

Diagnostik und Therapie der Tuberkulose beim Kind

Jürg Barben^a, Jürg Hammer^b, Jean-Pierre Zellweger^c

^a Pneumologie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen, ^b Pneumologie und Intensivmedizin, Universitätskinderklinik beider Basel,

^c Lungenliga Schweiz, Bern

Quintessenz

- Die Erkennung einer Tuberkulose (TB) im Kindesalter ist eine Herausforderung, da bis heute kein zuverlässiger diagnostischer Test existiert. Die frühzeitige Diagnose der TB ist wegen der Gefahr einer Disseminierung (Miliar-TB, TB-Meningitis) gerade bei Kleinkindern entscheidend.
- Der Tuberkulintest (TST) spielt weiterhin eine wichtige Rolle; neu entwickelte Interferon- γ -Bluttests (IGRA) sind zur Bestätigung der Infektion beim BCG-geimpften Kind sinnvoll. Im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung erhalten alle Kinder <12 Jahre ohne Wartezeit einen TST.
- Kinder ≤ 5 Jahre mit TB-Exposition erhalten zusätzlich – nach Ausschluss einer aktiven TB (inkl. Röntgenbild) unabhängig vom TST-Resultat – sofort eine präventive Therapie mit Isoniazid zum Schutz vor einer möglichen Disseminierung. Eine Tuberkulinkonversion (2. positiver Test nach 8 Wochen) bei unauffälliger Klinik und normalem Thoraxröntgen spricht für eine latente TB-Infektion und wird über neun Monate mit Isoniazid behandelt.
- Kinder mit primärer TB-Infektion (pathologisches Thoraxröntgen ohne Symptome) oder mit einer TB-Erkrankung (mit Symptomen) werden in der Regel sechs Monate behandelt (Dreierkombination für zwei Monate und Zweierkombination für vier Monate). Bei schweren Formen ist eine Viererkombinationstherapie angebracht.

Einleitung

Die Tuberkulose (TB) bleibt weltweit weiterhin ein grosses Gesundheitsproblem: Jährlich erkranken neu rund 9,2 Millionen Menschen und etwa 1,7 Millionen sterben an einer TB [1]. Dabei tragen die Entwicklungsländer die grösste Bürde der TB-Epidemie, was durch die HIV-Epidemie verstärkt wurde. Aus epidemiologischer Sicht tragen Kinder zwar wenig zur Epidemie der TB bei, da sie nur kleine Mengen von Tuberkelbazillen beherbergen und diese selten effizient aushusten können [2, 3]. Dennoch waren von den im Jahre 2000 neu diagnostizierten Fällen weltweit mehr als 10% Kinder betroffen. Im Vergleich zur jährlichen TB-Inzidenz in Südafrika mit >400 TB-Erkrankungen/100 000 Einwohner ist die Inzidenz der Tuberkulose in der Schweiz mit rund 7 Fällen/100 000 Einwohner/Jahr sehr tief. Aufgrund der hohen Migrationsrate in der Bevölkerung stellt die TB aber auch bei uns immer noch ein nicht zu unterschätzendes Gesundheitsrisiko dar.



Jürg Barben

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Verlauf der Tuberkulose beim Kind

Der natürliche Verlauf der Tuberkulose wurde im Zeitalter vor Einführung der Chemotherapie sorgfältig do-

kumentiert [2]. Eine Infektion mit TB erfolgt, wenn Aerosoltröpfchen mit wenigen Tuberkelbazillen in die unteren Atemwege gelangen. An der Eintrittsstelle vermehren sich die Bakterien ungehindert, breiten sich weiter aus und gelangen in die lokalen Lymphknoten, bis sie nach 4 bis 6 Wochen von der nun gebildeten zellvermittelten Immunreaktion gebremst werden. In den ersten Wochen ist es manchmal möglich, von asymptomatischen Kindern, die später nicht an einer TB erkranken, aus dem Magensaft Mykobakterien zu kultivieren. Die hiläre Lymphknotenschwellung ist die häufigste Manifestation der TB bei Kindern und das Merkmal der primären TB. 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 erkrankten. Grosse amerikanische Studien aus den 1950er Jahren zeigen einen ausreichenden Erfolg der alleinigen Therapie mit Isoniazid. Dennoch wird die hiläre Lymphadenopathie heute als TB-Erkrankung angesehen und mit einer Dreierkombinationstherapie behandelt.

