

Diagnose und Behandlung der Tuberkulose beim Kind

J.-P. Zellweger, Lungenliga Schweiz, Bern
 J. Barben, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen
 J. Hammer, Universitätskinderklinik beider Basel, Basel

Für die deutsche Übersetzung bedanken wir uns bei Andrea Buser und Michelle Kaiser von der Universitätskinderklinik beider Basel

La version française de cet article est parue dans Paediatrica (Vol. 18 N°4. 2007, p. 22–24)

(Der nachfolgende Text basiert auf den kürzlich erfolgten Empfehlungen der WHO und der Schweizerischen Lungenliga sowie auf wissenschaftlichen Publikationen^{1)–4)} und vervollständigt den Artikel über Diagnose und Behandlung der latenten Tuberkuloseinfektion beim Kind.⁵⁾)

Die Tuberkulose (aktive Krankheit) ist beim Kind selten und manifestiert sich häufig mit einer anderen Klinik als beim Erwachsenen. Beim Säugling überwiegen die extrapulmonalen Formen, insbesondere die Hiluslymphknotentuberkulose und disseminierten Formen wie Miliartuberkulose und Meningitis. Im Schulalter werden die pulmonalen Tuberkuloseformen proportional häufiger und die Infektion präsentiert sich klinisch zunehmend ähnlicher wie diejenige des Erwachsenen^{4), 6)}.

Ein weiteres Merkmal der kindlichen Tuberkulose ist, dass die Krankheit selbst beim immunkompetenten Säugling sehr schnell fortschreitet, was beim immunsupprimierten Kind noch ausgeprägter ist⁷⁾.

Das dritte Merkmal der kindlichen Tuberkulose ist die Schwierigkeit, die Krankheit bakteriologisch nachzuweisen. Zum einen ist bei extrapulmonalem Befall die Materialentnahme für eine bakteriologische Untersuchung schwierig oder unmöglich, zum anderen produzieren Kinder mit pulmonaler Tuberkulose häufig keinen Auswurf. Üblicherweise wird bei Kindern im Vorschulalter mit verdächtigen, radiologischen Lungenveränderungen der bakteriologische Erregernachweis aus dem Magensaft versucht, wobei diese Methode im Vergleich zu Bronchoskopie oder induziertem Sputum je nach Alter mehr oder weniger ergiebig ist⁸⁾. Beim Schulkind ist das induzierte Sputum sicher die beste und am wenigsten invasive Methode für einen

bakteriellen Nachweis der Tuberkulose^{9), 10)}. Die Diagnose der Tuberkulose-Erkrankung beim Kind beruht auf der Gesamtheit der klinischen und radiologischen Indizien (Thoraxröntgen unerlässlich) und der positiven Anamnese eines kürzlichen Kontaktes mit einem ansteckenden Tuberkulosekranken^{11)–14)}. Studien aus Ländern mit einer hohen Tuberkuloseprävalenz bei Kindern haben gezeigt, dass die typischen Symptome, wie prolongierter Husten, auch bei Kindern ohne Tuberkulose häufig vorkommen, und dass Kinder mit Tuberkulose oft sogar asymptomatisch sind¹¹⁾. Hingegen hat die Kombination persistierender Husten, Gewichtsverlust und Müdigkeit eine diagnostische Bedeutung, v. a. bei den immunokompetenten und über 3-Jahre alten Kindern¹³⁾. Die Suche nach weiteren radiologischen Hinweisen, wie die auf dem konventionellen Thoraxröntgen oft unsichtbaren mediastinalen und hilären Lymphadenopathien, ist ohne kostspieliges Thorax-CT (das zudem nicht überall zur Verfügung steht) wenig ergiebig^{4), 15)}. Bei Kindern unter 3 Jahren sowie bei immuninkompetenten Kindern ist der diagnostische Wert der klinischen Symptomatik gering, was auch für den Tuberkulintest zutrifft¹³⁾. Viel wichtiger ist hingegen die positive Anamnese eines kürzlichen Kontaktes mit einem Tuberkulosekranken. Angesichts der Schnelligkeit, mit welcher sich die Tuberkulose bei Kleinkindern und/oder immuninkompetenten Kindern entwickeln kann, ist die klinische

Beobachtung ohne gleichzeitige Behandlung nicht gefahrlos. Das Alter und der Immunstatus sind von entscheidender Bedeutung für die Interpretation der Symptomatik und Festlegung der Diagnostik. Interferon-Gamma Tests (Blutuntersuchungen auf Sensibilisierung der Lymphozyten gegen spezifischen Antigene von *M. tuberculosis*) sind wegen der ungenügenden Sensitivität und der hohen Zahl unklarer Resultate keine sicheren diagnostischen Tests bei der Tuberkulose-Erkrankung, können aber einen besser Hinweis geben, als der Tuberkulintest^{16), 17)}.

