



# Handbuch Tuberkulose



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI  
Bundesamt für Gesundheit BAG



**LUNGEN**LIGA SCHWEIZ  
LIGUE **PULMONAIRE** SUISSE  
LEGA **POLMONARE** SVIZZERA  
LIA **PULMUNARA** SVIZRA

## Impressum

### Verlag und Redaktion

Lungenliga Schweiz  
Südbahnhofstrasse 14c  
Postfach  
3000 Bern 14  
info@lung.ch  
www.lungenliga.ch

### Auskunft Tuberkulose

Kompetenzzentrum Tuberkulose  
Südbahnhofstrasse 14c  
Postfach  
3000 Bern 14  
Tel. 031 378 20 50  
tbinfo@lung.ch  
www.tbinfo.ch

### Herausgeber

Lungenliga Schweiz  
Bundesamt für Gesundheit

### Autoren

Jürg Barben (SGPP), Christoph Berger (PIGS), Thomas Bodmer (IFIK),  
Jean-Marie Egger (LLS), Giorgio Merlani (Kantonsarzt TI), Peter Helbling (BAG),  
Jean-Paul Janssens (HCUGE), David Nadal (SGInf), Laurent Nicod (CHUV),  
Alexander Turk (Zürcher Höhenklinik Wald), Branka Vukmirovic (BFM),  
Jean-Pierre Zellweger (LLS), Stefan Zimmerli (SGInf)

### Titelbild

Rolf Siegenthaler, Bern

### Konzept

In flagranti werbeagentur bsw, Lyss

### Layout und Korrektorat

Typopress Bern AG, Bern

Nachdruck mit Quellenangabe gestattet

## Vorwort zur 3. Auflage

Die Tuberkulose bleibt im Rampenlicht der Aktualität für die Ärzteschaft, auf der Agenda der öffentlichen Gesundheitsdienste sowie in den Medien. Ist das ein Grund zur Freude? Nein, denn das bedeutet, dass die von der WHO für das Jahr 2010 angestrebte Ausrottung nicht erreicht wurde. Weltweit Schuld daran sind die durch das HI-Virus verursachte Epidemie, das Auftreten multiresistenter Tuberkuloseformen und nicht zuletzt die Hindernisse, auf die zahlreiche kranke Menschen beim Zugang zur medizinischen Versorgung stossen.

Zwar ist die Krankheit in der Schweiz bekannt und wird auch gut behandelt, aber die für die Diagnostik aufgebrauchten Wartezeiten sind manchmal lang – ja zu lang – und können dramatisch enden [1]. Zudem bedeutet die Erkrankung für betroffene Personen eine psychologische, soziale und finanzielle Belastung. In bestimmten Nachbarländern der Schweiz ist die Situation schlimmer, auch wenn die WHO weltweit einen vorsichtigen Optimismus beim endgültigen Kampf gegen die Tuberkulose an den Tag legt [2].

Das **Handbuch Tuberkulose** bedurfte einer Aktualisierung. Die Kapitel Epidemiologie, Verwendung der Bluttests (Interferon-Gamma), Diagnostik, Tuberkulose bei Migranten und Migrantinnen und finanzielle Aspekte wurden von Grund auf neu geschrieben. Die anderen Kapitel wurden überprüft und in den Punkten ergänzt, die seit der letzten Ausgabe geändert haben. Das Kapitel Behandlung wurde an die neuen Empfehlungen der WHO [3, 4] angepasst, insbesondere im Hinblick auf die Wahl der Behandlung und das Risiko der Multiresistenz.

Wie die vorherige Ausgabe ist das vorliegende **Handbuch Tuberkulose** das Ergebnis einer Arbeitsgruppe sowie eines Konsenses zwischen Fachleuten. Es versucht, die neusten Erkenntnisse miteinzubeziehen und versteht sich auch als ein bibliografisches Nachschlagewerk. Die Lungenliga Schweiz und das Bundesamt für Gesundheit als Herausgeber bedanken sich bei den Autoren für ihre wertvollen Beiträge.

Jean-Pierre Zellweger

Juli 2011

### Literatur

- 1 Fellrath JM, Zellweger JP. La jeune fille et la mort. Swiss Medical Forum. 2010;10(23):409–11.
- 2 World Health Organization STBD. Global Tuberculosis Control. WHO report 2010. [report]. 2010.
- 3 World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines. 4th edition. Geneva: World Health Organization 2009.
- 4 World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Geneva 2008.

# Inhaltsverzeichnis

- 
- 8** **1 Epidemiologie der Tuberkulose in der Schweiz**
- 1.1 Anzahl Fälle und Inzidenz der Tuberkulose
  - 1.2 Herkunft der Personen mit Tuberkulose
  - 1.3 Altersstruktur der Tuberkulosefälle 2005–2009
  - 1.4 Geschlechtsverteilung der Tuberkulosefälle 2005–2009
  - 1.5 Bestätigung der Tuberkulose in der mykobakteriologischen Kultur
  - 1.6 Speziesbestimmung innerhalb des Komplexes von *Mycobacterium tuberculosis*
  - 1.7 Betroffene Organsysteme
  - 1.8 Resistenzen gegen Antituberkulotika
  - 1.9 HIV-TB
  - 1.10 Kommentar
- 
- 16** **2 Ätiologie, Übertragung und Krankheitsformen**
- 2.1 Ätiologie
  - 2.2 Übertragung
  - 2.3 Infektion
  - 2.4 Progression von der latenten tuberkulösen Infektion zur Erkrankung
  - 2.5 Erkrankung
    - 2.5.1 Primärtuberkulose
    - 2.5.2 Reaktivierung der Lungentuberkulose
    - 2.5.3 Tuberkulose bei Kindern
    - 2.5.4 Die extrapulmonale Tuberkulose
      - 2.5.4.1 Tuberkulöse Lymphadenitis
      - 2.5.4.2 Pleuratuberkulose
      - 2.5.4.3 Urogenitaltuberkulose
      - 2.5.4.4 Knochentuberkulose
      - 2.5.4.5 Tuberkulöse Meningitis
      - 2.5.4.6 Miliartuberkulose
- 
- 23** **3 Die Infektion durch *M. tuberculosis***
- 3.1 Nachweis einer latenten tuberkulösen Infektion (LTBI)
    - 3.1.1 Der Tuberkulintest
      - 3.1.1.1 Testprinzip
      - 3.1.1.2 Testinterpretation
      - 3.1.1.3 Prädiktiver Wert des Tuberkulintests
    - 3.1.2 Die Bluttests (Interferon Gamma Release Assays; IGRA)
      - 3.1.2.1 Prinzip der Tests und technische Merkmale
      - 3.1.2.2 Registrierte IGRA-Tests
      - 3.1.2.3 Testinterpretation
      - 3.1.2.4 Prädiktiver Wert des IGRA-Tests
      - 3.1.2.5 Vor- und Nachteile der IGRA-Tests gegenüber dem Tuberkulintest
    - 3.1.3 Indikationen für Tuberkulin- und IGRA-Tests
  - 3.2 Risikofaktoren für eine tuberkulöse Infektion
    - 3.2.1 Risikofaktoren des Indexfalls
      - 3.2.1.1 Die Ausdehnung der Erkrankung
      - 3.2.1.2 Die Nähe der Exposition zum Indexfall
      - 3.2.1.3 Die Dauer der Exposition zum Indexfall
    - 3.2.2 Riskofaktoren der Kontaktperson

- 3.3 Die Umgebungsuntersuchung
  - 3.3.1 Ablauf im Normalfall
  - 3.3.2 Besondere Situationen
    - 3.3.2.1 Neugeborene und Kinder bis 12 Jahre
    - 3.3.2.2 Suche nach der Ansteckungsquelle (zentripetale Untersuchung)
    - 3.3.2.3 Untersuchungen im Spital
    - 3.3.2.4 Untersuchungen in der Schule
    - 3.3.2.5 Untersuchungen bei Flugpassagieren
- 3.4 Vorsorgeuntersuchung von Patienten und Patientinnen mit Immunsuppression/-defizienz im Hinblick auf eine mögliche Behandlung einer LTBI
- 3.5 Vorsorgeuntersuchung von Personal, das aus beruflichen Gründen mit Tuberkulosekranken in Kontakt ist
  - 3.5.1 Untersuchung bei Stellenantritt
  - 3.5.2 Weitere Untersuchungen
- 3.6 Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion (LTBI)
  - 3.6.1 Indikationen für die Behandlung der LTBI
    - 3.6.1.1 HIV-positive Patienten und Patientinnen
    - 3.6.1.2 Personen in der Umgebung eines Patienten, einer Patientin mit ansteckender Tuberkulose
    - 3.6.1.3 Frische Konversion der Tuberkulinreaktion bei normalem Thoraxröntgenbild
    - 3.6.1.4 Träger und Trägerinnen residualer radiologischer thorakaler Herde
    - 3.6.1.5 Weitere Personen mit erhöhten Risikofaktoren für eine Reaktivierung der Tuberkulose
    - 3.6.1.6 Personen unter 35 Jahren
    - 3.6.1.7 Personen über 35 Jahre
  - 3.6.2 Therapieschemata der latenten tuberkulösen Infektion
    - 3.6.2.1 Empfohlene Therapieschemata
    - 3.6.2.2 Alternative Schemata
    - 3.6.2.3 Schema der LTBI-Behandlung bei Kontakt mit einem Fall multiresistenter Tuberkulose
    - 3.6.2.4 Interaktionen und Nebenwirkungen
    - 3.6.2.5 Therapietreue bei der LTBI-Behandlung

---

**40****4 Diagnostik der Erkrankung**

- 4.1 Passive und aktive Suche nach der Erkrankung
- 4.2 Radiologische Untersuchung
- 4.3 Gewinnung von Proben
- 4.4 Mikrobiologie
  - 4.4.1 Bakteriologie
  - 4.4.2 Labordiagnostik
    - 4.4.2.1 Mikroskopischer Erregernachweis
    - 4.4.2.2 Molekulargenetischer Erreger- und Resistenznachweis
    - 4.4.2.3 Synopsis: Interpretation der ersten Laborergebnisse
    - 4.4.2.4 Kultureller Erregernachweis
    - 4.4.2.5 Identifikation von kulturell nachgewiesenen Mykobakterien
    - 4.4.2.6 Die Resistenzprüfung

## 5 Behandlung der Tuberkulose

- 5.1 Untersuchungen vor Beginn der Behandlung
- 5.2 Antituberkulotika
- 5.3 Behandlungskategorien und Standard-Therapieschemata
  - 5.3.1 Neue Tuberkulosefälle
  - 5.3.2 Vorbehandelte Tuberkulosepatienten und -patientinnen
    - 5.3.2.1 Mässiger Verdacht auf eine Medikamentenresistenz
    - 5.3.2.2 Hoher Verdacht auf bzw. Nachweis einer Medikamentenresistenz
- 5.4 Behandlungsgrundsätze
- 5.5 Spezielle Behandlungssituationen
  - 5.5.1 Tuberkulöse Meningitis oder Enzephalitis
  - 5.5.2 Disseminierte Tuberkulose
  - 5.5.3 Tuberkulose der Wirbelsäule
  - 5.5.4 Lymphknotentuberkulose
  - 5.5.5 Tuberkulosebehandlung bei Lebererkrankungen
  - 5.5.6 Tuberkulosebehandlung bei Niereninsuffizienz
  - 5.5.7 Tuberkulose bei Kindern
  - 5.5.8 Tuberkulose während Schwangerschaft und Stillzeit
  - 5.5.9 Tuberkulose und Immunsuppression (natürliche, virale oder medikamentöse)
  - 5.5.10 Indikation für eine Therapie mit Kortikosteroiden
  - 5.5.11 Resistente und multiresistente Tuberkulose
- 5.6 Zukunftsperspektiven
  - 5.6.1 Neue Medikamente zur Behandlung der Tuberkulose
  - 5.6.2 Andere Behandlungsoptionen
- 5.7 Verlaufskontrollen beim Patienten, bei der Patientin
  - 5.7.1 Isolation im Krankenhaus
  - 5.7.2 Patienten-Compliance und direkt überwachte Medikamenteneinnahme (DOT = Directly Observed Treatment)
  - 5.7.3 Klinische Kontrollen des Behandlungsverlaufs
  - 5.7.4 Sputumkontrollen im Behandlungsverlauf
  - 5.7.5 Thoraxröntgen im Behandlungsverlauf
  - 5.7.6 Kontrolle nach Abschluss der Behandlung
  - 5.7.7 Behandlungsergebnisse
  - 5.7.8 Nebenwirkungen von Antituberkulotika
    - 5.7.8.1 Hepatotoxizität
    - 5.7.8.2 Neurotoxizität
    - 5.7.8.3 Arthritis
    - 5.7.8.4 Hautreaktionen
  - 5.7.9 Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

## 6 Meldeverfahren und epidemiologische Überwachung

- 6.1 Ärzteschaft
- 6.2 Laboratorien
- 6.3 Kantonsarzt, Kantonsärztin
- 6.4 Das Bundesamt für Gesundheit
- 6.5 Epidemiologische Überwachung
- 6.6 Das Kompetenzzentrum Tuberkulose

- 
- 66** **7 BCG-Impfung**
- 7.1 Nutzen der Impfung
  - 7.2 Epidemiologie der Tuberkulose bei Kindern unter 5 Jahren in der Schweiz
  - 7.3 Indikationen
  - 7.4 Praktische Aspekte
  - 7.5 Komplikationen
- 
- 69** **8 Tuberkulose bei Migranten und Migrantinnen in der Schweiz**
- 8.1 Verteilung der Tuberkulose auf Migrantengruppen
  - 8.2 Diagnostik
  - 8.3 Aktive Suche nach Tuberkulose bei asylsuchenden Personen
  - 8.4 Passive Erfassung
  - 8.5 Praktisches Vorgehen bei der Behandlung der Tuberkulose
  - 8.6 Latente tuberkulöse Infektionen und Umgebungsuntersuchungen
- 
- 74** **9 Qualitätssicherung der Tuberkulosebekämpfung in der Schweiz**
- 9.1 Prozesse
  - 9.2 Qualitätsmessgrößen
- 
- 82** **10 Finanzielle Aspekte und Gesetzesgrundlagen**
- 10.1 Krankenversicherung
  - 10.2 Unfallversicherung
  - 10.3 Kantonales Gesundheitsamt
  - 10.4 Arbeitgeber und Arbeitgeberinnen
  - 10.5 Privatpersonen
  - 10.6 Besondere Situationen
    - 10.6.1 TB-Erkrankungen bei asylsuchenden Personen
    - 10.6.2 Personen mit irregulärem Aufenthaltsstatus
    - 10.6.3 Direkt überwachte Medikamenteneinnahme
  - 10.7 Übersicht über die Kostenträger
- 
- 88** **11 Informationen und nützliche Adressen**
- 11.1 Broschüren/Materialien
  - 11.2 Internet
    - 11.2.1 Adresslisten
    - 11.2.2 Modellformulare
    - 11.2.3 Weitere Dienstleistungen
  - 11.3 Tuberkulose-Hotline für medizinisches Personal
- 
- 89** **12 Fachstellen Tuberkulose**

# 1 Epidemiologie der Tuberkulose in der Schweiz

Der seit Jahrzehnten kontinuierliche Rückgang der Tuberkulose (TB) in der Schweiz erreichte im Jahr 2007 mit 478 gemeldeten Fällen einen Tiefpunkt. Der leichte Wiederanstieg auf 556 Fälle bis 2009 ist in erster Linie durch Patienten bedingt, die aus der Region des Horns von Afrika stammen. Die absolute Anzahl Erkrankungen bei Personen schweizerischer Herkunft geht weiter zurück. Ihr relativer Anteil an allen TB-Erkrankungen betrug im Jahr 2009 noch 24 %. In den Jahren 2005–2009 waren 6,7 % der in der Schweiz auftretenden Stämme resistent gegenüber mindestens einem der vier wichtigsten Antituberkulotika. Eine Resistenz auf Isoniazid war mit 5,5 % am häufigsten. Der Anteil der multiresistenten Fälle (resistent gegen mindestens Isoniazid und Rifampicin) lag bei 1,4 % aller Fälle. Die Resistenzsituation ist damit seit Beginn der Erhebungen im Jahr 1996 stabil. Die wichtigsten Risikofaktoren für Resistenzen sind eine antituberkulöse Behandlung in der Vorgeschichte und eine Herkunft aus einem Land mit Resistenzproblemen.

## 1.1 Anzahl Fälle und Inzidenz der Tuberkulose

In den Jahren 2005–2009 wurden dem BAG insgesamt 2637 Tuberkulosefälle gemeldet. Im Jahr 2007 wurde mit 478 Fällen ein historischer Tiefstand erreicht (Abb. 1).

Im Jahr 2009 wurden in der Schweiz 7,1 Tuberkulosefälle pro 100 000 Einwohner gemeldet. Diese gemeldete Inzidenz, die sich auf die Wohnbevölkerung im Nenner bezieht, eignet sich zwar für den Vergleich mit anderen Ländern. Sie ist aber insofern ungenau, als ca. ein Drittel aller Fälle aus Bevölkerungsgruppen stammen, die nicht in der Einwohnerstatistik erfasst werden (Personen im Asylprozess und statistisch nicht erfasste andere Ausländer mit zum Teil kurzen Aufenthalten in der Schweiz).

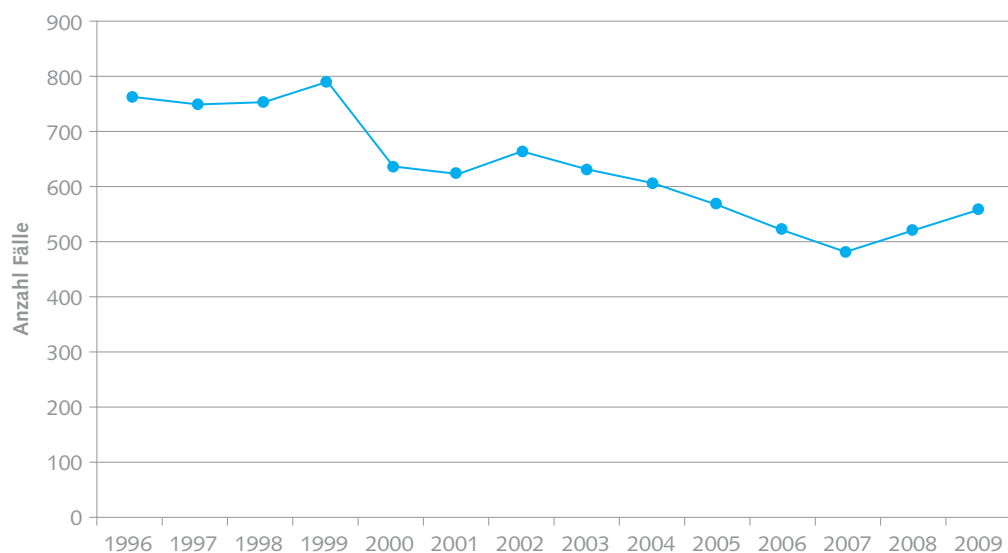
Laut der Mortalitätsstatistik des Bundesamts für Statistik kam es zwischen 2005 und 2008 noch zu jährlich 20 Todesfällen infolge Tuberkulose (TB). Drei Viertel davon waren über 64 Jahre alt. Zwischen 1997 und 2004 waren noch jährlich 27 Todesfälle infolge TB verzeichnet worden.

## 1.2 Herkunft der Personen mit Tuberkulose

Die Inzidenz der TB im Jahr 2009 betrug 2,8 Fälle pro 100 000 Personen schweizerischer Nationalität. Mindestens 22 % dieser Fälle waren aber im Ausland geboren, wobei das Geburtsland bei 46 % der Fälle schweizerischer Nationalität nicht angegeben wurde.

Nach internationalem Standard ist die Angabe des Geburtslandes am besten geeignet, damit zwischen einheimischen und ausländischen Fällen unterschieden werden

**Abb. 1 Anzahl gemeldete Tuberkulosefälle, Schweiz 1996–2009**





kann [1]. Die Ergänzungsmeldungen der Ärztinnen und Ärzte enthielten aber in einem Drittel der Fälle entweder keine Angabe zum Geburtsland oder keine Angabe zur Nationalität. Hingegen war in 99,1 % der Fälle mindestens das eine oder andere bekannt. Die Kombination beider Angaben ergibt, dass 71 % der Fälle der Jahre 2005–2009 im Ausland geboren und/oder ausländischer Nationalität waren. Der proportionale Anstieg des Ausländeranteils an den TB-Fällen in der Schweiz in den letzten Jahrzehnten ist vor allem auf den Rückgang der TB bei Schweizern zurückzuführen.

Auf den Ergänzungsmeldungen werden verschiedene Ausländerkategorien erhoben (Tabelle 1). Bei 19 % aller TB-Fälle der Jahre 2005–2009 handelte es sich demnach um Asylsuchende oder Flüchtlinge, deren Einreisedatum aber Jahre zurückliegen kann. In einer Untersuchung zum Screening auf TB bei Asylsuchenden wurden in den Jahren 2004/2005 pro 10000 Asylsuchende 14 in der Kultur bestätigte Lungentuberkulosen innert 90 Tagen nach dem Asylgesuch gemeldet. In den Jahren 2007/2008 waren es 12 pro 10000 [2]. Die Anzahl Asylgesuche lag in diesen Jahren zwischen 10795 (2005) und 16606 (2008) (www.bfm.admin.ch).

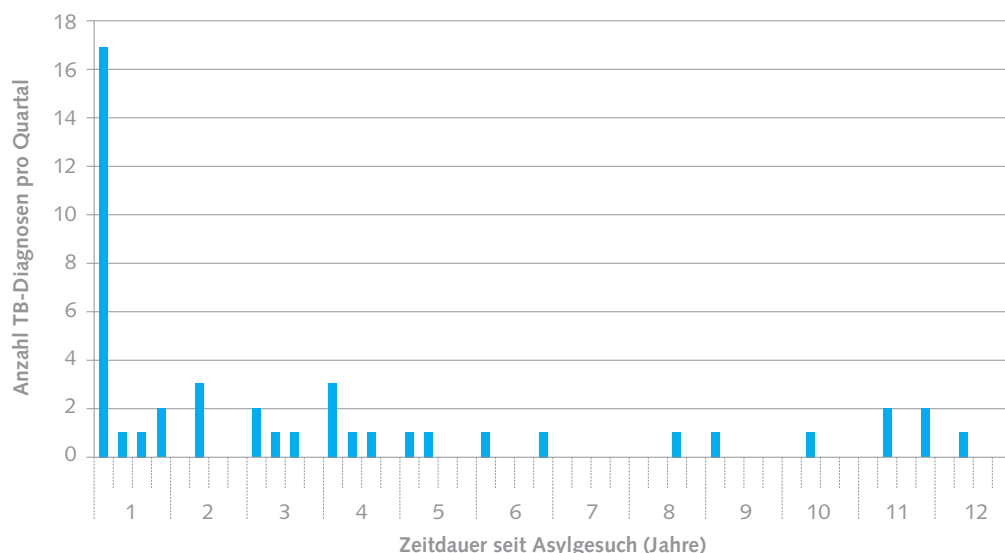
**Tabelle 1 Herkunftskategorien der Tuberkulosefälle 2005–2009**

	n	%
Schweizer Nationalität ohne Hinweis auf eine Geburt im Ausland	755	29 %
Schweizer Nationalität mit Geburtsort im Ausland	176	7 %
Ausländische Arbeitnehmer	845	32 %
Asylsuchende oder Flüchtlinge	511	19 %
Andere Ausländer oder keine Spezifizierung	326	12 %
Nationalität und Geburtsland unbekannt	24	1 %
<b>Total</b>	<b>2637</b>	<b>100 %</b>

Der Anstieg der TB-Fälle nach dem Jahr 2007 (Abb. 1) ist im Wesentlichen auf die Zunahme von somalischen und insbesondere eritreischen Asylsuchenden in den Jahren 2008 und 2009 zurückzuführen. Diese stellten in diesen Jahren 25 % der Asylgesuche. Obwohl die Anzahl der Asylgesuche von Eritreern und Somaliern im Jahr 2009 gegenüber 2008 um die Hälfte zurückging, stieg die Anzahl TB-Fälle aus dieser Gruppe weiter an, und zwar auf 91 aller 159 TB-Fälle bei Asylsuchenden und Flüchtlingen im Jahr 2009 gegenüber 47 von 109 TB-Fällen im Jahr 2008 und 21 von 74 im Jahr 2007.

Der zeitliche Zusammenhang zwischen Asylgesuch und TB-Erkrankung kann anhand der TB-Fälle von somalischen Asylsuchenden und Flüchtlingen der Jahre 2000–2007 gezeigt werden, als die betreffende Gruppe eine konstante Grösse aufwies: Damals gab es jährlich ca. 500 Asylgesuche von Somaliern und jederzeit ca. 3700 Somalier im Asylprozess. Nur ein gutes Drittel (17/45) der TB-Fälle wurden innert 90 Tagen nach dem Asylgesuch diagnostiziert. Die restlichen Fälle traten erst über die nächsten Jahre verteilt auf (Abb. 2).

**Abb. 2 Somalische Asylsuchende und Flüchtlinge der Jahre 2000–2007: Zeitdauer von Asylgesuch bis Tuberkulose-diagnose**



Nach einem Anstieg der Asylgesuche ist also zu erwarten, dass auch sofort die gemeldeten TB-Fälle aus der betreffenden Bevölkerungsgruppe ansteigen. Zum grösseren Teil muss aber mit einem verzögerten Anstieg über viele Jahre gerechnet werden. Dies entspricht der internationalen Erfahrung mit TB bei Immigranten [3, 4].

### 1.3 Altersstruktur der Tuberkulosefälle 2005–2009

Das mediane Alter der Fälle Schweizer Herkunft war 67 Jahre, dasjenige der Migranten 33 Jahre (Abb. 3).

Die Altersverteilung der TB-Fälle in der zugewanderten Bevölkerung ist Ausdruck von mindestens zwei Effekten: Einerseits ist in Hochprävalenzländern die TB in erster Linie eine Erkrankung des jungen Erwachsenenalters. Andererseits sind Migranten eher jung und bleiben nicht alle bis ins hohe Alter in der Schweiz. Dies trifft insbesondere auf Asylsuchende zu.

Der anhaltende Rückgang der TB bei der einheimischen Bevölkerung der Schweiz seit mindestens 100 Jahren hat zu einem kontinuierlichen Anstieg des medianen Alters der Erkrankten geführt. Eigentlich ist das Risiko, im Verlauf des Lebens an einer TB zu erkranken, im jungen Erwachsenenalter am höchsten. Bei den heutigen älteren Generationen ist das im Alter noch verbleibende Restrisiko für eine Erkrankung aber höher als das Erkrankungsrisiko der heutigen jungen Generationen. Letztere hatten in den ersten Lebensjahrzehnten kaum mehr Gelegenheit, exponiert zu werden. Deshalb scheint die TB bei Einheimischen in der Schweiz eine Erkrankung des höheren Alters zu sein [5].

In den Jahren 2005–2009 erkrankten insgesamt noch 47 Kinder unter 5 Jahren an TB. 24 von ihnen waren unter 2 Jahre alt. Insgesamt waren 12 schweizerischer Herkunft und 35 ausländischer Herkunft. Auch Letztere waren meist in der Schweiz geboren (Herkunft: Südosteuropa, Afrika, Portugal, China/Tibet).

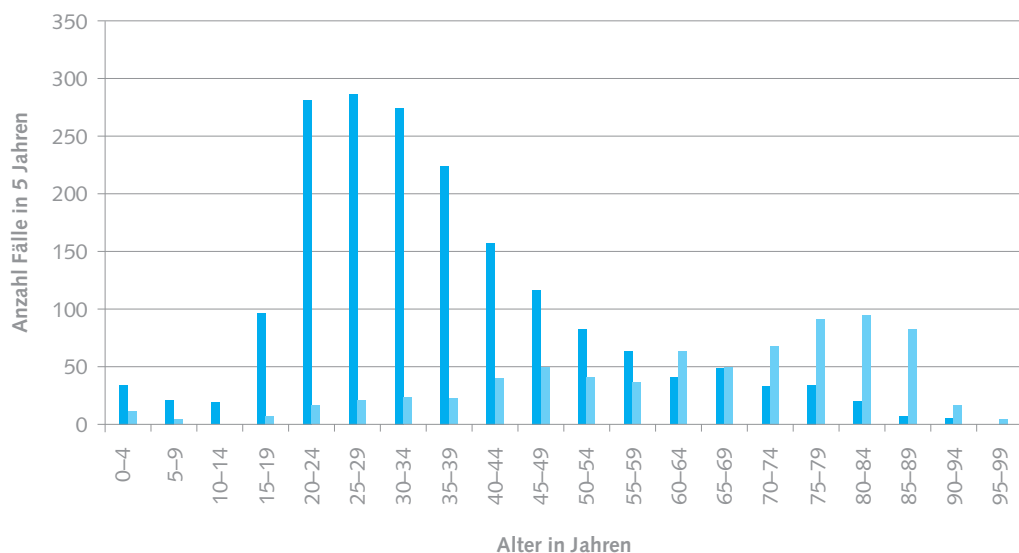
In 38 dieser 47 Fälle war die Lunge betroffen, zum Teil mit Mitbeteiligung weiterer Organe. Je ein Einzelfall betraf Knochen, intrathorakale oder extrathorakale Lymphknoten, ohne dass die Lungen betroffen waren.

