



PneumoUpdate 2018

Neue AWMF-S2k-Leitlinie zur Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen

Infolge des jahrzehntelangen Rückgangs der Tuberkulose (TB) bis ins Jahr 2012 ist diese Erkrankung sowohl bei Ärzten als auch in der Bevölkerung zunehmend in Vergessenheit geraten. Durch die Migration und Flucht von Menschen aus Risikoländern hat sich die Situation in Deutschland jedoch verändert. Tuberkulose erfordert aus diesem Grund wieder stärkere Aufmerksamkeit und vermehrte Kenntnis über Diagnostik und Therapie.

Seit 2013 kam es durch den Zuzug zahlreicher Migranten aus Ländern mit deutlich höheren Tuberkuloseinzidenzen zu einer Veränderung der bisherigen Situation (Abb. 1). Selbst bei Asylsuchenden aus bisherigen Niedriginzidenzländern ist von einem erhöhten Risiko durch eine TB-Exposition während Krieg und Flucht sowie bei Aufenthalten in Gemeinschaftsunterkünften auszugehen. Zwar besteht ein deutlich geringeres Risiko für Übertragung von TB von Kindern auf Erwachsene. Es sind jedoch mehrere Fälle beschrieben, in denen die Infektion Erwachsener von Kindern, ja selbst von Säuglingen ausgegangen ist. Die Aussage, Kinder und Säuglinge seien grundsätzlich nicht infektiös, ist daher nicht haltbar.¹ Das Risiko der Entwicklung einer aktiven aus einer latenten TB ist umso grösser, je jünger das Kind ist. Deshalb muss auch bei Kindern und Jugendlichen das Vorliegen einer aktiven oder latenten Tuberkulose nach Möglichkeit ausgeschlossen werden.

In Anbetracht dieser Tatsache sollte nach Möglichkeit flächendeckend nach aktiven und auch latenten Tuberkulosen bei Kindern und Jugendlichen gesucht werden. Dies auch zum Schutz der Umgebung vor möglicher Ansteckung.² Aus dieser Rationale heraus entstand die Empfehlung des möglichst flächendeckenden Screenings von Asylsuchenden, d.h. auch von Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren. Die pulmonale Tuberkulose ist mit 75% der Fälle die häufigste Organmanifestation. Extrapulmonale Erkrankungen,

hauptsächlich in den Lymphknoten ohne pulmonale Beteiligung, wurden zu 25% gemeldet.³

Epidemiologische Daten

Seit 2009 wurden zunächst stagnierende Zahlen und in den letzten Jahren ein erneuter Anstieg der Tuberkulosefallzahlen beobachtet. Im Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose 2016 des Robert-Koch-Institutes wurden 5916 TB-Fälle im Jahr 2016 registriert.³ Während die Erkrankungen mit einer Inzidenz von 2,5/100 000 bei der deutschen Bevölkerung weiterhin eine leicht rückläufige Tendenz zeigten, ergab sich bei ausländischen Bürgern eine deutlich höhere Inzidenz von über 42,6/100 000. Noch deutlicher zeigten sich diese Unterschiede bei Kindern und Jugendlichen: Ausländische Kinder erkrankten mehr als 20-mal so häufig an einer TB wie deutsche Kinder und Jugendliche.³ Im Kindesalter war das Risiko bei den unter Fünfjährigen mit ausländischen Wurzeln mit einer Inzidenz von 19,9/100 000 am höchsten. Eine weitere Risikogruppe sind hier die männlichen Jugendlichen zwischen 15 und 19 Jahren mit einer Inzidenz von 135/100 000. Des Weiteren nahm die Anzahl an Kindern zu, bei denen irgendeine Resistenz vorliegt.

Symptomatik und Diagnose

Sich allein auf klinische Symptome zu verlassen ist nicht zielführend, da Kinder

KEYPOINTS

- Die Inzidenz der Tuberkulose (TB) liegt bei Personen mit Migrationshintergrund deutlich höher.
- Säuglinge und Kleinkinder sind am gefährdetsten für eine aktive Tuberkulose und schwere Verläufe.
- Klinische Symptome oder Röntgen sind als Untersuchungsparameter ungeeignet. Zum Einsatz kommen Erregernachweise, immunologische Testverfahren (THT, IGRA), präventive Therapie und Chemoprophylaxe in Abhängigkeit vom Alter. Es ist zwischen latenter und aktiver TB zu unterscheiden.
- Die Standardtherapie von Kindern und Jugendlichen mit sensibler, unkomplizierter pulmonaler TB ist eine Dreifachtherapie (INH, RMP und PZA) über 2 Monate und dann eine Zweifachtherapie (INH, RMP) für weitere 4 Monate.

