum Schutz vor einer möglichen Disseminierung. Ist der zweite Tuberkulintest 8 Wochen später negativ, was gegen eine Tuberkuloseinfektion spricht, kann die präventive Therapie beendet werden. Eine Konversion des Tuberkulintests, d. h. ein positiver zweiter Tuberkulintest bei unauffälliger medizinischer Abklärung und normalem Thoraxröntgenbild spricht für eine TB-Infektion ohne Erkrankung (= latente TB-Infektion). Diese Kinder werden zur Verhinderung einer TB-Erkrankung 9 Monate mit Isoniazid behandelt.

Einleitung

Die Tuberkulose (TB) ist weltweit ein grosses Gesundheitsproblem: Jährlich erkranken neu rund 9 Millionen Menschen und etwa 2 Millionen sterben an einer TB^{1,2}. Aus epidemiologischer Sicht sind Kinder unbedeutend, da sie keine grossen Bazillenmengen beherbergen und nicht effizient aushusten können, somit die Krankheit kaum übertragen und damit wenig zur Epidemie der Tuberkulose beitragen³. Dennoch waren von den im Jahre 2000 neu diagnostizierten Fällen weltweit mehr als 10% Kinder betroffen. Dabei ist zu beachten, dass die TB bei Kindern in Endemiegebieten oft nicht diagnostiziert wird⁴. So sterben in Afrika immer noch viele Kinder unerkannter Weise an einer Tuberkulose bedingten Pneumonie⁵. Der Zugang zu antituberkulösen Medikamenten ist gerade in diesen Ländern oft nicht gewährleistet und viele TB-Kontrollprogramme verfolgen primär die Behandlung Erwachsener mit positivem Sputum⁶. Im Vergleich zur jährlichen TB-Inzidenz in Südafrika mit > 400 TB-Erkrankungen/10⁵ Einwohner⁷ ist die Inzidenz der Tuberkulose in der Schweiz mit rund 7 Fällen/10⁵ Einwohner/Jahr sehr tief⁸. In westlichen Ländern haben Lebensstandard, die gute Verfügbarkeit von effektiven Medikamenten^{9,10} und die verbesserte Patientenbetreuung zu einer Abnahme der Tuberkulose geführt. Sie ist aber wegen der hohen Migrationsrate in der Bevölkerung keineswegs verschwunden^{11,12}.

Verlauf der Tuberkulose beim Kind

Der natürliche Verlauf der Tuberkulose wurde im Zeitalter vor Einführung der Chemotherapie vor 1950 sorgfältig dokumentiert³. Eine Infektion mit Tuberkulose erfolgt, wenn Aerosoltröpfchen mit wenigen Tuberkelbazillen in die unteren Atemwege gelangen^{13,14}. An der Eintrittsstelle vermehren sich die Bakterien ungehindert, breiten sich weiter aus und gelangen in die lokalen Lymph-

knoten bis sie nach 4–6 Wochen von der nun gebildeten Zell-vermittelten Immunreaktion gebremst werden. In den ersten Wochen ist es möglich, von asymptomatischen Kindern, die später nicht an einer TB erkranken, z. B. aus dem Magensaft Mykobakterien zu kultivieren³. Die hiläre Lymphknotenschwellung ist die häufigste Manifestation der TB bei Kindern und ist das Merkmal der primären TB¹⁵. Erst das Auftreten bzw. die Persistenz von Symptomen wie Husten, Nachtschweiss oder Gewichtsverlust zeigen das Fortschreiten der TB-Infektion zur TB-Erkrankung (= aktive Tuberkulose) an. In der Prä-Chemotherapie-Zeit wurde eine transiente hiläre Lymphknotenschwellung sehr häufig beschrieben, wobei nur wenige dieser Kinder später an einer Tuberkulose erkrankten³. Das Ausbleiben von Symptomen bei Kindern mit hilärer Lymphadenopathie wurde schon in der Prä-Chemotherapie-Area als prognostisch gutes Zeichen beurteilt^{16,17}. Grosse amerikanische Studien aus den 50er Jahren zeigen den grossen und ausreichenden Erfolg der alleinigen Therapie mit Isoniazid¹⁷. Dennoch wird die hiläre Lymphadenopathie heute als TB-Erkrankung angesehen und mit einer Kombinationstherapie (Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid) behandelt³.