Als schwere Fälle, die potenziell durch eine Impfung (Bacille Calmette-Guérin, BCG) verhütbar gewesen wären, müssen unter diesen 47 Fällen insgesamt 5 Meningitiden und ein weiterer Fall einer disseminierten Erkrankung bezeichnet werden. Insgesamt ist dem BAG ein Todesfall bekannt (TB-Meningitis mit multiresistentem Keim bei einem tibetischen Kleinkind).

### 1.4 Geschlechtsverteilung der Tuberkulosefälle 2005–2009

Von den Fällen mit Schweizer Herkunft waren 59 % männlich, von denjenigen mit ausländischer Herkunft 53 %. Bei Asylsuchenden waren 69 % männlich, bei nicht Asylsuchenden ausländischer Herkunft 46 %. In der letztgenannten Kategorie gibt es eine männliche Mehrheit bei den Europäern, während die Mehrheit der TB-Fälle afrikanischer, asiatischer und amerikanischer Herkunft weiblich ist.

**Abb. 3 Altersverteilung der Tuberkulosefälle in der Schweiz 2005–2009, nach Herkunft**



## 1.5 Bestätigung der Tuberkulose in der mykobakteriologischen Kultur

Der Anteil der in der Kultur bestätigten Fälle lag in den Jahren 2005–2009 bei 83 % (n = 2183). Dies ist ein Anstieg gegenüber 79 % in der Periode 2001–2004 [6]. Labormeldungen von positiven Kulturen sind in die Laborroutine integriert und können als sehr zuverlässig gelten. Der relative Anstieg dieser Fälle könnte aber mit absinkenden Meldungen der übrigen Fälle zu tun haben, deren Meldung ausschliesslich von den diagnostizierenden Ärzten abhängt. Für die Ärzteschaft meldepflichtig als TB-Fall ist, unabhängig vom Kulturresultat, jeder Beginn einer Kombinationsbehandlung mit mindestens drei Antituberkulotika.

Der Anteil kulturpositiver Fälle war bei Asylsuchenden und Flüchtlingen mit 78 % etwas tiefer als bei den anderen Fällen. Bei Asylsuchenden und Flüchtlingen wurden also relativ mehr Behandlungen aufgrund der Klinik und Radiologie begonnen, ohne dass sich die Kulturen dann als positiv erwiesen. Die bekannte höhere Prävalenz der TB bei diesen Personen führt dazu, dass in der Differenzialdiagnose eine TB schon früh in Betracht gezogen wird. Ferner identifiziert die aktive Fallsuche (Screening) bei Asylsuchenden Frühformen, die weniger ausgeprägt sind und zu Behandlungen ohne laborbestätigte Diagnose führen.

## 1.6 Speziesbestimmung innerhalb des Komplexes von *Mycobacterium tuberculosis*

Die Spezies *M. tuberculosis* war am häufigsten (Tabelle 2). Seltener war *M. africanum*, welches fast ausschliesslich bei Patienten afrikanischer Herkunft vorkam. 17 der 27 Fälle von *M. bovis* traten bei Schweizern im Alter von 61 bis 87 Jahren auf.

**Tabelle 2 Spezies der Tuberkuloseerreger in der Schweiz 2005–2009**

	n	%
Total Anzahl Fälle mit Speziesbestimmung	1949	100 %
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1894	97,2 %
<i>Mycobacterium africanum</i>	28	1,4 %
<i>Mycobacterium bovis</i>	27	1,4 %

## 1.7 Betroffene Organsysteme

In 72 % der Fälle war die Lunge betroffen (Tabelle 3). 55 % der Fälle hatten eine rein pulmonale Form und 17 % sowohl eine pulmonale als auch eine extrapulmonale Beteiligung. 28 % hatten eine rein extrapulmonale Form. Lediglich bei 30 % der Lungentuberkulosen war ein mikroskopisch positives Sputum bekannt, bei weiteren 12 % ein negatives. In 58 % der Lungentuberkulosen ist dem BAG kein mikroskopisches Sputumresultat bekannt. Eine Nachfrage bei den Laboratorien zu allen 24 Fällen von Lungentuberkulose bei Asylsuchenden der Jahre 2004–2005 und 2007–2008, die trotz positiver Kultur ein unbekanntes mikroskopisches Sputumresultat hatten, ergab folgende Resultate: 8 mikroskopisch positive und 12 negative Sputen, in 4 Fällen «kein Sputum mikroskopisch untersucht». Die Information war zwar in den Laboratorien oft vorhanden, war von diesen aber dem BAG nicht gemeldet worden. Dies ist für die Umgebungsuntersuchung von Bedeutung: Bei Lungentuberkulosen mit unbekanntem Sputumresultat muss dieses wichtige Kriterium also von den kantonalen Verantwortlichen immer beim Labor nachgefragt werden, wenn es nicht gemeldet ist.

**Tabelle 3 Befallene Organe der Tuberkulosefälle 2005–2009**

	n	%
Total Anzahl Fälle	2637	
Lunge	1888	72 %
– als mikroskopisch positives Sputum gemeldet	552	
– kulturpositiv (jegliches Probenmaterial)	1579	
Extrathorakale Lymphknoten	380	14 %
Pleura	183	7 %
Intrathorakale Lymphknoten	201	8 %
Urogenitaltrakt	83	3 %
Disseminierte Tuberkulose (miliar oder mehr als 2 Organsysteme)	126	5 %
Peritoneum	87	3 %
Wirbelsäule	51	2 %
Knochen (ohne Wirbelsäule)	37	1 %
Zentralnervensystem	42	2 %
Andere Organe	77	3 %

## 1.8 Resistenzen gegen Antituberkulotika

Die Resultate der Resistenzprüfung gegen die vier Standard-Antituberkulotika Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid müssen von den Laboratorien gemeldet werden. In den Jahren 2005–2009 waren 6,7 % aller Isolate gegenüber mindestens einem dieser vier Antituberkulotika resistent. Am häufigsten war eine Resistenz gegenüber Isoniazid mit 10,2 % bei schon früher gegen TB behandelten Patienten und 4,7 % bei noch nie behandelten (Tabelle 4). Der Anteil multiresistenter Isolate (MDR, multidrug resistance), definitionsgemäss resistent gegenüber mindestens Isoniazid und Rifampicin, betrug insgesamt 1,4 %. Allerdings wiesen 4 % der schon einmal behandelten Fälle eine MDR auf. Von den 30 MDR-Fällen der Periode 2005–2009 waren nur zwei schweizerischer Herkunft. 6 Fälle kamen aus Ländern der früheren Sowjetunion, 5 aus Somalia oder Äthiopien, 4 aus dem Tibet, die anderen aus verschiedenen anderen Ländern Asiens, Afrikas, Südwesteuropas und Südamerikas. Im Vergleich zur Periode 2001–2004 blieb die Resistenzsituation stabil (Abb. 4).

Bei Fällen aus dem Asylbereich wiesen 8 % der Stämme eine Resistenz gegen Isoniazid auf und 3 % waren ebenfalls gegen Rifampicin resistent (MDR).

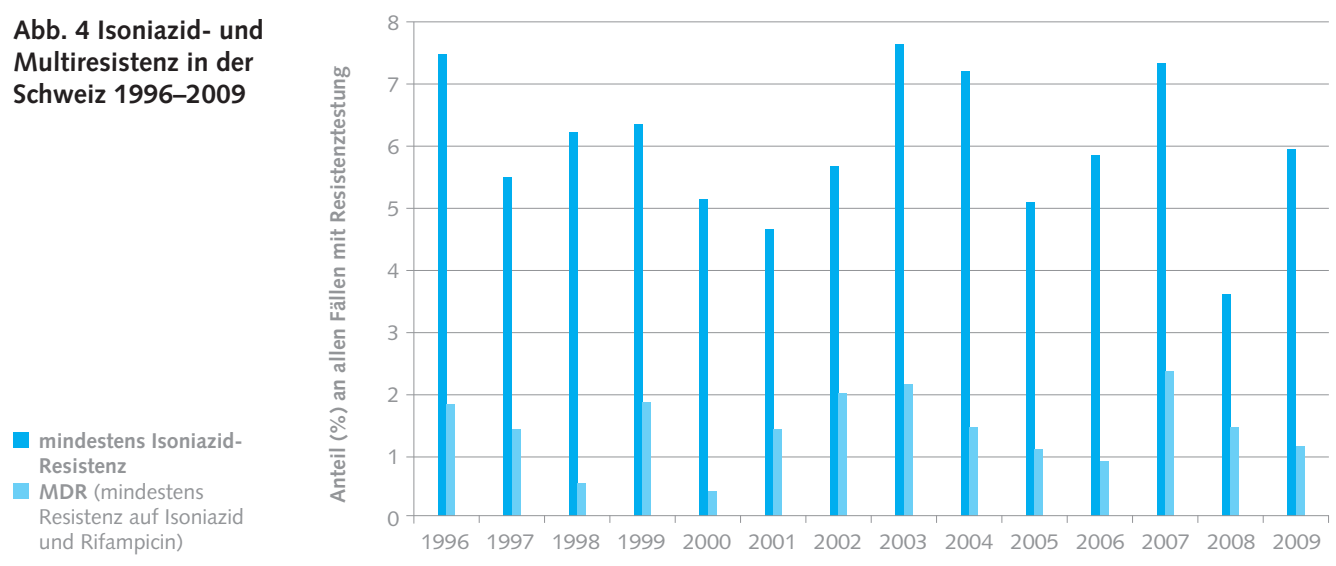
Resistente Stämme finden sich häufiger bei Patienten mit vorheriger Behandlung gegen TB, bei Patienten mit ausländischer Herkunft und im Alter unter 65 Jahren (Tabelle 5). In 27 % der Fälle konnten die Ärzte jedoch nicht angeben, ob schon einmal eine Tuberkulose behandelt worden war. Die Tatsache einer früheren Behandlung ist aber für die Wahl der Medikamente bei Behandlungsbeginn wichtig, wenn noch keine Ergebnisse von Resistenzprüfungen vorliegen. Bei einer Herkunft aus einem Land mit hoher MDR-Prävalenz [7] oder bei einer früheren Behandlung einer TB in der Anamnese besteht eine Indikation für einen molekularen Schnelltest auf Rifampicin- und Isoniazidresistenz [8,9].

**Tabelle 4 Resistenzmuster gegenüber den Antituberkulotika Isoniazid (H), Rifampicin (R), Ethambutol (E) und Pyrazinamid\* (Z) in der Schweiz 2005–2009**

	Fälle ohne frühere Behandlung	Fälle mit früherer Behandlung	Fälle mit unbekanntem Behandlungsstatus
	N = 1370	N = 176	N = 567
Vollständig sensibel	94,2 %	88,1 %	92,8 %
Resistenz gegenüber mindestens einem der 4 Antituberkulotika	5,8 %	11,9 %	7,2 %
H	3,5 %	6,3 %	4,9 %
R	0,4 %	0,6 %	0,0 %
E	0,2 %	0,6 %	0,2 %
Z	0,5 %	0,6 %	1,1 %
HR	0,4 %	0,6 %	0,4 %
HE	0,1 %	0,0 %	0,0 %
HRE	0,2 %	0,0 %	0,2 %
HRZ	0,1 %	1,7 %	0,0 %
HRZE	0,4 %	1,7 %	0,5 %
H-Resistenz (insgesamt)	4,7 %	10,2 %	6,0 %
R-Resistenz (insgesamt)	1,5 %	4,5 %	1,1 %
Multiresistenz (mindestens H- und R-Resistenz)	1,2 %	4,0 %	1,1 %

\* *M. bovis* wurde von der Analyse der Resistenzdaten ausgeschlossen, da bei dieser Spezies eine natürliche Resistenz gegen Pyrazinamid vorkommt.

**Abb. 4 Isoniazid- und Multiresistenz in der Schweiz 1996–2009**



**Tabelle 5 Resistenz auf mindestens eines der Antituberkulotika Isoniazid (H), Rifampicin (R), Ethambutol (E) und Pyrazinamid (Z) in der Schweiz 2005–2009**

	Total (n)	Anzahl resistent (n)	% resistent
Total (inkl. Fälle mit unbekannter Herkunft)	2113	142	6,7 %
Schweizer Herkunft	584	31	5,3 %
Frühere Behandlung ja	56	6	10,7 %
Frühere Behandlung nein	376	15	4,0 %
Frühere Behandlung unbekannt	152	10	6,6 %
Männlich	345	20	5,8 %
Weiblich	239	11	4,6 %
Alter <65 Jahre	270	19	7,0 %
Alter >64 Jahre	314	12	3,8 %
Ausländische Herkunft	1511	110	7,3 %
Frühere Behandlung ja	120	15	12,5 %
Frühere Behandlung nein	994	65	6,5 %
Frühere Behandlung unbekannt	397	30	7,6 %
Männlich	784	49	6,3 %
Weiblich	727	61	8,4 %
Alter <65 Jahre	1384	104	7,5 %
Alter >64 Jahre	127	6	4,7 %

## 1.9 HIV-TB

Der HIV-Status wird bei den namentlichen TB-Meldungen nicht erhoben. Die Anzahl anonymer Aids-Meldungen an das BAG mit Aids-definierender Tuberkulose der Jahre 2005–2008 ist aber bekannt (Aidsdaten des Jahres 2009 noch unvollständig wegen Verzügen bei der Meldung). Die 91 Aids-definierenden TB-Fälle entsprechen einem Anteil von 4,4 % der gesamten Anzahl gemeldeter TB-Fälle der entsprechenden Jahre. Dies entspricht der Erfahrung früherer Jahre. Ein aufgrund einer anderen

opportunistischen Erkrankung bereits gemeldeter Aids-Fall würde allerdings bei einer später auftretenden TB nicht erneut als Aids-Fall gemeldet, was tendenziell zu einer Unterschätzung der HIV-TB-Fälle führt. Die Meldungen von Aids-definierender TB repräsentieren aber die Mehrzahl der TB-Erkrankungen bei gleichzeitiger HIV-Infektion, sodass der Anteil von HIV-TB nicht massiv unterschätzt wird [10].

In 53 % der Fälle von HIV-TB handelte es sich um Lungentuberkulosen, in 36 % um extrapulmonale Tuberku-

losen und in 11 % gab es sowohl einen pulmonalen als auch einen extrapulmonalen Organbefall. 53 % waren Frauen. 71 % der HIV-TB-Fälle traten in der Altersgruppe 25–44 Jahre auf. In dieser Altersgruppe machten sie 19,4 % aller Fälle von TB bei Personen mit einer Nationalität aus Afrika südlich der Sahara aus, gegenüber 1,4 % der Fälle von TB bei Personen europäischer Nationalitäten (von denen mindestens 21 % ausserhalb Europa geboren waren).

## 1.10 Kommentar

In den letzten Jahren ist die Tuberkulose bei der einheimischen Bevölkerung der Schweiz weiter zurückgegangen. Dieser Trend ist in allen hoch entwickelten Ländern festzustellen.

Die TB-Situation wird in Ländern wie der Schweiz von der Immigration geprägt. Je nach Anzahl und Herkunft der Immigranten schwankt die totale Anzahl Fälle. Der scheinbare Wiederanstieg der TB-Zahlen in der Schweiz seit dem Tiefpunkt im Jahr 2007 bedeutet damit keine Trendumkehr in Bezug auf die Tuberkulose bei der einheimischen Bevölkerung. Da TB-Ansteckungen ausserhalb enger sozialer Kontakte selten sind, ist die Gefahr einer Übertragung auf breite Bevölkerungsschichten gering.

Bei Asylsuchenden wird ein Screening auf ansteckende TB durchgeführt [11–13]. Dabei wurde im Jahr 2009 ein Anteil von 6 % aller Asylsuchenden aufgrund ihrer Herkunft und/oder aufgrund von TB-Symptomen einer ärztlichen Abklärung inklusive Röntgenbild zugeführt. Als

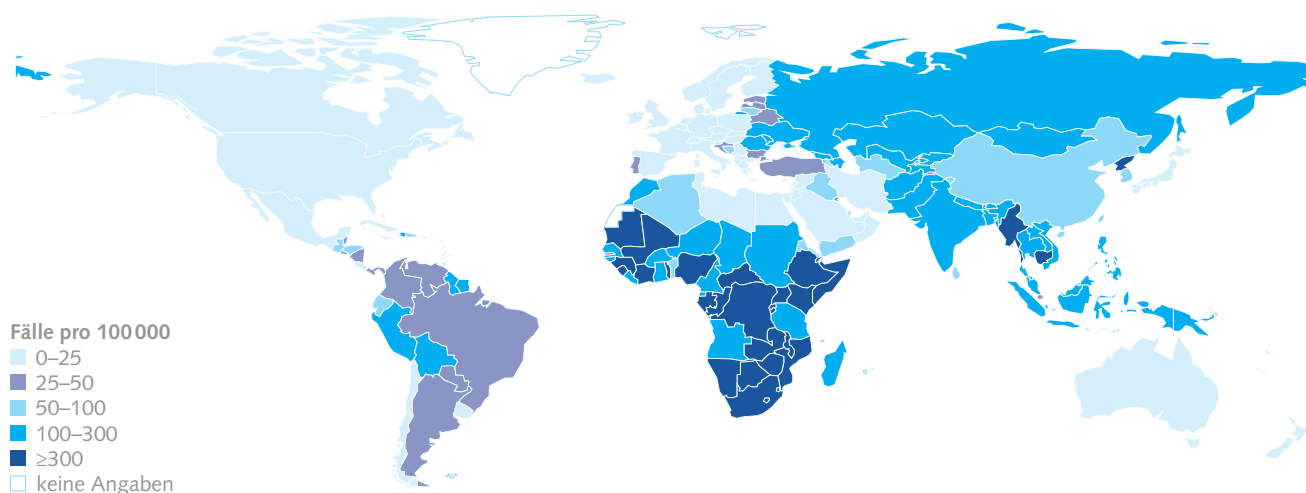
Folge des Screenings werden ansteckende Lungentuberkulosen etwas früher diagnostiziert, sodass mit etwas weniger Übertragungen und damit mit einer geringen Reduktion der Sekundärfälle bei Asylsuchenden gerechnet werden kann [2, 14, 15, 16]. Der Stellenwert von Screeningmassnahmen ist beschränkt. Auch wenn die meisten Immigranten in den meisten Ländern keinem Screening unterzogen werden, ist es in keinem entwickelten Land der Welt durch die Immigration zu einem Wiederanstieg der TB bei der einheimischen Bevölkerung gekommen.

Da drei Viertel der TB-Fälle in der Schweiz bei Personen mit ausländischer Herkunft auftreten, sind Kenntnisse über die Verbreitung der TB (Abb. 5) für die Ärzteschaft relevant, um eine Verdachtsdiagnose bei entsprechenden Symptomen zu stellen. Weltweit nimmt die Inzidenz der Tuberkulose seit 2004 leicht ab [17]. Dies gilt in allen Regionen der WHO ausser in der Region Südostasien, wo die Inzidenz insgesamt auf einem Niveau von 200 Fällen pro 100 000 Einwohner und Jahr stagniert.

Afrika südlich der Sahara weist die höchsten Inzidenzen weltweit auf. Sie liegen meist zwischen 200 und 400 pro 100 000 Einwohner und Jahr, in Ländern des südlichen Afrikas im Zusammenhang mit HIV sogar in der Grössenordnung von 1000 (Abb. 5). Eine HIV-Infektion ist der stärkste bekannte Faktor für eine Progression einer tuberkulösen Infektion zur Tuberkulose. In der Schweiz spielt aber HIV für die Epidemiologie der TB eine geringe Rolle.

Eine gegenüber Westeuropa deutlich erhöhte Inzidenz haben die meisten Länder der früheren Sowjetunion

Abb. 5 Geschätzte Inzidenz der Tuberkulose in den einzelnen Ländern im Jahr 2009 (WHO [17])



(100–200 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr) sowie Rumänien. Deutlich niedriger sind die Inzidenzen in den baltischen Staaten, Polen, den Balkanstaaten und auf der iberischen Halbinsel. Sie betragen aber meist ein Mehrfaches derjenigen der Länder Nordwesteuropas.

Je nach Herkunft eines Patienten stellt sich die Frage nach allfälligen Resistenzen gegen Antituberkulotika. Die Resistenzsituation der in der Schweiz auftretenden Fälle ist wie in anderen westeuropäischen Ländern in erster Linie abhängig von der Migrationssituation [18]. Das Risiko einer Multiresistenz besteht in der Schweiz bei Patienten jeglicher Herkunft, weniger jedoch bei noch nie vorher gegen TB behandelten älteren Schweizern und Schweizerinnen. Resistenzen sind insbesondere in der Ex-Sowjetunion und in Rumänien ein massives Problem [7, 17]. In verschiedenen Ländern sind 10–20 % der noch nie behandelten und 40–50 % der vorbehandelten Fälle durch multiresistente Erreger verursacht. In China werden diese Anteile auf 6 % bzw. 26 % geschätzt. Für viele Länder bestehen keine zuverlässigen Daten oder Schätzungen.

## Literatur

- 1 Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC, Forssbohm M, Migliori GB, Schwoebel V, Leitch AG, Zellweger JP. Surveillance of tuberculosis in Europe. Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur Respir J* 1996;9(5):1097–104.
- 2 Schneeberger Geisler S, Helbling P, Zellweger JP, Altpeter E. Screening for tuberculosis in asylum seekers: comparison of chest radiography with an interview-based system. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(11):1388–94.
- 3 McCarthy OR. Asian immigrant tuberculosis – the effect of visiting Asia. *Br J Dis Chest* 1984;78(3):248–53.
- 4 Cain KP, Benoit SR, Winston CA, Mac Kenzie WR. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA* 2008;300(4):405–12.
- 5 Rieder HL, Altpeter E. Verschiebung der Tuberkulose in das höhere Alter bei Schweizern. *Bulletin BAG* 2000; Nr. 7:144–5.
- 6 BAG. Tuberkulose in der Schweiz 2001–2004. *BAG-Bulletin* 2006; Nr. 22:428–33.
- 7 WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. Geneva. 2010.
- 8 Causse M, Ruiz P, Gutierrez JB, Zerolo J, Casal M. Evaluation of new GenoType((R)) MTBDRplus for detection of resistance in cultures and direct specimens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(12):1456–60.
- 9 Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, Allen J, Tahirli R, Blakemore R, Rustomjee R et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363(11):1005–15.
- 10 Rieder HL, Cauthen GM, Bloch AB, Cole CH, Holtzman D, Snider DE, Jr., Bigler WJ, Witte JJ. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome – Florida. *Arch Intern Med* 1989;149(6):1268–73.
- 11 BAG. Rieder HL. Asylsuchende und Untersuchung auf manifeste Tuberkulose. *BAG-Bulletin* 2006; Nr. 1:9–11.
- 12 BAG. Suche nach Tuberkulose bei Asylsuchenden, 2000–2003. *BAG-Bulletin* 2006; Nr. 1:12–3.
- 13 BAG. Neuausrichtung der grenzsanitätsdienstlichen Massnahmen. *BAG-Bulletin* 2006; Nr. 1:14–6.
- 14 Verver S, van Soolingen D, Borgdorff MW. Effect of screening of immigrants on tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(2):121–9.
- 15 Coker R, Bell A, Pitman R, Zellweger JP, Haldal E, Hayward A, Skulberg A, Bothamley G, Whitfield R, de Vries G et al. Tuberculosis screening in migrants in selected European countries shows wide disparities. *Eur Respir J* 2006;27(4):801–7.
- 16 de Vlas SJ, Meima A. Pulmonary tuberculosis incidence in migrants. Project ECDC.572, part C. Erasmus MC, Department of Public Health, Rotterdam. 2008.
- 17 World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2010. WHO/HTM/TB/2010.7. Geneva 2010.
- 18 Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006;61(2):158–63.

## 2 Ätiologie, Übertragung und Krankheitsformen

Mykobakterien des *Tuberculosis*-Komplexes werden von einer an ansteckender Lungentuberkulose erkrankten Person durch Tröpfchen auf eine andere Person übertragen. Bei dieser nisten sich die Mikroorganismen in den Atemwegen und im Lymphsystem ein und rufen eine Immunreaktion hervor. Nach einer solchen Primärinfektion kommt es je nach Immunabwehr zu einer latenten oder aktiven Tuberkuloseinfektion. Wenn lebensfähige Bakterien latent vorhanden bleiben, kann es noch nach Jahren und Jahrzehnten zu einer Reaktivierung kommen.

### 2.1 Ätiologie

Die Tuberkulose wird durch ein langsam wachsendes aerobes Mykobakterium aus der Familie der *Mycobacteriaceae* verursacht. Man unterscheidet bei Mensch und Tier pathogene, gelegentlich pathogene und nicht pathogene Formen. Das beim Menschen am häufigsten eine Tuberkulose auslösende Mykobakterium ist *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Zum *M.-tuberculosis*-Komplex werden neben dem *M. tuberculosis* auch die Spezies *M. bovis*, *M. africanum* und die sehr seltenen *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae* und *M. pinnipedii* gezählt [1, 2].

### 2.2 Übertragung

Die Tuberkulose wird aerogen übertragen, d.h. meistens von einer an Lungentuberkulose erkrankten Person auf andere. Die Infektion erfolgt durch kleinste Tröpfchen des Bronchialsekrets («droplet nuclei»), die beim Husten in die Luft gestreut und von gesunden Kontaktpersonen inhaliert werden. Das Risiko, infiziert zu werden, hängt von der Konzentration der Mykobakterien in der Umgebungsluft, von der Virulenz der Mikroorganismen, der Expositionsdauer und von der individuellen Anfälligkeit der Kontaktperson ab, insbesondere dem Zustand ihres Immunsystems.

Für die Praxis bedeutet dies, dass nur Personen die Tuberkulose übertragen können, welche an Tuberkulose der Luftwege (Lunge, Bronchien, Larynx) erkrankt sind, deren ausgehustetes Sekret in ausreichendem Masse Tuberkulosebakterien enthält und deren Sekret durch Husten (allenfalls Niesen) als Aerosol in die Umgebungs-

luft gelangt [3]. Sprechen und Singen kann genügen, um Mykobakterien zu verbreiten. Eine Aerosolisierung von Mykobakterien im Bakteriologielabor und bei Autopsien ist möglich. Man geht davon aus, dass meist ein Aufenthalt von mehreren Stunden in einem ungenügend gelüfteten Raum notwendig ist, damit eine Übertragung stattfindet. Bei immunsupprimierten Menschen ist es aber möglich, dass eine Ansteckung bereits aufgrund einer kurzen Exposition erfolgen kann [4]. Tuberkulosekranke, die eine adäquate Behandlung erhalten, dürfen – insbesondere wenn sie nicht mehr husten – als nicht mehr ansteckend für gesunde (nicht immunsupprimierte) Umgebungspersonen betrachtet werden [5].

Üblicherweise lassen sich grosse Mykobakterienmengen, die zu einer Übertragung führen können, im mikroskopischen Sputumdirektpräparat nach Anfärbung (Ziehl-Neelsen, Auramin) nachweisen [6] (Kap. 4.4.2.1). Die Direktübertragung ausgehend von extrapulmonalen Formen (Hautläsionen, Fisteln bei Pleura- oder Knochentuberkulose) ist prinzipiell möglich, stellt in der Realität jedoch eine Ausnahme dar. Eine Übertragung auf oralem Weg (kontaminierte Nahrungsmittel) kommt seit der weitgehenden Eliminierung der Rindertuberkulose und Pasteurisierung der Milch in Westeuropa nicht mehr vor, ist aber in Ländern, wo die Tuberkulose bei Tieren endemisch vorkommt, nicht selten [7].

Da die Krankheit bei uns selten ist, ist das Risiko einer Ansteckung für die Allgemeinbevölkerung als gering einzustufen. Das grösste Risiko stellen diejenigen Tuberkulosepatienten und -patientinnen für ihre Umgebung dar, bei denen die Krankheit noch nicht diagnostiziert bzw. behandelt wurde [8]. Vor allem Angehörige von Patienten, Patientinnen mit in der direkten Mikroskopie positivem Sputum, welche im gleichen Haushalt leben, sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Mit noch nicht diagnostizierten Tuberkulosefällen in Kontakt kommen auch Mitarbeitende des Gesundheitswesens, v.a. solche, die auf Notfallstationen, in Endoskopieabteilungen, in Labors und in der Pathologie arbeiten [9–11] (Kap. 3.5). Auch das Personal in Empfangszentren für asylsuchende Personen, welche mit nicht diagnostizierten Tuberkulosefällen in Kontakt kommen können, ist einem erhöhten Risiko ausgesetzt. An Tuberkulose erkrankte Kinder sind in der Regel nicht ansteckend. Je jünger sie sind, umso weniger sind sie als infektiös zu betrachten, da sie keine Kavernen bilden und physiologischerweise kaum Mykobakterien aushusten können.



