

Früherfassung und Behandlung der Tuberkuloseinfektion – BCG-Impfung

Hans Rieder^a, Jean-Pierre Zellweger^b, Franco Daniele Quadri^c, Daniel Desgrandchamps^d

Die Tuberkulose ist in der Schweiz so selten, dass eine systematische Suche nach Krankheit oder Infektion in der Allgemeinbevölkerung keinen epidemiologischen Sinn macht. Die Suche beschränkt sich somit auf Personen oder Gruppen, die ein deutlich erhöhtes Risiko gegenüber der lokalen Bevölkerung aufweisen, neulich infiziert worden zu sein oder eine tuberkulöse Infektion oder Krankheit zu haben.

Personen mit einem erhöhten Risiko, neulich infiziert worden zu sein

Eine frische Infektion mit *M. tuberculosis* ist im Vergleich zu einer lange zurückliegend akquirierten Infektion mit einem deutlich erhöhten Risiko einer Progression zur klinisch manifesten Tuberkulose behaftet [1]. Personen in engem Kontakt zu einer an Lungentuberkulose erkrankten Person, insbesondere einer im Direktausstrich mikroskopisch für säurefeste Stäbchen positiven Tuberkulose des Atmungstraktes, sind einem erhöhten Risiko einer Frischinfektion ausgesetzt [2–4]. Eine Umgebungsuntersuchung nach der Aufdeckung eines neuen Falles von Lungentuberkulose (oder Tuberkulose der Bronchien oder des Larynx) ist daher indiziert, insbesondere wenn der neu entdeckte Fall einen mikroskopisch positiven Befund aufweist [5].

Bei der Aufdeckung eines neuen Falles von Lungentuberkulose wird deshalb mit dem Patienten eine Liste der Personen erstellt, mit denen er während der jüngsten Zeit in Kontakt gestanden hat. Dabei wird eine hierarchische Gliederung nach Enge des Kontaktes aufgestellt, um eine möglichst rationale und rationale Umgebungsuntersuchung durchführen zu können, die berücksichtigt, dass engere Kontaktpersonen einem höheren Risiko als gelegentliche Kontaktpersonen ausgesetzt sind [4–6].

Das Risiko, infiziert zu werden, ist unterschiedlich in verschiedenen Bevölkerungsgruppen verteilt und hängt naturgemäss von der Wahrscheinlichkeit des Kontaktes mit einem Tuberkulosepatienten ab. In diesem Sinne sind Per-

sonen, die beruflich mit (vorwiegend undiagnostizierten) Tuberkulosepatienten in Kontakt kommen (Personen im Gesundheitswesen wie z.B. in der Pneumologie und im Kontakt mit Infektionskrankheiten), am ehesten einem erhöhten Risiko ausgesetzt, aber ebenso Personen, die in sozialem Kontakt mit erkannten Hochrisikogruppen (beispielsweise Asylbewerbern) stehen [7].

Bei beruflich potentiell besonders exponierten Personen ist daher gegebenenfalls ein Überwachungssystem zur Erfassung von Konversionen des Tuberkulintests angebracht.

Personen mit einem erhöhten Risiko, eine tuberkulöse Infektion zu haben

Die Prävalenz der tuberkulösen Infektion nimmt mit dem Alter zu, nicht linear, sondern theoretisch exponentiell – die entsprechende Abnahme des Infektionsrisikos im Laufe des 20. Jahrhunderts widerspiegelnd. Entsprechend dem hohen Infektionsrisiko zu Beginn des Jahrhunderts, seiner raschen Abnahme und dem kumulierten Risiko sind die älteren Bevölkerungssegmente der Schweizer Bevölkerung fast vollständig tuberkulös infiziert [8]. Im Gegensatz dazu ist die erwartete Prävalenz bei den jüngeren Schweizergenerationen in zunehmendem Masse klein bis kaum messbar geworden [9].

Eine weiteres klar identifizierbares Bevölkerungssegment mit einer erhöhten Prävalenz der tuberkulösen Infektion ist im Personenkreis mit Abstammung aus Gebieten der Welt zu finden, die ein im Vergleich zur Schweiz nach wie vor erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen [10]. Dies trifft heute namentlich auf Asylbewerber zu.

Inwiefern ein Screening solcher Personengruppen auf das Vorhandensein einer tuberkulösen Infektion tatsächlich kosteneffizient ist, lässt sich noch nicht mit Bestimmtheit definieren; es ist aber gegenwärtig durch eine Verordnung des Bundes obligatorisch.