Das Alter zum Zeitpunkt der Infektion spielt eine entscheidende Rolle für das Risiko, dass eine TB-Infektion zu einer TB-Erkrankung führt. Vor allem Säuglinge und Kleinkinder (<5 Jahre) sowie Kinder mit geschwächter Immunabwehr sind gefährdet für eine schnell fortschreitende, disseminierte und extrapulmonale TB-Erkrankung wie Miliar-TB und TB-Meningitis (Abb. 1 [6]). 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 wieder etwas zu. Das Risiko, nach TB-Infektion eine aktive TB zu entwickeln, wird bei Säuglingen auf 20 bis 40%, bei Kleinkindern auf 10 bis 25%, bei Jugendlichen auf rund 10% und bei Erwachsenen auf 5 bis 10% geschätzt. Dieses Risiko korreliert mit der Grösse des Indurationsdurchmessers des Tuberkulintests [4]. Die neunmonatige Isoniazidbehandlung einer auf der Basis dieses Tuberkulintests diagnostizierten TB-Infektion (= latente TB-Infektion) reduziert das Risiko für eine aktive TB um 60%, bei optimaler Compliance sogar bis 90%.

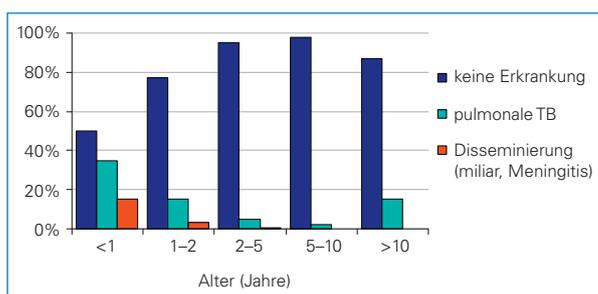


Abbildung 1

Altersspezifisches Risiko, bei einer Primärinfektion an einer Tuberkulose zu erkranken (nach [2]).

Nachweis einer Infektion mit *M. tuberculosis*

In der Schweiz erfolgen die meisten TB-Abklärungen bei Kindern im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung nach Exposition gegenüber einem Indexfall mit ansteckender, sputumpositiver TB. Die Diagnose der TB-Infektion im Kindesalter in nichtendemischen Gebieten beim asymptomatischen Kind beruht in der Regel auf folgenden Punkten: 1) bekannter Kontakt mit einem Indexfall mit ansteckender Lungentuberkulose, 2) einem positiven Tuberkulintest und 3) suggestiven Zeichen im Thorax-Röntgenbild [2].

Die Diagnose einer aktiven TB im Kindesalter ist eine grosse Herausforderung, da es bis heute ohne Erregernachweis keinen Goldstandard gibt. Neben Anamnese, wenig spezifischen klinischen und radiologischen ersten Befunden und den indirekten Tuberkulin- und Interferon- γ -Tests (welche – wenn überhaupt – erst nach acht Wochen reagieren) ist die bakteriologische Untersuchung die spezifische diagnostische Nachweismethode [5].

Sie ist bei Kindern durch deren geringeren Bazillenload und die Unmöglichkeit, Sputum effizient auszuhusten, häufig nicht möglich. Hingegen erlaubt die Aspiration von Magensaft frühmorgens an drei aufeinanderfolgenden Tagen in 30–50% der Kinder und bis zu 70% bei Säuglingen mit aktiver TB einen bakteriologischen Nachweis. Bei älteren

Kindern oder solchen, welche die Magensaftaspiration nicht zulassen, bietet die Untersuchung des induzierten Sputums (Inhalation mit 4,5–6% NaCl) bzw. bronchoskopische Sputumgewinnung eine Alternative. Bei Verdacht auf TB-Meningitis (insbesondere bei Kleinkindern) ist eine Lumbalpunktion unerlässlich.