Massnahmen zur Verhinderung der Übertragung der Mikroorganismen reduzieren die Wahrscheinlichkeit einer Infektion deutlich, z.B. durch bauliche Massnahmen, geeignete Lüftung, durch die Isolierung erkrankter Personen und das Tragen von FFP2- oder FFP3-Masken durch das Personal bei risikobehafteten Tätigkeiten im Krankenhaus [4, 12, 13] (Kap. 5.7.1). Bei beruflich besonders exponierten Personen ist gegebenenfalls eine routinemässige periodische Überprüfung auf eine latente tuberkulöse Infektion angezeigt (Kap. 3.5).

### 2.3 Infektion

Nach einer Übertragung überleben eingeatmete Mykobakterien in den Makrophagen der Atemwege und treten mit dem Immunsystem in Wechselwirkung. Alveolar-makrophagen, die *M. tuberculosis* phagozytiert haben, setzen Zytokine frei, die T-Zellen rekrutieren und die Bildung von Granulomen initiieren können. Dadurch kommt es zu einer Sensibilisierung der T-Lymphozyten, die einige Wochen nach der Infektion in der Lage sind, Antigene des *M. tuberculosis*-Komplexes wiederzuerkennen. Diese Immunantwort ist die Grundlage des Tuberkulintests und der IGRA-Tests zum Nachweis einer latenten tuberkulösen Infektion [14–16] (Kap. 3.1).

Die Erstinfektion verläuft auf klinischer Ebene oft ohne Symptome, selten können Allgemeinsymptome und Husten auftreten. Prinzipiell können nach der Inhalation von *M. tuberculosis* vier verschiedene Reaktionen bzw. Verläufe beobachtet werden:

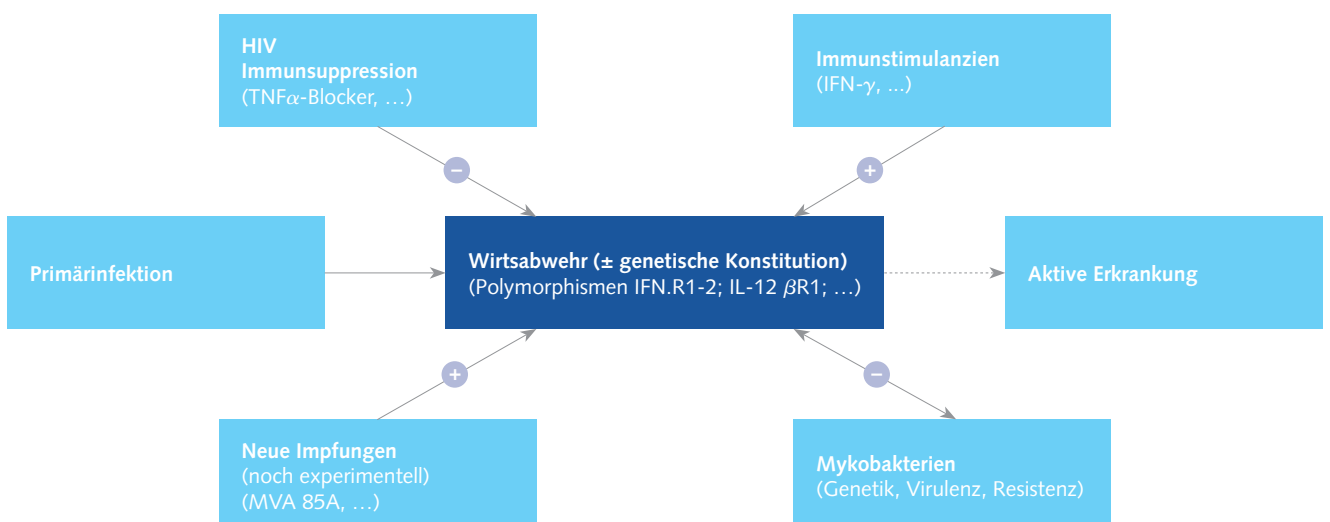
- Sofortige Elimination des Mykobakteriums
- Latente Infektion
- Rasch progrediente aktive Erkrankung (Primärtuberkulose)
- Aktive Erkrankung Jahre nach Infektion (Reaktivierung)

Die Mehrheit der angesteckten Personen lebt über Wochen bis Jahre ohne irgendein klinisches Krankheitssymptom. Nach der Anfangsphase treten die Mikroorganismen in eine längere Latenzphase, die sich durch eine Verlangsamung ihres Stoffwechsels kennzeichnet [17]. Die Infektion ist auf die während der Primärinfektion gebildeten Granulome begrenzt [18, 19] und kann nur durch die Existenz von Lymphozyten entdeckt werden, welche auf *M. tuberculosis*-Komplex-spezifische Antigene sensibilisiert sind (Kap. 3).

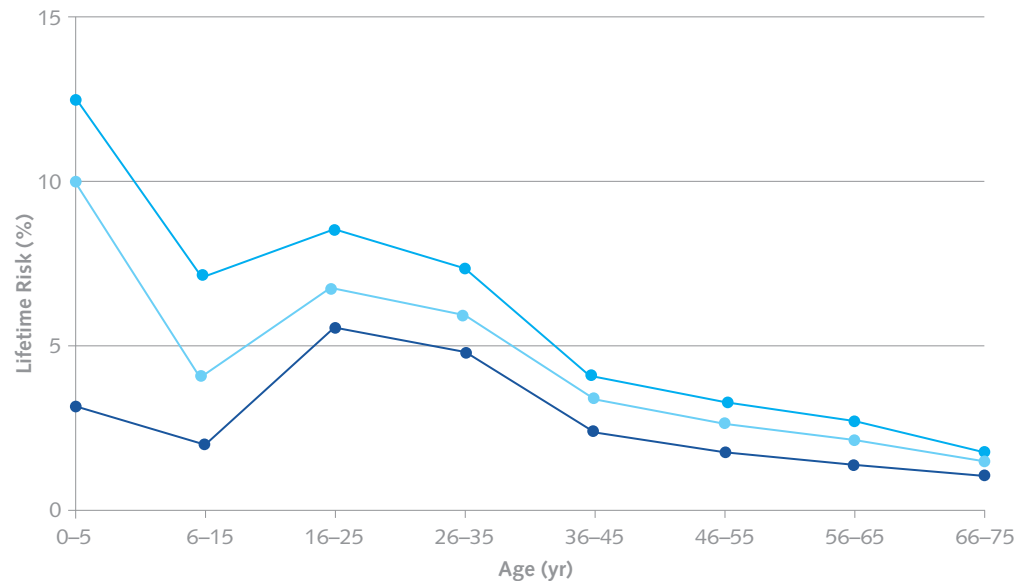
### 2.4 Progression von der latenten tuberkulösen Infektion zur Erkrankung

In ca. 10 % der Patienten und Patientinnen, die sich mit *M. tuberculosis* angesteckt haben, kommt es im Verlauf des Lebens zu einer aktiven Erkrankung. Bei 5 % der Infizierten kann es innerhalb einiger Wochen oder Monate zu einer Primärtuberkulose kommen. Dies betrifft in erster Linie Kleinkinder und Menschen mit einer Immunschwäche [20]. Bei weiteren 5 % der Infizierten tritt eine aktive Tuberkulose erst nach Jahren auf (Reaktivierung) [17, 21]. Eine frische Infektion mit *M. tuberculosis* ist damit, im Vergleich zu einer lange zurückliegenden,

Abb. 2.1 Faktoren, welche die Reaktivierung der Tuberkulose beeinflussen



**Abb. 2.2 Tuberkulose-  
risiko, bezogen auf  
Alter und Durchmesser  
des Tuberkulintests [23]**



in den ersten 2–3 Jahren mit einem deutlich erhöhten Risiko einer Progression behaftet. Das Risiko einer Reaktivierung ist mit etwa einem Fall pro 1000 Personenjahre [22] am niedrigsten bei Personen mit einer seit Langem bestehenden tuberkulösen Infektion und ohne offensichtliche Risikofaktoren. Es hängt von mehreren immunologischen Faktoren (Abb. 2.1) und vom Alter der infizierten Person ab (kleine Kinder und junge Erwachsene) und korreliert mit dem Indurationsdurchmesser des Tuberkulintests (Abb. 2.2) [23].

HIV ist der stärkste bekannte Faktor für eine Progression einer latenten tuberkulösen Infektion zu einer Tuberkuloseerkrankung [24]. Die Prävalenz der HIV-Infektion mit gleichzeitiger Tuberkuloseinfektion ist in einzelnen Bevölkerungsgruppen erhöht. Weitere Risikofaktoren sind Diabetes, Silikose, Hämodialyse, immunsuppressive Therapien (Transplantatempfänger, Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie bei Autoimmunerkrankungen) und Rauchen [22, 25–29].

Bei über 90 % der erwachsenen nicht HIV-infizierten Fälle kommt es zu einer Reaktivierung eines alten Herdes Jahre nach dem ursprünglichen Befall. Spontan abgeheilte Lungentuberkulosen mit fibrotischen Veränderungen im Röntgenbild gelten als starker Risikofaktor für eine zukünftige Reaktivierung [31]. Mehrere Studien aus jüngerer Zeit haben jedoch gezeigt, dass auch eine Neuinfektion bereits befallener Personen möglich ist, und zwar je häufiger die Personen einer Tuberkulose ausgesetzt sind (z.B. Hochprävalenzländer) oder je stärker die Immunabwehr der infizierten Person geschwächt ist (z.B. HIV) [32–34]. Die Primärinfektion schützt also nicht gegen eine erneute Infektion. Eine Neuinfektion ist auch nach einer abgeschlossenen Be-

handlung möglich [35,36]. Ein erneutes Auftreten von Tuberkulose bei bereits behandelten Patienten muss also nicht notwendigerweise ein Beweis für das Versagen der Behandlung sein. In Ländern mit niedriger Inzidenz sind aber die Tuberkuloseerkrankungen häufiger auf eine Reaktivierung eines vorherigen tuberkulösen Infektes zurückzuführen. Die Reinfektion ist ein sehr seltenes Ereignis [37].

## 2.5 Erkrankung

### 2.5.1 Primärtuberkulose

Die Primärtuberkulose verläuft auf klinischer Ebene oft ohne Symptome. Man beobachtet eine Primärtuberkulose häufig bei neu infizierten Kindern und Patienten/Patientinnen mit HIV-Infektion. Gelegentlich kann sie auch bei erwachsenen Personen diagnostiziert werden, insbesondere im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen. Sie sind mehrheitlich mit einem positiven Tuberkulin- bzw. IGRA-Test assoziiert. Typischerweise kommt es zu einem Infiltrat im Lungenparenchym, wo sich die Tuberkulosebakterien eingemischt haben, und einer einseitigen hilären Lymphadenopathie (v.a. bei Kindern). Begleitend kommt es gelegentlich zu einem Erythema nodosum.

### 2.5.2 Reaktivierung der Lungentuberkulose

Typisch ist ein über Wochen oder Monate langsam zunehmender Husten, der allerdings bei Rauchern und Raucherinnen leicht übersehen wird [38, 39]. Die Hälfte bis zwei Drittel der Kranken entwickeln Fieber und Nachtschweiß. Die körperliche Untersuchung erbringt wenige Anzeichen für einen Befall der Lunge. Der Arzt, die Ärztin sollte bei Patienten und Patientinnen mit verdächtigen

Symptomen (Husten über mehrere Wochen, Gewichtsverlust, Nachtschweiss) an die Möglichkeit einer Tuberkulose denken, vor allem wenn Risikofaktoren für eine Tuberkulose oder für die Reaktivierung einer alten tuberkulösen Infektion vorliegen (Tabelle 2.1). In der Regel sind die Laborwerte normal. Manchmal stellt man eine erhöhte Senkung, ein erhöhtes C-reaktives Protein, eine geringfügige Leukozytose, Anämie oder Monozytose fest [40].

Die Mehrheit der an Tuberkulose Erkrankten weist respiratorische oder allgemeine Symptome auf, besonders wenn die Krankheit bereits fortgeschritten oder die Lungenschädigung ausgedehnt ist (Kavernenbildung) [41, 42]. Ein Teil der Patienten, Patientinnen klagt jedoch über keinerlei Symptome, sei es, weil sich die Krankheit noch im Frühstadium befindet oder weil die individuelle Sensibilität gegenüber der Erkrankung und ihren Folgen wenig ausgeprägt ist [43, 44].

### 2.5.3 Tuberkulose bei Kindern

Jüngere Kinder entwickeln viel häufiger extrapulmonale Formen als Erwachsene. Diese sind schwierig zu diagnostizieren [45–47]. Bei Kleinkindern ist das Risiko einer Progression zur Erkrankung viel grösser. Gefürchtet sind die miliare Tuberkulose und die tuberkulöse Meningitis. Ansteckende klinische Formen, die denen der Erwachsenen ähnlich sind, lassen sich erst bei Kindern im Schul- und Jugendalter beobachten [48, 49].

### 2.5.4 Die extrapulmonale Tuberkulose

#### 2.5.4.1 Tuberkulöse Lymphadenitis

Die häufigste der extrapulmonalen Erkrankungen ist die tuberkulöse Lymphadenitis. Sie verläuft häufig mit wenigen Allgemeinsymptomen. Typisch sind langsam sich vergrössernde, kaum schmerzhaft zervikale und submandibuläre Lymphknoten. Gelegentlich zeigt sich auch ein Befall der mediastinalen und retroperitonealen Lymphknoten.

#### 2.5.4.2 Pleuratuberkulose

Die Pleuratuberkulose, die im Allgemeinen auf eine direkte Ausbreitung eines Infiltrats aus den Lungen, seltener auf eine hämatogene Streuung zurückzuführen ist, tritt normalerweise unilateral auf. Die bakteriologische Diagnostik ist schwierig und beruht zumeist auf der Untersuchung von pleuralen Biopsieproben [50], auf Tuberkulosemarkern in der Pleuraflüssigkeit [51] oder induzierten Sputumuntersuchungen im Falle eines gleichzeitigen Befalls der Lunge [52]. Die Bestimmung der Adenosin-Deaminase oder des Interferon-Gamma in der Pleuraflüssigkeit kann einen Hinweis auf die tuberkulöse Ursache der Pleuritis geben [53].

#### 2.5.4.3 Urogenitaltuberkulose

Begleiterscheinung einer Urogenitaltuberkulose ist eine sterile Pyurie im Rahmen einer bakteriologischen Routineuntersuchung oder eine asymptomatische Hämaturie.

**Tabelle 2.1 Zustände mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung einer Tuberkulose [30]**  
(OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko)

Zustand		OR oder RR
Immunsuppression	HIV-positiv und positiver TST	50–110
	Aids	110–170
	Organtransplantation	20–74
	Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie	1,5–17
	Steroide (>15 mg Prednisolon-Äquivalente pro Tag über >2–4 Wochen)	4,9
Malignom		4–8
	Hämatologisch (Leukämie, Lymphom)	16
	ORL- oder Lungenkarzinom	2,5–6,3
Gastrektomie		2,5
Jejunaler Bypass		27–63
Silikose		30
Chronische Niereninsuffizienz/Dialyse		10–25
Diabetes mellitus		2–3,6
Rauchen		2–3
Alkoholabusus		3
Untergewicht		2–2,6
Alter <5 Jahre		2–5

**2.5.4.4 Knochentuberkulose**

Eine Knochentuberkulose ist zumeist bei älteren Patienten und Patientinnen festzustellen und betrifft insbesondere die Brustwirbelsäule.

**2.5.4.5 Tuberkulöse Meningitis**

Die tuberkulöse Meningitis zeigt sich mit Fieber, Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen und meist einer raschen Verschlechterung des Allgemeinzustandes [54,55].

**2.5.4.6 Miliartuberkulose**

Die Miliartuberkulose als Folge einer hämatogenen Streuung von Mykobakterien bleibt eine der schwersten Formen der Tuberkulose und hat auch bei angemessener Behandlung eine ungünstige Prognose [20,56]. Sie zeichnet sich aus durch ein typisches Thoraxröntgenbild mit hunderten von millimetergrossen Körnern (lat. milium, Hirsekorn). Sie betrifft vorwiegend kleinere Kinder, ältere Menschen und Personen mit geschwächter Immunabwehr.

**Tabelle 2.2 Die verschiedenen Stadien der Tuberkulose**

Tuberkuloseexposition		Kontakt mit einer an ansteckender Lungentuberkulose erkrankten Person
Primärinfektion		Allgemeinsymptome, evtl. vorübergehender und kaum bemerkter Husten. Allenfalls radiologische Zeichen mit Hilusvergrösserung und Infiltrat
Latente tuberkulöse Infektion		Keine manifeste Erkrankung. Sensibilisierung der T-Lymphozyten (Tuberkulin- oder IGRA-Test-Nachweis)
Tuberkulose (Erkrankung)	Primärtuberkulose	Entwicklung einer Krankheit kurz nach Infektion (häufig bei immunsupprimierten Personen und Kleinkindern). Fieber, Husten, Lymphknotenvergrösserung, Pleuraerguss
	Reaktivierung	Pulmonaler und/oder extrapulmonaler Befall mit Symptomen. Allenfalls radiologische Zeichen
	Spätfolgen der Tuberkulose	Fibrotische Läsionen, Bronchiektasen, Verkalkungen, Narben, keine bakterielle Aktivität, meistens keine Symptome (ausser bei Bronchiektasen)

## Literatur

- 1 Mostowy S, Behr MA. The origin and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):207–2vi.
- 2 Bloom BR, Small PM. The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1998;338(10):677–678.
- 3 Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. La transmission du bacille tuberculeux. L'effet des antibiotiques. *Rev fr Mal Respir* 1976;4:241–272.
- 4 Moro ML, Errante I, Infuso A, Sodano L, Gori A, Orcece CA et al. Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(1):61–8.
- 5 Noble RC. Infectiousness of pulmonary tuberculosis after starting chemotherapy. *Am J Infect Control* 9, 6–10. 1981.
- 6 Riley RL. Transmission and environmental control of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis*. New York: M. Dekker, 1993:123–136.
- 7 Lo Bue *IJTL* 2010;14(9):1075–78.
- 8 MacIntyre CR, Plant AJ, Hulls J, Streeton JA, Graham NMH, Rouch GJ. High rate of transmission of tuberculosis in an office: impact of delayed diagnosis. *Clinical Infectious Diseases* 1995;21:1170–1174.
- 9 Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *New Engl J Med* 1995;332:92–98.
- 10 Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part I. *Ann Intern Med* 1996; 125(10):826–834.
- 11 Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part II. *Ann Intern Med* 1996; 125(11):917–928.
- 12 Maloney SA, Pearson ML, Gordon MT, Del Castillo R, Boyle JF, Jarvis WR. Efficacy of control measures in preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to patients health care workers. *Ann Intern Med* 1995;122:90–95.
- 13 Catanzaro A. Preventing nosocomial transmission of tuberculosis. *Lancet* 1995;345:204–205.
- 14 Maes HH, Causse JE, Maes RF. Tuberculosis I: a conceptual frame for the immunopathology of the disease. *Med Hypotheses* 1999;52(6):583–593.
- 15 Dheda K et al. *Respirology* 2010;15:433–450.
- 16 Rieder HL. Theoretische und praktische Überlegungen bei Anwendung des Tuberkulintestes [Theoretical and practical considerations of the use of the tuberculin test]. *Pneumologie* 1997; 51(11):1025–1032.
- 17 Cardona PJ, Ruiz-Manzano J. On the nature of *Mycobacterium tuberculosis*-latent bacilli. *The European Respiratory Journal* 2004;24(6):1044–1051.
- 18 Salgame P. Host innate and Th1 responses and the bacterial factors that control *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Curr Opin Immunol* 2005; 17(4):374–380.
- 19 Algood HM, Lin PL, Flynn JL. Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 3:S189–S193.
- 20 Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5(7):415–430.
- 21 Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(9):578–590.
- 22 Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick D, FitzGerald JM. Risk factors for developing tuberculosis: a 12-year follow-up of contacts of tuberculosis cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(9):1112–9.
- 23 Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350(20):2060–2067.
- 24 Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163(9): 1009–1021.
- 25 Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tubercle Lung Dis* 1995;76:529–533.
- 26 Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton T, Herselman P, Williams B, Hayes R et al. Risk factors for pulmonary mycobacterial disease in South African gold miners. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):94–99.
- 27 Bothamley GH. Smoking and tuberculosis: a chance or causal association? *Thorax* 2005;60(7):527–528.
- 28 Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345(15): 1098–1104.
- 29 Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48(8): 2122–2127.
- 30 Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, Migliori GB, Rieder HL, Zellweger JP, Lange C. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010;36(4):925–49.
- 31 Norregaard J, Heckscher T, Viskum K. Abacillary pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990; 71:35–38.

- 32 Bates JH. Reinfection Tuberculosis. How important is it? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3):600–601.
- 33 Fine PE, Small PM. Exogenous reinfection in tuberculosis. *N Engl J Med* 1999;341(16):1226–1227.
- 34 Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001;358(9294):1687–1693.
- 35 Van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999;341(16):1174–1179.
- 36 Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(12):1430–1435.
- 37 Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(12):1360–1366.
- 38 Brandli O. The clinical presentation of tuberculosis. *Respiration* 1998;65(2):97–105.
- 39 Janssens JP, Zellweger JP. Epidémiologie clinique et traitement de la tuberculose chez les personnes âgées. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:80–89.
- 40 Bastos LG, Fonseca LS, Mello FC, Ruffino-Netto A, Golub JE, Conde MB. Prevalence of pulmonary tuberculosis among respiratory symptomatic subjects in an out-patient primary health unit. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007 Feb;11(2):156–60.
- 41 Cohen R, Muzaffar S, Capellan J, Azar H, Chinikamwala M. The validity of classic symptoms and chest radiographic configuration in predicting pulmonary tuberculosis. *Chest* 1996;109(2):420–423.
- 42 Tattevin P, Casalino E, Fleury L, Egmann G, Ruel M, Bouvet E. The validity of medical history, classic symptoms, and chest radiographs in predicting pulmonary tuberculosis: derivation of a pulmonary tuberculosis prediction model. *Chest* 1999;115(5):1248–1253.
- 43 Monney M, Zellweger JP. Active and passive screening for tuberculosis in Vaud Canton, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005;135(31–32):469–474.
- 44 Ravessoud M, Zellweger JP. Présentation clinique de la tuberculose chez les immigrants vus au Dispensaire Antituberculeux de Lausanne. *Schweiz med Wschr* 1992;122:1037–1043.
- 45 Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(12):1038–1045.
- 46 Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005;26(2):295–312, vii.
- 47 Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Obihara CC, Starke JJ et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):392–402.
- 48 Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, McDonough S, Hargreaves J, Ferry J et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *N Engl J Med* 1999;341(20):1491–1495.
- 49 Zangger E, Zuberbühler 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(118):143.
- 50 Hasaneen NA, Zaki ME, Shalaby HM, El Morsi AS. Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2003;124(6):2105–2111.
- 51 Diacon AH, van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003;22(4):589–591.
- 52 Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):723–725.
- 53 Gopi A. Diagnosis and Treatment of Tuberculous Pleural Effusion. *Chest* 2007;131:880–889.
- 54 Waecker NJ. Tuberculous Meningitis in Children. *Curr Treat Options. Neurol* 2002;4(3):249–257.
- 55 Byrd T, Zinser P. Tuberculosis Meningitis. *Curr Treat Options. Neurol* 2001;3(5):427–432.
- 56 Hussain SF, Irfan M, Abbasi M, Anwer SS, Davidson S, Haqqee R et al. Clinical characteristics of 110 miliary tuberculosis patients from a low HIV prevalence country. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):493–499.

## 3 Die Infektion durch *M. tuberculosis*

### 3.1 Nachweis einer latenten tuberkulösen Infektion (LTBI)

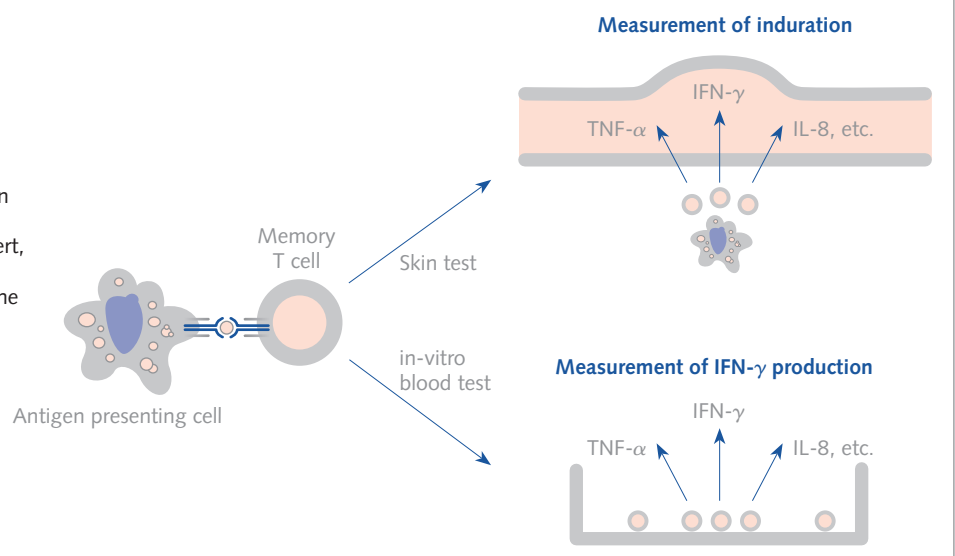
Nach Infektion mit Mykobakterien entwickeln die meisten Personen eine sogenannte verzögerte Immunreaktion, die auf der Sensibilisierung von T-Lymphozyten auf Mykobakterienantigene beruht. Die Sensibilisierung kann durch die Hautreaktion auf die intrakutane Injektion von Tuberkulin (Tuberkulinhauttest nach Mantoux, THT) oder im Labor durch Messung der Interferon-Gamma-Produktion von *in vitro* stimulierten T-Lymphozyten (Interferon Gamma Release Assay, genannt IGRA) festgestellt werden. Der Nachweis der Sensibilisierung gegenüber Antigenen von Mykobakterien des *Tuberculosis*-Komplexes ist ein indirekter Hinweis dafür, dass der Kontakt mit einer ansteckenden Tuberkulose zu einer Infektion geführt hat. Weder der THT noch der IGRA sind indiziert, um in radiologisch oder klinisch verdächtigen Fällen eine Tuberkuloseerkrankung zu bestätigen oder auszuschliessen. Zudem können sie auch nicht eine latente tuberkulöse Infektion (LTBI) von einer Tuberkuloseerkrankung unterscheiden.

Alle Kranken wurden einmal angesteckt und haben eine mehr oder weniger lange Zeit der latenten tuberkulösen Infektion hinter sich. Das Risiko der Erkrankung nach einer Infektion ist von zahlreichen individuellen Risikofaktoren abhängig. Diese Risikofaktoren hängen vom Alter und der Funktion des Immunsystems ab (Kap. 3.2). Um die Bedeutung des Risikos und den adäquaten therapeutischen Ansatz zu bestimmen, ist es wichtig, unter den Personen mit einer Tuberkuloseexposition herauszufinden, welche von ihnen frisch infiziert sind. Dies ist vor allem in Bevölkerungsgruppen mit anderweitig geringem Infektionsrisiko möglich, die nicht schon lange vorher infiziert worden sind. Derzeit stehen nur indirekte Tests zur Verfügung. Diese erlauben nicht, die Präsenz noch lebender Mykobakterien im Organismus nachzuweisen. Möglicherweise hat ein Teil der Personen mit positivem Resultat in einem dieser indirekten Tests keine LTBI, sondern eine dauerhafte Immunreaktion gegen tuberkulöse Mykobakterien (Lasting Tuberculosis Immune Response) [1].

Derzeit stehen zwei Arten von Tests zum Nachweis einer tuberkulösen Infektion zur Verfügung: der Tuberkulintest und die IGRA-Tests. Die Interpretation der Tests und der sich daraus ergebende Therapieansatz hängen unter anderem von den individuellen Risikofaktoren der untersuchten Person ab.

#### Abb. 1 Prinzip der Tests für die Erfassung der latenten tuberkulösen Infektion

Beide Tests erfassen die Freisetzung von Interferon-Gamma aus den sensibilisierten T-Lymphozyten. Beim THT wird eine Mischung von etwa 200 Antigenen injiziert, im IGRA-Test zwei (oder drei) für den *Tuberculosis*-Komplex spezifische Antigene angewendet (adaptiert nach Ref [2]).