^a Union Internationale contre la Tuberculose, Paris

^b Lungenliga Schweiz, Bern

^c Ospedale Regionale, Bellinzona

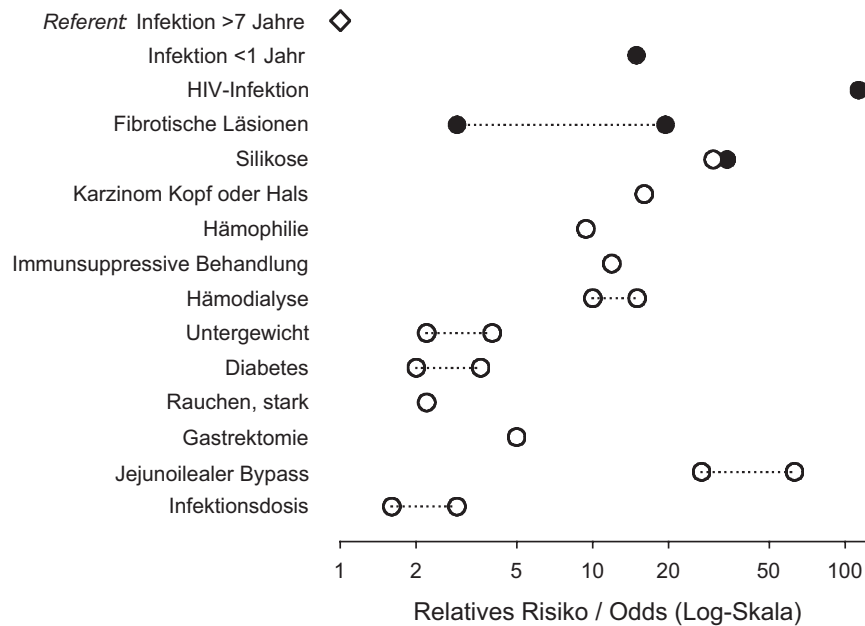
^d Spezialarzt für Pädiatrie FMH, Baar

Korrespondenz:
Dr. Jean-Pierre Zellweger
Lungenliga Schweiz
Südbahnhofstrasse 14c
CH-3000 Bern 17

jp.zellweger@lung.ch

Abbildung 1.

Bekannte Risikofaktoren für die Progression von tuberkulöser Infektion zur Tuberkulose. Gefüllte Kreise sind relative Risiken (prospektive Studien), offene Kreise relative Odds (retrospektive Fall-Kontroll-Studien). Bei mehr als einer Studie sind die Extremwerte aufgeführt und mit einer gestrichelten Linie verbunden.



Personen mit erhöhtem Risiko einer Progredienz einer latenten Infektion zur manifesten Tuberkulose

Bei Personen mit tuberkulöser Infektion werden ausserordentlich grosse Unterschiede im Risiko der Progredienz zur klinisch manifesten Tuberkulose festgestellt. Es ist mit etwa 1 Fall pro 1000 Personenjahre am niedrigsten bei Personen mit einer seit lange bestehenden tuberkulösen Infektion und keinen offensichtlichen Risikofaktoren [11] und wird als am höchsten (ohne klare Quantifizierung) geschätzt bei Personen, die im Anschluss an die Akquisition einer HIV-Infektion mit *M. tuberculosis* superinfiziert wurden [1].

Von Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen sind Risikofaktoren, die nicht nur eine besondere Stärke, sondern auch eine hohe Prävalenz aufweisen. Beide dieser Charakteristika liegen vor für die Frischinfektion, spontan fibrotisch abgeheilte Lungentuberkulose und – in gewissen Bevölkerungssegmenten – HIV-Infektion. Weitere Risikofaktoren, die von Bedeutung bei Vorliegen einer tuberkulösen Infektion sind, sind Diabetes, Silikose, immunsuppressive Therapie (ausser Kortikosteroidtherapie in niedrigen Dosen wie bei Asthma) und Hämodialyse nebst anderen, weniger ins Gewicht fallenden Faktoren [1] (Abb 1).

Personen mit einem erhöhten Risiko einer manifesten Tuberkulose

Entsprechend der zugrunde liegenden Prävalenz der tuberkulösen Infektion variiert die Häufigkeit der Tuberkulose in verschiedenen Segmenten der Bevölkerung in der Schweiz. Das Tuberkuloserisiko ist bei in die Schweiz eingereisten Asylbewerbern deutlich erhöht [12].

Die radiologische Untersuchung auf Lungentuberkulose bei solchen Gruppen ist daher in Europa empfohlen [13] und in der Schweiz auf dem Verordnungswege legitimiert.

Die Tuberkuloseinzidenz nimmt bei der Schweizer Bevölkerung mit zunehmendem Alter zu [14]. Trotzdem wird ein Screening bei älteren Personen nicht routinemässig empfohlen, da einerseits die Ausbeute gering ist und andererseits radiologische Eintrittsuntersuchungen bei Spitalaufenthalten die Regel sind und deshalb erlauben, abklärungsbedürftige Pathologien auf diesem Wege effizienter zu eruieren.

Bedeutung des Screening und Empfehlungen

Screening, sei es auf tuberkulöse Infektion und/oder auf klinisch manifeste Tuberkulose, ist ein teures Unterfangen, da oft grosse Bevölkerungsgruppen mit relativ geringem Ausbeutungsgrad untersucht werden müssen. Bei der undiskriminierten Anwendung von Screeningtests kommt zusätzlich die hohe Häufigkeit

von falsch positiven Befunden, je niedriger die tatsächliche Prävalenz ist, mit ins Spiel. Dies ist insbesondere problematisch bei der Verwendung des Tuberkulintestes. Eine klare Indikation für die Anwendung des Tuberkulintestes ist bei engen Kontaktpersonen von neu entdeckten Personen mit kontagiöser (im Direktausstrich des Sputums mikroskopisch positiven) Lungentuberkulose gegeben, da hier die erwartete Prävalenz einer tuberkulösen Infektion hoch und das Risiko einer Erkrankung als Folge der Frischinfektion besonders hoch ist.

Bei Personen mit besonderen medizinischen Risikofaktoren, besonders in höheren Altersgruppen mit einer erwarteten hohen Prävalenz der tuberkulösen Infektion, kann ein Screening auf tuberkulöse Infektion indiziert sein. Das Vorliegen einer HIV-Infektion, besonders in fortgeschrittenen Stadien, erschwert die Identifikation der tuberkulösen Infektion. Ausserdem ist die Inzidenz der Tuberkulose bei Schweizern mit HIV-Infektion relativ niedrig [15] und stellt daher die Effizienz eines systematischen Screenings auf tuberkulöse Infektion in Frage.