Das Alter zum Zeitpunkt der Infektion spielt eine entscheidende Rolle für das Risiko, dass eine TB-Infektion zu einer TB-Erkrankung fortschreitet¹⁷. Hoch gefährdet für eine schnell fortschreitende, disseminierte und extrapulmonale TB-Erkrankung (Miliar-TB, TB-Meningitis) sind vor allem Säuglinge und Kleinkinder (< 5 Jahre) sowie Kinder mit geschwächter Immunabwehr (Abbildung 1)^{3,18}. Dies ist die Grundlage für die sofortige präventive Therapie mit Isoniazid bei Kindern < 5 Jahren nach Exposition gegenüber einer ansteckenden Tuberkulose (wenn der Tuberkulintest noch negativ ist). Das Risiko nach Infektion an einer TB zu erkranken beginnt ab dem zweiten Lebensjahr abzunehmen, ist aus nicht geklärten Gründen zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr minimal, und nimmt später im Sinne einer ausgeprägten Immunantwort wieder etwas zu (Abbildung 1)¹⁷. Wenn Kinder eine aktive TB entwickeln, tritt sie meist innerhalb eines Jahres nach Ansteckung auf¹⁶. Das Risiko, nach TB-Infektion eine aktive TB zu entwickeln wird bei Säuglingen mit 20–40%, bei Kleinkindern mit 10–25%, bei Jugendlichen mit rund 10% und bei Erwachsenen 5–10% geschätzt¹⁹. Dieses Risiko korreliert mit der Grösse des

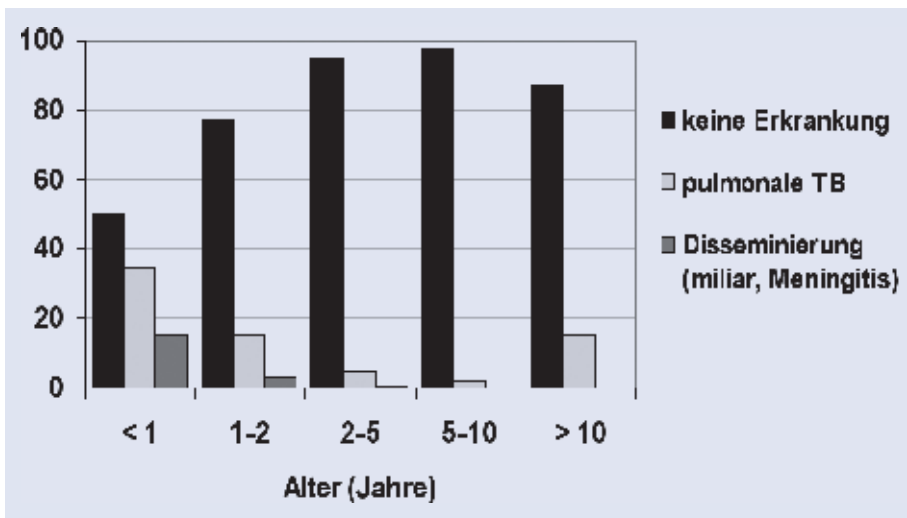


Abbildung 1: Altersspezifisches Risiko bei einer Primärinfektion an einer Tuberkulose zu erkranken (nach Marais et al. AJRCCM 2006³⁾)

Indurationsdurchmessers des Tuberkulintests¹⁹⁾. Die 9-monatige Isoniazid Behandlung einer auf der Basis dieses Tuberkulintests diagnostizierten TB-Infektion oder sogenannten latenten TB-Infektion reduziert das Risiko für eine aktive TB um 60%^{20), 21)}, bei optimaler Compliance sogar bis 90%²²⁾.

Nachweis einer Infektion mit *M. tuberculosis*

In der Schweiz erfolgen die meisten Tuberkulose Abklärungen bei Kindern im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung nach Exposition gegenüber einem Indexfall mit ansteckender Tuberkulose (Sputum mikroskopisch positiv). Dies betrifft heute meist Familien, die aus TB-Endemiegebieten stammen und in die Schweiz gezogen sind.

Die Diagnose einer latenten TB-Infektion ist im Kindesalter eine grosse Herausforderung, da es bis heute keinen Goldstandard gibt²³⁾. Neben der Anamnese (Kontakt mit einem Indexfall) stehen nur indirekte Tests wie der Tuberkulintest und die neuen Bluttests (in vitro Interferon- γ -Tests) zur Verfügung (siehe unten). Eine Konversion des Tuberkulintests (d. h. ein positiver zweiter Tuberkulintest nach erstem negativem Test) bzw. ein positiver Interferon- γ -Test bei unauffälliger medizinischer Abklärung und normalem Thoraxröntgenbild spricht für eine latente TB-Infektion ohne Erkrankung. Eine Erregersuche ist in dieser Situation beim Kind nicht notwendig.