### 3.1.1 Der Tuberkulintest

#### 3.1.1.1 Testprinzip

In der Schweiz wird für den Tuberkulintest als Standard das Tuberkulin PPD RT23 des Statens Serum Institut in Kopenhagen verwendet (PPD steht für «Purified Protein Derivative»). Die intrakutane Testung wird nach Mantoux durchgeführt [3].

Es werden 0,1 ml der Tuberkulinlösung – dies entspricht zwei PPD-RT23-Tuberkulineinheiten – intrakutan in die Volarseite des Unterarms injiziert. Die Injektion erfolgt mittels einer Tuberkulinspritze (1 ml) mit feiner Nadel (26G) mit kurzem Schrägschliff und mit nach oben gerichteter Öffnung. Die Haut muss zuvor nicht desinfiziert werden. Durch die streng intrakutane Injektion entsteht eine weisse Papel, die nach einigen Minuten spontan verschwindet. Auf die Injektionsstelle darf kein Pflaster angebracht werden.

Die Ablesung erfolgt frühestens 48 Stunden, vorzugsweise jedoch 72 Stunden nach der Injektion. Das Ergebnis wird anhand der Grösse des Querdurchmessers der tastbaren Induration (senkrecht zur Längsachse des Arms) in Millimetern (mm) gemessen, ohne dass der Durchmesser eines eventuellen Erythems berücksichtigt wird. Die Induration muss deutlich erkennbar sein (ca. 1 mm hoch). Eine kaum wahrnehmbare Induration ist als nicht positiv zu interpretieren. Das Ergebnis ist unbedingt in Millimetern des Indurationsdurchmessers schriftlich festzuhalten. Die Ablesung kann bis zu 7 Tage nach der Injektion erfolgen, wobei die Deutlichkeit der Indurationsränder ab dem dritten Tag abnimmt. Allein die Wiederholung des Tuberkulintests kann zu einer Verstärkung der Reaktion führen (Boostereffekt).

#### 3.1.1.2 Testinterpretation

Sensitivität und Spezifität des Tuberkulintests sind unbefriedigend [4]. Der Tuberkulintest kann falsch-positiv sein, d.h. aus anderen Gründen als eine tuberkulöse Infektion ein positives Ergebnis anzeigen. Mögliche Ursachen hierfür sind eine Infektion mit Umweltmykobakterien [5] oder eine vorausgegangene BCG-Impfung [6–8] (Kap. 7).

Andererseits können auch nur vorübergehende Schwächungen der zellulären Immunität (z.B. bei einer Virusinfektion) oder eine zu kurze Zeit seit der Exposition zu einem falsch-negativen Tuberkulintest führen. Aus diesen Gründen muss das Testergebnis stets im aktuellen und anamnestischen Kontext der getesteten Person interpretiert werden.

Der Durchmesser, ab welchem ein Test als positiv beurteilt wird (d.h. eine mögliche tuberkulöse Infektion anzeigt), hängt vom relativen Infektionsrisiko der getesteten Person ab. Neue internationale Richtlinien (zum

Beispiel die amerikanischen, englischen und deutschen Richtlinien) neigen deswegen dazu, einen Indurationsdurchmesser  $\geq 5$  mm bei allen Altersgruppen als positiv zu betrachten [9, 10–13]. Die Begründung liegt darin, dass der Anteil BCG-geimpfter Personen in westlichen Ländern kontinuierlich abnimmt. Zudem nimmt das Risiko einer Reaktivierung nach einer Infektion bereits ab einem Testresultat von 5 mm zu. Es muss beachtet werden, dass auch bei falsch-negativem Tuberkulintest eine Infektion mit *M. tuberculosis* vorliegen kann [14]. Bei Personen, die erst kürzlich (<8 Wochen) Kontakt zu einer Person mit ansteckender Tuberkulose hatten, kann das Resultat des Tuberkulintests noch negativ sein [15, 16].

#### 3.1.1.3 Prädiktiver Wert des Tuberkulintests

Das Risiko einer Erkrankung an Tuberkulose bei Personen mit positivem Tuberkulintest ist bekannt. Es hängt von der Grösse der Reaktion, dem Alter der Person, der Qualität der Immunabwehr sowie der Intensität des Kontaktes und der Zeit seit dem Kontakt mit dem Indexpatienten ab [17, 18]. Dieses Risiko, das nach Schätzungen für die gesamte Lebensdauer insgesamt bei 10 % liegt, ist in den ersten beiden Jahren nach der Infektion erhöht und sinkt dann schrittweise im Laufe der Folgejahre, bis es nach 7 bis 10 Jahren einen stabilen Wert erreicht [19]. Daraus folgt, dass die meisten Personen mit positivem Tuberkulintest nie an Tuberkulose erkranken werden. In der schweizerischen HIV-Kohorte hatten nur Personen mit einem positiven Tuberkulintest während der Beobachtungsperiode eine Tuberkulose entwickelt [20]. Andererseits kann der Tuberkulinhauttest bei der akuten TB-Erkrankung negativ sein.

### 3.1.2 Die Bluttests (Interferon Gamma Release Assays; IGRA)

#### 3.1.2.1 Prinzip der Tests und technische Merkmale

Die Tests basieren auf der *in vitro* gemessenen Produktion von Interferon-Gamma (IFN- $\gamma$ ) durch T-Lymphozyten, die mit Peptiden (ESAT-6 und CFP-10) stimuliert wurden, welche für *M. tuberculosis* und die meisten anderen Mykobakterien des *Tuberculosis*-Komplexes spezifisch sind. Diese Peptide fehlen bei *M. bovis* BCG und bei den meisten nicht tuberkulösen Mykobakterien [21–23]. Die *In-vitro*-IGRA-Tests haben bei immunkompetenten Personen eine dem Tuberkulintest vermutlich vergleichbare **Sensitivität**, aber besonders bei BCG-geimpften Personen eine höhere **Spezifität** [24, 25]. Sie haben dadurch gegenüber dem Tuberkulintest den Vorteil, dass keine falsch-positiven Ergebnisse aufgrund einer vorherigen Impfung mit BCG [6, 26] und Kontakten mit nicht tuberkulösen Mykobakterien auftreten [27].

Die Resultate der IGRA-Tests sind reproduzierbar, ohne dass ein Boostereffekt auftritt, und ihre Interpretation ist von der ablesenden Person unabhängig. Die Stabilität der



Testergebnisse ist bei Wiederholungen befriedigend [28], aber eine Tuberkulininjektion (THT) kann nach einer Woche eine leichte Zunahme der Intensität der IGRA-Reaktion auslösen [29]. Deswegen empfiehlt es sich, einen IGRA-Test kurz nach einer Tuberkulinprobe durchzuführen und nicht mehrere Wochen abzuwarten, da sonst das Testresultat leicht beeinflusst werden kann.

IGRA-Tests können uninterpretierbar sein, wenn die Probe keine lebenden oder stimulierbaren Lymphozyten enthält (aufgrund eines technischen Fehlers, eines unsachgemässen Transports oder einer ausgeprägten Lymphopenie) [23, 25, 26, 30]. Bei IGRA-Tests kann es unter einer Behandlung mit Antituberkulotika oder spontan zu einer Abnahme der Werte kommen [27–29]. Ob dies auf einer Abnahme der Anzahl lebendiger Mykobakterien im Körper beruht, ist umstritten [31, 32].

Die IGRA-Tests weisen, insbesondere bei BCG-geimpften Personen, eine bessere Korrelation mit der Intensität des Tuberkulosekontaktes auf als die Tuberkulintests [33–35].

Bei immungeschwächten Patienten und Patientinnen ist der IGRA-Test weniger von der Anzahl CD4-Zellen abhängig als der THT [36–40]. Bei gewissen Patientengruppen (Organtransplantate, maligne Hämopathien) ist die Sensitivität von THT und IGRA geringer, jedoch ist der IGRA im Vergleich zum THT häufiger positiv [41].

Bei Kindern – insbesondere unter 5 Jahren – mit Tuberkuloseexposition oder -erkrankung sind IGRA-Tests aufgrund fehlender Daten nicht (CDC) oder nur ergänzend zum Tuberkulintest (NICE) empfohlen [42]. Dennoch sind Diskordanzen häufig, die sich im Allgemeinen durch einen negativen IGRA-Test bei einem Kind mit positivem Tuberkulintest äussern [43]. Zudem ist zu beachten, dass *In-vitro*-IGRA-Tests (insbesondere der QuantiFERON-TB® Gold In-Tube) bei Kindern nicht anstelle von Tuberkulintests einzusetzen sind, da sie physiologischerweise häufiger nicht als positiv oder negativ interpretierbar sind («indeterminate result»), insbesondere im Alter unter 5 Jahren [43–48].

### 3.1.2.2 Registrierte IGRA-Tests

Zwei kommerzielle Tests sind derzeit bei Swissmedic registriert und stehen auf der Analysenliste des Bundesamtes für Gesundheit:

- T-SPOT.TB® Test
- QuantiFERON-TB® Gold In-Tube

IGRA-Tests sind teurer als Tuberkulintests und können nur in einem Labor mit der notwendigen Ausstattung durchgeführt werden. Hierfür müssen bestimmte technische Voraussetzungen erfüllt sein (Abnahme von ve-

nösem Blut in Spezialröhrchen, schneller Transport ins Labor ohne Kälteexposition). Eine Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenversicherung ist nur bei bestimmten klinischen Indikationen möglich (Kap. 10).

### 3.1.2.3 Testinterpretation

Die Testergebnisse werden entweder als Menge des in einer Blutprobe freigesetzten Interferon-Gamma (QuantiFERON-TB® Gold In-Tube) oder als Zahl der nach Stimulation Interferon-Gamma produzierenden Lymphozyten (T-SPOT.TB®) angegeben. In beiden Verfahren werden die Ergebnisse als negativ, positiv oder unbestimmt (keine Reaktion bei der Positivkontrolle oder unspezifische Reaktion bei der Negativkontrolle oder Resultat in Grauzone) wiedergegeben [49]. Gelegentlich wird auch bei gesunden Personen mit einem negativen THT ein positives IGRA-Testresultat beobachtet. Dies beruht möglicherweise auf einer tieferen Sensitivität des Tuberkulintests (Alter, virale Erkrankung) [50].

### 3.1.2.4 Prädiktiver Wert des IGRA-Tests

Im Gegensatz zu Tuberkulintests führen die IGRA-Tests weder unter dem Einfluss der BCG-Impfung noch von Umweltmykobakterien zu falsch-positiven Ergebnissen. Ein positiver Test weist also in der Praxis auf eine stattgehabte tuberkulöse Infektion hin. Das Risiko einer späteren Tuberkuloseerkrankung ist bei einer IGRA-Testpositiven Person wahrscheinlich höher als bei einer Person mit positivem Tuberkulintest. Bei Personen mit einem negativen IGRA-Test hingegen scheint das Risiko sehr gering zu sein [48, 50].

### 3.1.2.5 Vor- und Nachteile der IGRA-Tests gegenüber dem Tuberkulintest

#### Vorteile

- Beeinflussung weder durch BCG noch durch nicht tuberkulöse Mykobakterien
- Keine Boosterreaktion bei wiederholten Testungen (z.B. bei Angestellten im Gesundheitswesen)
- Geringere Anfälligkeit für Ablese-Bias und -fehler
- Keine falsch-positiven Testresultate, damit Vermeiden von unnötigen Kontrollen und Therapien

#### Nachteile

- Venöse Blutabnahme, ggf. mit speziellem Abnahmesystem
- Zeitliche Limitation bei Weiterverarbeitung der Blutproben, Transportlogistik (Temperatur, Lagerung)
- Die Bedeutung der unterschiedlichen Spiegel ist unbekannt
- Der Einfluss der medikamentösen Behandlung ist wenig bekannt
- Interpretation eines positiven Tests in Bezug auf Risiko der Entwicklung einer Tuberkulose im Gegensatz zum Tuberkulintest noch ungenügend bekannt

### 3.1.3 Indikationen für Tuberkulin- und IGRA-Tests

Die aktuellen Empfehlungen (USA, GB, D) zur Verwendung von indirekten Tests zum Nachweis einer Tuberkuloseinfektion beschreiben alle die ähnlichen Limitationen in der Empfindlichkeit dieser Tests, sei es ein Tuberkulin- oder ein IGRA-Test [10, 12, 42]. Das heisst, sowohl der Tuberkulintest als auch die IGRA-Tests können bei einer latenten tuberkulösen Infektion oder aktiven Tuberkulose falsch-negativ sein. Die IGRA-Tests zeigen wegen fehlender Kreuzreaktivität eine höhere Spezifität als der Tuberkulintest insbesondere bei BCG-Geimpften. Nach aktuellen Empfehlungen der Centers for Disease Control (CDC) [42] können der Tuberkulintest und die IGRA-Tests bei sonst gesunden Erwachsenen analog eingesetzt werden. Bei Kindern, insbesondere im Alter unter 5 Jahren, wird die Verwendung der IGRA-Tests

nicht empfohlen. Dies aufgrund der bisher ungenügenden Daten, der altersspezifischen immunologischen Unreife und der viel höheren Rate nicht interpretierbarer Testresultate. Davon abgeleitet und in Übereinstimmung mit dem National Institute for Clinical Excellence (NICE) [10] wird für die Schweiz generell empfohlen, primär den Tuberkulintest anzuwenden und die IGRA-Tests als zweiten Schritt bei Personen über 12 Jahren mit positivem Tuberkulintest anzuwenden. Dieses Vorgehen in zwei Schritten erlaubt es, die Infektion zu bestätigen und unnötige LTBI-Behandlungen zu vermeiden. Dieses Vorgehen erweist sich als die kosteneffizienteste Strategie [51, 52]. Aufgrund neuer Studien wird auch bei Personen unter 12 Jahren mit einem THT-Resultat  $\geq 5$  mm empfohlen, einen IGRA-Test durchzuführen [13].

Der Tuberkulintest und die IGRA-Tests können zur Erkennung einer tuberkulösen Infektion bei folgenden Personen beitragen:

	Tuberkulintest	IGRA-Test
Personen mit Kontakt zu einem Patienten mit ansteckender Tuberkulose (Umgebungsuntersuchung, berufliche Exposition)	Ja, unter Berücksichtigung des Alters und der Zeitspanne zwischen Kontakt und Test (Konversion!). Die wiederholte Anwendung des Tuberkulintests kann zu einer falsch-positiven Reaktion führen (Boostereffekt).	Bei positivem Tuberkulintest zum Ausschluss von falsch-positiven Tuberkulinreaktionen (Kap. 3.1.1)
Personen mit positivem Tuberkulintest ohne bekannten Zeitpunkt der Mantoux-Konversion	Nein	Ausschluss von falsch-positiven Tuberkulinreaktionen (Kap. 3.1.1)
Personen mit Immunschwäche Personen mit laufender oder geplanter immunsuppressiver Behandlung (Transplantation, Anti-TNF- $\alpha$ -Behandlung)	Die IGRA-Tests sind häufiger positiv als die Tuberkulintests. Tuberkulintest und IGRA-Tests können beide falsch-negativ sein.	

## 3.2 Risikofaktoren für eine tuberkulöse Infektion

Der Tuberkulintest und die IGRA-Tests dienen der Erkennung von Personen, die eine latente tuberkulöse Infektion und ein erhöhtes Risiko einer späteren Tuberkulose haben und deren Erkrankungsrisiko mit einer LTBI-Behandlung vermindert werden kann. Dies trifft auf Personen zu, die vor kurzem Kontakt mit einem ansteckenden Tuberkulosefall hatten, auf Personen mit einer natürlichen, medikamentösen oder viralen Immunsuppression sowie auf Personen, die beruflich Kontakt mit unbehandelten Tuberkulosepatienten und -patientinnen haben.

Das Risiko, infiziert zu werden, hängt naturgemäss von der Wahrscheinlichkeit des Kontakts mit einem Tuberkulosepatienten oder einer Tuberkulosepatientin ab. Das Risiko einer Übertragung hängt einerseits von der Konzentration der Bakterien in der Umgebungsluft der erkrankten Person, andererseits von der Intensität und Dauer des Kontakts ab [17, 53, 54]. Folgende Merkmale beeinflussen das Risiko einer Infektion und müssen bei der Organisation einer Umgebungsuntersuchung (Kap. 3.3) berücksichtigt werden:

### 3.2.1 Risikofaktoren des Indexfalls

#### 3.2.1.1 Die Ausdehnung der Erkrankung

Nur die Tuberkulose der Atemwege ist ansteckend. Die entscheidende Aktivität zur Aerosolisierung von Tuberkulosebakterien ist das Husten, allenfalls auch das Sprechen, Niesen oder Singen [55, 56]. Ansteckend sind insbesondere Fälle, bei denen ein gefärbter Ausstrich des spontan abgehusteten oder induziert gewonnenen Sputums in der Mikroskopie eine hohe Menge von säurefesten Stäbchen anzeigt [57]. Ein mit invasiven Methoden gewonnenes Bronchialsekret, das in der Mikroskopie positiv ist, kann ebenfalls auf eine Infektiosität hinweisen, auch wenn Studien dazu fehlen. Fälle, bei denen nur die Kultur oder das Amplifikationsverfahren (z.B. PCR) positiv ist, sind als weniger ansteckend zu beurteilen [58, 59]. Patienten, Patientinnen mit kavitären Lungenveränderungen haben meistens ein mikroskopisch positives Sputum.

#### 3.2.1.2 Die Nähe der Exposition zum Indexfall

Das Zusammenwohnen in der gleichen Wohnung und insbesondere im gleichen Zimmer mit dem Indexfall gilt als diejenige Exposition, die mit dem grössten Risiko verbunden ist. Im Umfeld dieser Patienten und Patientinnen können bis zur Hälfte der Kontaktpersonen infiziert sein [57, 60, 61] und die Untersuchungen können auch weitere Fälle von Tuberkulose aufdecken [60]. Entscheidend ist die Kombination von Zeitdauer und ungenügender Belüftung. Wiederholte oder längere Exposition in nicht gelüfteten Räumen kann ein erhöhtes Risiko be-

deuten. Eine Ansteckung im Freien gilt als sehr unwahrscheinlich.

#### 3.2.1.3 Die Dauer der Exposition zum Indexfall

Das Infektionsrisiko steigt mit der Expositionsdauer. Aufgrund von Studien über Ansteckungen in geschlossener Umgebung wird angenommen, dass eine Ansteckung möglich ist, wenn eine Person mit einer sputumpositiven erkrankten Person einen nahen Kontakt während einer totalen Dauer von 8 Stunden hatte [35, 62, 63].

Kontaktpersonen, die einem wenig ansteckenden Erkrankten (nur in der Kultur und/oder im Amplifikationsverfahren [z.B. RCR] positiv) exponiert waren, können angesteckt worden sein, wenn die nahe Exposition von langer Dauer war (>40 Stunden im Total) [58, 64, 65].

In selteneren Fällen kann aber auch ein intensiver, kurzer Kontakt zu einem erhöhten Risiko für eine tuberkulöse Infektion führen (exponiertes Personal während einer Bronchoskopie, einer Autopsie, der Kranken- oder Zahnpflege) [66].

### 3.2.2 Riskofaktoren der Kontaktperson

Gewisse Personen sind besonders gefährdet, eine Tuberkulose zu entwickeln, wenn sie infiziert werden. Aus diesem Grund müssen bei einer Umgebungsuntersuchung zuerst die Personen erfasst werden, welche aufgrund ihres jungen Alters und ihres immunologischen Status am ehesten eine Tuberkulose entwickeln. Die HIV-Infektion ist der stärkste bekannte Faktor, der eine Tuberkuloseinfektion zur Erkrankung fortschreiten lässt. Andere natürliche oder medikamentöse Immunsuppressionen sind ebenfalls von Bedeutung. Das Risiko ist auch bei Kindern unter 5 Jahren erhöht. In diesen Fällen kann eine niedrigere Intensität der Exposition zu einer Erkrankung führen [17, 67, 68].

## 3.3 Die Umgebungsuntersuchung

Die Untersuchung der Kontaktpersonen hat zum Ziel, weitere Personen zu identifizieren, die an Tuberkulose erkrankt oder frisch infiziert sind [69, 70]. Insofern ist die Umgebungsuntersuchung eine zweite wichtige Massnahme – neben der Behandlung der erkrankten Person –, mit der eine Ausbreitung der Krankheit verhindert werden kann [65].

**Indikation für die Durchführung einer Umgebungsuntersuchung**

- Index-Fall mit Lungentuberkulose, dessen Sputum oder BAL in der Mikroskopie positiv ist (S+)
- Index-Fall mit Lungentuberkulose, dessen Sputum oder BAL nur in der Kultur (C+) oder in einem Amplifikationsverfahren positiv ist (eingeschränkter Kontaktpersonen-Kreis: enge Kontakte und Kleinkinder)

**3.3.1 Ablauf im Normalfall**

In der Schweiz sind die Kantonsärzte und Kantonsärztinnen für Umgebungsuntersuchungen verantwortlich [71]. Die Informationen des meldenden Labors und des Arztes, der Ärztin sind Anlass, eine Umgebungsuntersuchung in Betracht zu ziehen. Die Meldung eines Tuberkulosefalles an das Kantonsarztamt (Kap. 6) ist darum der erste administrative Schritt, von dem die weiteren Schritte abgeleitet werden. Umgebungsuntersuchungen sollten durch systematisch geschultes und erfahrenes Personal (Lungenligen, Kantonsarztämter) organisiert und in enger Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten und Ärztinnen durchgeführt werden.

Zusammen mit der an Tuberkulose erkrankten Person, deren medizinische Daten der mit der Durchführung der Umgebungsuntersuchung beauftragten Person bekannt sein müssen (Kopie der Meldeformulare), wird eine genaue Liste erstellt. Auf dieser Liste haben alle Personen zu figurieren, die mit der erkrankten Person in der Zeitperiode von 2 bis 3 Monaten vor Beginn der antituberkulösen Behandlung einen relevanten Kontakt hatten [65].

Lebt die erkrankte Person in einem institutionellen Rahmen (Krankenhaus, Altersheim, Aufnahmestelle für Immigranten), wird die Liste in Zusammenarbeit mit ihr und einer zuständigen Person der Institution erstellt [72]. Die Liste ist so rasch als möglich (innert Tagen nach der Diagnose) zu erstellen, damit die Umgebungsuntersuchung unter Berücksichtigung der weiter oben erläuterten Risikofaktoren geplant werden kann. Gelegentlich führt diese Vorgehensweise auf die Spur eines anderen infektiösen Falls. Dabei sind insbesondere die symptomatische Zeitspanne und die Intensität des Kontakts wichtig. Je nach Herkunft der erkrankten Person müssen Drittpersonen mit entsprechenden sprachlichen und kulturellen Kenntnissen beigezogen werden [73].

Folgende Personen sind zu untersuchen:

- Personen, die sehr engen Kontakt mit dem Indexfall hatten (Familienmitglieder)

- Personen, die regelmässig die gleichen Räume mit dem Indexfall teilten
- Personen, die kumuliert mehr als 8 Stunden einem mikroskopisch sputumpositiven Indexfall exponiert waren oder mehr als 40 Stunden einem nur kulturpositiven Indexfall
- Personen, die während einer kurzen Zeit intensiv exponiert waren

Prioritär und sofort zu untersuchende Kontaktpersonen – unabhängig von der Kontaktintensität und Kontaktdauer – sind Kinder bis 12-jährig und immunodefiziente Personen. Kontaktpersonen mit Symptomen sind unverzüglich medizinisch abzuklären. Alle anderen Kontaktpersonen werden 8 Wochen nach dem letzten Kontakt untersucht [63, 65].

Die Untersuchung beginnt mit der Tuberkulintestierung der Kontaktpersonen mit dem engsten Kontakt. Tuberkulintests mit positiven Resultaten werden allenfalls mit einem IGRA-Test bestätigt (siehe Algorithmus S. 31). Nur infizierte Personen sollten weiter untersucht und behandelt werden (ausser Kinder unter 5 Jahren). Indikationen und Stellenwert der Tuberkulin- und IGRA-Tests sind im Kapitel 3.1.3 beschrieben.

Je nach Ergebnis der Abklärung der engsten Kontakte werden die Untersuchungen auf einen weiteren Kreis mit weniger engem Kontakt ausgedehnt. Konzeptuell hilfreich ist das Bild von konzentrischen Kreisen um den Indexfall, welche die Intensität der Kontakte darstellen sollen.

Die Umgebungsuntersuchung wird auf entferntere Kreise ausgedehnt, solange infizierte Kontakte gefunden werden.

An Tuberkulose erkrankte Kinder sind in der Regel nicht ansteckend, je jünger umso weniger, da sie physiologischerweise kein Sputum aushusten und keine multibazillären Kavernen haben. Bei an Tuberkulose erkrankten Kindern ist hingegen immer die erwachsene Streuquelle zu suchen.

Exponierte Personen, die aufgrund eines Tuberkulintests und/oder eines positiven IGRA-Tests als infiziert gelten, und diejenigen, die Symptome aufweisen, müssen ärztlich untersucht werden. Eine Thoraxröntgenaufnahme ist im Allgemeinen bei Infizierten indiziert. Dabei geht es um den Ausschluss einer Tuberkuloseerkrankung, welche eine vollständige Tuberkuloseerkrankung erfordern würde. Wenn die Thoraxaufnahme abnormal ist oder Symptome vorliegen, welche auf eine Tuberkulose hinweisen, werden zwei Sputumuntersuchungen auf Mykobakterien durchgeführt. Es wird davon abgeraten, routinemässig

eine Thoraxröntgenaufnahme durchzuführen, bevor das Ergebnis des Tuberkulin- oder IGRA-Tests vorliegt. Das Thoraxröntgenbild hilft bei asymptomatischen Personen, deren Tuberkulintest negativ bleibt, nicht weiter (ausser bei HIV-Infizierten). Klinische Untersuchungen und Laboruntersuchungen wie Blutbild, Blut-senkung usw. sind zur Erfassung infizierter Personen wertlos.

Die Beratung der wahrscheinlich Infizierten beinhaltet die Information über das spätere Erkrankungsrisiko und ein Angebot der Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion [74, 75].

### 3.3.2 Besondere Situationen

#### 3.3.2.1 Neugeborene und Kinder bis 12 Jahre

Neugeborene und Kleinkinder im Alter unter 5 Jahren haben eine erhöhte Gefahr, eine schwere Form von Tuberkulose zu entwickeln (tuberkulöse Meningitis, Miliartuberkulose), noch bevor die Infektion nachweisbar ist. Deswegen ist neben der frühen Testierung eine sofortige präventive Therapie empfohlen (Kap. 3.6.1.2).

Bei Kindern über 5 Jahren ist das Risiko einer Progression zu einer Krankheit viel geringer. In dieser Altersgruppe ist eine sofortige Testierung durchzuführen. Ist der Indurationsdurchmesser des Tuberkulintests <5 mm, sollte er nach 8 Wochen wiederholt werden. Zeigt der zweite Test eine Konversion an und kann eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen werden, wird eine LTBI-Behandlung empfohlen (Kap. 3.6.1.2).

#### 3.3.2.2 Suche nach der Ansteckungsquelle (zentripetale Untersuchung)

In bestimmten Fällen, speziell bei Kindern, mag es bei der Feststellung einer Erkrankung notwendig erscheinen, nach der Ansteckungsquelle zu suchen. Dabei wird bei den Personen des unmittelbaren Umfelds nur eine Thoraxaufnahme angefertigt (kein Tuberkulintest und kein IGRA) und bei verdächtigem Befund eine bakteriologische Untersuchung des Sputums durchgeführt.

#### 3.3.2.3 Untersuchungen im Spital

Einige Fälle von Tuberkulose werden im Laufe eines Spitalaufenthaltes entdeckt, bei dem ansteckende Kranke möglicherweise mit dem Spitalpersonal, Besuchern und Besucherinnen und anderen Kranken in Kontakt kommen konnten. In einem solchen Fall muss eine Umgebungsuntersuchung durch die betreffende Hygiene-Abteilung des Spitals durchgeführt werden. Diese soll in Absprache mit dem Kantonsarzt, der Kantonsärztin erfolgen. Hat das Spital keine eigene Hygiene-Abteilung, so beauftragt der Kantonsarzt, die Kantonsärztin i.d.R. die kantonale Lungenliga mit der Umgebungsuntersuchung. Besondere Aufmerksamkeit muss dabei einer möglichen Über-

tragung der Tuberkulose an immungeschwächte Patienten und Patientinnen gelten.

#### 3.3.2.4 Untersuchungen in der Schule

Die Entdeckung eines Falles von Tuberkulose in der Schule wirft bei Schülern, Eltern und Lehrpersonen viele Fragen auf und schürt Ängste und Unsicherheiten. Die Durchführungsstelle der Umgebungsuntersuchung soll diesen Aspekten bei der Organisation der Untersuchung gebührend Rechnung tragen. Sie hat insbesondere sicherzustellen (in Absprache mit dem Kantonsarzt, der Kantonsärztin und der Schulleitung), dass rasch objektiv über die Erkrankung, die epidemiologische Situation und die ergriffenen Massnahmen informiert wird, allenfalls unter Einbezug der Presse.