In die Schweiz einreisende Asylbewerber haben eine erhöhte Prävalenz der tuberkulösen Infektion, und die gegenwärtigen Empfehlungen schliessen ein Screening mittels Tuberkulintestierung ein.

Die einzige asymptomatische Bevölkerungsgruppe, die in der Schweiz einem systematischen Screening auf aktive Tuberkulose unterzogen wird, sind Asylbewerber. Die Ausbeute bei dieser Gruppe ist immerhin derart hoch, dass eine Fortführung dieser Untersuchungen zum gegenwärtigen Zeitpunkt als sinnvoll zu erachten ist.

Bei Personen mit bekannten Risikofaktoren für eine Progredienz der tuberkulösen Infektion zur klinisch manifesten Tuberkulose ist bei ärztlicher Konsultation – aus welchem Grunde auch immer – der Ausschluss einer Tuberkulose, insbesondere einer Lungentuberkulose, mittels radiologischer Untersuchung indiziert.

Umgebungsuntersuchung

Die Personen, die durch einen Patienten mit kontagiöser Lungentuberkulose angesteckt worden sind, aufzuspüren und zu behandeln, ist neben der Behandlung des Kranken selber die zweite Massnahme, mit der eine Ausbreitung der Krankheit in der Bevölkerung bekämpft werden kann. Diese Massnahme ist in Gebieten mit niedriger Inzidenz wie der Schweiz besonders wichtig. Damit kann die Zahl der zukünftigen Tuberkulosefälle vermindert werden [16]. Die Umgebungsuntersuchung hat zum Ziel, in der Umgebung des ansteckenden Krankheitsfalls – ausser den ver-

einzelten Personen, wo sich bereits eine sekundäre Tuberkulose entwickelt hat – vor allem die neu Infizierten zu identifizieren, um bei diesen durch geeignete *präventive Behandlung* die Entwicklung zur Erkrankung verhüten zu können. Ein Grossteil der neuen Tuberkulosefälle tritt in den ersten zwei Jahren nach einem Kontakt mit einem ansteckenden Patienten auf und die Umgebungsuntersuchung mit anschließender *präventiver* Behandlung der frisch Infizierten kann prinzipiell viele der zukünftigen Erkrankungsfälle verhüten [18]. Die Umgebungsuntersuchung muss rasch auf die Entdeckung eines Indexfalles hin durchgezogen werden, damit die Übertragungskette wirksam unterbrochen werden kann.

In der Schweiz werden die Umgebungsuntersuchungen durch den Kantonsarzt angeordnet [17]. Es ist zu empfehlen, Umgebungsuntersuchungen systematisch geschultem und erfahrenem Gesundheitspersonal anzuvertrauen. Dieses soll die Untersuchungen im Auftrag des kantonsärztlichen Dienstes durchführen. Der kantonsärztliche Dienst sollte die Organisation und Durchführung übernehmen und dabei eine enge Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten suchen.

Zentrifugale Umgebungsuntersuchung

Das Übertragungsrisiko der Lungentuberkulose hängt von verschiedenen Faktoren ab:

- Der Bakterienkonzentration in der Umgebungsluft des Kranken; diese wiederum hängt von der Zahl der Bakterien und der Hustenintensität ab;
- Nähe und Dauer des Kontakts zum Erkrankten.

Umgebungsuntersuchungen drängen sich vor allem bei offenen Lungentuberkulosen mit Bakteriennachweis in der direkten Sputumuntersuchung auf. Bei solchen Patienten können bis zur Hälfte der Kontaktpersonen infiziert sein [19, 20], und vereinzelt finden sich bei Umgebungsuntersuchungen in dieser Situation auch Fälle von Sekundärtuberkulose [21, 22]. Fälle, bei denen nur die Kultur positiv ist, sind viel weniger ansteckend, aber auch sie können gelegentlich Infektionsquelle sein [23]. Die anderen Formen der Tuberkulose sind nicht ansteckend – ausser bei direktem Kontakt mit infiziertem Material (wie das im Labor oder in der Pathologie vorkommen kann) – und somit machen diese auch keine Umgebungsuntersuchung notwendig. Diese erübrigt sich auch bei Fällen, die auf Umwelt-Mykobakterien zurückzuführen sind, denn diese Patienten sind ebenfalls nicht ansteckend.

Das Ansteckungsrisiko für die Umgebung eines Patienten mit offener Tuberkulose hängt stark von der Dauer und Intensität der Exposition ab. Daher müssen in erster Linie diejenigen Per-

sonen in die Umgebungsuntersuchung einbezogen werden, die regelmässigen und engen Kontakt zum Indexfall hatten, sei es in der Wohnumgebung, sei es im beruflichen Umfeld. Man muss, zusammen mit dem Kranken oder – mit dessen Einverständnis – mit den Verantwortlichen der Institution, in der dieser lebt (Spital, Altersheim, Aufnahmeort für Immigranten), eine genaue Liste der Kontaktpersonen erstellen. Dies kann manchmal schwierig sein, z.B. bei Patienten mit zahlreichen sozialen Kontakten, bei Patienten, die in einer Wohngemeinschaft wohnen, oder bei noch schlecht integrierten Personen aus dem Ausland. Manchmal muss man hierfür Drittpersonen mit entsprechenden sprachlichen und kulturellen Kenntnissen beiziehen [24].