Für die Diagnose einer (beginnenden) aktiven TB-Erkrankung ist neben den wenig

spezifischen klinischen und radiologischen Befunden und den indirekten Tuberkulin- und Interferon- γ -Tests (welche – wenn überhaupt – erst nach 8 Wochen reagieren) die bakteriologische Untersuchung die spezifischste diagnostische Nachweismethode. Sie ist aber bei Kindern durch deren geringere Bazillenload und mangelnder Kooperationsfähigkeit im Sputum oft nicht möglich. Hingegen erlaubt die Aspiration von Magensaft frühmorgens an drei aufeinander folgenden Tagen bei 30–50% der Kinder und bis zu 70% bei Säuglingen mit aktiver TB einen bakteriologischen Nachweis²⁴⁾. Bei älteren Kindern oder andern, welche die Magensaftaspiration nicht zulassen, bietet die Untersuchung des induzierten Sputums (Inhalation mit 5% NaCl) bzw. bronchoskopische Sputumgewinnung eine gute Alternative^{25), 26)}. Der bakteriologische Nachweis bei symptomatischen Kindern bzw. pathologischen Thoraxröntgenbildern wird dann angestrebt, wenn der Erreger des Indexpatienten nicht bekannt ist. Ohne bakteriologische Bestätigung, basiert die Diagnose der TB-Erkrankung im Kindesalter in nicht endemischen Gebieten in der Regel auf folgenden Punkten: 1) bekannter Kontakt mit einem Indexfall mit ansteckender Lungentuberkulose, 2) einem positivem Tuberkulintest, 3) suggestiven Zeichen im Thorax-Röntgenbild und 4) allfälligen Symptome³⁾.

Der Tuberkulintest

In der Schweiz wird für den Tuberkulintest als Standard das Tuberkulin PPD RT23

(Statens Serum Institut, Kopenhagen) – ein Proteinextrakt aus der Kultur von *M. tuberculosis* – verwendet. Bei der intrakutanen Testung nach Mantoux werden 0,1 ml der Tuberkulin-Lösung (= 2 Einheiten RT23 Tuberkulin) intrakutan in die Innenhandseite des Unterarms injiziert. Die Injektion erfolgt mit einer Tuberkulin-Spritze mit feiner Nadel und kurzer Schräge und mit nach oben gerichteter Öffnung. Eine Hautdesinfektion ist nicht notwendig. Durch die Injektion soll das Auftreten einer weissen Quaddel herbeigeführt werden, die nach einigen Minuten spontan wieder verschwindet. Auf die Injektionsstelle darf kein Pflaster aufgebracht werden. Die Ablesung erfolgt frühestens 48 Stunden, vorzugsweise 72 Stunden nach der Injektion. Das Ergebnis wird anhand der Größe des Querdurchmessers der eindeutig tastbaren Induration (ca. 1 mm hoch) senkrecht zur Achse des Arms in Millimetern gemessen, ohne ein eventuelles Erythem zu berücksichtigen. Das Ergebnis ist in Millimetern des Indurationsdurchmessers zu dokumentieren und im individuellen Kontext der Testperson zu interpretieren: Der Befund «positiv» stellt keine ausreichende Interpretation dar. Ein Tuberkulintest ≥ 5 mm wird heute in der Schweiz bei Kindern ohne BCG-Impfung als positiv angesehen; bei Erwachsenen ohne BCG-Impfung gilt eine Induration von ≥ 10 mm als positiver Test. Die Schwächen des Tuberkulintests sind seine begrenzte Sensitivität bei Personen mit eingeschränkter Immunfunktion und aktiver TB-Infektion (Anergie), und andererseits die fehlende Spezifität, d. h. die Kreuzreaktion nach BCG-Impfung oder nach Exposition mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien. Bei immungeschwächten Kindern kann jede Reaktion des Tuberkulintests fehlen, bzw. bereits eine solche mit einem Durchmesser von < 5 mm kann eine TB-Infektion anzeigen.