#### 3.3.2.5 Untersuchungen bei Flugpassagieren

Ansteckungen auf Reisen sind möglich. Eine diesbezügliche WHO-Richtlinie beschränkt sich auf Flugreisen, auch wenn die Belüftung in modernen Verkehrsflugzeugen im Vergleich zu anderen Transportmitteln sehr gut ist [76]. Abklärungen von Passagieren kommen in Frage nach Langstreckenflügen (8 Stunden oder länger), die weniger als 3 Monate zurückliegen sollten. Dabei werden die Passagiere in der Umgebung (+/-2 Sitzreihen) eines wahrscheinlich infektiösen Patienten oder Patientin abgeklärt. Die neuere diesbezügliche Richtlinie des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ist restriktiver. Der Indexfall sollte ein mikroskopisch positives Resultat aus einer respiratorischen Probe aufweisen und es sollten schon Hinweise auf Übertragungen in einem engeren Kreis von Exponierten bestehen [77]. In der Schweiz wird prinzipiell die Richtlinie des ECDC befolgt. Die zeitliche Beschränkung von 3 Monaten nach dem Flug in beiden erwähnten Richtlinien beruht vor allem auf praktischen Erwägungen. Sie kann allenfalls auch überschritten werden, zumal die Resultate von Umgebungsuntersuchungen des ersten Kreises in der Schweiz meist erst nach mindestens 8 Wochen vorliegen. Das Bundesamt für Gesundheit ist dabei der primäre Ansprechpartner für die Behörden im In- und Ausland und allenfalls für die betroffene Fluggesellschaft.

### 3.4 Vorsorgeuntersuchung von Patienten und Patientinnen mit Immunsuppression/-defizienz im Hinblick auf eine mögliche Behandlung einer LTBI

Immundefiziente Personen haben nach einer Infektion mit *M. tuberculosis* ein weit höheres Risiko, an einer aktiven Tuberkulose zu erkranken als Immunkompetente. Ein positiver Tuberkulin- [20] oder IGRA-Test [78]

bei einem HIV-positiven Patienten ist daher eine Indikation für eine LTBI-Behandlung, nach Ausschluss einer Tuberkuloseerkrankung. Auch Personen, bei denen eine immunsuppressive Behandlung geplant ist (TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, Transplantation, onkologische Chemotherapie), haben ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung einer LTBI. Manche von ihnen leiden an Grundkrankheiten oder erhalten Therapien, die die Tuberkulinreaktion oder den IGRA-Test modifizieren können. Bei immungeschwächten Personen sind die IGRA-Tests häufiger positiv als die Tuberkulintests [3,20,37]. Nach den derzeitigen Empfehlungen wird bei immungeschwächten Personen im Allgemeinen die Anwendung von IGRA-Tests der Anwendung von Tuberkulintests vorgezogen [59,60,79,80].

### 3.5 Vorsorgeuntersuchung von Personal, das aus beruflichen Gründen mit Tuberkulosekranken in Kontakt ist

#### 3.5.1 Untersuchung bei Stellenantritt

Bei Stellenantritt wird empfohlen, den Tuberkulinstatus von Personen festzuhalten, die aus beruflichen Gründen (Tabelle 3.1) mit ansteckender Tuberkulose in Kontakt kommen können. Damit liegen später Vergleichsdaten vor, falls ein dokumentierter Kontakt mit Tuberkulose auftritt.

Ist bei Stellenantritt der Befund negativ, wird abhängig von der Risikobeurteilung [81] bei diesen Arbeitnehmenden die Wiederholung des Tests (beispielsweise in jährlichen Abständen) empfohlen. Zudem ist die Testung nach Kontakt mit einer potenziell ansteckenden Tuberkulose indiziert, um feststellen zu können, ob im entsprechenden Zeitraum eine Infektion stattgefunden hat [82–84].

Da bei Pflegepersonal häufig falsch-positive Tuberkulinresultate gefunden werden, die auf eine frühere BCG-Impfung oder einen Boostereffekt zurückzuführen sind, sollte heute in derartigen Fällen auf einen positiven Tuberkulintest ein IGRA-Test folgen oder es kann direkt ein IGRA-Test durchgeführt werden [10,84].

Für Personen, deren positiver Tuberkulintest mittels IGRA-Test nicht bestätigt wurde (falsch-positiv), empfiehlt es sich, nur noch den IGRA-Test für die weiteren Kontrollen anzuwenden.

Es gibt keine Notwendigkeit, einen positiven Tuberkulin- oder IGRA-Test zu wiederholen.

#### 3.5.2 Weitere Untersuchungen

Personen, die beruflich mit Tuberkulosepatienten in Kontakt kommen, insbesondere wenn deren Diagnose noch nicht bekannt ist, sind einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt. Dabei handelt es sich insbesondere um Personen im Gesundheitswesen (wie z.B. in der Pneumologie und in der Infektiologie) [66,85,86], aber in gewissem Masse ebenso um Sozialarbeiter und Sozialarbeiterinnen, die in Kontakt mit Hochrisikogruppen stehen (beispielsweise mit asylsuchenden Personen aus Ländern mit hoher Prävalenz). Bei beruflich potenziell besonders exponierten Personen ist daher gegebenenfalls eine regelmässige Nachkontrolle zur Erfassung von Tuberkuloseinfektionen angebracht [81,87,88].

**Tabelle 3.1 Abteilungen und Einrichtungen, in denen ein Kontakt mit ansteckenden Tuberkulosekranken vorkommen kann [81]**

Notfallstationen/Aufnahmestationen von Spitälern
Pneumologische Abteilungen (insbesondere Bronchoskopie und Sputuminduktion)
Atemtherapie mit Aerosolbildung
Abteilungen für Tuberkulosekranke
Intensivpflegestationen
Infektionsstationen
Pathologisch-anatomische Institute/Autopsie
Labors für Mykobakteriologie
Notfalldienste/Rettungsdienste
Spezialzentren für HIV-infizierte Patienten und Patientinnen
Spezialzentren für Drogenkonsumenten und Drogenkonsumentinnen
Empfangs- und Verfahrenszentren des Bundes für asylsuchende Personen
Andere Organe

**Algorithmus der Durchführung einer Umgebungsuntersuchung siehe Seite 31**

#### Siehe auch:

- Prozessablauf einer Umgebungsuntersuchung (Kap. 9)
- Modellvorlagen für eine Umgebungsuntersuchung (Kap. 11)
- Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion (Kap. 3.6)



### 3.6 Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion (LTBI)

Das Ziel der LTBI-Behandlung ist es, Mykobakterien, die nach einer Infektion unbemerkt im Organismus überleben können, zu eliminieren [4,70,89]. Bei infizierten Personen verhindert eine korrekte und konsequent durchgeführte Behandlung der LTBI in etwa 90 % der Fälle das Auftreten einer Tuberkulose [89–92]. Eine Reinfektion bleibt aber bei erneuter Exposition möglich. Die Behandlung der LTBI hat sich in bestimmten Situationen als kosteneffizient erwiesen [75].

Die Indikation zur Behandlung der LTBI beruht auf der klinischen Situation (Alter des Patienten oder der Patientin, Risikofaktoren für eine Reaktivierung der Krankheit, Dauer der Infektion) und dem Grad der Reaktion des Tuberkulintests und/oder der Reaktion auf einen IGRA-Test. Die tuberkulöse Infektion sollte bei Erwachsenen im Rahmen der Möglichkeiten vor Verordnung der LTBI-Behandlung durch einen IGRA-Test bestätigt werden, um unnötige Untersuchungen und eine unnötige Behandlung aufgrund eines falsch-positiven Tuberkulintests zu vermeiden [93] (Kap. 3.1.1). Eine LTBI-Behandlung darf allerdings erst verordnet werden, nachdem eine aktive Tuberkulose durch geeignete bakteriologische und radiologische Untersuchungen ausgeschlossen werden konnte (Kap. 4).

#### 3.6.1 Indikationen für die Behandlung der LTBI

Die Indikation stellt sich bei frisch infizierten Personen (bei denen ein erhöhtes Risiko für eine Reaktivierung innerhalb der ersten Jahre nach der Infektion besteht) und bei Personen, die wegen zusätzlicher Erkrankungen ein erhöhtes Tuberkuloserisiko haben.

In der nachfolgenden Liste werden die Reaktivierungsrisiken in absteigender Reihenfolge aufgeführt:

##### 3.6.1.1 HIV-positive Patienten und Patientinnen

Wenn sie mit einem Mykobakterium des Tuberkulosekomplexes infiziert sind, haben sie ein erhöhtes Risiko, in der Folge eine aktive Tuberkulose zu entwickeln. Sie sollten darum eine LTBI-Behandlung erhalten [94,95]. Der Nutzen einer LTBI-Therapie nach engem Kontakt mit einer an ansteckender Tuberkulose erkrankten Person mit negativem Tuberkulintest [96] oder mit negativem IGRA-Test ist umstritten.

##### 3.6.1.2 Personen in der Umgebung eines Patienten, einer Patientin mit ansteckender Tuberkulose

**Neugeborene** sind bei relevanter Exposition sofort medizinisch abzuklären und zu behandeln. Die Beratung eines Spezialisten ist einzuholen. Kinder müssen insbesondere mit einer Behandlung geschützt werden, wenn deren Mutter an Lungentuberkulose erkrankt ist.

**Kinder (>1 Monat bis ≤5 Jahre)** erhalten nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose (Kap. 4) umgehend eine präventive Chemotherapie mit Isoniazid. Zeigt der zweite Test nach 8 Wochen eine Konversion (Kap. 3.6.1.3) an, muss das Kind bezüglich Tuberkuloseerkrankung weiter abgeklärt und allenfalls entsprechend behandelt werden. Ist die klinische Abklärung unauffällig, wird bei Kindern mit Konversion die Prophylaxe mit INH als LTBI-Behandlung weitergeführt. Wenn aber nach 8 Wochen keine Konversion vorliegt, kann die Prophylaxe mit INH abgebrochen werden.

**Kinder (5- bis 12-jährig):** Ist der Indurationsdurchmesser des ersten oder zweiten Tuberkulintests >5 mm und kann eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen werden, wird eine LTBI-Behandlung empfohlen.

**Bei Kontaktpersonen im Alter von über 12 Jahren,** deren vorangegangene Tuberkulinreaktion nicht bekannt ist und deren Induration des Tuberkulintests 8 Wochen nach dem letzten Kontakt einen Durchmesser von ≥5 mm aufweist oder deren IGRA-Test positiv ausfällt, wird eine LTBI-Behandlung empfohlen, immer aber nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose. Kennt man die frühere Reaktion und hat sich die aktuelle Reaktion nach dem Kontakt gegenüber der früheren nicht verändert, ist eine Behandlung der LTBI grundsätzlich nicht nötig. Handelt es sich dabei um Personen unter 35 Jahren oder besteht das Risiko einer Reaktivierung der Tuberkulose, kann eine LTBI-Behandlung in Betracht gezogen werden.

##### 3.6.1.3 Frische Konversion der Tuberkulinreaktion bei normalem Thoraxröntgenbild

Eine Vergrößerung der Tuberkulinreaktion um mehr als 10 mm innerhalb der letzten 2 Jahre gilt als Test-Konversion und kann Zeichen einer Tuberkuloseinfektion sein. Allerdings können BCG-Geimpfte bei Wiederholung des Tests nicht selten eine Vergrößerung in diesem Ausmass zeigen, die durch einen IGRA-Test bestätigt werden sollte. In diesen Fällen ist die Frage, ob jemand wahrscheinlich oder sicher Kontakt zu einer Ansteckungsquelle hatte, wichtiger als die Frage einer früheren BCG-Impfung. Bei durch IGRA-Tests überwachten Personen (z.B. bei Krankenhausmitarbeitern mit Tuberkuloseexposition) ist ein positiver Test ebenfalls ein Anzeichen für eine mögliche Infektion. Personen mit positivem Testergebnis müssen individuell beurteilt werden (Suche nach Faktoren, die das Risiko erhöhen, später eine Tuberkulose zu entwickeln).

Aus biologischen (Aufbau der immunologischen Reaktion) und logistischen Gründen (mehrfache Termine, die oft verpasst werden, Kosten) wird nach Kontakt mit einem Indexpatienten oder einer Indexpatientin eine



einzigste Bewertung 8 Wochen nach dem letzten Kontakt durchgeführt. Jeder positive Tuberkulintest ist, sofern möglich, durch einen IGRA-Test zu bestätigen, bevor eine LTBI-Behandlung eingeleitet wird. Wenn die Tuberkulin-Konversion bei Risikoberufen aus versicherungstechnischen Gründen nachgewiesen werden muss, dient ein Test bei Einstellung des Mitarbeiters (mit Tuberkulintest und Bestätigung mit IGRA-Test oder IGRA-Test allein) als Referenztest [81] (Kap. 3.5).

#### 3.6.1.4 Träger und Trägerinnen residualer radiologischer thorakaler Herde

Bei Personen mit einem pulmonalen Herd, der mit einer alten unbehandelten Tuberkulose vereinbar ist, besteht ein erhöhtes Risiko der Reaktivierung der Krankheit. Eine LTBI-Behandlung kann bei ihnen das Erkrankungsrisiko herabsetzen [89, 91, 97]. Bestehen Zweifel darüber, ob eventuell eine aktive Tuberkulose vorliegt, sollte eine bakteriologische Untersuchung durchgeführt und eine Kombinationsbehandlung wie bei einer Tuberkuloseerkrankung begonnen werden, bis das Ergebnis der Kultur vorliegt. Wenn dieses positiv ausfällt oder im Röntgenbild ein Rückgang der Läsionen unter Therapie beobachtet werden kann, muss die Behandlung bis zum Ende weitergeführt werden. Andernfalls kann man auf eine Monotherapie (Kap. 3.6.2.1) umstellen oder die Behandlung sofort beenden, falls mindestens eine Dreiertherapie bereits 2 Monate lang durchgeführt wurde.

#### 3.6.1.5 Weitere Personen mit erhöhten Risikofaktoren für eine Reaktivierung der Tuberkulose

Ein erhöhtes Risiko [65] (vgl. Kap. 2, Tabelle 2.1) besteht bei Personen mit einer Tuberkulinreaktion  $\geq 5$  mm oder einem positiven IGRA-Test und gleichzeitig

- Silikose, Diabetes, Niereninsuffizienz (erst recht unter Hämodialyse) oder starkem Gewichtsverlust
- einer langfristigen Steroidtherapie in hohen Dosen (entsprechend  $>15$  mg/Tag Prednison über mehr als 3 Wochen) oder
- einer immunsuppressiven Therapie

Raucher und Raucherinnen haben ebenfalls ein höheres Risiko einer Reaktivierung der Tuberkulose als Nichtraucher und Nichtraucherinnen [98–100]. Bei Patienten und Patientinnen unter immunsuppressiver Behandlung, beispielsweise nach Transplantation oder bei Behandlung mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, empfehlen einige Autoren und Autorinnen, bei einer Tuberkulinreaktion  $\geq 5$  mm eine Behandlung durchzuführen [69, 79, 80]. Die Bestätigung durch einen IGRA-Test wird empfohlen, um unnötige Behandlungen zu vermeiden.

Bei Immunsuppression (medikamentös oder nicht) nimmt die Sensitivität der diagnostischen Tests auf LTBI ab,

sodass ein negativer Test keinen Ausschluss einer LTBI erlaubt.

Wenn eine immunsupprimierte Person mit einem ansteckenden Indexfall Kontakt hatte, aus einem Land mit hoher Tuberkuloseinzidenz stammt oder tuberkuloseverdächtige radiologische Veränderungen aufzeigt, kann eine LTBI-Behandlung auch ohne diagnostischen Nachweis der LTBI in Erwägung gezogen werden. Eine LTBI-Behandlung beseitigt das Risiko der Tuberkulosereaktivierung nicht völlig, verringert es aber [101, 102].

#### 3.6.1.6 Personen unter 35 Jahren

Bei Personen mit einer Tuberkulinreaktion von  $\geq 5$  mm und normalem Röntgenbild empfehlen einige Autoren und Autorinnen die Behandlung der LTBI sogar bei BCG-geimpften Personen, vor allem wenn ein früherer Kontakt zu einem Tuberkulosefall möglich ist (z.B. Kinder, die in einem Land mit hoher Inzidenz geboren wurden) [4]. Die Bestätigung durch einen IGRA-Test wird empfohlen.

#### 3.6.1.7 Personen über 35 Jahre

Für Personen, die Risikofaktoren für eine tuberkulöse Reaktivierung aufweisen oder deren Tuberkulinreaktion durch einen IGRA-Test bestätigt wurde, kann eine Behandlung der LTBI in Betracht gezogen werden. Dies unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos von unerwünschten Nebenwirkungen im Alter [103].

### 3.6.2 Therapieschemata der latenten tuberkulösen Infektion

#### 3.6.2.1 Empfohlene Therapieschemata

Isoniazid täglich in einer Einzeldosis: 5 mg/kg (bei Kleinkindern 10 mg/kg, siehe Kap. 5) bis zu einer Maximaldosis von 300 mg während 9 Monaten, ungeachtet des HIV-Status [90]. Eine 6-monatige Behandlung verspricht eine bedeutende Verringerung des Reaktivierungsrisikos, jedoch weniger als nach einer 12-monatigen Behandlung [104]. Die übliche Empfehlung der 9-monatigen Behandlung beruht auf einer Kosten-Nutzen-Abwägung [105]. Die gleichzeitige Gabe von Vitamin B6 wird bei Schwangerschaft, Alkoholismus, Unterernährung, HIV-Infektion, chronischen Lebererkrankungen und gestillten Kindern empfohlen.

#### 3.6.2.2 Alternative Schemata

**Rifampicin** 10 mg/kg täglich (maximal 600 mg/Tag) während 4 Monaten. Die Rifampicin-Behandlung hat sich bei Patienten und Patientinnen, die an Silikose leiden, als ebenso wirksam erwiesen wie die Isoniazid-Behandlung [106, 107]. Verträglichkeit und Therapietreue scheinen besser zu sein als bei Isoniazid. Die Behandlungskosten sind vergleichbar [108–110]. Derzeit wird Patienten und Patientinnen, deren therapeutische Nachkontrolle möglicherweise praktische Probleme mit sich bringt (z.B.

bei Migranten und Migrantinnen), oft eine Behandlung mit Rifampicin verschrieben. Hierbei sind mögliche Kontraindikationen sowie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (wie mit oralen Kontrazeptiva, Methadon oder Antikoagulantien) zu berücksichtigen.

**Tägliche** Gabe von Isoniazid und Rifampicin während 3 Monaten: Dieses Therapieschema wird in den britischen Empfehlungen ([www.nice.org](http://www.nice.org)) vorgeschlagen, auch wenn seine Validierung noch unzureichend ist und sich nur auf eine einzige Studie stützt [111]. Zwei Studien bei Kindern zeigten eine hohe Erfolgsrate [112, 113].

Patienten und Patientinnen mit einem erhöhten Tuberkuloserisiko und einer unzuverlässigen Therapietreue können zweimal wöchentlich während 9 Monaten eine kontrollierte Isoniazid-Behandlung erhalten (directly observed preventive treatment, DOPT): Kinder 20 bis 40 mg/kg, Erwachsene 15 mg/kg (maximal 900 mg pro Dosis).

Eine LTBI-Behandlung mit Rifampicin und Pyrazinamid wurde wegen ihrer Wirksamkeit und der kurzen Behandlungsdauer von 2 Monaten propagiert [114, 115]. Diese Behandlung wurde aber von schweren Nebenwirkungen begleitet – insbesondere für HIV-negative Patienten – und wird darum nicht mehr empfohlen [116].

### 3.6.2.3 Schema der LTBI-Behandlung bei Kontakt mit einem Fall multiresistenter Tuberkulose

Da multiresistente Bakterien per Definition mindestens resistent gegen Isoniazid und Rifampicin sind, können diese Medikamente nicht zur LTBI-Behandlung verwendet werden. Da es keine prospektive Studie über die anderen Therapieoptionen gibt, ist die LTBI-Behandlung von infizierten Kontaktpersonen daher empirisch [105, 117] und die derzeit vorliegenden Empfehlungen sind sehr unterschiedlich [118]. Wenn eine LTBI-Behandlung dringend indiziert ist, wird die Kombination zweier Medikamente empfohlen, deren Wirksamkeit beim Indexpatienten nachgewiesen ist, wie z.B. Ethambutol und Pyrazinamid oder Ethambutol und ein Chinolon über 6 Monate [103, 106]. Als Alternative kommt eine abwartende Haltung in Betracht.

### 3.6.2.4 Interaktionen und Nebenwirkungen

Eine monatliche klinische Kontrolle ist unbedingt nötig, um die Therapieverträglichkeit zu überprüfen, um sicherzustellen, dass die Medikamente richtig eingenommen werden, und um nach Nebenwirkungen zu suchen (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, dunkler Urin, Ikterus, neurologische Beschwerden). Eine medikamentöse Hepatitis sowie eine periphere Neuropathie sind bekannte, jedoch seltene Nebenwirkungen [119]. Das Komplikationsrisiko steigt mit dem Patientenalter und der Dauer

der Behandlung [120], es scheint jedoch im Laufe der letzten 30 Jahre zurückgegangen zu sein [121].

Eine anfängliche Bestimmung der Transaminasen wird vor Beginn der Behandlung empfohlen, um ein noch nicht erkanntes hepatisches Problem auszuschliessen. Eine monatliche Kontrolle der Transaminasen ist beim Erwachsenen nicht nötig, wenn keine klinischen Zeichen von Nebenwirkungen vorliegen. Auch bei asymptomatischen Kindern ist diese Kontrolle nicht nötig. Eine vorübergehende mässige Erhöhung der Transaminasen (bis zum Fünffachen des Normwertes) ist nichts Aussergewöhnliches und rechtfertigt allein einen vorzeitigen Abbruch der LTBI-Behandlung nicht. Es sollten dann jedoch häufigere Kontrollen erfolgen [122].

### 3.6.2.5 Therapietreue bei der LTBI-Behandlung

Eines der häufigsten Probleme bei der Behandlung der LTBI besteht darin, eine Person ohne erkennbare Symptome zu motivieren, über mehrere Monate eine Behandlung durchzuführen. Deren sofortiger Nutzen ist wenig konkret, da es sich um die Minimierung zukünftiger Risiken handelt. Die Therapietreue ist umso wichtiger, als die präventive Wirkung der Therapie nur dann erzielt werden kann, wenn ein bestimmter Mindestanteil an Tabletten (mindestens 80 %) eingenommen wird [89]. Nebenwirkungen können aber bereits nach einer kurzen Therapiedauer auftreten. Die Therapietreue schwankt je nach den betroffenen Bevölkerungsgruppen (von 13 % bis 89 % nach einer kürzlich durchgeführten Meta-Analyse, wobei als Nenner «begonnene Behandlungen» gezählt wurden, ohne die «A-priori-Verweigerer einer Behandlung» [123]). Kurzzeittherapien (Rifampicin über 4 Monate) werden besser befolgt als Langzeittherapien (Isoniazid über 9 Monate) [98, 112], wobei die Motivation sowohl des Pflegepersonals als auch der behandelten Personen wichtig ist [124]. Es ist nicht möglich, die Therapietreue im Voraus einzuschätzen, jedoch bedingen bestimmte Kriterien wie die Regelmässigkeit der Kontrollbesuche den Erfolg der Therapie [125]. Eine direkte Überwachung der Medikamenteneinnahme ist im Allgemeinen nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt (z.B. in Institutionen mit Betreuungspersonal).

## Literatur

- 1 Mack U, Migliori GB, Sester M et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33(5):956–973.
- 2 Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356(9235):1099–1104.
- 3 Rieder HL. Theoretische und praktische Überlegungen bei Anwendung des Tuberkulintestes [Theoretical and practical considerations of the use of the tuberculin test]. *Pneumologie* 1997;51(11):1025–1032.
- 4 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(4 Pt 2):S221–S247.
- 5 Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT. Identification of tuberculous infected. Dual tests and density of reaction. *Am Rev Respir Dis* 1973;108(6):1334–1339.
- 6 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(9):804–809.
- 7 Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis* 2005;40(2):211–217.
- 8 Collet E, Krahenbuhl JD, Gehri M, Bissery A, Zellweger JP. Risk factors for positive tuberculin skin tests among migrant and resident children in Lausanne, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005;135:703–9.
- 9 Zahrani KA, Jahdali HA, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1419–1422.
- 10 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: 2006.
- 11 Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR* 2005;54(RR-15):1–48.
- 12 Diel R, Forssbohm M, Loytved G et al. [Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose]. *Pneumologie* 2007.
- 13 Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and Positive Predictive Value of a Whole-Blood IGRA for Developing Active TB – An Update. *Am J Respir Crit Care Med* 2010.
- 14 Anderson ST, Williams AJ, Brown JR et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* Undetected by Tuberculin Skin Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):1038–1042.
- 15 Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. 1 ed. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 1999.
- 16 Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):15–21.
- 17 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(9):1014–1020.
- 18 Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick D, Fitzgerald JM. Risk factors for developing tuberculosis: a 12-year follow-up of contacts of tuberculosis cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(9):1112–1119.
- 19 Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350(20):2060–2067.
- 20 Elzi L, Schlegel M, Weber R et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):94–102.
- 21 Brock I, Weldingh K, Leyten EM, Arend SM, Ravn P, Andersen P. Specific T-cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol* 2004;42(6):2379–2387.
- 22 Dheda K, Chang JS, Kim LU et al. Interferon gamma assays for tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2005;5(6):324–325.
- 23 Lalvani A, Pathan AA, McShane H et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):824–828.
- 24 Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149(3):177–184.
- 25 Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):736–742.
- 26 Diel R, Nienhaus A, Lange C, Meywald-Walter K, Forssbohm M, Schaberg T. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res* 2006;7:77.
- 27 Detjen AK, Keil T, Roll S et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):322–328.

- 28 Detjen AK, Loebenberg L, Grewal HM et al. Short-term Reproducibility of a Commercial Interferon-gamma Release Assay. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16(8):1170–75.
- 29 van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PLoS ONE* 2009;4(12): e8517.
- 30 Beffa P, Zellweger A, Janssens JP, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Indeterminate test results of T-SPOT.TB performed under routine field conditions. *Eur Respir J* 2008;31(4):842–846.
- 31 Andersen P, Doherty TM, Pai M, Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? *Trends Mol Med* 2007;13(5):175–182.
- 32 Pai M, O'Brien R. Serial testing for tuberculosis: can we make sense of T cell assay conversions and reversions? *PLoS Med* 2007;4(6):e208.
- 33 Zellweger JP, Zellweger A, Ansermet S, de Senarclens B, Wrighton-Smith P. Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(11):1242–1247.
- 34 Lalvani A, Pathan AA, Durkan H et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001;357(9273):2017–2021.
- 35 Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest* 2009;135(4):1010–1018.
- 36 Dheda K, Lalvani A, Miller RF et al. Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS* 2005;19(17):2038–2041.
- 37 Rangaka MX, Diwakar L, Seldon R et al. Clinical, immunological, and epidemiological importance of antituberculosis T cell responses in HIV-infected Africans. *Clin Infect Dis* 2007;44(12):1639–1646.
- 38 Mandalakas AM, Hesselring AC, Chegou NN et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(4):417–423.
- 39 Karam F, Mbow F, Fletcher H et al. Sensitivity of IFN-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection is retained in HIV-infected patients but dependent on HIV/AIDS progression. *PLoS ONE* 2008;3(1):e1441.
- 40 Karam Bechara J, Sosa R, Naime Libien JE, Posada Maldonado EE. [Tuberculous meningitis: a 10-year analysis at the «Dr. Federico Gomez» Children's Hospital of Mexico]. *Salud Publica Mex* 1991;33:70–76.
- 41 Richeldi L, Losi M, D'Amico R et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest* 2009; 136(1):198–204.
- 42 Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium Tuberculosis Infection – United States 2010. *MMWR* 2010;59, RR-5 (25 June):1–26.
- 43 Connell TG, Ritz N, Paxton GA, BATTERY 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.
- 44 Ferrara G, Losi M, D'Amico R et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. *Lancet* 2006; 367(9519):1328–1334.
- 45 Nicol MP, Davies MA, Wood K et al. Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. *Pediatrics* 2009;123(1):38–43.
- 46 Bergamini BM, Losi M, Vaienti F et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2009;123(3):e419–e424.
- 47 Hausteiner T, Ridout DA, Hartley JC et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children correlates with age and immune status. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(8):669–673.
- 48 Powell DA. Interferon gamma release assays in the evaluation of children with possible Mycobacterium tuberculosis infection: a view to caution. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(8):676–677.
- 49 Nienhaus A, Schablon A, Diel R. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection-analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. *PLoS ONE* 2008; 3(7):e2665.
- 50 Diel R, Goletti D, Ferrara G et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent *M. tuberculosis* infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37(1):88–99.
- 51 Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006;28:45–50.
- 52 Pooran A, Booth H, Miller RF et al. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulm Med* 2010;10:7.