Für die Umgebungsuntersuchung führt man bei den exponierten Personen einen Tuberkulintest durch (zu Ausführung und Interpretation desselben siehe Beitrag «Klinik und Diagnose der Tuberkulose» im Heft 21). Wir raten davon ab, routinemässig eine Thoraxröntgenaufnahme durchzuführen, bevor das Resultat des Tuberkulintests vorliegt. Das Thoraxröntgenbild hilft bei Personen, deren Tuberkulintest negativ bleibt, nicht weiter, weil Veränderungen nur bei Sekundärformen zu sehen sind (etwas anders ist es bei HIV-Infizierten). Klinische Untersuchungen und Laboruntersuchungen wie Blutbild, Blutsenkung etc. sind zur Erfassung Infizierter wertlos.

Wenn der Kontakt zum kontagiösen Tuberkulosepatienten erst kurz zurückliegt, können manche Probanden bei der Umgebungsuntersuchung auf den Tuberkulintest noch negativ reagieren (die maximale Ausdehnung der Reaktion wird erst 30 bis 40 Tage nach der Exposition erreicht). Es kann daher nützlich sein, den Tuberkulintest zwei Monate nach dem ersten Test (in derselben Dosierung) zu wiederholen, speziell bei Personen, die zur näheren Umgebung des Patienten gehören. Dabei muss man auch an die Möglichkeit eines Booster-Effekts beim zweiten Test denken (d.h. leichte Vergrösserung der Reaktion beim zweiten Test, weil eine frühere Hautsensibilität durch den ersten Test wieder neu aktiviert wird). Wenn die Reaktion auf den Test deutlich grösser wird, muss das als Zeichen für eine stattgefunden Kontamination festgehalten werden. Hatte der Proband engen Kontakt zum Indexfall, ist also das Risiko einer Infektion hoch, kann man einen Tuberkulintest von 5 mm oder eine Zunahme zwischen zwei Tests um 5 mm bei Nicht-BCG-Geimpften als möglicherweise positiv bewerten [24]. Bei zufälligen, entfernten Kontakten hingegen drängen sich zusätzliche klinische oder radiologische Untersuchungen erst bei einer Reaktion ab 10 mm, bei BCG-Geimpften sogar erst bei über 15 mm auf.

Es gibt bisher keine anderen Untersuchungen

oder Tests irgendwelcher Art, womit sich eindeutig feststellen liesse, wer von einem tuberkulösen Patienten angesteckt worden ist. Trotz seiner Ungenauigkeit bleibt der Tuberkulintest die grundlegende Untersuchung. Vielleicht werden in Zukunft spezifischere Tests eingeführt, womit sich zuverlässiger feststellen lässt, wer infiziert worden ist und entsprechend behandelt werden muss [25–27].

Exponierte Personen mit positivem Tuberkulintest – wie auch solche mit tuberkuloseverdächtigen Symptomen – müssen weiter untersucht werden. Wir empfehlen eine Thoraxaufnahme und – wenn diese mit Lungentuberkulose vereinbar ist – anschliessend eine Sputumuntersuchung auf Mykobakterien.

Voraussetzung für eine epidemiologisch wirksame Umgebungsuntersuchung ist eine Behandlung der Infizierten oder Erkrankten [23, 24].

Zentripetale Umgebungsuntersuchung

Unter Umständen kann es nötig werden, umgekehrt nach einer Infektionsquelle zu suchen, wenn man bei einem jungen Probanden mit bisher bekannter negativer Tuberkulinreaktion neu einen positiven Tuberkulintest feststellt oder wenn jemand neu eine Primärinfektion durchmacht. In dieser Situation ist die Infektionsquelle aller Wahrscheinlichkeit nach eine Lungentuberkulose. Man macht also bei den nächsten Kontaktpersonen des neu Infizierten eine Thoraxaufnahme und eine bakteriologische Sputumuntersuchung. Diese Situation ist heute selten geworden, denn man führt keine routinemässigen Tuberkulintests bei Kindern mehr durch.

Präventive Chemotherapie (Behandlung der latenten Tuberkuloseinfektion)

Das Ziel der präventiven Chemotherapie ist es, Mykobakterien, die nach einer Infektion unbemerkt im Organismus überleben können, zu eliminieren [28]. Die Indikation für die präventive Chemotherapie hängt von der klinischen Situation, dem Resultat des Tuberkulintests (für weitere Details siehe Beitrag «Klinik und Diagnose der Tuberkulose» im Heft 21) sowie der Thoraxaufnahme ab. Die Ausdehnung der Reaktion beim Tuberkulintest ist hierbei ein wichtiges Kriterium. Die Interpretation dieses Tests ist allerdings oft mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, sodass ein eindeutiger Beweis für eine Tuberkuloseinfektion nicht möglich ist und man sich auf mehr oder weniger klare Indizien verlassen muss. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse hat bestätigt, dass bei BCG-Geimpften die Tuberkulinreaktion über mehrere Jahre kräftiger ausfällt, als dies

bei Nichtgeimpften der Fall ist [29]. Immerhin sind Reaktionen über 15 mm eher auf eine Infektion zurückzuführen als auf eine BCG-Impfung.