Prinzipien der Behandlung

Die Behandlung der Tuberkulose beim Kind beruht primär auf den gleichen Prinzipien wie diejenige des Erwachsenen:

1. Schnelle Eliminierung der Myobakterien, um Morbidität, Mortalität und Übertragung von ansteckenden Patienten zu vermindern (Gebrauch von bakteriziden Mitteln).
2. Totale Eliminierung der Myobakterien zur Vermeidung von Rückfällen (prolongierte Behandlung).
3. Prävention der Resistenzentwicklung (Kombinierte Therapie und Vermeidung einer Monotherapie).

Die aktuellen Empfehlungen unterscheiden wie beim Erwachsenen die Erkrankungsformen mit hoher Bakterienzahl (Multiorganbefall, insbesondere Miliartuberkulose und Meningitis sowie offene Lungentuberkulose) von denjenigen mit geringer Bakterienzahl (isolierter Lymphknotenbefall). Bei den Ersteren ist das Risiko für Keime mit natürlicher Resistenz gegen eines der antituberkulösen Medikamente erhöht. Deshalb wird in der initialen Behandlungsphase eine Kombinationsbehandlung mit 4 Medikamenten empfohlen, um die Entstehung von neuen Resistenzen zu verhindern. Bei den zweiten Erkrankungsformen ist das Risiko für natürlich resistente Myobakterien gering, weshalb die Behandlung auf 3 Medikamente während

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

Tabella: Dosierung von Standardmedikamenten gegen Tuberkulose

der initialen Phase beschränkt werden kann. Nach der initialen Behandlungsphase mit 3 oder 4 Medikamenten für 2 Monate soll die Behandlung mit einer Zweiertherapie für weitere 4 Monate fortgesetzt werden^{2), 3)}.

Behandlung bei hoher Bakterienzahl:
2 HRZE/4 HR oder 6 HE

Behandlung bei geringer Bakterienzahl: 2 HRZ/4 HR oder 6 HE

Die Zahl vor den Abkürzungen gibt die Behandlungsdauer in Monaten an.

Vor Behandlungsbeginn muss das Kind vollständig nach Zeichen einer pulmonalen und extrapulmonalen Tuberkulose untersucht werden. Die Laboruntersuchung muss eine bakteriologische Untersuchung der befallenen Stellen beinhalten (Untersuchung von spontanem oder induziertem Sputum bei pulmonalem Befall, Lymphknotenpunktion bei Lymphknotentuberkulose, Lumbalpunktion bei Meningitis). Eine Medikamentenunverträglichkeit ist bei Kindern sehr selten, weshalb Blutuntersuchungen, ausser bei Begleiterkrankungen mit möglicher Leberbeteiligung, nicht zwingend notwendig sind. Ein positiver Interferon-Gamma-Bluttest ist kein Beweis für eine Tuberkuloseerkrankung sondern lediglich ein Beweis für eine Tuberkuloseinfektion.⁵⁾

Die Eltern eines an Tuberkulose erkrankten Kindes müssen detaillierte Informationen über die Art der Krankheit, die Art und Dauer der Behandlung, die Nachkontrollen, den Ablauf der Umgebungsuntersuchung (üblicherweise durch das Gesundheitsamt oder die Lungenliga des betreffenden Kantons veranlasst) und das Ansteckungsrisiko für andere Familienmitglieder und der Umgebung erhalten. Die Wichtigkeit der Umgebungsuntersuchung mit Klärung der Ansteckungsquelle muss betont werden.

Bei Zweifel an der Mitarbeit der Familie oder an der Therapieeinnahme ist es empfehlenswert, die Behandlung mindestens während der initialen Phase durch eine externe Person überwachen zu lassen, z. B. eine Krankenschwester der kantonalen Lungenligen oder durch eine ambulante Pflegestruktur (Spitex etc). Die direkte Überwachung erlaubt auch sofort auf alle möglichen Fragen der Familie zu antworten und das seltene Auftreten einer Medikamentenunverträglichkeit zu erkennen.

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

Tabelle: Nebenwirkungen und Interaktionen von Antituberkulotika gemäss WHO

* Häufiger bei intermittierender Therapie als bei täglicher Anwendung.