- 53 Beggs CB, Noakes CJ, Sleigh PA, Fletcher LA, Siddiqi K. The transmission of tuberculosis in confined spaces: an analytical review of alternative epidemiological models. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(11):1015–1026.
- 54 Riley RL. The contagiousness of tuberculosis. *Schweiz Med Wochenschr* 1983;113:75–79.
- 55 Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am Rev Tuberc* 1954;69(5):724–732.
- 56 Meijer J, Barnett GD, Kubik A, Styblo K. Identification of sources of infection. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1971;45:5–50.
- 57 Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1975;50(1):90–106.
- 58 Behr MA, Warren SA, Salamon H et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999;353(9151):444–449.
- 59 Paranjothy S, Eisenhut M, Lilley M et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from 9 year old child with pulmonary tuberculosis and negative sputum smear. *BMJ* 2008;337:a1184.
- 60 Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008;8(6):359–368.
- 61 Zangger E, Gehri M, Krahenbuhl JD, Zuberbuhler D, Zellweger JP. Epidemiological and economical impact of tuberculosis in an adolescent girl in Lausanne (Switzerland). *Swiss Med Wkly* 2001;131(27–28):418–421.
- 62 Kenyon TA, Valway SE, Ihle WW, Onorato IM, Castro KG. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during a long airplane flight. *N Engl J Med* 1996;334:933–938.
- 63 Greenaway C, Palayew M, Menzies D. Yield of casual contact investigation by the hour. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(12 Suppl 3):S479–S485.
- 64 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(6):2033–2038.
- 65 Erkens C, Kamphorst M, Abubakar I et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Resp J*. 2010; 36(4):925–949.
- 66 Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med* 2006;3(12):e494.
- 67 Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005;26(2):295–312.
- 68 Nakaoka H, Lawson L, Squire SB et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(9):1383–1388.
- 69 American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 2):S221–S247.
- 70 Hopewell PC. Targeting tuberculosis prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2017–2018.
- 71 Département fédéral de l'intérieur. Loi fédérale sur les épidémies. Loi du 18 déc. 1970.
- 72 Driver CR, Balcewicz-Sablinska MK, Kim Z, Scholten J, Munsiff SS. Contact investigations in congregate settings, New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(12 Suppl 3):S432–S438.
- 73 Althaus F, Hudelson P, Domenig D, Green AR, Bodenmann P. Compétence transculturelle et pratique médicale. *Swiss Medical Forum* 2010; 10(5):79–83.
- 74 Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006;6(11):710–725.
- 75 Diel R, Schaberg T, Loddenkemper R, Welte T, Nienhaus A. Enhanced cost-benefit analysis of strategies for LTBI screening and INH chemoprevention in Germany. *Respir Med* 2009;103(12):1838–1853.
- 76 World Health Organization. Tuberculosis and air travel. Guidelines for prevention and control. WHO/HTM/TB/2008.399.
- 77 European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Guidance. Risk assessment guidelines for diseases transmitted on aircraft. Part 2: Operational guidelines for assisting in the evaluation of risk for transmission by disease. Stockholm 2009.
- 78 Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P et al. Use of a T-cell based test for detection of TB infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2006;28:31–4.
- 79 Beglinger C, Dudler J, Mottet C et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly* 2007;137(43–44):620–622.
- 80 Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ et al. The risk of tuberculosis related to TNF antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010.
- 81 Jost M, Merz B, Ruedger M et al. Tuberkulose am Arbeitsplatz, Gefährdung und Prävention. 2nd edition ed. SUVA Luzern: 2010.
- 82 Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-17):1–141.

- 83 Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(5):442–448.
- 84 Nienhaus A, Schablon A, Bacle CL, Siano B, Diel R. Evaluation of the interferon-gamma release assay in healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81(3):295–300.
- 85 Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part I. *Ann Intern Med* 1996;125(10):826–834.
- 86 Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part II. *Ann Intern Med* 1996;125(11):917–928.
- 87 Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(6):593–605.
- 88 Schablon A, Harling M, Diel R, Nienhaus A. Risk of latent TB infection in individuals employed in the healthcare sector in Germany: a multicentre prevalence study. *BMC Infect Dis* 2010;10:107–17.
- 89 Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(12):1352–1364.
- 90 Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smail FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Cochrane review). Oxford: The Cochrane Library, 1999 Issue 4.
- 91 Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Res* 1970;17:28–106.
- 92 Dooley KE, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection: challenges and prospects. *Clin Chest Med* 2005;26(2):313–26.
- 93 Diel R, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Cost-effectiveness of Interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J* 2007;30(2):321–332.
- 94 Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3.
- 95 Grant AD, Charalambous S, Fielding KL et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA* 2005;293(22):2719–2725.
- 96 Gordin FM, Matts JP, Miller C et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 1997;337(5):315–320.
- 97 Norregaard J, Heckscher T, Viskum K. Abacillary pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990;71:35–38.
- 98 Pai M, Mohan A, Dheda K et al. Lethal interaction: the colliding epidemics of tobacco and tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(3):385–391.
- 99 Slama K, Chiang CY, Enarson DA et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(10):1049–1061.
- 100 Bothamley GH. Smoking and tuberculosis: a chance or causal association? *Thorax* 2005; 60(7):527–528.
- 101 Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol* 2009;161(4):797–800.
- 102 Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P et al. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6):1952–1956.
- 103 Salpeter SR, Sanders GD, Salpeter EE, Owens DK. Monitored isoniazid prophylaxis for low-risk tuberculin reactors older than 35 years of age: a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1997;127:1051–1061.
- 104 Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 1986;255:1579–1583.
- 105 Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(10):847–850.
- 106 Hong Kong Chest Service TRCM. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36–41.
- 107 Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, Stout JE. Costs and cost-effectiveness of four treatment regimens for latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(11):1055–1060.
- 108 Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):445–449.
- 109 Page KR, Sifakis F, Montes de OR et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1863–1870.

- 110 Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):670–676.
- 111 Sterling TR. New approaches to the treatment of latent tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29(5):532–541.
- 112 Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007;45(6):715–722.
- 113 Bright-Thomas R, Nandwani S, Smith J, Morris JA, Ormerod LP. Effectiveness of 3 months of rifampicin and isoniazid chemoprophylaxis for the treatment of latent tuberculosis infection in children. *Arch Dis Child* 2010;95(8):600–602.
- 114 Narita M, Kellman M, Franchini DL, McMillan ME, Hollender ES, Ashkin D. Short-course rifamycin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection in patients with HIV infection: the 2-year experience of a comprehensive community-based program in Broward County, Florida. *Chest* 2002;122(4):1292–1298.
- 115 Gordin F, Chaisson RE, Matts JP et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA* 2000;283(11):1445–1450.
- 116 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.
- 117 Passannante MR, Gallagher CT, Reichman LB. Preventive therapy for contacts of multidrug-resistant tuberculosis. A delphi survey. *Chest* 1994;106:431–434.
- 118 Cain KP, Nelson LJ, Cegielski JP. Global policies and practices for managing persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(3):269–274.
- 119 Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:991–1001.
- 120 Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005;128(1):116–123.
- 121 Snider DE, Jr., Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:494–497.
- 122 Patel AN, McKeon J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculous drugs. *Drug safety* 1995;12:1–25.
- 123 Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(11):1235–1254.
- 124 Racine-Perreaud E, Zellweger JP. Chimiothérapie antituberculeuse préventive chez 250 patients du Dispensaire antituberculeux de Lausanne. *Schweiz med Wschr* 1994;124:705–11.
- 125 Trajman A, Long R, Zylberberg D, Dion MJ, Al-Otaibi B, Menzies D. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(5):551–559.

## 4 Diagnostik der Erkrankung

Die Diagnose einer aktiven Tuberkulose wird durch den Nachweis von Mykobakterien des *Tuberculosis*-Komplexes («MTB-Komplex») in klinischen Proben gesichert («bestätigter Fall»). Weder klinisch noch radiologisch lässt sich eine aktive Tuberkulose formal beweisen («wahrscheinlicher» oder «nicht bestätigter Fall»).

Der Tuberkulintest und die neuen IGRA-Tests (Kap. 3) weisen auf eine Infektion mit MTB hin, sind aber für die Diagnose der aktiven Tuberkulose nicht geeignet.

### 4.1 Passive und aktive Suche nach der Erkrankung

Unter passiver Suche versteht man die Suche der Erkrankung bei Einzelpersonen, die spontan wegen Symptomen medizinische Hilfe suchen. Dies ist der Regelfall.

Im Gegensatz dazu versteht man unter aktiver Suche Reihenuntersuchungen unabhängig von Symptomen. Diese sind in der Schweiz nur in Bevölkerungsgruppen mit deutlich erhöhter Prävalenz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung berechtigt. Sie sind dann effizient, wenn die Zielgruppe möglichst vollständig erreichbar ist (Kap. 8).

In hoch entwickelten Ländern ist das Thoraxbild in der Regel die erste Untersuchung bei Tuberkuloseverdacht, gefolgt von bakteriologischen Untersuchungen bei abnormalem Röntgenbild.

### 4.2 Radiologische Untersuchung

Veränderungen im Thoraxröntgenbild sind das aussagekräftigste Zeichen, um den Verdacht auf eine Tuberkulose weiterzuverfolgen. Ihre Ausdehnung korreliert mit dem Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung des Sputums, falls es sich um eine Tuberkulose handelt [1].

Einseitige Infiltrate in den Oberlappen oder in den apikalen Unterlappensegmenten sind verdächtig für eine Tuberkulose, speziell wenn auch Kavernen vorhanden sind, ebenso ein miliare Bild. Selten sieht man auch ein normales Röntgenbild bei bestätigter Tuberkulose, z.B. bei Primärtuberkulose und bei immundefizienten Patienten und Patientinnen. Häufiger zeigen Aids-Patienten und Patientinnen ein atypisches radiologisches Bild; es bestehen einseitige hiläre und mediastinale Adenopathien und Infiltrate in den mittleren und unteren Bereichen der Lunge, oft ohne Kavernen. Die Zuverlässigkeit radiologischer Tuberkulosedagnostik wurde in Zweifel gezogen, einerseits aufgrund des unspezifischen Charakters radiologisch erfasster Läsionen, andererseits wegen der schlechten Reproduzierbarkeit der Befundung durch verschiedene Fachleute und selbst bei wiederholten Befunden durch denselben Experten [2]. Neuere Analysen zeigten jedoch, dass die Interpretation der Thoraxaufnahme durchaus verlässlich ist, dass hingegen die radiologische Auswertung keine Unterscheidung zwischen einer bakteriologisch aktiven Tuberkulose und einer alten, inaktiven oder bereits behandelten Tuberkulose erlaubt [3, 4].

**Tabelle 4.1 Fallklassifizierung nach diagnostischen Kriterien (nach WHO)**

Bestätigter Fall	Kultureller Nachweis von Mykobakterien des MTB-Komplexes in klinischen Proben; oder mikroskopischer Nachweis von säurefesten Stäbchen bei gleichzeitigem molekulargenetischem Nachweis von MTB-spezifischen Nukleinsäuresequenzen in klinischen Proben
Wahrscheinlicher Fall (Diagnose ohne bakteriologische Bestätigung)	Klinik ist kompatibel mit einer Tuberkulose und es bestehen weitere Hinweise auf Tuberkulose (z.B. radiologische Hinweise und/oder Nachweis von säurefesten Stäbchen oder PCR-positive Probe)



### 4.3 Gewinnung von Proben

Zur Diagnose der Tuberkulose ist die Gewinnung einer Probe aus einem betroffenen Organ von grosser Bedeutung. Bei Lungentuberkulose ist die Gewinnung von Sputum – am besten morgens nüchtern nach dem Aufstehen – unerlässlich, weil es einen Hinweis auf die Infektiosität gibt. Obwohl die meisten Patienten und Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Lungenbefall einen produktiven Husten haben und somit eine Sputumprobe abgeben können, ist dies bei wenig fortgeschrittener Erkrankung, aber allenfalls radiologisch schon sichtbaren Zeichen nicht immer der Fall. Zudem können gewisse Patienten und Patientinnen aus psychologischen oder kulturellen Gründen kein Sputum aushusten. Immer ist eine angepasste Instruktion [5] notwendig, allenfalls unter physiotherapeutischer Anleitung [6]. Eine Alternative zum spontan produzierten Sputum ist die Induktion von Sputum mit einem Aerosol von hypertonem Kochsalz (mit Salbutamolzusatz) [7, 8]. Dieses Vorgehen ist auch für Kleinkinder geeignet [9] und ersetzt in vielen Fällen die Durchführung einer Bronchoskopie [6, 10, 11]. Bei Kleinkindern hat sich auch die Probengewinnung im Magensaft bewährt. Praktisch wird an drei Tagen nüchtern Magensaft mittels Magensonde entnommen und die Probe anschliessend neutralisiert [7].

### 4.4 Mikrobiologie

Die Diagnose einer aktiven Tuberkulose wird durch den Nachweis von Mykobakterien des *Tuberculosis*-Komplexes («MTB-Komplex») in einer klinischen Probe gesichert. Dieser Nachweis kann molekulargenetisch und/oder kulturell erfolgen. Der mikroskopische Nachweis

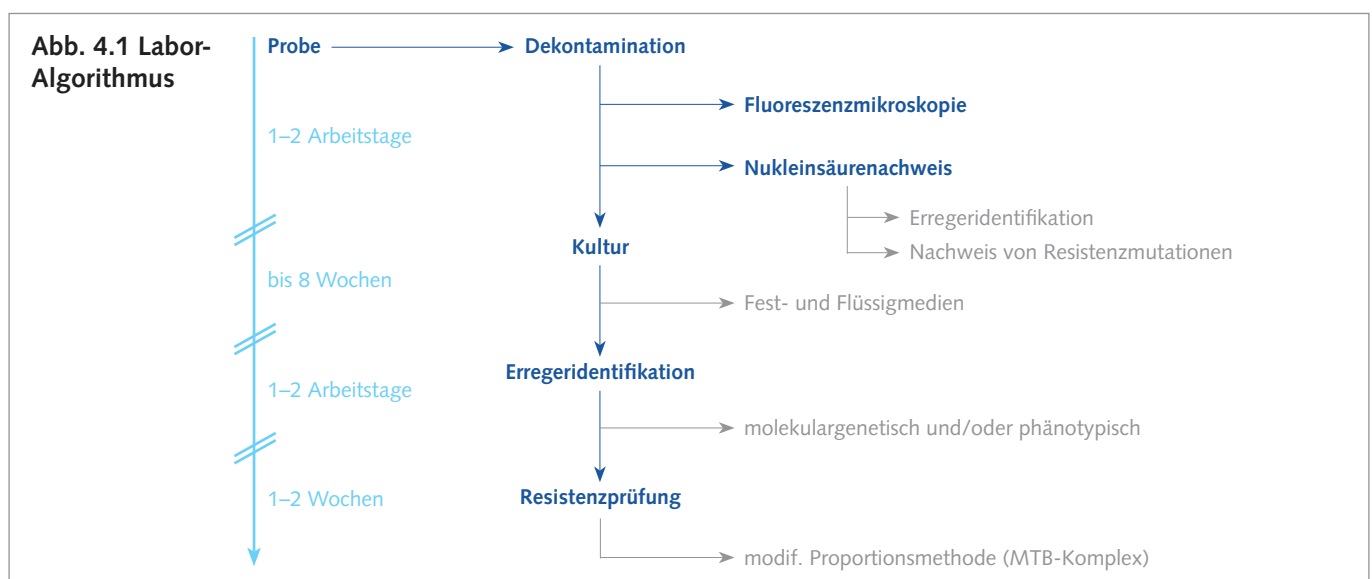
von säurefesten Stäbchen allein genügt nicht als Beweis einer Tuberkulose.

#### 4.4.1 Bakteriologie

Das Genus *Mycobacterium* umfasst zurzeit über 130 anerkannte Spezies. Zu den im MTB-Komplex zusammengefassten Tuberkuloseerregern gehören *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis* und *M. bovis* BCG (Impfstamm), *M. caprae*, *M. canettii*, *M. microti* und *M. pinnipedii*. Die übrigen Spezies des Genus *Mycobacterium* werden unter dem Begriff nicht tuberkulöse Mykobakterien (NTM) zusammengefasst.

Die Unterscheidung zwischen MTB-Komplex und NTM hat epidemiologische, klinische und therapeutische Bedeutung [12–14]. Bei den in der Schweiz differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehenden NTM handelt es sich um ubiquitär in der Umwelt vorkommende Mykobakterien, die für den Menschen nur fakultativ pathogen sind. Besonders häufig betroffen sind Lungen und Lymphknoten. Disseminierte Infektionen kommen vor, speziell bei Immunkompromittierten. Die Bewertung der klinischen Relevanz des Nachweises von NTM beruht im Einzelfall auf klinischen und mikrobiologischen Kriterien. Die Therapie basiert auf den für eine bestimmte Spezies publizierten Empfehlungen oder auf Erfahrungsberichten. Eine Resistenzprüfung ist – anders als bei MTB – bei NTM nur ausnahmsweise erforderlich [13, 14].

Zwei global gesehen wichtige, in der Schweiz jedoch nur sehr selten beobachtete humanpathogene NTM sind *Mycobacterium leprae*, Erreger der Lepra [15], und *Mycobacterium ulcerans*, Erreger des Ulcus tropicum (Buruli) [16].



#### 4.4.2 Labordiagnostik

Abb. 4.1 zeigt beispielhaft einen typischen Labor-Algorithmus für die mikrobiologische Aufarbeitung von klinischen Proben in ihrer zeitlichen Abfolge (Zeitachse). Demnach liegen die Ergebnisse von Mikroskopie und Nukleinsäurenachweis typischerweise innert 1–2 Arbeitstagen nach Probeneingang im Labor vor. Naturgemäss können bis zum kulturellen Nachweis von Mykobakterien mehrere Wochen verstreichen.

Nach Erhalt wird die klinische Probe homogenisiert, allfällig darin enthaltene Mykobakterien werden angereichert und die Begleitflora wird abgetötet (sog. «**De-kontamination**»). Die so vorbehandelte Probe (sog. «Sediment») bildet das Ausgangsmaterial für die weitere mikrobiologische Analytik [17].

##### 4.4.2.1 Mikroskopischer Erregernachweis

Der mikroskopische Nachweis von säurefesten Stäbchen erfolgt vorzugsweise mittels einer Fluoreszenzfärbung (Auramin) oder aber der Färbung nach Ziehl-Neelsen. Die Nachweisgrenze der Mikroskopie liegt bei etwa  $10^4$  Keimen pro Milliliter Probe [18], d.h., eine negative Mikroskopie schliesst keinesfalls das Vorliegen einer Tuberkulose oder einer anderen Mykobakteriose aus. Andererseits gelten Patienten mit neu entdeckter Lungentuberkulose, in deren Sputum mikroskopisch säurefeste Stäbchen nachweisbar sind, als infektiös für ihre Umgebung (früher auch «offene Tuberkulose» genannt) und müssen isoliert werden [12].

##### 4.4.2.2 Molekulargenetischer Erreger- und Resistenz-nachweis

Der molekulargenetische Nachweis von Nukleinsäuren bildet heute einen integralen Bestandteil der mikrobiologischen Abklärung bei klinischem Verdacht auf aktive Lungentuberkulose; in dieser Situation sollte mindestens eine respiratorische Probe auch molekulargenetisch untersucht werden [19]. Dazu stehen heute neben sog. *in-house* Verfahren verschiedene kommerzielle Systeme zur Verfügung [20]. Deren Leistungscharakteristiken können beim Laboranbieter erfragt werden. Generell gilt aber, dass molekulargenetische Verfahren eine etwas geringere Sensitivität aufweisen als die Kultur, die weiterhin als Goldstandard gilt.

Bei MTB ist der Phänotyp «resistent» i. d. R. assoziiert mit Mutationen, die sich durch Sequenzierung der entsprechenden mykobakteriellen Gene oder durch DNA-Sonden nachweisen lassen. Die entsprechenden kommerziell verfügbaren Tests [16] haben unterschiedliche Leistungscharakteristiken (im Labor erfragen) und beantworten – vereinfachend gesagt – gleichzeitig zwei Fragen: «Ist MTB in der Probe nachweisbar?» und, wenn ja, «Liegt z.B. eine Rifampicin-Resistenz vor?». Sie werden

neuerdings ergänzt durch ein hoch integriertes, flexibles und schnelles Real-Time-PCR-System mit bemerkenswerten Leistungsmerkmalen [21], das für Sputum-Proben entwickelt wurde. Mit zwei Stunden dauert eine Untersuchung nur wenig länger als eine regelrecht durchgeführte mikroskopische Untersuchung, liefert aber wesentlich konkretere Ergebnisse (Kap. 4.4.2.3). Diese modernen molekulargenetischen Systeme verkürzen demnach die Zeitspanne bis zur Erkennung von resistenten MTB-Isolaten erheblich. Beim molekulargenetischen Nachweis von Resistenzmutationen handelt es sich aber immer um eine *indirekte* Aussage über den zu erwartenden Phänotyp (sensibel/resistent); diese muss mit der konventionellen Resistenzprüfung (siehe unten) verifiziert werden.

##### 4.4.2.3 Synopsis: Interpretation der ersten Labor-ergebnisse

Die Ergebnisse von Mikroskopie und molekulargenetischen Tests liegen i. d. R. nach 1–2 Arbeitstagen vor (Abb. 4.1) und können deshalb rasch wichtige Entscheidungshilfen für das weitere Vorgehen liefern [19]. Sie haben vorläufigen Charakter und müssen anhand der Ergebnisse von Kultur und Resistenzprüfung überprüft werden (Kap. 4.4.2.4–6).

##### 4.4.2.4 Kultureller Erregernachweis

Der kulturelle Nachweis von Mykobakterien umfasst heute standardmässig die Inokulation von Fest- und Flüssigmedien. Letztere sind nicht nur sensitiver, sondern führen auch schneller zum Kulturerfolg als herkömmliche Festmedien. Hierbei ist zu beachten, dass diese Kulturverfahren für den Nachweis des MTB-Komplexes optimiert sind. Deshalb können Angaben über den klinischen Kontext der Untersuchung für den Erfolg der mikrobiologischen Analytik ausschlaggebend sein, besonders wenn es darum geht, anspruchsvoll wachsende Mykobakterien nachzuweisen (z.B. *M. marinum*, *M. haemophilum* u.a.).

##### 4.4.2.5 Identifikation von kulturell nachgewiesenen Mykobakterien

Die Identifikation von kulturell nachgewiesenen Mykobakterien erfolgt phänotypisch und/oder molekulargenetisch. Phänotypische Verfahren sind zeitaufwendig. Sie werden zunehmend durch molekulargenetische Verfahren ersetzt. Ausnahmen bilden die Analyse der zellwandassoziierten Mykolsäuren von Mykobakterien mittels High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) [22] und der immunchromatographische Nachweis von MPT64, einer Proteinfraction, die vom MTB-Komplex während des Wachstums ins Kulturmedium abgegeben wird [23]. Während HPLC die Identifikation der meisten klinisch relevanten Mykobakterien innert eines Arbeitstages ermöglicht, erlaubt der Nachweis von MPT64 die Identifikation des MTB-Komplexes innert 15 Minuten.

## A Erregernachweis

Mikroskopie	Molekularbiologisches Verfahren	Interpretation
POSITIV	POSITIV	Tuberkulose wahrscheinlich; Einleiten der Anti-TB-Therapie*
Negativ	POSITIV	Klinische Beurteilung: Sind weitere Abklärungen erforderlich? Ist eine Tuberkulose aufgrund der bereits verfügbaren Informationen plausibel, soll eine Anti-TB-Therapie* eingeleitet werden? Bei wiederholtem molekulargenetischem Nachweis ( $\geq 2$ Proben) ist das Vorliegen einer Tuberkulose auch bei negativer Mikroskopie wahrscheinlich, und eine Anti-TB-Therapie* soll eingeleitet werden.
POSITIV	Negativ	Schliesst das Labor eine Inhibition der Amplifikationsreaktion durch die Patientenprobe aus (ggf. nachfragen!)? Falls nein, ist das molekulare Ergebnis ungültig. Falls ja, ist das weitere Vorgehen abhängig von der klinischen Beurteilung: Sind weitere Abklärungen erforderlich? Ist eine Infektion mit Nicht-Tuberkulose-Mykobakterien (NTM) plausibel? Soll trotzdem eine Anti-TB-Therapie eingeleitet werden?
Negativ	Negativ	Klinische Beurteilung: Sind weitere Abklärungen erforderlich? Ist eine Tuberkulose aufgrund der bereits verfügbaren Informationen wenig plausibel, sollen alternative Diagnosen geprüft werden; Tuberkulose kann aber nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

\* basierend auf den Ergebnissen des Nachweises von Resistenzmutationen (siehe unten)

## B Resistenznachweis

Mutationen im rpoB-Gen	Interpretation
Nicht nachgewiesen	Rifampicin-Resistenz und damit MDR-TB unwahrscheinlich; Einleiten der Standardtherapie mit vier Medikamenten (HREZ).
NACHGEWIESEN	Rifampicin-Resistenz und damit MDR-TB wahrscheinlich; Standardtherapie mit vier Medikamenten (HREZ) ungenügend. Konsultation eines Experten für die Behandlung von MDR-TB dringend empfohlen!

MDR-TB: Multidrug-resistant tuberculosis

Molekulargenetische Verfahren zur Identifikation umfassen neben der partiellen oder vollständigen Sequenzierung eines [24] oder mehrerer sog. «house-keeping» Gene (z.B. 16S rRNA-Gen, 65kD *hsp*-Gen u.a.) zunehmend auch kommerzielle Tests, welche die Identifikation von Mykobakterien mittels DNA-Sonden ermöglichen [20]. Während keiner dieser Tests MTB falsch als NTM identifiziert, wurden umgekehrt vereinzelt Zuordnungen von NTM zum MTB-Komplex beschrieben. Besonders in Bereichen, wo taxonomisch noch Unsicherheit besteht (z.B. *M.-avium*-Komplex oder *M.-fortuitum*-

Gruppe), kann die Anwendung solcher Testsysteme zu Fehlidentifikationen führen. Zudem erkennen einzelne Testsysteme nicht alle Spezies zuverlässig als Mykobakterien [25].

## 4.4.2.6 Die Resistenzprüfung

Nach Anzucht von Mykobakterien des MTB-Komplexes ist die Durchführung einer Resistenzprüfung mindestens gegen die Antituberkulotika der ersten Wahl (Isoniazid, Rifampizin, Ethambutol und Pyrazinamid) obligatorisch. Deren Ergebnisse sind dem Bundesamt für Gesundheit

zu melden. Sie dienen der Überwachung der Resistenzsituation und bilden die Grundlage für die Aktualisierung der Empfehlungen hinsichtlich der empirischen Erstbehandlung in der Schweiz. Die Labors senden Rifampizinresistente MTB-Komplex-Isolate für eine molekular-

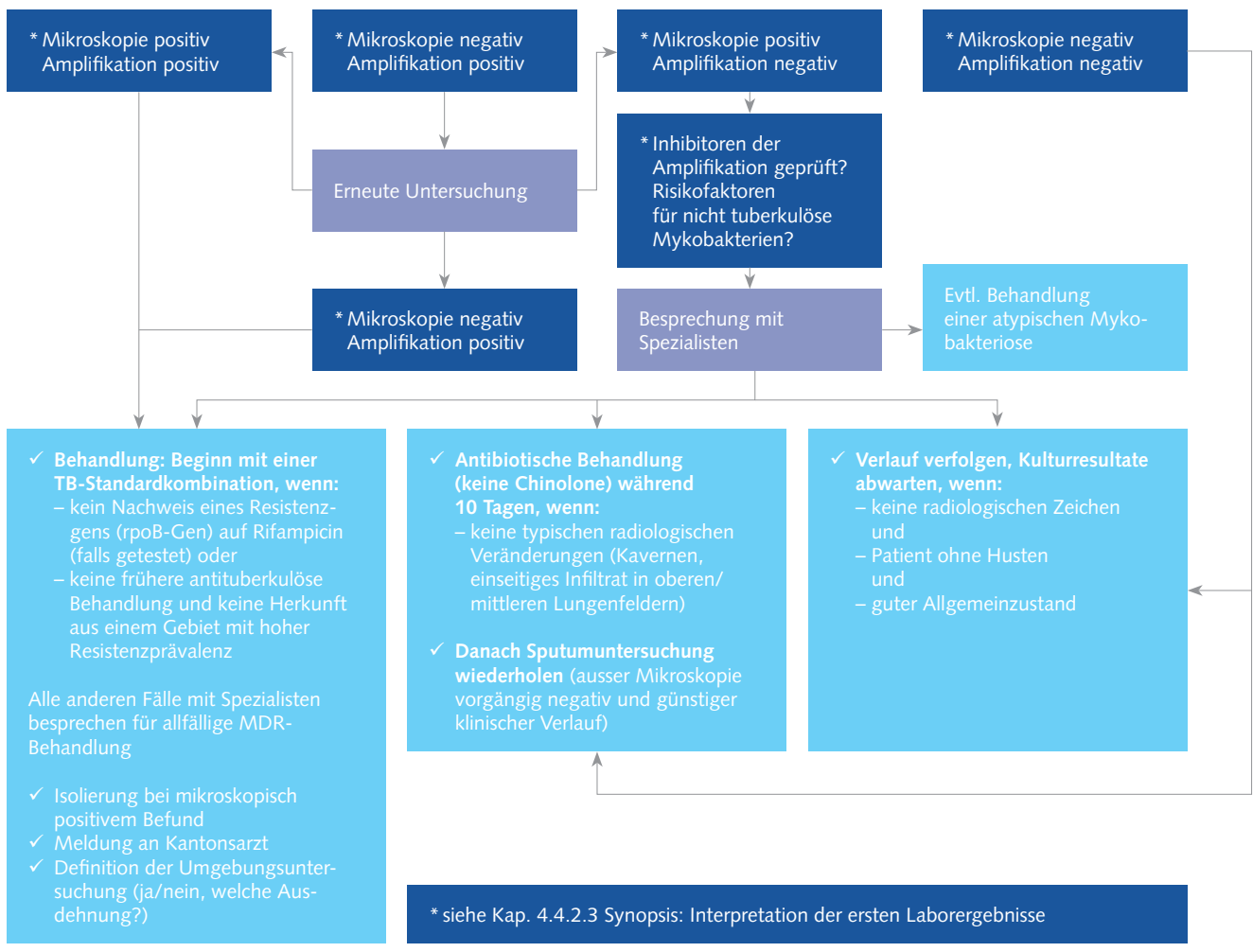
genetische Typisierung an das Nationale Zentrum für Mykobakterien (Kap. 6.2). Dadurch sollen Hinweise auf allfällige Infektionsketten früh erkannt und die Ausbreitung multiresistenter Stämme möglichst unterbunden werden (Kap. 5.5.11).