Bei den Infizierten kann mit einer korrekten und gewissenhaft durchgeführten Chemotherapie in mehr als 90% der Fälle das Auftreten einer Tuberkulose verhindert werden [30]. Vor Einleitung einer Chemotherapie muss allerdings stets eine aktive Tuberkulose durch geeignete bakteriologische und radiologische Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Indikationen für eine präventive Chemotherapie

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 zusätzlichen Erkrankungen ein erhöhtes Tuberkuloserisiko haben. Die folgende Liste ist in der Reihenfolge von höherem zu immer geringerem Reaktivierungsrisiko hin zusammengestellt:

- *HIV-Positive*, die mit *M. tuberculosis* infiziert, aber noch nicht an Tuberkulose erkrankt sind, haben ein erhöhtes Risiko, schliesslich eine aktive Tuberkulose zu entwickeln [31, 32]. Bei diesen Patienten sollte man daher auf eine präventive Chemotherapie nicht verzichten. Die Situation bei einer Tuberkuloseinfektion oder -erkrankung bei HIV-Positiven ist in verschiedener Hinsicht speziell:
 - Wegen der schwachen Reaktion auf Tuberkulin; aus diesem Grund bewertet man bereits eine Tuberkulintestreaktion ab 5 mm als mögliches Zeichen für eine Tuberkuloseinfektion;
 - weil das Thoraxbild atypisch aussehen kann;
 - wegen des Risikos von Medikamenteninteraktionen mit anderen präventiven oder kurativen Therapien;
 - wegen weniger guter Verträglichkeit der antituberkulösen Behandlung.

Hat ein enger Kontakt zu einem Patienten mit offener Tuberkulose stattgefunden, kann man selbst bei fehlender Tuberkulinreaktion eine präventive Therapie erwägen. Bei Patienten mit schlechter Compliance empfiehlt es sich, die Therapie 2- bis 3mal pro Woche unter direkter Supervision abzugeben (DOPT). Liegt eine Infektion mit multiresistenten Erregern vor, muss die Therapie unter Beizug eines Spezialisten festgelegt werden.

- *Personen in der Umgebung eines Patienten mit offener Tuberkulose:*
 - Präventive Therapie immer bei Kindern unter 5 Jahren, unabhängig vom Ausfall

des Tuberkulintests, da in dieser Altersgruppe ein hohes Risiko für eine schwere Tuberkulose besteht. Wenn der erste Tuberkulintest negativ ausfällt, soll der Test nach zwei Monaten wiederholt werden. Es zeigt sich dann, ob sich eine immunologische Reaktion entwickelt, und man kann entscheiden, ob eine Fortsetzung der Therapie nötig ist oder ob diese abgebrochen werden kann. Wenn der erste oder zweite Test positiv ist, muss die präventive Chemotherapie fortgesetzt und zu Ende geführt werden.

- Bei Personen von über 5 Jahren: Wenn die frühere Tuberkulinreaktion unbekannt ist und die Reaktion nun >10 mm misst, ist unabhängig vom Alter die Chemotherapie angebracht. Kennt man die frühere Reaktion und hat sich diese nach dem Kontakt gegenüber früher nicht verändert, ist eine präventive Therapie grundsätzlich nicht nötig.
- *Frische Konversion der Tuberkulinreaktion bei normalem Thoraxröntgen:* Eine Vergrösserung der Reaktion auf Tuberkulin um mehr als 10 mm 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. In diesen Fällen ist die Frage, ob jemand wahrscheinlich oder sicher Kontakt zu einer Ansteckungsquelle hatte, wichtiger als die Frage der BCG-Impfung. Probanden, deren Tuberkulintest mehr als 15 mm misst, müssen individuell abgeklärt werden (Suche nach Faktoren, die das Risiko für eine spätere Tuberkulose erhöhen).
- *Träger von alten Tuberkuloseherden:* Mit einer präventiven Chemotherapie darf man erst beginnen, wenn zuvor eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen ist, welche eine vollständige Tuberkulosetherapie nötig machen würde. Vor Verordnung einer Monotherapie muss unbedingt nach Mykobakterien gesucht werden. Bestehen Zweifel darüber, ob vielleicht eine offene Tuberkulose vorliegt, sollte man mit einer vollständigen Tuberkulosetherapie beginnen, bis das Resultat der Kultur vorliegt. Wenn dieses positiv ausfällt oder im Röntgenbild ein Rückgang der Läsionen unter der begonnenen Tuberkulosetherapie beobachtet werden kann, soll man die vollständige Therapie weiterführen. Andernfalls kann man auf eine Monotherapie mit Isoniazid umstellen, oder - falls eine Dreiertherapie bereits zwei Monate durchgeführt worden ist - ganz aufhören.
- *Personen mit Risikofaktoren für eine Reaktivierung der Tuberkulose:* Patienten mit

- Silikose, Diabetes, Niereninsuffizienz, Personen mit wesentlichem Gewichtsverlust, unter hochdosierter Langzeittherapie mit Steroiden (mehr als 15 mg/d Prednison oder dessen Äquivalent) sowie Patienten unter Immunsuppressiva haben bei einer Tuberkulinreaktion von >10 mm ein erhöhtes Risiko, später eine Tuberkulose zu entwickeln. Bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie, wie beispielsweise nach Transplantation oder bei Behandlung mit TNF α -Inhibitoren, empfehlen einige Autoren, schon bei einer Tuberkulinreaktion ab 5 mm eine Therapie durchzuführen [24, 33].
- *Kinder unter 15 Jahren mit einer Tuberkulinreaktion von 10 mm oder mehr bei normalem Röntgenbild:* Manche Autoren empfehlen die präventive Therapie sogar bei BCG-Geimpften, speziell wenn möglicherweise vor kurzem ein Kontakt zu einem Tuberkulosepatienten stattgefunden haben könnte (wie bei Kindern, die in Ländern mit hoher Tuberkuloseinzidenz geboren sind) [24].
 - *Personen unter 35 Jahren, die aus Ländern mit hoher Tuberkuloseprävalenz stammen und bei denen der Tuberkulintest 10 mm oder mehr (bei Ungeimpften) resp. 15 mm oder mehr (bei Geimpften) beträgt.*

Bedingte Indikation, wenn ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung vorliegt.