Neue Bluttests (in vitro Interferon- γ -Tests)

Neu angebotene Bluttests basieren auf der *in vitro* nachweisbaren Sekretion von Interferon- γ (IFN- γ) durch spezifische T-Lymphozyten im Testblut, nachdem diese mit spezifischen Antigenen von *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 und CFP-10) stimuliert wurden (Abbildung 2, Tabelle 1). Da diese spezifischen Antigene bei *M. bovis*, BCG und den meisten nicht-tuberkulösen Mykobakterien nicht vorhanden sind, haben die IFN- γ -Tests gegenüber dem Tuberkulintest

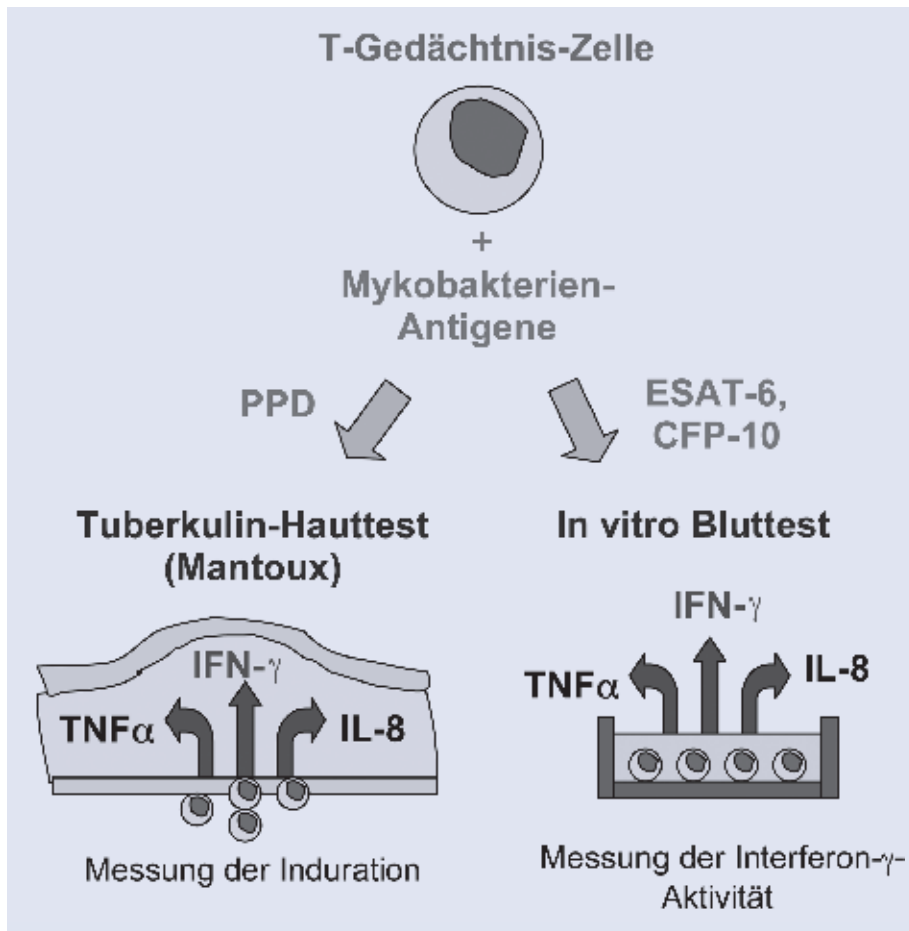


Abbildung 2: Prinzip des Tuberkulintests und der in vitro Interferon- γ -Tests (nach Pai et al. Lancet Infect Dis 2004²⁸)

	QuantiFERON-TB [®] Gold In-Tube	T-SPOT.TB [®] Test
Hersteller	Cellestis (Australien)	Oxford Immunotec (England)
Testmedium	Vollblut	Vollblut (Mononukleäre Zellen)
Antigene	In vitro-Stimulation mit ESAT-6, CFP-10 und Tb 7.7	In vitro-Stimulation von isolierten Lymphozyten mit ESAT-6, CFP-10
Messmethode	ELISA	ELISPOT
Gemessene Zielgrösse	IFN- γ	Anzahl IFN- γ produzierende T-Zellen
Benötigtes Blutvolumen	2 ml	Mind. 8 ml (Erwachsene) und 5 ml (Kinder)
Zeitfenster nach Blutentnahme bis zur Weiterverarbeitung im Labor	innerhalb von 8 Std. (oder vorheriges Zentrifugieren und Inkubieren)	So schnell als möglich, idealerweise innert 4 Std.

Tabelle 1: In der Schweiz erhältliche in vitro Interferon- γ -Tests

den Vorteil, dass falsch positive Ergebnisse nach vorheriger BCG-Impfung²⁷ bzw. Kontakt mit Mykobakterien der Umgebung vermieden werden²⁸. IFN- γ -Tests sind Unter-

sucher-unabhängiger als der Tuberkulintest und zeigen bei wiederholter Anwendung keinen Booster Effekt. Sie sind wesentlich teurer, erfordern eine beim Kleinkind nicht

alltägliche Blutentnahme, eine unverzögerte Analyse der Blutprobe (lebender Zellen) in einem Speziallabor und eine Interpretation der Labordaten, die bezogen auf die Exposition interpretiert werden sollten.