Kontrolle und Meldepflicht

Bei einer Lungentuberkulose mit positiver Sputumbakteriologie (spontan oder induziert) ist eine Sputumkontrolle am Ende des 2. (und evtl. 5. Monats) der Behandlung empfehlenswert, um sich der Heilung zu vergewissern. In den anderen Fällen hängt die klinische Überwachung von der Lokalisation der Tuberkuloseerkrankung ab. Nicht selten ist eine Grössenzunahme der zervikalen Lymphknoten im Laufe der ersten Wochen der Tuberkulosebehandlung zu beobachten. Zwei negative bakteriologische Untersuchungen im Laufe der Behandlung gelten als eindeutigen Beweis der Heilung. Sie gilt als wahrscheinlich, wenn die Behandlung ohne Unterbruch während der gesamten Dauer befolgt wurde, aber keine bakteriologische Untersuchung möglich war.

Die Tuberkulosefälle müssen alle, unabhängig von Organbefall dem Kantonsarzt des Wohnkantons gemeldet werden. Dieser leitet dann die Umgebungsuntersuchung auf der Basis der gelieferten Hinweise des deklarierenden Arztes ein.

Spezielle Probleme der Behandlung beim Kind

Die Medikamentenwahl beim Kind war Gegenstand langer Diskussionen, insbeson-

dere die Dosierung von Isoniazid und der Gebrauch von Ethambutol.

Isoniazid wird bei Kindern deutlich schneller metabolisiert als beim Erwachsenen, insbesondere, wenn diese zu den schnellen Acetylierern gehören (die Hälfte der Kinder im Vorschulalter)¹⁸⁾. Deshalb ist beim Kind für vergleichbare Serumkonzentrationen eine höhere Dosis notwendig¹⁹⁾. Bei einem Teil der Kinder werden unter der antituberkulösen Behandlung keine wirksamen Serumspiegel erreicht, was bei Mykobakterien mit partieller Resistenz Konsequenzen haben kann^{20), 21)}. Trotz diesen Fakten macht die WHO in ihren offiziellen Empfehlungen keinen Unterschied in der Dosierung von Isoniazid bei Kindern und Erwachsenen (5 mg/kg), obwohl in der Praxis weder Überdosierung noch unerwünschte Nebenwirkungen befürchtet werden müssen. Einige Experten empfehlen deshalb, Isoniazid beim Kleinkind höher (10 mg/kg) als beim Jugendlichen und Erwachsenen (5 mg/kg) zu dosieren⁴⁾. Dieser Standpunkt wird auch von den Autoren geteilt.

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 Rarität dieser Nebenwirkungen Ethambutol

bei korrekter Indikation bedenkenlos bis zu einer Dosis von 20 mg/kg in allen Altersgruppen angewendet werden darf^{3), 22), 23)}.

Bei der Behandlung der **tuberkulösen Meningitis** und der **Miliartuberkulose**, die häufig von einer Meningitis begleitet ist, ist die ungenügende Penetration in den Subarachnoidalraum bei einigen Medikamenten zu berücksichtigen. Während Isoniazid, Pyrazinamid und Streptomycin gut in den Subarachnoidalraum gelangen, penetriert Rifampicin die Blut-Hirnschranke nur bei entzündeten Meningen, Ethambutol hingegen praktisch nicht. Da der Einsatz von Ethambutol in diesen Situationen nutzlos ist, muss die Behandlung in der initialen Phase durch die gut liquorgängigen Streptomycin (S) (Vorschlag der WHO) oder Ethionamid (Eth) (Vorschlag der American Academy of Pediatrics) ergänzt werden³⁾. 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 American Academy of Pediatrics eine von 9 bis 12 Monaten (2 HRZEth, 7–10 HR). Ebenfalls vorgeschlagen wurde eine Behandlung mit 4 Medikamenten während 6 Monaten (6 HRZEth)²⁴⁾.

Eine zusätzliche Behandlung mit **Kortikosteroiden** wird während der initialen Phase bei schweren Tuberkuloseformen empfohlen, insbesondere bei Meningitis und bei Bronchuskompression durch vergrößerte Hiluslymphknoten. Die empfohlene Dosierung beträgt 2 mg/kg während 4 Wochen gefolgt von Ausschleichen der Dosis über weitere 2 Wochen^{25), 26)}.

Im Prinzip gibt es keinen Unterschied in der Behandlung der Tuberkulose beim Kind mit einer **zusätzlichen HIV-Infektion** (selten in westlichen, aber häufig in afrikanischen Ländern mit erhöhter Inzidenz der beiden Krankheiten)²⁾. 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. Dies betrifft insbesondere die

Antiproteasen und die nicht-nukleosidalen reversen Transkriptasehemmer.²⁷⁾ Zur Behandlung ist unbedingt ein Spezialist beizuziehen.