Mantoux-Test

In der Schweiz wird für den Tuberkulintest als Standard das Tuberkulin PPD RT 23 (Statens Serum Institut, Kopenhagen) verwendet. Bei der Testung nach Mantoux werden 0,1 ml der Tuberkulinlösung (= 2 Einheiten RT-23-Tuberkulin) intrakutan in die Innenhandseite des Unterarms injiziert. Die Ablesung erfolgt frühestens 48 Stunden, vorzugsweise 72 Stunden nach der Injektion. Das Ergebnis wird anhand der Grösse des Querdurchmessers der eindeutig tastbaren Induration senkrecht zur Achse des Arms in Millimetern gemessen. Das

Ergebnis ist 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 Mantoux-Tests sind einerseits seine begrenzte Sensitivität bei Personen mit eingeschränkter Immundefunktion und aktiver TB (Anergie), und andererseits die fehlende Spezifität, d.h. die Kreuzreaktion nach BCG-Impfung oder nach Exposition mit nichttuberkulösen Mykobakterien. Bei immungeschwächten Kindern kann jede Reaktion des Mantoux-Tests fehlen, bzw. bereits eine solche mit einem Durchmesser von < 5 mm kann eine TB-Infektion anzeigen.

Interferon- γ -Tests

Die neu angebotenen Bluttests (IGRA = Interferon Gamma Release Assays) basieren auf der in vitro nachweisbaren Freisetzung von Interferon- γ (IFN- γ) durch sensibilisierte T-Lymphozyten im Blut, nachdem diese mit spezifischen Antigenen von *M. tuberculosis* (ESAT-6 und CFP-10) stimuliert wurden. Da diese spezifischen Antigene bei *M. bovis* (BCG) und den meisten nichttuberkulösen Mykobakterien nicht vorhanden sind, haben die IFN- γ -Tests gegenüber dem Tuberkulintest den Vorteil, dass falschpositive Ergebnisse nach vorheriger BCG-Impfung bzw. Kontakt mit nichttuberkulösen Mykobakterien vermieden werden [6]. IFN- γ -Tests zeigen bei wiederholter Anwendung keinen Booster-Effekt. Sie sind wesentlich teurer, erfordern eine beim Kleinkind nicht alltägliche Blutentnahme, eine unverzögerte Analyse der Blutprobe in einem Speziallabor und eine auf die Exposition bezogene Interpretation der Labordaten.

IFN- γ -Tests scheinen bei ähnlicher Sensitivität eine höhere Spezifität bei BCG-geimpften Populationen und eine bessere Korrelation mit dem Ausmass der Exposition zu zeigen. Im Kindesalter scheint der T-SPOT.TB® gegenüber dem QuantiFERON-TB® (Tab. 1 [↩](#)) etwas spezifischer zu sein, wobei beide Tests keine optimale Korrelation mit dem Tuberkulintest aufweisen [7, 8]. Bei Kleinkindern, immundefizienten Patienten und bei Kindern mit extrapulmonaler Tuberkulose ist die Anwendung von IFN- γ -Tests noch ungenügend evaluiert und hat eine gewisse Anzahl unklarer Resultate ergeben [9], weshalb der Test in diesen Situationen heute nicht generell empfohlen wird [10, 11]. Ein positiver IFN- γ -Bluttest ist – wie ein positiver Mantoux-Test – kein Beweis für eine TB-Erkrankung, sondern lediglich ein Beweis für eine TB-Infektion.

Empfehlungen der Lungenliga

Das Kompetenzzentrum Tuberkulose der Lungenliga Schweiz (www.tbinfo.ch) und das Bundesamt für Gesundheit haben – in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) und der Pädiatrischen Infektiologiergruppe Schweiz

Die Diagnose einer aktiven TB ist eine grosse Herausforderung, da es bis heute ohne Erregernachweis keinen Goldstandard gibt

Tabelle 1. In der Schweiz erhältliche In-vitro-Interferon- γ -Tests.

	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	8 Std. (oder vorheriges Zentrifugieren und Inkubieren)	so schnell als möglich, idealerweise innert 4 Std.

Tabelle 2. Die Umgebungsuntersuchung beim Kind – das Wichtigste in Kürze.