häufig auch bei aktiver Tuberkulose wenig oder nur unspezifische Symptome zeigen. «Typische» Symptome wie Husten, Nachtschweiss und Gewichtsverlust zeigen bei Kindern unter drei Lebensjahren eine Sensitivität von gerade einmal 52%. Aber auch bei älteren Kindern und Jugendlichen wurde die geringe Sensitivität bestätigt.⁴ Auch Röntgen ist nicht effektiv. Zum einen sind die klassischen radiologischen Befunde der Erwachsenen wie Kavernen oder Ergüsse bei Kindern deutlich seltener, zum anderen ist die häufigste Pathologie, die Hiluslymphknotenvergrößerung, vollkommen unspezifisch. Hinzu kommt die Strahlenexposition der Kinder.

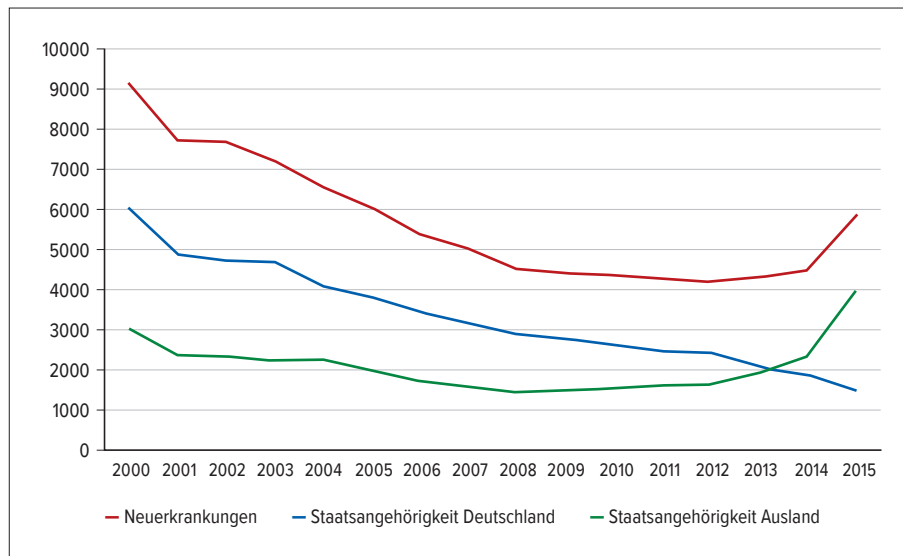


Abb. 1: Tuberkulose in Deutschland (RKI), Bericht 2015 (Quelle: RKI-Bericht³)

Immunologische Testverfahren wie der Tuberkulinhauttest (THT) oder der Interferon Gamma Release Assay (IGRA) weisen eine gute Sensitivität auf. Dennoch zeigt der IGRA bei kleinen Kindern und Säuglingen oft falsch negative Ergebnisse. Keines dieser Testverfahren unterscheidet zwischen einer latenten und einer aktiven TB. Insbesondere bei Kindern <5 Jahren ist der IGRA nicht evaluiert. Deshalb sollte in dieser Altersgruppe der THT zum Einsatz kommen. In der Altersgruppe 5–15 Jahre sind beide Testverfahren einsetzbar. THT und IGRA prüfen die Reaktion von Mycobacterium-tuberculosis-spezifischen Gedächtnis-T-Lymphozyten. Als positive Reaktion für den THT gilt generell eine Induration von >5mm. Bei divergenten Ergebnissen gilt das Gesamtergebnis des Tests als positiv. Ein negativer Test schließt aber eine Tuberkulose nicht aus.

Weitergehende Untersuchungen

Bei klinischem Verdacht auf eine pulmonale TB ist eine Röntgen-Thoraxaufnahme indiziert. Hier genügt in aller Regel eine a.p. Aufnahme. Eine Seitenaufnahme sollte nur bei klarer Fragestellung erfolgen. Eine Erregergewinnung muss in jedem Fall versucht werden. Hier sind verschiedene Methoden in Abhängigkeit von Alter und Mitarbeitsfähigkeit zu empfehlen: Bei Säuglingen und Kleinkindern