Die IFN- γ -Tests scheinen bei ähnlicher Sensitivität eine höhere Spezifität und bessere Korrelation mit dem Ausmass der Exposition in BCG-positiven Populationen zu zeigen²⁸. In Südafrika, einem Land mit endemischer TB und hoher BCG-Impfrate, zeigte der IFN- γ -Test bei Kindern mit fortgeschrittener Tuberkuloseerkrankung eine bessere Sensitivität als der Tuberkulintest²⁹. Im Gegensatz dazu zeigt eine australische Untersuchung mit dem IFN- γ -Test QuantiFERON-TB[®] neben störenden 17% nicht auswertbarer Tests eine geringe Korrelation mit dem Tuberkulintest³⁰. Der andere heute erhältliche IFN- γ -Test T-SPOT.TB[®] war bei Kindern eher spezifischer, aber auch nicht sensitiver als der Tuberkulintest^{31, 32}. Bei Kleinkindern, immundefizienten Patienten und bei Kindern mit extrapulmonaler Tuberkulose sind die Anwendung von IFN- γ -Tests noch ungenügend evaluiert und ergeben häufig unklare Resultate^{28, 30, 33}, weshalb ihre routinemässige Anwendung in diesen Situationen heute nicht empfohlen werden kann³⁴.

Neue Empfehlungen der Lungenliga

Das Kompetenzzentrum Tuberkulose der Lungenliga Schweiz (www.tbinfo.ch) und das Bundesamt für Gesundheit haben im neuen Handbuch Tuberkulose (Ausgabe 2007) in Zusammenarbeit mit der Pädiatrischen Infektiologiegruppe Schweiz (PIGS), der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (SGPP), der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie und der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie Empfehlungen für den Nachweis einer Infektion mit *M. tuberculosis* nach Exposition gegenüber einer ansteckenden Tuberkulose herausgegeben (Kapitel 3). Der Tuberkulintest spielt dabei weiterhin die zentrale Rolle. Die IFN- γ -Tests werden hingegen zur Bestätigung eines positiven Tuberkulintests empfohlen, wenn dessen Interpretation beim BCG-geimpften Kind unklar ist oder der Verdacht auf eine Kreuzreaktion mit atypischen Mykobakterien besteht (Abbildung 3). Die Empfehlungen sind im Folgenden zusammengefasst (Tabelle 2):

Bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern (≤ 5 Jahre) ist die frühe Erkennung und rasche Behandlung einer Tuberkuloseinfektion entscheidend, da sie häufiger zu einer Tuberkuloseerkrankung führen und viel schwerer verlaufen kann (Miliartuberkulose, Meningitis und andere extrapulmonale Formen) als bei Erwachsenen.

- **Neugeborene** sind bei relevanter Exposition sofort medizinisch abzuklären und in Absprache mit einem Spezialisten entsprechend zu behandeln.
- **Kleinkinder (Alter > 1 Monat bis ≤ 5 jährig)**, bei welchen die TB-Infektion rasch zu einer schweren Erkrankung fortschreiten kann, erhalten nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose (medizinische Untersuchung, Röntgenbild, evtl. Versuch des bakteriologischen Erregernachweises) und erstem Tuberkulintest sofort eine präventive Behandlung mit Isoniazid. Wenn der zweite Tuberkulintest nach 8 Wochen posi-

- Kinder < 12 Jahre erhalten sofort einen 1. Tuberkulintest ohne Wartezeit.
- Ein Tuberkulintest von ≥ 5 mm gilt bei Kindern als positiver Test.
- Kinder < 5 Jahre erhalten – nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose (inkl. Röntgenbild) – unabhängig vom Resultat des 1. Tuberkulintest sofort eine präventive Therapie mit Isoniazid. Ist der 2. Tuberkulintest nach 8 Wochen negativ, kann Isoniazid abgesetzt werden.
- Kinder zwischen 5 und 12 Jahren ohne klinische Zeichen einer Tuberkulose und negativem ersten Tuberkulintest erhalten einen zweiten Tuberkulintest nach 8 Wochen. Wird dieser positiv, erhalten die Kinder ein Thoraxröntgenbild und eine medizinische Abklärung.
- Eine Konversion des Tuberkulintests braucht keine Bestätigung mit einem in vitro IFN- γ -Test.
- Bei BCG geimpften Kindern mit positivem Tuberkulintest kann ein in vitro IFN- γ -Test zum Ausschluss eines falsch positiven Tuberkulintests sinnvoll sein.
- Neugeborene und Säuglinge mit Verdacht auf Tuberkulose gehören in die Hände eines erfahrenen Spezialisten.