Kinder <12 Jahre erhalten sofort einen 1. Mantoux-Test
Ein Mantoux-Test 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. Mantoux-Tests sofort eine präventive Therapie mit Isoniazid. Ist der 2. Mantoux-Test nach 8 Wochen negativ, kann Isoniazid abgesetzt werden.
Kinder zwischen 5 und 12 Jahren ohne Symptome einer Tuberkulose und bei negativem 1. Mantoux-Test erhalten – ohne medizinische Abklärung – einen 2. Mantoux-Test nach 8 Wochen. Wird dieser positiv, erhalten die Kinder ein Thoraxröntgenbild und eine medizinische Abklärung.
Eine Mantoux-Konversion braucht keine Bestätigung mit einem In-vitro-IFN- γ -Test.
Bei BCG-geimpften Kindern mit positivem Mantoux-Test kann ein In-vitro-IFN- γ -Test zum Ausschluss eines falschpositiven Mantoux-Tests sinnvoll sein.
Neugeborene und Säuglinge mit Verdacht auf Tuberkulose sollten in einem Zentrum behandelt werden.

(PIGS) – im Handbuch Tuberkulose 2007 Empfehlungen für den Nachweis einer Infektion mit *M. tuberculosis* bei Kindern herausgegeben (Kapitel 3.3.2) [11]. Der Mantoux-Test spielt dabei weiterhin eine zentrale Rolle. Die IFN- γ -Tests werden zur Bestätigung eines positiven Mantoux-Tests nur empfohlen, wenn ein Kind BCG-geimpft ist. Die Empfehlungen sind im Folgenden zusammengefasst (Tab. 2 

Bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern (≤ 5 Jahre) ist die frühe Erkennung und rasche Behandlung einer TB-Infektion entscheidend, da sie häufiger zu einer TB-Erkrankung führen und viel schwerer verlaufen kann (Miliar-TB, TB-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 Jahre)*, bei welchen die TB-Infektion rasch zu einer schweren Erkrankung fortschreiten kann, erhalten nach Ausschluss einer aktiven TB (medizinische Untersuchung, Röntgenbild, evtl. Versuch des bakteriologischen Erregernachweises mittels Magensaftuntersuchung, induziertem Sputum bzw. bronchoalveolärer Lavage) und erstem Mantoux-Test sofort eine präventive Be-

handlung mit Isoniazid. Wenn der zweite Mantoux-Test nach 8 Wochen positiv ist, d.h. eine Konversion anzeigt, muss das Kind bezüglich einer Tuberkuloseerkrankung erneut abgeklärt und diese entsprechend behandelt werden. Bei unauffälliger Abklärung wird eine neunmonatige Behandlung mit Isoniazid durchgeführt. Wenn nach 8 bis 12 Wochen der zweite Mantoux-Test negativ ist, kann die Isoniazid Behandlung beendet werden.

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

Die TB-Infektion bei Kindern entspricht meist einer Erstinfektion. Die Erstinfektion kann durch die Konversion des Mantoux-Tests, d.h. Feststellung einer Zunahme des Indurationsdurchmessers zwischen dem ersten Tuberkulintest unmittelbar nach Kontakt mit dem Indexfall und 8 Wochen später, dokumentiert werden. Ein IFN- γ -Test ist in dieser Situation nicht weiter hilfreich. Umgekehrt kann ein Tuberkulintest bei einem Kind, besonders im frühen Kindesalter, trotz TB-Infektion und einsetzender TB-Erkrankung genau wie ein IFN- γ -Test negativ ausfallen. In der Tat ist die Sensitivität des Mantoux-Tests jener von IFN- γ -Tests bei ungeimpften Kindern vergleichbar [13]. Wegen ihrer höheren Spezifität sind die IFN- γ -Tests in Ländern wie der Schweiz primär zum Ausschluss falsch-positiver Mantoux-Tests bei BCG geimpften Kindern und Erwachsenen hilfreich.