Unerwünschte **Nebenwirkungen der Tuberkulosetherapie** sind beim Kind viel seltener als beim Erwachsenen, jedoch können Zeichen einer medikamentösen Hepatitis auftreten. Eine asymptomatische Erhöhung der Transaminasen darf bis zum 5-fachen der oberen Norm toleriert werden. Bei Auftreten hepatischer Symptome müssen die Medikamente bis zum Verschwinden der Symptome und Normalisierung des Leberwertes sistiert werden. Anschliessend sollen zuerst die weniger hepatotoxischen (E + R) und abschliessend die hepatotoxischeren Medikamente (H + Z) wieder eingeschlichen werden, wobei auch ein Wechsel auf weniger hepatotoxische Medikamente (Quinolone) in Betracht gezogen werden kann. Die Gabe von Pyridoxin (Vitamin B6) ist beim Kind empfehlenswert (5 bis 10 mg/Tag)³⁾.

Die multiresistente Tuberkulose (H und R) wird wie beim Erwachsenen behandelt und erfordert die Mithilfe eines Spezialisten^{1), 28)}.

Referenzen

- 1) Lungenliga Schweiz. Handbuch Tuberkulose. 2. aktualisierte Ausgabe. www.tbinfo.ch; 2007
- 2) World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: 2006.
- 3) Stop TB partnership childhood TB subgroup. 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(11): 1205–1211.
- 4) Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173(10): 1078–1090.
- 5) Barben J, Hammer J. Diagnostik und Therapie der latenten Tuberkuloseinfektion beim Kind. Paediatrica 2007; 18 (3): 46–51
- 6) Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. Clin Chest Med 2005; 26(2): 295–312, vii.
- 7) Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8(4): 392–402.
- 8) Rizvi N, Rao NA, Hussain M. Yield of gastric lavage and bronchial wash in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4(2): 147–151.
- 9) Zellweger JP. Diagnostic de la tuberculose: comment confirmer une suspicion clinique ou radiologique? Med Hyg 2002; 60: 2222–4.
- 10) McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Thorax 2002; 57(12): 1010–1014.
- 11) Marais BJ, Obihara CC, Gie RP et al. The prevalence of symptoms associated with pulmonary tuberculosis in randomly selected children from a high

- burden community. Arch Dis Child 2005; 90(11): 1166–1170.
- 12) Marais BJ, Gie RP, Obihara CC, Hesselning AC, Schaaf HS, Beyers N. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child 2005; 90(11): 1162–1165.
- 13) Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. Pediatrics 2006; 118(5): e1350–e1359.
- 14) Marais BJ, Pai M. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. Arch Dis Child 2007; 92(5): 446–452.
- 15) Swingler GH, du TG, Andronikou S, van der ML, Zar HJ. Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child 2005; 90(11): 1153–1156.
- 16) 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.
- 17) Richeldi L, Ewer K, Losi M et al. T-cell-based diagnosis of neonatal multidrug-resistant latent tuberculosis infection. Pediatrics 2007; 119(1): e1–e5.
- 18) Donald PR, Sirgel FA, Venter A et al. The influence of human N-acetyltransferase genotype on the early bactericidal activity of isoniazid. Clin Infect Dis 2004; 39(10): 1425–1430.
- 19) Schaaf HS, Parkin DP, Seifart HI et al. Isoniazid pharmacokinetics in children treated for respiratory tuberculosis. Arch Dis Child 2005; 90(6): 614–618.
- 20) Cranswick N, Mulholland K. Isoniazid treatment of children: can genetics help guide treatment? Arch Dis Child 2005; 90(6): 551–553.
- 21) Gillespie SH. Studies of early bactericidal activity: new insights into isoniazid pharmacokinetics. Clin Infect Dis 2004; 39(10): 1431–1432.
- 22) 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(12): 1318–1330.
- 23) Trébuq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1: 12–15.
- 24) Donald PR, Schoeman JF, Van Zyl LE, De Villiers JN, Pretorius M, Springer P. Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2(9): 704–711.
- 25) Alzeer AH, FitzGerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. Tuberc Lung Dis 1993; 74:6–11.
- 26) Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med 2004; 351(17): 1741–1751.
- 27) Harries A, Maher D, Graham S. TB/HIV: a clinical manual. 2 ed. Geneva: WHO/HTM/TB/2004.329; 2004.
- 28) Furin J. The clinical management of drug-resistant tuberculosis. Curr Opin Pulm Med 2007; 13(3): 212–217.