ist die Gewinnung von Magensaft die Methode der Wahl. Er wird nach 4 Stunden Nüchternheit morgens an drei aufeinanderfolgenden Tagen gewonnen. Im Schulkindalter und bei Jugendlichen sind drei induzierte Sputa zu bevorzugen. Diese werden am besten unter physiotherapeutischer Anleitung, nach Vorinhalation mit Bronchodilatation und hypertoner Kochsalzlösung, forciert ausgehustet. Eine Bronchoskopie ist keine Routineuntersuchung. Sie soll aber regelhaft zum Einsatz kommen, wenn der Verdacht auf eine Kompression oder Obduration des Bronchialsystems besteht. Hierbei ist zu beachten, dass auch die bronchoalveoläre Lavage (BAL) in ihrer Sensitivität der Keimgewinnung durch mehrfache Sputum- oder Magensaftproben nicht eindeutig überlegen ist.⁵ Therapeutisch einzusetzen ist die Bronchoskopie bei Verlegung der Bronchien durch Granulome oder durchgebrochene Lymphknoten.

Nachweis von *M. tuberculosis*

Hier kommen zur Anwendung: Lichtmikroskopie, kulturelle Anzucht, phänotypische und molekulargenetische Resistenztestungen, PCR.

- Lichtmikroskopie: Diese dient dem direkten Nachweis von säurefesten Stäbchen. Diese Untersuchung kann aber nicht zwischen *M. tuberculosis* und



Abb. 2: Endobronchialer Lymphknoten bei komplizierter TB (Quelle: Fachkliniken Wangen)

nicht tuberkulösen Mykobakterien unterscheiden. Die Sensitivität ist gering. Ein negativer Befund schließt deshalb eine TB niemals aus.

- Kultur: Goldstandard der Diagnosestellung ist immer noch die Kultur. Es wird die Anzucht auf Flüssigmedien und auf Festmedien unterschieden. Zu beachten ist der obligatorische lange Zeitraum der Bebrütung von etwa zwei Wochen für Flüssig- und vier Wochen für Festmedien.
- Resistenztestung: Goldstandard hier ist die phänotypische Resistenztestung. Alle Kulturen müssen auf Resistenz gegen die First-Line-Tuberkulostatika getestet werden: Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB). Bei Vorliegen einer Resistenz sollte zur weiteren Behandlung Kontakt mit einem erfahrenen Zentrum aufgenommen werden. Als weitere Methoden stehen molekulargenetische Untersuchungen zur Resistenzbestimmung u.a. für die Medikamente RMP, INH zur Verfügung (Gene-Expert[®]).
- PCR: Die PCR (Nukleinsäure-Amplifikationstechnik, NAT) hat sich in letzter Zeit zunehmend zur Identifizierung und Differenzierung durchgesetzt. Die Identifizierung positiver Kulturen gelingt mit dieser Methode meist innerhalb von ein bis zwei Tagen. Allerdings kann die PCR nicht zwischen lebenden und toten Erregern unterscheiden. Die PCR kann auch bei erfolgreich therapierter TB über einen längeren Zeitraum positiv bleiben.

Prophylaxe, Prävention, Therapie

- Chemoprophylaxe nach Kontakt mit aktiver TB: Ziel einer prophylaktischen Behandlung von Personen ohne klinische Symptomatik und ohne Nachweis einer Infektion nach TB-Kontakt ist es, eine Infektion zu verhindern bzw. eine noch nicht nachweisbare Infektion zu behandeln. Die Therapie-dauer beträgt 8 bis 12 Wochen nach dem letzten Kontakt mit dem Indexpatienten. Dann erfolgt erneut eine Testung. Bleiben die Tests negativ, so wird die Prophylaxe beendet. Die Chemoprophylaxe ist nicht gesetzlich verpflichtend. Ob eine Chemoprophylaxe erfolgt, hängt von einer Abschätzung des individuellen Risikos ab. Hier gehen ein: Alter, Dauer und Intensität des Kontaktes, Immunstatus und ggf. Erregerresistenz der Indexperson. Insbesondere bei Kindern <5 Jahren soll sie aber aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos grundsätzlich erfolgen.
- Chemoprävention bei latenter Tuberkulose (LTBI): Von LTBI spricht man bei Persistenz von TB-Erregern nach einer Infektion ohne Organmanifestation. Die infizierte Person ist klinisch gesund und nicht infektiös. Immungeschwächte Personen sind gefährdet, aus einer LTBI eine aktive TB zu entwickeln. Eine besondere Risikogruppe sind auch hier Kinder, insbesondere in der Altersgruppe <5 Jahren. Deshalb wird bei Kindern die Durchführung der Chemoprävention grundsätzlich empfohlen.⁶ Diese erfolgt in der Regel bei sensiblem Erreger über neun Monate mit INH. Alternativ kann auch eine 3-monatige Zweifachtherapie mit INH und RMP durchgeführt werden. Bei Resistenzen des Indexpatienten soll Kontakt mit einem erfahrenen Zentrum aufgenommen werden. Nach Abschluss einer Chemoprävention sollte eine radiologische Verlaufskontrolle durchgeführt werden.
- Therapie der unkomplizierten sensiblen Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen: Als unkomplizierte TB gelten die mikroskopisch negative Lungen-TB, die Hiluslymphknoten-TB/unkompli-