Therapie der latenten Tuberkuloseinfektion

Die Behandlung einer latenten TB-Infektion (positiver Mantoux-Test, normales Röntgenbild, keine Symptome) erfolgt gemäss WHO-Empfehlungen mittels einer Monotherapie mit Isoniazid [2]. Die Dauer der Therapie wurde aufgrund der besseren Effizienz in vielen Ländern – so auch in der Schweiz – auf neun Monate festgelegt [11]. Die empfohlene Isoniazid-Dosierung von 10 mg/kg KG in einer täglichen Dosis (Maximaldosis 300 mg pro Tag) wird von Kindern in der Regel problemlos toleriert. Da bei Kindern kaum relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen erwartet werden, sind auch regelmässige Kontrollen der Transaminasen nicht erforderlich. Hingegen müssen Interaktionen mit anderen Medikamenten (z.B. Antiepileptika) aufgrund der Enzyminduktion in der Leber in Betracht gezogen werden (Dosisanpassung). Die grösste Herausforderung stellt die regelmässige Medikamenteneinnahme dar, weshalb engmaschige klinische Kontrollen – initial monatlich, dann je nach Verlauf – notwendig sind. Kann die regelmässige Einnahme nicht garantiert werden, ist die direkt überwachte Medikamenteneinnahme (daily observed treatment [DOT]) oder eine dreimonatige Zweiertherapie mit Isoniazid und Rifampicin ein möglicher Lösungsvorschlag. Bei nachgewiesener Isoniazid-Resistenz muss

Tabelle 3. Therapie der Tuberkuloseerkrankung.

Behandlung bei hoher Bakterienzahl: 2 HRZE, gefolgt von 4 HR oder 6 HE
Behandlung bei geringer Bakterienzahl: 2 HRZ, gefolgt von 4 HR oder 6 HE
Die Zahl vor den Abkürzungen gibt die Behandlungsdauer in Monaten an. H = Isoniazid; R = Rifampicin; Z = Pyrazinamid; E = Ethambutol.

Tabelle 4. Dosierung von Standardmedikamenten gegen Tuberkulose.

	Verwendete Abkürzungen	Dosierung bei täglicher Verabreichung in mg/kg (Minimum und Maximum)
Isoniazid	H, INH	5 (4–10)*
Rifampicin	R, RMP	10 (8–12)
Pyrazinamid	Z, PZA	25 (20–30)
Ethambutol	E, EMB	15 (15–20)

* 10 mg/kg nur bei Kleinkindern

die Therapie individuell in Absprache mit einem Spezialisten geschehen.

Therapie der Tuberkuloseerkrankung

Die Behandlung der Tuberkulose beim Kind beruht primär auf den gleichen Prinzipien wie diejenige des Erwachsenen [14, 15]. Die aktuellen Empfehlungen unterscheiden beim Kind die Erkrankungsformen mit hoher Bakterienzahl (Multiorganbefall, insbesondere Miliar-TB und TB-Meningitis sowie offene Lungen-TB) von denjenigen mit geringer Bakterienzahl (isolierter Lymphknotenbefall). Bei den Ersteren ist das Risiko für Keime mit natürlicher Resistenz gegen eines der antituberkulösen Medikamente erhöht, weshalb in der initialen Behandlungsphase eine Kombinationsbehandlung mit vier Medikamenten empfohlen wird. Bei den zweiten Erkrankungsformen ist das Risiko für natürlich-resistente Mykobakterien gering, weshalb die Behandlung auf drei Medikamente während der initialen Phase beschränkt werden kann. Nach der initialen Behandlungsphase mit drei oder vier Medikamenten für zwei Monate soll die Behandlung mit einer Zweiertherapie für weitere vier Monate fortgesetzt werden (Tab. 3 und 4 ) [11, 16].

Kontrollen und Meldepflicht

Die Eltern eines an TB erkrankten Kindes sollten detaillierte Informationen über die Krankheit, die Art und Dauer der Behandlung, die Nachkontrollen, den Ablauf der Umgebungsuntersuchung und das Ansteckungsrisiko für andere Familienmitglieder sowie der Umgebung erhalten. Bei Zweifel an der Mitarbeit der Familie oder an der Therapieeinnahme ist eine direkt überwachte Medikamenteneinnahme durch eine externe Person (z.B. Krankenschwester einer kantonalen Lungenliga, Spitex, Apotheke usw.) zu empfehlen. Alle TB-Fälle müssen dem Kantonsarzt des Wohnkantons gemeldet werden, der gegebenenfalls eine Umgebungsuntersuchung in die Wege leitet. Die Wichtigkeit der Umgebungsuntersuchung mit Klärung der Ansteckungsquelle muss betont werden.