Tabelle 2: Die Umgebungsuntersuchung beim Kind – Das Wichtigste in Kürze

tiv ist, d. h. eine Konversion anzeigt, muss das Kind bezüglich einer Tuberkuloseerkrankung erneut abgeklärt und

diese entsprechend behandelt werden. Bei unauffälliger Abklärung wird bei Kindern mit Mantouxkonversion eine

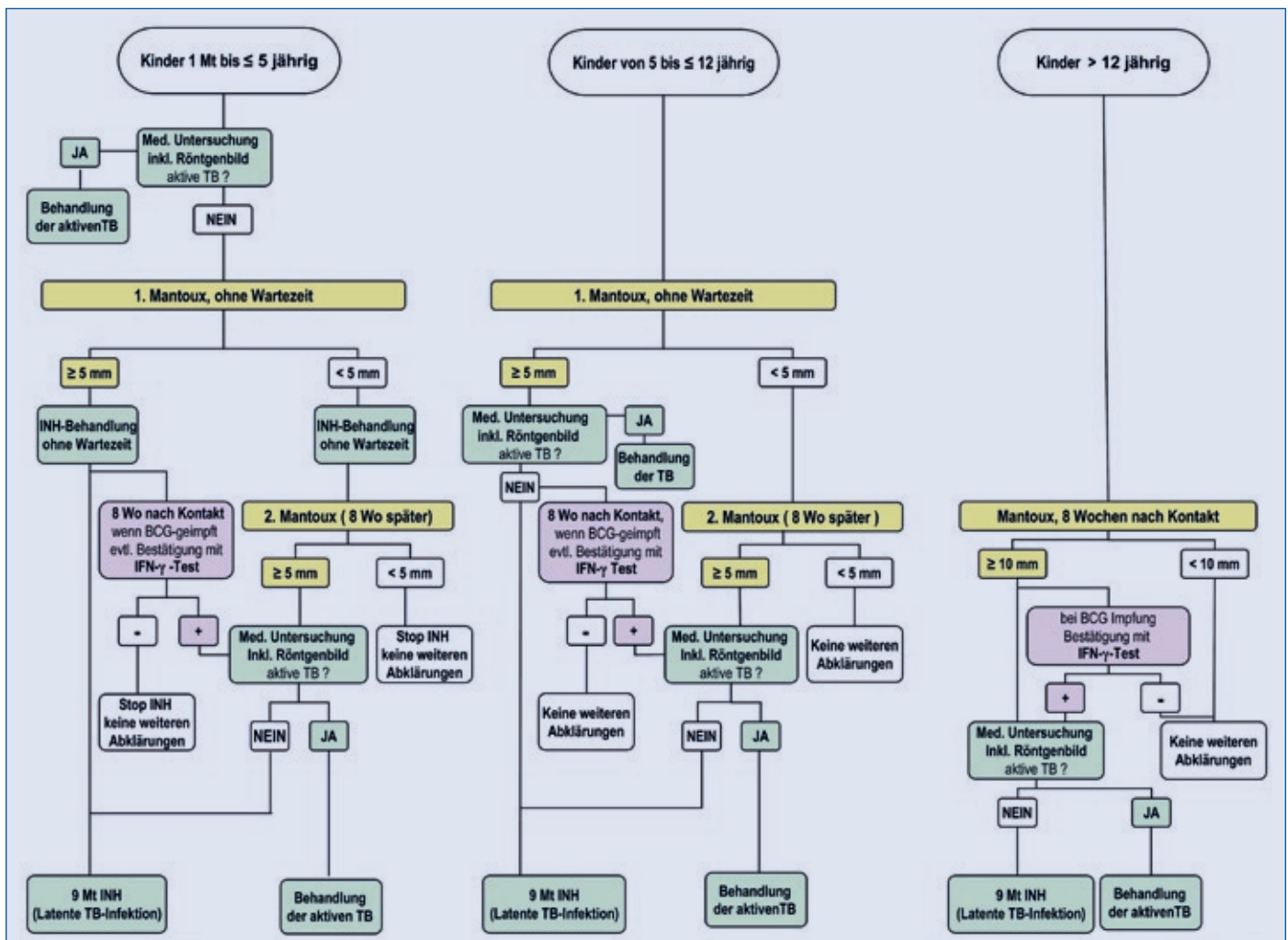


Abbildung 3: Umgebungsuntersuchung bei Kindern (vgl. auch Handbuch Tuberkulose 2007, S. 54)

9-monatige Behandlung mit Isoniazid durchgeführt. Wenn nach 8–12 Wochen keine Konversion vorliegt, d. h. der zweite Tuberkulintest negativ ist, kann die Isoniazid-Behandlung beendet werden.