Präventive Chemotherapie

Empfohlenes therapeutisches Schema:

- Isoniazid (Rimifon) täglich in einer Einzeldosis: 10 mg/kg bei Kindern, 5 mg/kg bei Erwachsenen bis zu einer Maximaldosierung von 300 mg während 9 Monaten, dies unabhängig vom HIV-Status [24, 34]. Eine sechsmonatige Behandlung bewirkt zwar eine signifikante Senkung des Risikos für eine Reaktivierung, aber doch weniger deutlich als eine neunmonatige Behandlung.

Alternativschemata für die präventive Chemotherapie:

- Rifampicin 10 mg/kg täglich während 4 Monaten
- Rifampicin (10 mg/kg täglich bei Kindern und bei Erwachsenen bis zu einer Maximaldosierung von 600 mg) und Pyrazinamid (15–20 mg/kg täglich bis zu einer Maximaldosierung von 2 g) für 2 Monate.
- Bei Personen mit hohem Tuberkuloserisiko und zweifelhafter Compliance kann eine kontrollierte intermittierende Therapie mit Isoniazid sinnvoll sein (DOPT): Zwei Mal wöchentlich während 9 Monaten 20 bis 40 mg/kg bei Kindern, 15 mg/kg bei Erwachsenen (Maximum 900 mg pro Dosis).

Interaktionen und Nebenwirkungen (siehe auch Beitrag «Behandlung der Tuberkulose» im Heft 22).

Eine monatliche Kontrolle, ob die Therapie vertragen wird, ist unbedingt nötig; man kann sich dabei versichern, ob die Medikamente richtig eingenommen werden, und man soll sich nach Nebenwirkungen erkundigen (Inappetenz, Nausea, Erbrechen, dunkler Urin, Ikterus). Eine medikamentöse Hepatitis sowie eine periphere Neuropathie sind bekannte, jedoch seltene Nebenwirkungen [34]. Das Komplikationsrisiko steigt mit dem Alter und der Dauer der Behandlung, scheint jedoch im Laufe der letzten 30 Jahre zurückgegangen zu sein [35]. Das Risiko schwerer Nebenwirkungen der Leber ist offenbar unter der Kombination Rifampicin/Pyrazinamid höher. Diese Kombination muss daher mit Vorsicht angewendet werden, und man muss dabei regelmässige Verträglichkeitskontrollen durchführen (klinische Untersuchung und Kontrolle der Leberwerte alle 2 Wochen) [37].

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 Chemotherapie nicht, jedoch sollten dann häufigere Kontrollen erfolgen.

Die BCG-Impfung

Die Bacillus-Calmette-Guérin-Impfung (BCG) besteht aus einem lebenden, attenuierten Stamm von *Mycobacterium bovis* [38]. Die BCG-Impfung wird seit den 40er-Jahren des letzten Jahrhunderts weltweit angewandt, seit 1974 ist sie Teil des «Expanded Programme on Immunization» (EPI) der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Der Nutzen der BCG-Impfung ist unbestritten bezüglich des Schutzes gegen einen tödlichen Verlauf der Tuberkulose, gegen die tuberkulöse Meningitis und gegen disseminierte Tuberkuloseformen. 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 [39, 40]. Für die Formulierung von spezifischen schwei-

zerischen BCG-Impfrichtlinien sind die nachfolgenden Charakteristika der BCG-Impfung von besonderer Bedeutung:

- Die BCG-Impfung bietet nur einen beschränkten Schutz gegen die Tuberkulose. Sie kann zwar die Häufigkeit disseminierter Formen der Tuberkulose wie Miliartuberkulose, tuberkulöse Meningitis und den Tod an Tuberkulose verringern, aber eine latente tuberkulöse Infektion nicht verhindern und eine Lungentuberkulose nur beschränkt.
- 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% [41, 42]. Im Erwachsenenalter konnte in den meisten prospektiven Untersuchungen keine Schutzwirkung der BCG-Impfung nachgewiesen werden [43]; lediglich eine englische Studie hat bei der Impfung von Adoleszenten einen Schutz im Erwachsenenalter gezeigt [44]. Die Schutzdauer nach BCG-Impfung ist zeitlich begrenzt und abhängig vom Typ der tuberkulösen Infektion.
- Die BCG-Impfung hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Tuberkuloseendemie [45]. Der Verzicht auf die BCG-Impfung in mehreren Ländern Europas führte nicht zu einem Wiederanstieg der Tuberkulosefälle bei Kindern [46, 47].
- Die BCG-Impfung kann lokale Komplikationen unterschiedlichen Schweregrads und selten auch systemische Komplikationen zur Folge haben [48, 49].