### Lungentuberkulose: Abklärung und Behandlung

**Ist ein Übersetzer für die Anamnese erforderlich?**

- Husten? Zwei Wochen oder mehr? Hämoptoe? Auswurf? Raucher?
- Gewichtsverlust in den letzten Monaten?
- Nachtschweiss? Thoraxschmerzen?
- Herkunft? Migrationsweg (bei Asylgesuch auffällige Person)?
- Tuberkulosefall im sozialen Umfeld?
- Frühere Diagnose? Frühere Behandlung? Dauer?

- Thoraxröntgenbild
- Sputumentnahme bei abnormem Thoraxröntgenbild oder bei hohem Verdacht (Anleitung, Begleitung). Sofern möglich Morgensputum, wenn notwendig Inhalation einer Salzlösung (3 %, Vernebler)
- Laborauftrag: Suche nach Mykobakterien des TB-Komplexes und nach Resistenzen (mikroskopischer Nachweis und Anlegen von Kulturen, aus mindestens einer Probe: Gen-Amplifikation und molekularer Resistenztest)
- Wenn kein induziertes Sputum möglich ist und wenn ein hoher Verdacht besteht: Bronchoskopie



## Literatur

- 1 Wilcke JT, Kok-Jensen A. Diagnostic strategy for pulmonary tuberculosis in a low-incidence country: results of chest X-ray and sputum cultured for *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Med* 1997; 91(5):281–285.
- 2 Toman K. Mass radiography in tuberculosis control. *WHO Chronicle* 1976;30:51–57. Diagnostik der Erkrankung 4 Seite 30 Handbuch Tuberkulose I Mai 2007 Lungenliga Schweiz.
- 3 Graham S, Das GK, Hidvegi RJ, Hanson R, Kosiuk J, Al ZK et al. Chest radiograph abnormalities associated with tuberculosis: reproducibility and yield of active cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(2):137–142.
- 4 Zellweger JP, Heinzer R, Touray M, Vidondo B, Altpeter E. Intra-observer and overall agreement in the radiological assessment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1123–6.
- 5 Khan MS, Dar O, Sismanidis C, Shah K, Godfrey-Faussett P. Improvement of tuberculosis case detection and reduction of discrepancies between men and women by simple sputum-submission instructions: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9577):1955–1960.
- 6 Bell DJ, Dacombe R, Graham SM et al. Simple measures are as effective as invasive techniques in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(1):99–104.
- 7 Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. *Clin Infect Dis* 2007; 44(11):1415–1420.
- 8 Chang KC, Leung CC, Yew WW, Tam CM. Supervised and induced sputum among patients with smear-negative pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 2008; 31(5):1085–1090.
- 9 Zar HJ et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365:130–134.
- 10 Hatherill M, Hawkridge T, Zar HJ et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child* 2009;94(3):195–201.
- 11 Morse M, Kessler J, Albrecht S et al. Induced sputum improves the diagnosis of pulmonary tuberculosis in hospitalized patients in Gaborone, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(11):1279–1285.
- 12 American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376–1395.
- 13 Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:906–910.
- 14 Griffith DE et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367–416.
- 15 <http://www.who.int/wer/2008/wer8333.pdf>
- 16 <http://www.who.int/buruli/en>
- 17 Kent PT, Kubica GP. 1985. Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.
- 18 Groothuis DG, Yates MD, ed. Diagnostic and Public Health Mycobacteriology. 2<sup>nd</sup> ed., 1991. Bureau of Hygiene and Tropical Diseases. London, England.
- 19 CDC. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR* 2009;58:7–10.
- 20 Palomino JC. Molecular detection, identification and drug resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009;1–9.
- 21 Boehme CC et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005–1015.
- 22 Butler WR, Guthertz LS. Mycolic acid analysis by High-Performance Liquid Chromatography for identification of *Mycobacterium* species. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:704–726.
- 23 Park Y et al. Evaluation of an immunochromatographic assay kit for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex in clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2009;47:481–4.
- 24 Rogall T et al. Differentiation of *Mycobacterium* species by direct sequencing of amplified DNA. *J Gen Microbiol* 1990;136:1915–1920.
- 25 Tortoli E et al. Commercial DNA probes for mycobacteria incorrectly identify a number of less frequently encountered species. *J Clin Microbiol* 2010;48:307–310.

## 5 Behandlung der Tuberkulose

Bei geeigneter Behandlung der Tuberkulose ist es möglich,

- krankheitsbedingte Todesfälle zu vermeiden
- erkrankte Personen zu heilen
- die Übertragung der Mykobakterien von kranken auf gesunde Personen zu unterbinden
- das Auftreten von Resistenzen, die zu Behandlungsmisserfolgen und Rückfällen führen können, zu verhindern.

Die Behandlung ansteckender Patienten und Patientinnen ist daher auch unter dem Aspekt der öffentlichen Gesundheit die wirksamste Massnahme und die beste Tuberkuloseprävention. Deren Sicherstellung ist Aufgabe der öffentlichen Gesundheit. Sie liegt in der Schweiz in der Verantwortung der Kantone. Die Behandlungsprinzipien sind Teil einer von der WHO empfohlenen Strategie zur Bekämpfung der Tuberkulose [1]. Ziel dieser Strategie ist es, weltweit 85 % der Fälle von sputumpositiver Tuberkulose zu heilen. Erreger mit natürlicher Resistenz gegen Antituberkulotika können bei einer ungeeigneten Behandlung (z.B. bei ungenügender Dosierung oder bei falschen Medikamentenkombinationen) zu Formen mutieren, die gegenüber mehreren Antibiotika resistent sind. Dieses Risiko rechtfertigt die grundlegenden Behandlungsprinzipien bei Tuberkulose. Alle in diesem Kapitel dargestellten Prinzipien entsprechen den WHO-Richtlinien von 2010 [1] sowie den internationalen Standards der Tuberkulosebehandlung [2].

### Grundlegende Prinzipien der Tuberkulosebehandlung

- Intensive Behandlung während der Initialphase mit einer Kombination mehrerer Antituberkulotika mit dem Ziel einer raschen Verringerung der Mykobakterienzahl.
- Langzeitbehandlung, um verbliebene, langsam wachsende Mykobakterien auch an Stellen zu eliminieren, zu denen die Medikamente nicht optimal durchdringen.
- Auswahl von festen Medikamentenkombinationen, um die Therapie zu vereinfachen, damit die Therapietreue erhöht werden kann. Bei der Einnahme von einzelnen Substanzen besteht die Gefahr, dass nicht alle Medikamente oder ungeeignete Medikamentenkombinationen eingenommen werden, was wiederum die Gefahr der Resistenzentwicklung erhöht.
- Gesicherte Medikamenteneinnahme, unter Umständen mit Einbezug von zusätzlichen Massnahmen wie die direkt überwachte Medikamentenabgabe (DOT,

Kap. 5.7.2) oder unterstützende Massnahmen (z.B. Fahrkosten, Mahlzeitenbon).

Die Auswahl der Medikamentenkombination ist davon abhängig, ob die erkrankte Person möglicherweise Träger eines Mykobakterienstammes ist, der gegen ein oder mehrere Antituberkulotika resistent ist, beispielsweise aufgrund einer vorangegangenen Behandlung sowie wegen der Herkunft aus einer Region mit hohen Raten an Medikamentenresistenzen (Kap. 1).

### 5.1 Untersuchungen vor Beginn der Behandlung

#### Beurteilung des Risikos für Medikamentenresistenzen

Es muss stets überprüft werden, ob früher bereits eine antituberkulöse Behandlung durchgeführt wurde, welches die Herkunft des Patienten, der Patientin ist und ob er, sie sich an Orten mit einem erhöhten Ansteckungsrisiko für resistente Tuberkulose aufgehalten hat (Gefängnis in Hochprävalenzländern, Länder mit einer erhöhten Prävalenz von Multiresistenz [gemäss WHO-Daten] [3]).

#### Suche nach Mykobakterien

Vor Beginn einer antituberkulösen Behandlung sind die Suche nach dem Mikroorganismus und dessen Identifikation sowie entsprechende Empfindlichkeitstests unerlässlich. In der Schweiz werden alle Kulturen, in denen Mykobakterien nachgewiesen wurden, auf deren Empfindlichkeit gegenüber den wichtigsten Antituberkulotika getestet. Empfindlichkeitstests mit selten verwendeten Antituberkulotika müssen gesondert angefordert und in spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden. Bei begründetem Verdacht einer Medikamentenresistenz kann zum Nachweis auch eine Genanalyse durchgeführt werden (Kap. 4.4.2.4).

#### Blutchemische Untersuchungen

Angesichts möglicher Nebenwirkungen wird vor Behandlungsbeginn empfohlen, Transaminasen und Kreatinin zu bestimmen. Bei Verdacht auf Hepatitis (Anamnese oder Herkunft) ist die Bestimmung von Markern für Hepatitis B und C angezeigt. Bei Patienten und Patientinnen mit Niereninsuffizienz sollte die Kreatinin-Clearance untersucht werden. Die Bestimmung weiterer Laborwerte dient der Orientierung, hat jedoch keinen Einfluss auf das ausgewählte Behandlungsschema.

### HIV-Test

Die Kombination von HIV-Infektion und Tuberkulose ist mit einer erhöhten Mortalität und einem hohem Rückfallrisiko belastet. Dazu werden bei seropositiven Patienten, Patientinnen häufiger unerwünschte Medikamentenwirkungen und Interaktionen beobachtet. Darüber hinaus leiden HIV-positive Tuberkulosepatienten und -patientinnen häufig unter disseminierten Formen bzw. solchen, die bei direkter mikroskopischer Untersuchung einen negativen Befund ergeben. Daher wird ein HIV-Test bei **allen** Tuberkulosepatienten und -patientinnen empfohlen.

## 5.2 Antituberkulotika

Die vier wichtigsten Medikamente zur Behandlung der Tuberkulose sind

- Isoniazid = INH oder H
- Rifampicin = RMP oder R
- Pyrazinamid = PZA oder Z
- Ethambutol = EMB oder E

H und R sind potente bakterizide Medikamente gegen alle Arten von Tuberkuloseerregern (*M. tuberculosis*-Komplex). E wirkt bakteriostatisch. Z ist im sauren Milieu wirksam und wirkt auf intrazelluläre Bazillen. In Kombination mit drei der anderen wichtigen Antituberkulotika ermöglicht Z die Verkürzung der Therapiedauer. Die Antituberkulotika durchdringen Meningen und Liquor cerebrospinalis nur bedingt. Die Penetration von H und Z ist gut, die von R und E weniger; sie passieren die Schranke vor allem bei entzündeten Meningen, also in den Frühstadien der Erkrankung. Diese pharmakokinetischen Eigenschaften sind mitentscheidend bei der Bestimmung der Standard-Therapieschemata für die verschiedenen Fallkategorien [4–6].

Die Dosierung der Antituberkulotika ist in Tabelle 5.1 aufgeführt.

## 5.3 Behandlungskategorien und Standard-Therapieschemata

Mehrere wirksame Behandlungsprotokolle wurden validiert [5–8]. Die WHO empfiehlt eine standardisierte Behandlungsstrategie, der sich die meisten Länder angeschlossen haben [1]. Auch die Schweiz ist in Übereinstimmung mit den europäischen [9], britischen [10] und amerikanischen Empfehlungen [11, 12] sowie den Richtlinien der International Union against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) [13].

Bei der Tuberkulosebehandlung müssen mehrere Medikamente über mehrere Monate verabreicht werden, um die im Organismus vorhandenen Mykobakterien vollständig zu eliminieren und die Entwicklung von Medikamentenresistenzen zu verhindern. Alle Formen der Tuberkulose, mit Ausnahme der zerebralen Form und der tuberkulösen Meningitis, werden im Prinzip nach demselben Schema behandelt. Die Auswahl des Behandlungsschemas ist abhängig davon, ob die erkrankte Person bereits früher eine Behandlung mit Antituberkulotika erhalten hat. Vorbehandelte Patienten und Patientinnen haben ein höheres Risiko für Infektionen mit resistenten Mykobakterien [1, 14]. Spezielle Behandlungssituationen werden im Kapitel 5.5 behandelt

Das Standardschema wie auch die intermittierende Therapie (Kap. 5.4) eignen sich für die Behandlung von Infektionen mit Mykobakterien des Tuberkulosekomplexes, nicht aber für nicht tuberkulöse Mykobakterien. Es ist zu beachten, dass *M. bovis* generell eine natürliche Resistenz gegen Pyrazinamid aufweist.

Tabelle 5.1 Dosierung der Standard-Antituberkulotika (laut WHO [1, 36])

	Tägliche Verabreichung in mg/kg (Minimum – Maximum)		Intermittierende Verabreichung (3× pro Woche) in mg/kg (Minimum – Maximum)
	Kinder	Erwachsene	Erwachsene
Isoniazid (H)	10 (10–15) max. 300	5 (4–6) max. 300	10 (8–12) max. 900
Rifampicin (R)	15 (10–20) max. 600	10 (8–12) max. 600	10 (8–12) max. 600
Pyrazinamid (Z)	35 (30–40)	25 (20–30)	35 (30–40)
Ethambutol (E)	20 (15–25)	15 (15–20)	30 (20–35)

Die Behandlung von Trägern, Trägerinnen residueller Herde, von Personen, die eine Konversion der Tuberkulinreaktion zeigen, sowie von Kontaktpersonen von Tuberkulosepatienten wird im Kapitel 3.2 über die Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion beschrieben.

### 5.3.1 Neue Tuberkulosefälle

Als neuer Tuberkulosefall gilt, wer früher nie oder nur über einen Zeitraum von weniger als einem Monat eine medikamentöse Therapie gegen Tuberkulose erhalten hat. In diesem Fall ist das Vorliegen einer Resistenz wenig wahrscheinlich, ausser wenn er von einer Person mit resistenter Tuberkulose angesteckt wurde. In der Initialphase der Behandlung werden vier Firstline-Antituberkulotika über einen Zeitraum von zwei Monaten gleichzeitig verabreicht, anschliessend zwei Medikamente über einen Zeitraum von vier Monaten, also insgesamt über sechs Monate.

#### Initialphase

4 Medikamente (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol) während 2 Monaten (2 HRZE),  
dann

#### Fortsetzungsphase

2 Medikamente (Isoniazid und Rifampicin) während  
4 Monaten (4 HR)

Die WHO empfiehlt die Behandlung mit drei Medikamenten (Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid) in der Initialphase bei Patienten und Patientinnen mit wenig ausgedehnter Krankheit oder bekannter Empfindlichkeit der Mykobakterien nicht mehr. Sie empfiehlt, das Behandlungsschema mit vier Medikamenten (HRZE) während der ganzen Initialphase beizubehalten, ohne Unterbrechung der Verabreichung von Ethambutol, auch nach Erhalt der Resistenzprüfung. Andere empfehlen [12, 15] weiterhin eine Dreierkombination bei wenig ausgedehnter Krankheit oder bei bekannter Empfindlichkeit, da die Behandlungsergebnisse in diesen Fällen vergleichbar mit denjenigen einer Viererkombination sind [5]. Wenn die Medikamente in empfohlener Dosierung gut verträglich sind, wird dieses Therapieschema darum in gewissen Fällen noch angewendet.

Die standardisierte Behandlung wird so lange verabreicht, bis die Ergebnisse der Empfindlichkeitstests für die Mykobakterien vorliegen. Sie muss dann eventuell angepasst werden. Bei Verdacht auf eine Medikamentenresistenz (Kap. 1) kann zum Nachweis auch eine Genanalyse im Labor durchgeführt werden (Kap. 4.4.2.4).

### 5.3.2 Vorbehandelte Tuberkulosepatienten und -patientinnen

Dabei handelt es sich um Tuberkulosepatienten, die bereits eine Behandlung mit Antituberkulotika über einen Monat oder länger verabreicht bekommen haben. Unter ihnen sind Patienten und Patientinnen mit Mykobakterien-Stämmen mit einer Resistenz gegen die Firstline-Antituberkulotika häufiger als bei unbehandelten Patienten (15,3 % gegenüber 2,9 % gemäss Schätzung der WHO [1]). Es ist daher unerlässlich, schnellstmöglich Empfindlichkeitstests durchführen zu lassen, um für die Behandlung Medikamente auszuwählen, die gegen die Mykobakterien noch wirksam sind. Bei begründetem Verdacht einer Medikamentenresistenz muss zum Nachweis eine molekulare Resistenzprüfung mindestens auf Rifampicin, besser auch auf Isoniazid, verlangt werden [1].

#### Kategorien der vorbehandelten Patienten und Patientinnen

- Als **Rückfall** wird ein Fall bezeichnet, der nach Abschluss einer vollständigen antituberkulösen Therapie als geheilt beurteilt wurde und später in der mikrobiologischen Untersuchung wieder positiv wird. Es kann sich dabei um eine Reaktivierung einer früheren Tuberkulose mit dem gleichen Erreger oder allenfalls um eine neue Ansteckung durch einen anderen Erreger (Reinfektion) handeln.
- Als **Therapieversagen** wird ein Fall bezeichnet, dessen mikrobiologische Untersuchungsergebnisse nach fünfmonatiger Behandlung positiv bleiben oder erneut positiv werden.
- Die **Behandlung nach Unterbrechung** entspricht einem Fall, in dem eine Behandlung während mindestens zwei Monaten unterbrochen wurde.
- Von einer **chronischen Tuberkulose** spricht man, wenn die Bakterien auch nach einer zweiten, vollständig überwachten Therapie noch nachweisbar bleiben. Dabei handelt es sich in der Regel um eine Multiresistenz (resistent auf mindestens Isoniazid **und** Rifampicin = MDR-TB).

Die Schweiz schliesst sich den Empfehlungen der WHO für die Therapie der vorbehandelten Fälle an. Solange die Ergebnisse der Empfindlichkeitstests noch nicht vorliegen, gelten folgende zwei therapeutische Ansätze:

#### 5.3.2.1 Mässiger Verdacht auf eine Medikamentenresistenz

Das Risiko einer Multiresistenz wird als mässig erachtet, wenn die Definition eines Rückfalls oder einer Behandlung nach Unterbrechung erfüllt ist.

Solche Patienten und Patientinnen sollen während der ersten zwei Monate mit fünf Medikamenten, anschlies-



send mit vier Medikamenten über einen Monat und dann mit drei Medikamenten über fünf Monate (2 SHRZE / 1 HRZE / 5 HRE) behandelt werden. Sobald die Ergebnisse der Empfindlichkeitstests für die Mykobakterien vorliegen, muss die Behandlung entsprechend angepasst werden. Da Streptomycin (S) in der Schweiz nicht registriert ist, kann es durch Amikacin (A), das ein ähnliches Wirkungsspektrum aufweist, ersetzt werden, obgleich die Kosten viel höher und die Nebenwirkungen etwas höher sind als mit S [16].

### 5.3.2.2 Hoher Verdacht auf bzw. Nachweis einer Medikamentenresistenz

Das Risiko einer Multiresistenz wird als hoch angesehen, wenn die Definition eines Therapieversagens erfüllt ist. Dies gilt ebenfalls bei Exposition gegenüber einem bekannten MDR-Fall sowie Herkunft aus oder Aufenthalt in einem Umfeld mit hoher Inzidenz von multiresistenter Tuberkulose [1, 17–19].

Behandlungsfehler können zur Entwicklung weiterer Resistenzen führen. Es wird deswegen empfohlen, mit einem Behandlungsschema zu beginnen, das auch das Risiko einer Multiresistenz abdeckt. Es wird damit solange fortgefahren, bis das Ergebnis der Empfindlichkeitstests vorliegt. Die weitere Behandlung hängt vom Ergebnis der Empfindlichkeitstests ab. Liegt eine Resistenz gegen ein oder mehrere Antituberkulotika vor, muss die Behandlung mit einem darin erfahrenen Spezialisten bzw. Spezialistin besprochen werden. Es müssen zudem maximale Massnahmen einer respiratorischen Isolation ergriffen werden (Kap. 5.5.11 und 5.7.1). Die Behandlung einer MDR-TB muss obligatorisch in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden, das über geeignete Isolationszimmer (Kap. 5.7.1) und über mit MDR vertraute Spezialisten verfügt.

## 5.4 Behandlungsgrundsätze

Die Medikamente werden einmal täglich als Einzeldosis verabreicht, um einen ausreichend hohen Serumspiegel zu gewährleisten. Wegen möglicher Wechselwirkungen (vor allem von Rifampicin) mit Nahrungsaufnahme ist es empfehlenswert, die Medikamente auf nüchternen Magen oder zumindest in ausreichendem zeitlichem Abstand zu fetthaltigen Mahlzeiten einzunehmen. In Fällen gravierender gastrointestinaler Unverträglichkeiten sorgt die Einnahme zusammen mit einer leichten Mahlzeit häufig für Besserung. Andernfalls kann auch ein Antiemetikum gegeben werden.

Es wird empfohlen, Kombinationspräparate zu verabreichen, die mehrere (zwei, drei oder vier) Antituberkulotika enthalten.

Eine Verabreichung der Medikamente dreimal pro Woche (intermittierende Behandlung) ist ebenfalls möglich, erfordert allerdings eine Anpassung der Dosierung. Die Rückfallrate bei intermittierender Therapie scheint höher zu sein als bei der täglichen Einnahme, vor allem bei kavernöser Tuberkulose. Bei diesen Patienten und Patientinnen wird nach einer intermittierenden Behandlung eine Rückfallrate von 7,8 % beobachtet, im Vergleich zu 3,3 % bei täglicher Einnahme [20]. Ausserdem wird mit einer täglichen Einnahme schneller ein negativer bakteriologischer Befund erreicht als mit einer intermittierenden Therapie [7, 21]. Aus diesem Grund empfiehlt die WHO, eine intermittierende Behandlung nur dann durchzuführen, wenn eine direkt überwachte Medikamenteneinnahme gewährleistet ist. Eine Verabreichung der Medikamente zweimal pro Woche erhöht das Risiko einer Unterdosierung, falls der Patient, die Patientin eine Dosis auslässt. Daher wird dieses Behandlungsschema von der WHO nicht empfohlen [1].

Zumindest während der Initialphase der Behandlung ist die tägliche Einnahme der Medikamente vorzuziehen. Auch die Überwachung der Einnahme wird empfohlen, zumindest zu Beginn der Behandlung und bei bestimmten Patienten und Patientinnen (Kap. 5.7.2) sowie insbesondere bei der intermittierenden Verabreichung und bei einer erneuten Behandlung (Kap. 5.3).

## 5.5 Spezielle Behandlungssituationen

### 5.5.1 Tuberkulöse Meningitis oder Enzephalitis

Bei tuberkulöser Meningitis oder Enzephalitis beträgt die Gesamtdauer der Behandlung zwölf Monate, weil die Medikamente nicht zuverlässig in den Liquorraum vordringen [22]. Die WHO empfiehlt, Streptomycin (in der Schweiz Amikacin) einzusetzen statt Ethambutol, das nur schlecht in den Subarachnoidalraum vordringt. Die American Academy of Pediatrics empfiehlt, Prothionamid statt Ethambutol einzusetzen [23]. Die Fortsetzungsphase der Therapie (Zweifachtherapie) wird auf zehn Monate verlängert, die Initialphase (Vierfachtherapie) bleibt unverändert [24, 25].

### 5.5.2 Disseminierte Tuberkulose

Bei disseminierter Tuberkulose, z.B. bei Miliartuberkulose, müssen Anzeichen für eine meningeale Beteiligung gesucht werden. In Verdachtsfällen lässt sich mittels Lumbalpunktion und/oder MRT abklären, ob das Zentralnervensystem befallen ist, um die Therapiedauer entsprechend anpassen zu können.

### 5.5.3 Tuberkulose der Wirbelsäule

Eine Spondylodiszitis auf mehreren Etagen ist häufig und muss gesucht werden. Bestehen Zweifel bezüglich des klinischen Ansprechens und kann das bakteriologische Ansprechen nicht beurteilt werden, ist eine Verlängerung der Behandlung auf neun oder zwölf Monate möglich. Eine regelmässige klinische Verlaufsbeobachtung ist unerlässlich (im Verlauf der Behandlung kann es bei zervikalen oder dorsalen Schädigungen zu neurologischen Komplikationen kommen); auch eine bildgebende Kontrolle spätestens nach zwei Monaten ist erforderlich (Abszessbildung während der Behandlung). Bei Spondylodiszitis geht man nur dann chirurgisch vor, wenn neurologische Kompressionssymptome auftreten. Bei gravierenden Deformitäten der Wirbelsäule ist die Konsultation eines Orthopäden, einer Orthopädin unerlässlich (Stabilisierung? Korsett?).

### 5.5.4 Lymphknotentuberkulose

Während und selten auch nach der Therapie einer Lymphknotentuberkulose können bei bis zu 25 % der Patienten und Patientinnen betroffene Lymphknoten anschwellen und spontan fistulieren. Diese paradoxe Reaktion kann auch bei bisher nicht vergrösserten Lymphknoten auftreten und ist nicht Ausdruck eines Therapieversagens. Die Patienten, Patientinnen müssen über dieses Phänomen bei Therapiebeginn informiert werden. Eine erneute bakteriologische Probeentnahme kann bei Verdacht auf Resistenz in Betracht gezogen werden. Steroide oder NSAR beeinflussen die Entwicklung solcher Lymphknotenschwellungen nicht. Eine lokale Drainage ist manchmal hilfreich. Eine chirurgische Entfernung ist wenn immer möglich zu vermeiden.

### 5.5.5 Tuberkulosebehandlung bei Lebererkrankungen

Bei chronischen Lebererkrankungen darf Pyrazinamid (Z) nicht verschrieben werden. Isoniazid (H), Rifampicin (R) plus ein oder zwei nicht lebertoxische Medikamente wie Streptomycin (S), Amikacin (A), Ethambutol (E) oder ein Chinolon können über eine Dauer von insgesamt neun Monaten verwendet werden [26, 27].

Bei begleitender akuter Hepatitis (z.B. virale Hepatitis) besteht eine Option in der Kombination von S oder A, E mit einem Chinolon (maximal drei Monate), sofern die Tuberkulosebehandlung nicht verschoben werden kann. Anschliessend kann der Patient, die Patientin über sechs Monate H und R erhalten. Bei Patienten, Patientinnen mit dem Hepatitis-B/C-Virus treten häufig Veränderungen der Leberfunktion auf [28]; diese Störungen können aber durch den Ersatz von hepatotoxischen Medikamenten durch weniger toxische Antituberkulotika kontrolliert werden (Amikacin, Levofloxacin, Moxifloxacin).