Bei einer Lungen-TB mit positiver Sputumbakteriologie (spontan oder induziert) ist eine Sputumkontrolle am Ende des zweiten und des fünften Monats der Behandlung notwendig, um sich der Heilung zu vergewissern. In den anderen Fällen hängt die klinische Überwachung von der Lokalisation der TB-Erkrankung ab. Zwei negative bakteriologische Untersuchungen im Laufe der Behandlung gelten als eindeutiger Beweis der Heilung. Sie gilt als wahrscheinlich, wenn die Behandlung ohne Unterbruch während der gesamten Dauer befolgt wurde, aber keine bakteriologische Untersuchung möglich war.

Spezielle Probleme der Behandlung beim Kind

Unerwünschte Nebenwirkungen der Tuberkulosetherapie sind beim Kind viel seltener als beim Erwachsenen, weshalb Blutuntersuchungen, ausser bei Begleiterkrankungen mit möglicher Leberbeteiligung, nicht zwingend notwendig sind. Eine asymptomatische Erhöhung der Transaminasen darf bis zum Fünffachen der oberen Norm toleriert werden; bei Auftreten hepatischer Symptome müssen aber die Medikamente bis zum Verschwinden der Symptome und Normalisierung des Leberwertes sistiert werden. Die Gabe von Pyridoxin (Vitamin B₆) ist nur bei Jugendlichen (>12 Jahre) sowie bei gestillten, untergewichtigen oder HIV-positiven Kindern zu empfehlen (5 bis 10 mg/Tag) [15].

Die Medikamentenwahl beim Kind war Gegenstand langer Diskussionen, insbesondere die Dosierung von Isoniazid und der Gebrauch von Ethambutol. Isoniazid wird bei Kindern deutlich schneller metabolisiert als

Unerwünschte Nebenwirkungen der Tuberkulose-therapie sind beim Kind viel seltener als beim Erwachsenen

beim Erwachsenen, insbesondere wenn diese zu den schnellen Azetylierern gehören (die Hälfte der Kinder im Vorschulalter). Deshalb ist beim Kind für vergleichbare Serumkonzentrationen eine höhere Dosis notwendig.

Bei einem Teil der Kinder werden unter der üblichen antituberkulösen Behandlung keine wirksamen Serumspiegel erreicht, was bei Mykobakterien mit partieller Resistenz Konsequenzen haben kann. Deshalb wird beim Kleinkind eine höhere Isoniaziddosis (10 mg/kg) als beim Jugendlichen und Erwachsenen (5 mg/kg) empfohlen [2]. Von der Anwendung von Ethambutol beim Kleinkind ist lange Zeit abgeraten worden, da allfällige ophthalmologische Nebenwirkungen (Optikusneuritis mit Farbsehstörung) nicht rechtzeitig erkannt werden können. Neue Daten haben aber gezeigt, dass wegen der Seltenheit dieser Nebenwirkungen Ethambutol bei korrekter Indikation bedenkenlos bis zu einer Dosis von 20 mg/kg in allen Altersgruppen angewendet werden darf [17].

Bei der Behandlung der tuberkulösen Meningitis und der Miliar-TB, die häufig von einer Meningitis begleitet wird, ist die ungenügende Penetration in den Subarachnoidalraum bei einigen Medikamenten zu berücksichtigen. Während Isoniazid (H), Pyrazinamid (Z) und Streptomycin (S) gut in den Subarachnoidalraum gelangen, pe-

netriert Rifampicin (R) die Blut-Hirn-Schranke nur bei entzündeten Meningen, Ethambutol (E) hingegen praktisch nicht. Da der Einsatz von Ethambutol in diesen Situationen nutzlos ist, muss die Behandlung in der