- Die positive Antwort auf den Tuberkulintest, welche vor allem nach später BCG-Impfung (nach dem Neugeborenenalter) eintritt, kann die Diagnose einer Tuberkuloseinfektion erschweren, z.B. im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung [50].

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 Kinder-tuberkulose die Ausnahme darstellt, ist die BCG-Impfung für die einheimische Bevölkerung nicht mehr indiziert [51]. Die BCG-Impfung kann in Niedrig-Prävalenzländern für Kinder <1 Jahr in Betracht gezogen werden, wenn diese später wegen einer Rückkehr oder einem längeren Aufenthalt in einem Land mit hoher Tuberkuloseprävalenz einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind [52].

Indikationen

Kinder:

- Die routinemässige BCG-Impfung von Kindern schweizerischer oder ausländischer Nationalität, deren Eltern festen Wohnsitz in der Schweiz haben, ist nicht indiziert.
- Die routinemässige BCG-Impfung von Neugeborenen und Kindern <1 Jahr, deren Eltern aus Ländern mit hoher Tuberkuloseprävalenz (Afrika, Asien, Südamerika, Osteuropa, Portugal) stammen und die möglicherweise in diese Länder zurückkehren, wird weiterhin empfohlen.

Erwachsene:

- Die BCG-Impfung ist bei Kindern ≥ 1 Jahr und bei Erwachsenen nicht indiziert. Dies gilt auch für Erwachsene, die im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit Tuberkulose exponiert sind, und für Reisende in Hochprävalenzländer [53].

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 Wo-

Quintessenz

- Die Tuberkulose ist in der Schweiz so selten, dass eine systematische Suche nach Krankheit oder Infektion in der Allgemeinbevölkerung keinen epidemiologischen Sinn macht. Die Suche beschränkt sich somit auf Personen oder Gruppen, die ein deutlich erhöhtes Risiko gegenüber der lokalen Bevölkerung aufweisen, neulich infiziert worden zu sein oder eine tuberkulöse Infektion oder Krankheit zu haben.
- Die Tuberkulose ist übertragbar. Das Epidemiegesetz verlangt daher eine Umgebungsuntersuchung bei infektiösen Tuberkulosefällen oder bei Personen, die neu infiziert wurden. Diese Umgebungsuntersuchungen werden durch die Kantonsärzte angeordnet.
- Die präventive Chemotherapie hat die Behandlung einer latenten Tuberkuloseinfektion zum Ziel. Das heisst, die im Organismus noch vorhandenen Tuberkuloseerreger sollen eliminiert und so die spätere Entwicklung einer manifesten Tuberkulose verhütet werden.
- Die BCG-Impfung ist nur indiziert bei Kindern unter 1 Jahr, die in einem Land mit hoher Inzidenz leben werden.

chen nach der Impfung ist normal, sie wird mit einem trockenen Verband behandelt.

Zeitpunkt der BCG-Impfung:

- Die BCG-Impfung soll vorzugsweise im Neugeborenenalter vorgenommen werden, sofern das Kind nicht mehr hospitalisiert ist oder die Dimissio unmittelbar bevorsteht.
- BCG-Auffrischimpfungen haben keinen erwiesenen Nutzen; sie sollen nicht durchgeführt werden [54].
- Bei Vorliegen einer BCG-Narbe ist keine weitere BCG-Impfung indiziert.

Tuberkulintest vor der Impfung:

- Bei Kindern ≤ 12 Monate wird vor der BCG-Impfung kein Tuberkulintest [55] durchgeführt.

Kontrolle nach der Impfung:

- Es besteht keine Korrelation zwischen BCG-Impfschutz und Resultat des Tuberkulintests [56]; somit ist ein Mantoux-test zur Kontrolle des Impferfolgs sinnlos.

Gleichzeitige Verabreichung von BCG 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 mit einem Minimalabstand von einem Monat verabreicht werden. Bei Totimpfstoffen müssen nach der BCG-Impfung keine Minimalabstände eingehalten werden.

Komplikationen

Lokale oder regionale Komplikationen in Form einer persistierenden oder ausgedehnten Ulzeration oder Lymphknotenschwellungen können vorkommen. Disseminierte BCG-Infektionen sowie eine Osteomyelitis sind sehr selten [57]. Bei Bedarf kann eine chirurgische (Abszess) oder antituberkulöse (Osteomyelitis, disseminierte BCG-Infektion) Behandlung indiziert sein, wobei in letzterem Falle die Konsultation eines Spezialisten empfohlen wird. *M. bovis* ist gegen Pyrazinamid natürlich resistent.

Kontraindikationen

- Defekt der zellvermittelten Immunität.
- Bekannte HIV-Infektion.