- **Kinder im Alter von 5 bis ≤ 12 Jahren** benötigen keine präventive Behandlung bei negativem Tuberkulintest, da das Risiko einer Progression zu einer Krankheit in diesem Alter viel geringer ist³⁵. Nur Kinder mit einem positiven Tuberkulintest bzw. Kinder mit Symptomen erhalten ein Thoraxröntgenbild bzw. eine medizinische Abklärung.

Die Tuberkuloseinfektion bei Kindern entspricht meist einer Erstinfektion. Die Erstinfektion kann durch die Konversion des Tuberkulintests, d. h. Feststellung einer Zunahme des Indurationsdurchmessers zwischen dem ersten Tuberkulintest unmittelbar nach Kontakt mit dem Indexfall und 8 Wochen später dokumentiert werden. Wenn der erste Test negativ und jener nach 8 Wochen positiv ist, liegt eine Konversion und somit eine Erstinfektion vor. Dies indiziert bei Kindern nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose eine mehrmonatige Behandlung mit Isoniazid. Ein IFN- γ -Test ist in dieser Situation nicht hilfreich. Ebenfalls ist zu bedenken, dass der Tuberkulintest und die IFN- γ -Tests im frühen Kindesalter und bei vorliegender Immunschwäche trotz TB-Infektion und einsetzender Tuberkuloseerkrankung negativ ausfallen können und die Rate nicht auswertbarer Tests höher ist^{30), 33), 36)}.

Aufgrund der niedrigen Prävalenz der Tuberkulose in der Schweiz wird die BCG-Impfung für Kinder nicht generell empfohlen. Dies erlaubt bei Tuberkuloseexposition eine Interpretation des Tuberkulintests. In der Tat ist die Sensitivität des Tuberkulintests jener von IFN- γ -Tests bei ungeimpften Kindern vergleichbar³⁷⁾. Wegen ihrer höheren Spezifität sind die IFN- γ -Tests im Kindesalter in Ländern wie der Schweiz primär zum Ausschluss falsch-positiver Tuberkulintests bei BCG geimpften Kindern oder um eine allfällige Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien auszuschliessen hilfreich.

Therapie der latenten Tuberkuloseinfektion

Die Behandlung einer latenten TB-Infektion (positiver Tuberkulintest, normales Rönt-

genbild, keine Symptome) erfolgt gemäss WHO-Empfehlungen mittels einer Monotherapie mit Isoniazid über 6–9 Monate³⁾. Die Dauer der Therapie wurde auf Grund der besseren Effizienz^{24), 38)} in verschiedenen Ländern²⁰⁾ – so auch in der Schweiz³⁹⁾ – auf 9 Monate festgelegt. Die empfohlene Isoniazid-Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht in einer täglichen Dosis (Maximaldosis 300 mg pro Tag) wird von Kindern in der Regel problemlos toleriert. Da keine relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Kindern erwartet werden, sind auch regelmässige Kontrollen der Transaminasen nicht erforderlich. Eine bis zu 5-fache Erhöhung der Transaminasen ist bei asymptomatischen Patienten kein Grund für einen Therapieabbruch³⁾. Mit Ausnahme gestillter Kinder sind keine zusätzlichen Gaben von Vitamin B6 notwendig, hingegen müssen gewisse Medikamente (z. B. Antiepileptika) aufgrund der zu erwartenden Enzyminduktion in der Leber eventuell angepasst werden. Die grösste Herausforderung stellt die regelmässige Medikamenten-Einnahme dar, weshalb regelmässige klinische Kontrollen – initial monatlich, dann je nach Verlauf – notwendig sind. Es ist absolut wichtig, dass INH auf nüchternen Magen eingenommen wird (spätestens 1/2 Stunde vor und frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit). Kann die regelmässige Einnahme nicht garantiert werden, sind die direkt überwachte Medikamenteneinnahme (directly observed treatment = DOT) oder eine 3-monatige 2er-Therapie mit Isoniazid und Rifampizin mögliche Lösungsvorschläge³⁾. Bei nachgewiesener Isoniazid-Resistenz muss die Therapie individuell in Absprache mit einem Zentrum geschehen. Auf die Therapie der aktiven TB wird in dieser Übersicht nicht eingegangen. Diesbezüglich verweisen wir auf das Handbuch Tuberkulose (<http://tbinfo.ch/de/onlineberatung/handbuch-tuberkulose.html>).