Isoniazid, Pyrazinamid und Streptomycin gelangen gut in den Subarachnoidalraum, Rifampicin nur bei entzündeten Meningen und Ethambutol gar nicht

initialen Phase durch das gut liquorgängige Streptomycin (Vorschlag der WHO) oder Ethionamid (Eth) (Vorschlag der American Academy of Pediatrics [AAP]) ergänzt werden [15]. Bei beiden Medikamenten muss aber eine Zunahme unerwünschter Nebenwirkungen in Kauf genommen werden (Schädigung der Hirnnerven bei Streptomycin, Erbrechen bei Ethionamid). Die WHO empfiehlt eine Behandlungsdauer

von 6 Monaten (2 HRZS, 4 HR) und die AAP eine von 9 bis 12 Monaten (2 HRZEth, 7–10 HR). Als Alternative besteht die Möglichkeit einer Behandlung mit vier Medikamenten während 6 Monaten (6 HRZEth).

Eine zusätzliche Behandlung mit Kortikosteroiden wird während der initialen Phase bei schweren TB-Formen empfohlen, insbesondere bei Meningitis und bei Bronchuskompression durch vergrösserte Hiluslymphknoten. Die empfohlene Dosierung beträgt 2 mg/kg während

vier Wochen, gefolgt vom Ausschleichen der Dosis über weitere zwei Wochen.

Im Prinzip gibt es keinen Unterschied in der TB-Behandlung beim Kind mit einer zusätzlichen HIV-Infektion [16]. Eine prophylaktische Therapie mit Co-Trimoxazol wird empfohlen. Mit dem Beginn einer antiretroviralen Therapie sollte, ausser bei schwerwiegender Immunsuppression, bis zum Absetzen von Rifampicin zugewartet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung müssen die medikamentösen Interaktionen zwischen Rifampicin und den antiretroviralen Medikamenten berücksichtigt werden. Zur Behandlung ist unbedingt ein Spezialist beizuziehen.

Die multiresistente Tuberkulose wird wie beim Erwachsenen behandelt und erfordert die Mithilfe eines Spezialisten [11].

Korrespondenz:

Dr. med. Jürg Barben
Leitender Arzt Pneumologie/Allergologie
Ostschweizer Kinderspital
CH-9006 St. Gallen
juerg.barben@kispig.ch

Empfohlene Literatur

- Marais BJ. Tuberculosis in children – state of the art. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:322–9.
- Brändli O. Wie diagnostiziere ich 2008 eine Tuberkulose? *Schweiz Med Forum.* 2008;8(32):564–8. 2008;8(37):674–8.

- Lungenliga Schweiz. Handbuch Tuberkulose – 2. aktualisierte Ausgabe. 2007. www.tbinfo.ch
- Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch

Diagnostik und Therapie der Tuberkulose beim Kind /

Diagnostic et traitement de la tuberculose de l'enfant

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2008. WHO/HTM/TB/2008.393. 2008.
- 2 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;173:1078–90.
- 3 Marais BJ. Tuberculosis in children – state of the art. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:322–9.
- 4 Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick DM, FitzGerald JM. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11:1014–20.
- 5 Brändli O. Wie diagnostiziere ich 2008 eine Tuberkulose? *Schweiz Med Forum.* 2008;8(32):564–8.
- 6 Pai M, Riley LW, Colford Jr JM. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:761–76.
- 7 Connell TG, Ritz N, Paxton GA, Buttery JP, Curtis N, Ranganathan SC. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT.TB in children. *PLoS ONE* 2008;3(7):e2624.
- 8 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;117:1542–8.
- 9 Pai M, Dheda K, Cunningham J, Scano F, O'Brien R. T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:428–38.
- 10 Starke JR. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:941–2.
- 11 Lungenliga Schweiz. Handbuch Tuberkulose – 2. aktualisierte Ausgabe. 2007. www.tbinfo.ch.
- 12 National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2006. London.
- 13 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;170:65–9.
- 14 Brändli O. Wie behandle ich 2008 eine Tuberkulose? *Schweiz Med Forum.* 2008;8(37):674–8.
- 15 Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 2: anti-tuberculosis treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:1205–11.
- 16 World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in Children. WHO/HTM/TB/2006.371. 2006.
- 17 Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:1318–30.