Literatur

- 1 Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. 1 ed. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, 1999; 1–162.
- 2 Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am Rev Tuberc* 1954;69:724–32.
- 3 Meijer J, Barnett GD, Kubik A, Styblo K. Identification of sources of infection. *Bull Int Union Tuberc* 1971;45:5–50.
- 4 Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1975;50:90–106.
- 5 Liippo KK, Kulmala K, Tala EO. Focusing tuberculosis contact tracing by smear grading of index cases. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:235–6.
- 6 Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. *Tuber Lung Dis* 1992;73:73–6.
- 7 Jost M, Ruegger M, Zellweger JP, Shang H, Cartier B, Gutzwiller A. Tuberkulose am Arbeitsplatz. Gefährdung und Prävention. SUVA-Monographie, Luzern;1999.
- 8 Rieder HL, Zimmermann H, Zwahlen M, Billo NE. Epidemiologie der Tuberkulose in der Schweiz. *Schweiz Rundschau Med Praxis* 1990;79:675–9.
- 9 Schalcher C, Brändli O, Beran J, Gaze H, Howald H, Tschopp JM. Tuberkulintests bei Schulabgängern in den Kantonen Bern, Neuenburg und Wallis 1992/1993. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125:796–801.
- 10 Cauthen GM, Pio A, ten Dam HG. Annual risk of infection. *World Health Organization Document* 1988;WHO/TB/88.154:1–34.
- 11 Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99:131–8.
- 12 Bundesamt für Gesundheit. Tuberkulose in der Schweiz: 1995 bis 1998. *Bull BAG/OFSP* 2000;1:8–11.
- 13 Rieder HL, Zellweger JP, Raviglione MC, Keizer ST, Migliori GB. Tuberculosis control in Europe and international migration. Report of a European Task Force. *Eur Respir J* 1994;7:1545–53.
- 14 Bundesamt für Gesundheit. Infektionskrankheiten in der Schweiz 1997. Tuberkulose. *Bull BAG/OFSP* 1999;34–7.
- 15 Sudre P, Rieder H, Bassetti S, Hirschel BJ, Ledergerber B, Malvy D, Swiss HIV Cohort Study. Infection VIH, tuberculose et test tuberculique en Suisse. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:2007–12.
- 16 Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, 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;19:765–75.
- 17 Département fédéral de l'intérieur. Loi fédérale sur les épidémies. Loi du 18 déc 1970.
- 18 Chin DP, Crane CM, Diul MY, Sun SJ, Agraz R, et al. Spread of mycobacterium tuberculosis in a community implementing recommended elements of tuberculosis control. *JAMA* 2000;283:2968–74.
- 19 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;162:2033–8.
- 20 Del Castillo OD, Penafiel CM, Alvarez GF, Soto Campos JG, Calderon OE, et al. Investigation of tuberculosis contacts in a nonhospital pneumology practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:790–5.

- 21 Zangger E, Zuberbuhler 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;130:143.
- 22 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;158:465-9.
- 23 Hopewell PC. Targeting tuberculosis prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2017-8.
- 24 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:S221-S247.
- 25 Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Latif M, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:824-8.
- 26 Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, Wilkinson KA, Whelan A, Deeks JJ, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001;357:2017-21.
- 27 Schluger NW, Huberman R, Holzman R, Rom WN, Cohen DI. Screening for infection and disease as a tuberculosis control measure among indigents in New York City, 1994-1997. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:281-6.
- 28 Orme M. The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever meet one). *Int J Tub Lung Dis* 2001;5:589-93.
- 29 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;57:804-9.
- 30 Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
- 31 Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999;340:367-373.
- 32 Wilkinson D. Drugs for preventing tuberculosis in HIV infected persons (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
- 33 Keane J, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- 34 ERS TASK FORCE. Tuberculosis management in Europe. *Eur Respir J* 1999;14:978-92.
- 35 Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:991-1001.
- 36 Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:494-7.
- 37 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.
- 38 Smith PG, Fine PEM. BCG vaccination. In: Davies PDO ed. *Clinical tuberculosis*. London, Chapman and Hall, 1998;418-38.
- 39 World Health Organization. BCG in immunization programmes. *Wkly Epidem Rec* 2001;76:33-9.
- 40 Trnka L, Dankova D, Zitova J, Cimprichova L, Migliori GB, Clancy L, Zellweger JP. Survey of BCG vaccination policy in Europe: 1994-96. *Bull World Health Organ* 1998;76:85-91.
- 41 Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics* 1995;96:29-35.
- 42 Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994;271:698-702.
- 43 Brewer MA, Edwards KM, Palmer PS, Hinson HP. Bacille Calmette Guerin immunization in normal healthy adults. *J Infect Dis* 1994;170:476-9.
- 44 Hart PD, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life: final report to the Medical Research Council. *BMJ* 1977;2:293-5.
- 45 Styblo K, Meijer J. Impact of BCG vaccination programmes in children and young adults on the tuberculosis problem. *Tubercle* 1976;57:17-43.
- 46 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;74:167-72.
- 47 Romanus V, Svensson Å, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. *Tuber Lung Dis* 1992;73:150-61.
- 48 Lamm DL, Steg A, Boccon-Gibod L, Morales A, Hanna MG Jr, et al. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. *Prog Clin Biol Res* 1989;310:335-55.
- 49 O'Brien KL, Ruff AJ, Louis MA, Desormeaux J, Joseph DJ, et al. Bacillus Calmette-Guérin complications in children born to HIV-1-infected women with a review of the literature. *Pediatrics* 1995;95:414-8.
- 50 Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:621-5.
- 51 International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuber Lung Dis* 1994;75:179-80.
- 52 Citron K. BCG-vaccination against tuberculosis: international perspectives. Vaccinate the newborn in developing countries and those at risk in developed countries. *BMJ* 1993;306:222-3.
- 53 Rieder HL. Risk of travel-associated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1393-6.
- 54 World Health Organization. Global tuberculosis programme and global programme on vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *WHO Wkly Epidem Rec* 1995;70:229-31.
- 55 Richtlinien für den Tuberkulintest. *Bull BAG* 1997:13-14.
- 56 Comstock GW. Identification of an effective vaccine against tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:479-80.
- 57 Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, Engbaek H, Landmann H, et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988;63:47-59.