Wir danken Jean-Pierre Zellweger für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Referenzen:

- 1) World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. World Health Organization Document 2006; WHO/HTM/TB/2006. 362, 1–242. 2006. WHO Report 2006.
- 2) World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006. 371. 2006.
- 3) Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. State of the Art: Childhood pulmonary

tuberculosis – old wisdom and new challenges. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1078–1090.

- 4) Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 636–647.
- 5) Chintu C, Mudenda V, Lucas S, Nunn A, Lishimpi K, Maswahu D et al. Lung diseases at necropsy in African children dying from respiratory illnesses: a descriptive necropsy study. Lancet 2002; 360: 985–990.
- 6) Starke JR. Childhood tuberculosis: ending the neglect. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6: 373–374.
- 7) Marais BJ, Hesselting AC, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. The burden of childhood tuberculosis and the accuracy of routine surveillance data in a high-burden setting. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 259–263.
- 8) www.who.int/GlobalAtlas/predefinedReports/TB/PDF_Files/CH_2004_Brief.pdf. 22.3.2006.
- 9) Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Thorax 1998; 53(7): 536–548.
- 10) American Thoracic Society Board of Directors, Council of Infectious Disease Society of America. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(4 Pt 1): 1376–1395.
- 11) Frieden TR, Lerner BH, Rutherford BR. Lessons from the 1800s: tuberculosis control in the new millennium. Lancet 2000; 355(9209): 1088–1092.
- 12) The effect of tuberculosis control in China. Lancet 2004; 364(9432): 417–422.
- 13) Dannenberg AM. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis (Koch centennial supplement). Am Rev Respir Dis 1982; 125: 25–30.
- 14) Riley RL. Airborne infection. Am J Med 1974; 57: 466–475.
- 15) Leung AN, Muller NL, Pineda PR, FitzGerald JM. Primary tuberculosis in childhood: radiographic manifestations. Radiology 1992; 182: 87–91.
- 16) Gedde-Dahl T. Tuberculosis infection in the light of tuberculin matriculation. Am J Hyg 1952; 56: 139–214.
- 17) 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: 392–402.
- 18) Van den Bosch, Terken M, Ypma L, Kimpen JL, Nel ED, Schaaf HS et al. Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis in young children. Trop Med Int Health 2004; 9: 309–313.
- 19) Horsburgh CR. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med 2004; 350: 2060–2067.
- 20) American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 221–247.
- 21) Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2002; 347: 1860–1866.
- 22) Hsu KHK. Thirty years after isoniazid: its impact on tuberculosis in children and adolescents. JAMA 1984; 251: 1283–1285.
- 23) Starke JR. Childhood tuberculosis: a diagnostic dilemma. Chest 1993; 104: 329–330.
- 24) Starke JR, Correa AG. Management of mycobacterial infection and disease in children. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 455–470.
- 25) Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. Lancet 2005; 365: 130–134.
- 26) Marais BJ, Hesselting AC, Gie RP, Schaaf HS, Enarson DA, Beyers N. The bacteriologic yield in children with intrathoracic tuberculosis. Clin Infect Dis 2006; 42: e69–e71.

- 27) 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.
- 28) Pai M, Riley LW, Colford Jr JM. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 761–776.
- 29) 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.
- 30) Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay in detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax* 2006; 61: 616–620.
- 31) Hill PC, Brookes RH, Adetifa IMO, Fox A, Jackson-Sillah D, Lugos MD et al. Comparison of Enzyme-Linked Immunospot Assay and Tuberculin Skin Test in Healthy Children Exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. *Pediatrics* 2006; 117: 1542–1548.
- 32) Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ et al. Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 2005; 366: 1443–1451.
- 33) Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Maeacci M, Meccugni B 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: 1328–1334.
- 34) Starke JR. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 941–942.
- 35) National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2006. London.
- 36) Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong S-B, Oh Y-M, Lim C-M et al. Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J* 2006; 28: 24–30.
- 37) 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: 65–69.
- 38) Snider DE Jr, Caras KJ, Kaplan JP. Preventive therapy with isoniazid: cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 1986; 255: 1579–1583.
- 39) Lungenliga Schweiz – Bundesamt für Gesundheit. Handbuch Tuberkulose. *Swiss Med Wkly* 2003; 3: 485–558.