zierte Primär-TB und die periphere Lymphknoten-TB. Die Behandlung erfolgt bei klinischem V.a. Tuberkulose nach durchgeführter Erregerdiagnostik in Form einer antituberkulotischen Kombinationstherapie. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern als der gefährdetsten Patientengruppe muss diese Therapie möglichst sofort beginnen und auf eine konsequente Umsetzung geachtet werden. Zu Beginn erfolgt eine Dreifachtherapie (INH, RMP, PZA) über 2 Monate in gewichtsangepasster Dosierung (Tab. 1), gefolgt von einer Zweifachtherapie (INH, RMP) über 4 Monate.

- Therapie der komplizierten pulmonalen TB: Hierunter versteht man eine Tuberkulose mit Lymphknoteneinbruch (Abb. 2) in das Bronchialsystem, Kavernenbildung, Pleuraerguss und/oder Belüftungsstörungen. Zunächst erfolgt eine Vierfachtherapie mit INH, RMP, PZA und EMB über 2 Monate, gefolgt von einer Zweifachtherapie mit INH und RMP über 4 Monate. Daneben empfiehlt sich eine bronchologische Intervention zur Verhinderung von Belüftungsstörungen und zur Verhinderung von Atelektasenbildung.
- Therapie der resistenten Tuberkulose/der extrapulmonalen Tuberkulose: Diese Behandlung sollte nur in spezialisierten Zentren oder in enger Absprache mit diesen erfolgen.

Fazit

Die Tuberkulose bleibt zwar in Deutschland, Österreich und der Schweiz eine seltene Erkrankung. Sie sollte aber aufgrund geänderter Rahmenbedingungen wieder mehr in den Fokus von uns Ärzten geraten. Durch gezieltes Screening, Diagnostik und konsequente leitliniengerechte Therapie kann vielen Kindern und Jugendlichen geholfen und die Ausbreitung der Erkrankung verhindert werden. Verschiedene Untersuchungen kommen dabei zum Einsatz. Zentral wichtig ist die Gewährleistung der konsequenten Therapieumsetzung. Dies erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen Therapeuten, Gesundheitsämtern und ggf. Drittstellen zur Therapieüberwachung.

Medikament	Dosierung pro Tag
Isoniazid (INH)	10mg/kg KG (7–15mg/kg KG) Maximum 300mg
Rifampicin (RMP)	15mg/kg KG (10–20mg/kg KG) Maximum 600mg
Pyrazinamid (PZA)	35mg/kg KG (30–40mg/kg KG) Maximum 2000mg
Ethambutol (EMB)	20mg/kg KG (15–25mg/kg KG) Maximum 2000mg

Tab. 1: Dosierung der Erstrangmedikamente (WHO-Empfehlung)⁷

Panikmache ist fehl am Platz. Insbesondere ist festzustellen: Migranten sind keine gefährdende, sondern eine gefährdete Personengruppe. Sie haben Anspruch auf eine adäquate Diagnostik und Therapie. ■

Autor:

Dr. med. **Thomas Spindler**

Chefarzt an der Klinik für Kinder und Jugendliche

Hochgebirgsklinik, Davos

E-Mail: Thomas.Spindler@hgk.ch

■0716

Literatur:

- 1 Piccini P et al.: Clinical peculiarities of tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2014; 14(Supp 1): 4
- 2 Ritz N et al.: Tuberkulose-Screening von asylsuchenden Kindern- und Jugendlichen <15 Jahren in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015; 163: 1287-92
- 3 Robert Koch Institut: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland 2016. 2018; https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2016.pdf;jsessionid=034B5AF29337F2A58FA20F253FD7F9B6.1_cid390?__blob=publicationFile
- 4 Marais BJ et al.: The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 392-402
- 5 National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline 33: Tuberculosis – prevention, diagnosis, management and service organisation. 2016; <http://www.nice.org.uk/guidance/ng33/>
- 6 Lee SH: Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015; 78: 56-63
- 7 World Health Organisation: Global Tuberculosis Report 2017. <http://www.who.int/tb/data/en/> (letzter Zugriff: 2. 8. 2018)