### 5.5.6 Tuberkulosebehandlung bei Niereninsuffizienz

H und R werden über die Gallenwege ausgeschieden. Sie können bei Patienten und Patientinnen mit Niereninsuffizienz (definiert als eine Reduzierung der Kreatinin-Clearance auf <30 ml/min) ohne Anpassung der Dosis angewendet werden. S, A und E werden über die Nieren ausgeschieden; ihre Dosierung muss reduziert werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz wird das Schema 2 HRZ/6 HR empfohlen [29].

### 5.5.7 Tuberkulose bei Kindern

Die Tuberkulose bei Kindern unterscheidet sich im Vergleich zu Erwachsenen in der klinischen Manifestation: bei Kleinkindern sind disseminierte und extrapulmonale Formen der Tuberkulose häufiger [30]. Die Behandlung der Tuberkulose bei Kindern ist im Wesentlichen identisch mit der bei Erwachsenen [31–33]. Die Therapiedauer für pulmonale und extrapulmonale Tuberkulose beim Kind beträgt in der Regel sechs Monate und besteht aus Isoniazid und Rifampicin, in den ersten zwei Monaten zusätzlich Pyrazinamid und allenfalls Ethambutol. In den meisten Fällen genügt zur Behandlung der Tuberkulose eine Dreierkombination (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid). Wenn eine Resistenz gegenüber Antituberkulotika in Betracht gezogen werden muss, ist mit einer Vierertherapie zu beginnen (zusätzlich Ethambutol oder ein Aminoglykosid). Die Antituberkulotika werden bei Kindern schneller metabolisiert als beim Erwachsenen [34, 35]. Deshalb empfiehlt die WHO beim Kleinkind höhere Dosen als bei Jugendlichen und Erwachsenen (vgl. Tabelle 5.1, S. 47) [36]. Bei Kindern im Alter <4 Jahre wird Ethambutol generell äusserst zurückhaltend eingesetzt, da in diesem Alter die Optikusneuritis mit Farbsehstörung als unerwünschte Wirkung schwierig rechtzeitig zu erkennen ist. Eine neue Zusammenstellung zeigt nun, dass diese Nebenwirkung sehr selten ist und Ethambutol bei gegebener Indikation durchaus angewendet werden kann [37]. Der Einsatz von Ethambutol beim Kleinkind ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung (Isoniazid-Resistenz; ZNS-Tuberkulose versus Erfassung der Farbsehstörung).

Bei der tuberkulösen Meningitis wird die Behandlung mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid initial durch Streptomycin (20 mg/kg/Tag) oder Ethionamid (Eth) ergänzt. Festlegung und Durchführung der Therapie wie auch die Indikation von Steroiden muss durch Spezialisten erfolgen [33, 38]. Die WHO empfiehlt eine totale Behandlungsdauer von sechs Monaten, die American Academy of Pediatrics (AAP) eine von neun bis zwölf Monaten.

Unerwünschte Medikamentenwirkungen sind beim Kind viel seltener als beim Erwachsenen. Bei Beschwerdefreiheit genügt eine klinische Kontrolle. Bei Auftreten von Beschwerden oder bei einer Erhöhung der Transaminasen über das Fünffache der oberen Norm müssen die Medikamente bis zu deren Verschwinden und der Normalisierung der Leberwerte sistiert werden. Die zusätzliche Gabe von Pyridoxin (Vitamin B6) ist bei gestillten, untergewichtigen oder HIV-positiven Kindern sowie bei Jugendlichen über 12 Jahren empfohlen (5 bis 10 mg/Tag).

### 5.5.8 Tuberkulose während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangere oder stillende Frauen mit Tuberkulose können mit dem Standardschema (2 HRZE / 4 HR) behandelt werden [1, 39]. In Fällen einer Medikamentenresistenz bzw. Unverträglichkeit können auch Medikamente der zweiten Linie eingesetzt werden [39]. Die Zuführung von Vitamin B6 wird während Schwangerschaft und Stillzeit empfohlen. Alle Antituberkulotika sind bei stillenden Müttern erlaubt. Die Konzentration der Medikamente ist aber ungenügend, um eine eventuell bestehende Infektion beim Kind zu behandeln. Das neugeborene Kind und Kinder bis 5 Jahre einer an Tuberkulose erkrankten Mutter müssen daher eine Prophylaxe erhalten [38].

### 5.5.9 Tuberkulose und Immunsuppression (natürliche, virale oder medikamentöse)

Immunsupprimierte Tuberkulosepatienten und -patientinnen werden prinzipiell nach demselben standardisierten Therapieschema behandelt wie immunkompetente Fälle [40, 41]. Bei HIV-positiven Patienten und Patientinnen mit einer nicht resistenten Tuberkulose bewirkt eine Verlängerung der Therapie möglicherweise eine Verbesserung der Erfolgsrate und auch eine Verminderung der Rückfallquote [42]. Wenn der Patient, die Patientin verzögert oder ungenügend auf die Behandlung anspricht, verlängert man diese von Fall zu Fall. Bei HIV-positiven Patienten und Patientinnen treten im Verlauf der Behandlung hingegen häufiger Nebenwirkungen auf als bei anderen Patienten und Patientinnen. Hauptsächlich werden Hautausschläge (28 %), Übelkeit (26 %), Neutropenie und Leukopenie (20 %) sowie Durchfall (19 %) beobachtet [41, 42].

Ein weiteres Hauptproblem bei der antituberkulösen Behandlung von HIV-Patienten und Patientinnen besteht in den Wechselwirkungen mit einer antiretroviralen Therapie. Rifampicin induziert Cytochrom P450, was die Inaktivierung der antiviralen Proteasehemmer beschleunigt. Umgekehrt hemmen die Proteasehemmer Cytochrom P450 und blockieren so die Metabolisierung von Rifampicin, wodurch dessen Toxizität gesteigert wird. Bis jetzt wurde empfohlen, eine antiretrovirale Therapie zwei bis acht Wochen nach Beginn der Antituberkulotika zu

beginnen. Dabei sollte Rifampicin durch Rifabutin ersetzt werden. In Kombination mit Proteaseinhibitoren muss die Rifabutindosis vermindert, bei einer Kombination mit nicht nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmern erhöht werden. In jedem Fall sollte der Rat eines Spezialisten, einer Spezialistin eingeholt werden.

Eine neue Studie kommt jetzt zum Schluss, dass trotz möglicher Wechselwirkungen zwischen antiretroviralen und antituberkulösen Therapien die gleichzeitige Einführung beider Therapien Vorteile in Bezug auf die Prognose bietet [43].

Über andere antivirale Medikamente sowie über die Wechselwirkungen zwischen Antituberkulotika und antiviralen Medikamenten sollte der Leser, die Leserin sich anhand der publizierten Literatur auf den aktuellen Stand bringen, z.B. in den Publikationen der WHO [40] ([www.hiv-druginteraction.org](http://www.hiv-druginteraction.org)).

Eines der möglicherweise im Verlauf der Tuberkulosebehandlung auftretenden Probleme bei seropositiven Patienten unter antiretroviraler Therapie (ART) ist das inflammatorische Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) [44, 45]. Die klinischen Symptome können an eine Reaktivierung der Tuberkulose erinnern; unter Umständen treten Entzündungserscheinungen auf und die tuberkulösen Läsionen dehnen sich zeitweise aus. Eine antiinflammatorische Behandlung oder Steroide können die Symptome verringern.

Bei Patienten und Patientinnen unter Immunsuppressionsbehandlung (z.B. antitumorale Chemotherapie, anti-TNF- $\alpha$ ) ist der Ausbruch einer Tuberkulose deutlich häufiger zu beobachten als bei immunkompetenten Patienten und Patientinnen und die Krankheit tritt häufig in disseminierter Form auf. Die Tuberkulosebehandlung verläuft identisch, aber die Heilung kann verzögert sein und eine verlängerte Behandlung erfordern [46–48].

### 5.5.10 Indikation für eine Therapie mit Kortikosteroiden

Der Zusatz eines Steroids ist zu Behandlungsbeginn bei schweren Fällen von zerebraler und meningealer Tuberkulose mit Anzeichen für einen erhöhten Hirndruck indiziert [49, 50] sowie bei stenosierender tuberkulöser Bronchitis, besonders bei Kindern, und bei Perikarditis. Bei Pleuritis tuberculosa hingegen ist die Wirksamkeit dieser Option nicht erwiesen [51]. Bei grossen Pleuraergüssen ist es dagegen wichtig, so intensiv wie möglich zu drainieren, um spätere Funktionseinbusen zu verhüten.

### 5.5.11 Resistente und multiresistente Tuberkulose

#### INH-Resistenz

Wenn sich die Resistenz auf INH beschränkt, hat eine sechsmonatige Dreifachtherapie (REZ oder HRE), bei der noch mindestens zwei Medikamente wirksam sind, allenfalls intermittierend mit Isoniazid in höherer Dosierung kombiniert, die gleichen Heilungserfolge wie bei Patienten und Patientinnen ohne Resistenz [52, 53]. Behandlungsfehler, wie zum Beispiel die Weiterführung einer Fortsetzungsphase mit Isoniazid und Rifampicin, die praktisch zu einer Rifampicin-Monotherapie wird, können zur Entwicklung neuer Medikamentenresistenzen führen [54].

#### Multiresistente Tuberkulose

Die multiresistente Tuberkulose (MDR-TB), definiert als eine gleichzeitige Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin, stellt eine schwere Form der Tuberkulose und eine ernsthafte Bedrohung der kranken Person und ihrer Umgebung dar. Die Mortalität ist erhöht, und eine verlängerte Behandlung ist erforderlich. Die Kombination der Antibiotika muss auf der Basis eines Antibiogramms festgelegt werden.

- Besteht der Verdacht einer multiresistenten Tuberkulose (wiederholte oder fehlgeschlagene Behandlungen in der Vorgeschichte, Umfeld mit hohem Risiko, Kontakt mit einem multiresistenten Fall), muss eine empirische Kombination aus sechs Antibiotika (Standardschema H + R + E + Z + ein Aminoglykosid und ein Chinolon) als Initialbehandlung verabreicht werden, solange noch kein Antibiogramm verfügbar ist [1]. Wird eine Multi-resistenz vermutet, ist es sinnvoll, eine molekulare Untersuchung zur Erkennung einer Multi-resistenz durchzuführen, um diese innerhalb weniger Stunden bzw. weniger Tage zu bestätigen bzw. auszuschliessen [55].
- Ist das Antibiogramm der Mykobakterien bekannt, muss das Behandlungsschema nach folgenden Prinzipien zusammengestellt werden [56–59]:
  1. Verwendung aller Firstline-Medikamente, gegen die keine Resistenz besteht.
  2. Verwendung eines injizierbaren Medikaments (Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin), das nach Negativierung der Kultur für weitere sechs Monate verabreicht wird.
  3. Verwendung eines Chinolons (Ciprofloxacin vermeiden).
  4. Hinzufügen von Reservemedikamenten (Tabelle 5.2).
  5. Behandlung mit einer Kombination von fünf aktiven oder teilweise aktiven Medikamenten bis zur bakteriellen Konversion (Negativierung der Kulturen) weiterführen. Nach der Konversion mit drei Medikamenten über 18 Monate fortfahren.

**Tabelle 5.2** Medikamente für die Behandlung der multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB)

- 1. Erstlinien-Antituberkulotika**
  - a. Isoniazid
  - b. Rifampicin
  - c. Pyrazinamid
  - d. Ethambutol
- 2. Injizierbare**
  - a. Streptomycin, Amikacin
  - b. Capreomycin, Kanamycin
- 3. Fluorochinolone**
  - a. Levofloxacin, Moxifloxacin
  - b. Gatifloxacin, Sparfloxacin
  - c. (Ciprofloxacin, Ofloxacin)
- 4. Bakteriostatische**
  - a. Ethionamid, Prothionamid
  - b. Cycloserin
  - c. PAS
- 5. Andere**
  - a. Rifabutin
  - b. Amoxycillin/Clavulansäure
  - c. Linezolid
  - d. Clarithromycin
  - e. Thioacetazon
  - f. Isoniazid intermittierend in hoher Dosis
  - g. Clofazimin

Einige Experten und Expertinnen empfehlen die weitere Anwendung von hoch dosiertem Isoniazid in einem intermittierenden Schema (z.B. 900 mg, dreimal pro Woche); sie beziehen sich dabei auf Studien, die einen potenziell günstigen Effekt gezeigt haben [60].

Nebenwirkungen treten bei der Behandlung einer multiresistenten Tuberkulose häufig auf und können schwerwiegend sein [61]. Die Behandlung einer multiresistenten Tuberkulose sollte nur in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Spezialisten, einer erfahrenen Spezialistin und nach Kontakt mit dem Kompetenzzentrum Tuberkulose der Lungenliga Schweiz durchgeführt werden. Die Teilnahme der behandelnden Ärzte und Ärztinnen an der nationalen Interventionsgruppe wird empfohlen. Sie ermöglicht den Meinungsaustausch und die Beratung bezüglich der Behandlung von multiresistenten Tuberkulosefällen (Registrierung und Dokumentation bei der Lungenliga Schweiz, unter [www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch) > closed user group).

### Reservemedikamente

Die Verfügbarkeit von Reservemedikamenten auf dem schweizerischen Markt ist eingeschränkt. Die meisten werden so selten benötigt, dass die pharmazeutischen Unternehmen keine Registrierung in der Schweiz beantragt haben. Die Medikamente können im Einzelfall und für einen bestimmten Patienten vom behandelnden Arzt über eine Apotheke bestellt werden. Medikamente, welche nicht in Nordamerika, der Europäischen Union, Japan oder Australien/Neuseeland registriert sind, erfordern für die Einfuhr und Verwendung eine Sondergenehmigung im Einzelfall von Swissmedic. Das Kompetenzzentrum Tuberkulose der Lungenliga Schweiz vermittelt bei Bedarf die nötigen Informationen über Präparate ([www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch) > nützliche Adressen). Diese selten benötigten Medikamente können auf Antrag als *Orphan Drugs* von der Krankenversicherung übernommen werden.

## 5.6 Zukunftsperspektiven

### 5.6.1 Neue Medikamente zur Behandlung der Tuberkulose

Nach einer langen Zeit ohne neue Antituberkulotika verändert sich heute das therapeutische Arsenal sehr schnell [62, 63]. Bestimmte bereits bekannte Medikamente werden in einer neuen therapeutischen Indikation eingesetzt (Chinolone [64], Linezolid [65]). Andere sind durch Veränderung bestehender Medikamente entstanden (Rifabutin, Rifapentin). Andere wiederum sind völlig neuartig und werden in Studien der Phase II oder III untersucht. Unter allen neuen Medikamenten erscheint Moxifloxacin als das vielversprechendste, da es über eine mit Isoniazid vergleichbare bakterizide Wirkung verfügt und gleichzeitig eine Verkürzung der Behandlungsdauer ermöglichen könnte [64]. Rifapentin verfügt über eine sehr lange Halbwertszeit und gestattet eine intermittierende Behandlung einmal pro Woche [66]. Die Kombination von Meropenem und Clavulansäure hat sich auch als wirksam gegen empfindliche und multiresistente Mykobakterien erwiesen [67]. Neue wirksame Antibiotika sind gegenwärtig in der Prüfungsphase und könnten in den kommenden Jahren eingeführt werden [68, 69].

### 5.6.2 Andere Behandlungsoptionen

Zahlreiche Arbeitsgruppen forschen nach Möglichkeiten, die Heilung zu beschleunigen oder die körpereigene Abwehr des Patienten durch Immunstimulation zu unterstützen. Von den verfügbaren Produkten wurden Interferon-Gamma (IFN- $\gamma$ ), Interleukin 2 (IL-2) und anti-TNF- $\alpha$  bereits untersucht [70]. Etanercept scheint ebenso wie Prednisolon in hohen Dosen [71] einen günstigen Effekt auf die bakterielle Heilung und auf die Geschwindigkeit der Eindämmung klinischer Symptome sowie radiologischer Tuberkulosezeichen bei HIV-positiven Patienten zu haben. Ursache ist wahrscheinlich seine hemmende Wirkung auf die Bildung von Granulomen, welche die Mykobakterien vor der Wirkung der Antituberkulotika schützen [72]. Die Immunstimulation durch Extrakte von Mykobakterien kann ebenfalls zur Verbesserung des Behandlungsergebnisses beitragen [72].

Es wird auch untersucht, ob die Verabreichung der Antibiotika durch Inhalation eine höhere Konzentration im Zielorgan und einen stärkeren Effekt auf die Mykobakterien in den Granulomen aufweisen könnte, ähnlich wie bei anderen infektiösen Lungenkrankheiten [73].

Keine dieser Behandlungen wird derzeit in der klinischen Praxis empfohlen.

## 5.7 Verlaufskontrollen beim Patienten, bei der Patientin

### 5.7.1 Isolation im Krankenhaus

Der Entscheid, einen Tuberkulosepatienten, eine -patientin zu hospitalisieren, ist weder rechtlich zwingend noch medizinisch unbedingt notwendig und hat an sich keinen Einfluss auf die Prognose. Die Isolierung, welche im Krankenhaus oder zu Hause durchgeführt werden kann, dient dazu, die Übertragung von Mykobakterien zu verhindern und die Gesellschaft vor einer möglichen Infektionsquelle zu schützen. Für eine Heilung ist einzig die Einnahme der geeigneten Medikamente über einen ausreichend langen Zeitraum von Bedeutung. Im Falle einer nicht ansteckenden Tuberkulose und bei Patienten und Patientinnen ohne Begleiterkrankungen mit einem stabilen sozialen Umfeld, in dem keine Gefahr besteht, mit immunsupprimierten Personen in Kontakt zu kommen, kann die Behandlung ambulant durchgeführt werden. Dabei besteht weder ein Risiko für die Patienten und Patientinnen noch für deren Umgebung, solange die Medikamente korrekt eingenommen werden, bei Bedarf unter Aufsicht (Kap. 5.7.2). Siehe auch die SUVA-Empfehlungen [74].

**Indikationen für eine optimale Isolation von Tuberkulosekranken im Spital**

- körperliche oder psychische Begleiterkrankungen
- bei unvermeidbarem Risiko einer Ansteckung von Drittpersonen (z.B. Unterbringung von asyl-suchenden Personen)
- MDR-TB mit positivem Sputum
- immunsupprimierte Personen in unstabilem sozialem Umfeld
- unsichere Medikamenteneinnahme

**Hinweis:**

In der Schweiz kann jemand zwar nicht zur Behandlung gezwungen werden, er kann aber isoliert werden, solange er als ansteckend gilt.

Eine Isolierung im Spital sollte so gestaltet werden, dass der Patient, die Patientin in einem Einzelzimmer mit einem Vorraum und zweiter Tür (Schleuse) untergebracht ist. Die Raumluft sollte mehrmals pro Stunde ausgetauscht werden und die Abluft direkt ins Freie oder über einen HEPA-Filter abgeleitet werden. Die Abluft des Zimmers darf nie ungefiltert in eine zentrale Klimaanlage des Krankenhauses eingespeist werden. Das Personal bzw. Besucher und Besucherinnen müssen beim Betreten des Zimmers eine FFP2- oder FFP3-Maske tragen. Wird ein Kind mit Tuberkulose hospitalisiert, müssen die Eltern, Besucher und Besucherinnen als Streuquelle der Tuberkulose ausgeschlossen werden. Bis das erfolgt ist, tragen sie im Spitalareal eine FFP2-Maske. Falls der Patient, die Patientin ausnahmsweise zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken (Röntgen, BA) das Zimmer verlassen muss, trägt er, sie eine FFP1-Maske, ohne Ausatemventil.

**Grundsätze für die Isolierung von Patienten, Patientinnen mit ansteckender (insbesondere multi-resistenter) Lungentuberkulose**

- mindestens sechsfache Umwälzung der Raumluft pro Stunde
- Unterdruck des Isolierraumes gegenüber den umgebenden Räumen
- Abluftführung nach aussen bzw. durch einen adäquaten Filter
- Doppeltür (Schleuse)
- Tragen einer geeigneten Schutzmaske (Personal)

Bei der Aufhebung der Isolation und bei der Entlassung aus dem Spital sind die weiter unten aufgelisteten Kriterien zu berücksichtigen. Eine Abnahme der Konzentration

der Mykobakterien in der Sputumprobe ist ein Zeichen des Ansprechens auf die Therapie [75,76]. Eine mikroskopische Negativierung des Sputums ist anzustreben, wenn der Patient in eine soziale Umgebung entlassen werden soll, in der sich immunsupprimierte Personen oder Kleinkinder aufhalten. Der radiologische Verlauf ist für die Aufhebung der Isolation irrelevant, da sich das Bild nicht so schnell verändern kann.

**Kriterien für die Aufhebung der Isolation**

- überwachte Medikamenteneinnahme seit mindestens 14 Tagen, gut toleriert
- Patienten-Compliance gewährleistet (kontrollierte Abgabe ist organisiert)
- Husten gering oder fehlend
- klinisches Ansprechen auf die Therapie
- anamnestisch kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für das Vorhandensein von Resistenzen auf Antituberkulotika (Herkunft aus Hochrisikoland, frühere Tuberkulosebehandlung)
- Weiterführung der Behandlung ist sichergestellt, keine medizinischen, sozialen oder administrativen Hindernisse

Vor der Entlassung muss die weitere Behandlung sorgfältig geplant werden. Eine Tuberkulosefachperson der kantonalen Lungenliga oder des Kantonsarztamtes sollte vor der Entlassung des Patienten, der Patientin mit ihm/ihr Kontakt aufnehmen und ihn/sie in der ambulanten Phase der Behandlung begleiten. Der Patient, die Patientin muss einen bekannten Wohnsitz haben. Die Indikation für eine direkt überwachte Behandlung (DOT) muss vor Austritt abgeklärt und die DOT mit der Person, welche die Therapie überwacht (Therapiemonitor), organisiert werden, um eine Unterbrechung der Behandlung unter allen Umständen zu vermeiden (Kap. 9.1). Der Arzt, die Ärztin, verantwortlich für die weitere ambulante Behandlung, muss vom Arzt, der Ärztin des Krankenhauses und von der Tuberkulosefachperson genau informiert werden.

**5.7.2 Patienten-Compliance und direkt überwachte Medikamenteneinnahme (DOT = Directly Observed Treatment)**

Die Raten der Behandlungserfolge variieren von Land zu Land und stimmen nicht immer mit den von der WHO erwarteten Ergebnissen überein [77]. Ein Grund für diese Variabilität besteht in den Compliance-Raten (Therapietreue), die sich zwischen den Ländern, aber auch zwischen den Bevölkerungsgruppen unterscheiden. Es ist gegen die menschliche Natur, nach Abklingen der Symptome noch über Monate Medikamente zu nehmen. Dies

umso mehr, als die Nebenwirkungen der Behandlung oft unangenehmer sind als die Restsymptome der Krankheit. Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Therapietreue von Tuberkulosepatienten und -patientinnen negativ, und Behandlungsabbrüche und Dosierungsfehler können zu Resistenzbildung, Therapieversagen und Rückfällen führen [78].

Es ist daher wichtig, bei Beginn und immer wieder während der Behandlung mit jedem Patienten, jeder Patientin abzuklären, inwieweit er/sie in der Lage ist, eine solche Behandlung zuverlässig durchzuführen. Als am besten geeignet empfiehlt die WHO die direkt überwachte Medikamenteneinnahme (DOT = directly observed treatment) sowie die Verwendung von festen Kombinationspräparaten [1, 79]. Der wichtigste Vorteil einer direkt überwachten Medikamenteneinnahme besteht in der Verringerung des Risikos für Therapieversagen und Medikamentenresistenzen [80].

Bei der DOT nimmt der Patient, die Patientin die Medikamente unter den Augen einer Person ein, die als Therapiemonitor instruiert ist. Dies bedingt, dass sich entweder der Patient, die Patientin oder der Therapiemonitor zur jeweils anderen Person begeben muss. Der Therapiemonitor kann die DOT zur Einnahme der Medikamente auch an eine andere Stelle delegieren, behält aber die administrative und sachliche Verantwortung dafür. Solche praktischen Probleme erhöhen natürlich die indirekten Kosten der Therapie erheblich. Hinzu kommt, dass einer solchen Therapie schnell der Charakter einer Zwangstherapie anhaftet, was in unserer kulturellen Umgebung häufig nicht ohne Weiteres akzeptiert wird. Häufig ist es nötig, die Arbeitszeiten des Personals anzupassen, um arbeitende Patienten, Patientinnen zu erreichen oder eine Art Bereitschaftsdienst sicherzustellen (z.B. in einer Klinik oder in einem Spital) [81]. Diese Zusatzkosten werden aber dadurch wieder wettgemacht, dass sich die Zahl der Rückfälle und damit die Ansteckungsgefahr für die Umgebung vermindert und die Kosten für Rehospitalisierung und Zweittherapien – hauptsächlich wegen resistenter Keime – zurückgehen [82]. Die DOT erscheint dort rentabel, wo eine mangelhafte Zusammenarbeit durch den Patienten, die Patientin befürchtet werden muss [83]. Die wenigen Studien, welche die überwachte Therapie mit der durch den Patienten, die Patientin allein durchgeführten Therapie vergleichen, ergeben vergleichbare Ergebnisse [84], die jedoch angezweifelt wurden [85, 86].

Aus all diesen Gründen empfiehlt sich die DOT in speziellen Situationen [87] wie zum Beispiel:

- wenn Kommunikationsprobleme bestehen (Immigrierende, ältere Personen, psychiatrische Patienten und Patientinnen)

- bei Patienten, Patientinnen, die sozial (ohne festen Wohnsitz, noch nicht platzierte Flüchtlinge) oder persönlich instabil sind (Persönlichkeitsstörungen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Jugendliche)
- bei intermittierenden Behandlungsschemata (Kap. 5.3)
- bei der Behandlung von Rückfällen oder resistenten Keimen, insbesondere multiresistente Tuberkulose

Wir empfehlen, die DOT von Anfang an in Zusammenarbeit mit den vom kantonsärztlichen Dienst bezeichneten Strukturen für die Tuberkulosebekämpfung zu planen und durchzuführen.

Weitere Hilfsmittel zur Überwachung der Compliance sind

- Messung des Isoniazidspiegels im Urin mittels Teststreifen
- visuelle Prüfung der Orangeverfärbung des Urins durch Rifampicin
- Verwendung eines Medikamentenbehälters mit einem elektronischen Zählmechanismus, der jede Öffnung des Behälters registriert [88]

#### Siehe auch

- Prozessablauf der Medikamentenabgabe unter direkter Kontrolle (Kap. 9)
- Modellvorlagen (Kap. 11)

#### 5.7.3 Klinische Kontrollen des Behandlungsverlaufs

Um Nebenwirkungen rasch erkennen und die Therapietreue verbessern zu können, wird empfohlen, den Patienten, die Patientin regelmässig zu kontrollieren: in der Initialphase einmal alle zwei Wochen, später einmal monatlich bis zum Schluss der Behandlung. Dabei sucht man in erster Linie nach Anzeichen für hepatische, neurologische oder visuelle Störungen (Tabelle 5.4 und Tabelle 5.5) [89]. In der ersten Phase der Behandlung (vier Medikamente) können Nebenwirkungen, die eine Anpassung der Behandlung erfordern, häufig auftreten (23 % in einer deutschen Studie) [90]. In der folgenden Phase (in der meistens nur noch zwei Medikamente eingenommen werden) sind sie weniger häufig [91].

#### 5.7.4 Sputumkontrollen im Behandlungsverlauf

Wenige Tage nach Beginn einer adäquaten Tuberkulose-therapie nimmt die Konzentration von Bakterien im Auswurf rapide ab. Bei initial sputumpositiver Lungentuberkulose ermöglicht die Sputumuntersuchung im Verlauf der Behandlung die Wirksamkeit der Behandlung zu prüfen und mögliche Resistenzen zu erkennen, obgleich die Sensitivität und die Spezifität der Untersuchung nicht optimal sind [92].

Eine Untersuchung von spontan oder induziert abgenommenem Sputum bei Lungentuberkulosepatienten und -patientinnen ist empfohlen:

- nach Abschluss der Initialphase der Behandlung (nach dem zweiten Monat)
- während der Fortsetzungsphase (Ende des fünften Monats)

Wenn die direkte Sputumuntersuchung nach dem fünften Therapiemonat immer noch positiv ist, spricht man gemäss den WHO-Definitionen von einem Therapieversagen, und ein Wechsel der Behandlung basierend auf den Ergebnissen der Empfindlichkeitstests wird nötig (Kap. 5.3.2).

### 5.7.5 Thoraxröntgen im Behandlungsverlauf

Das Thoraxröntgenbild kann für die Verlaufskontrolle bei einer an Lungentuberkulose erkrankten Person und zur indirekten Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung von Interesse sein, ist aber nicht unbedingt erforderlich. Empfehlenswert sind allenfalls Aufnahmen:

- 1) vor der Behandlung
- 2) am Ende der Initialphase (nach zwei Monaten Behandlung)
- 3) nach Abschluss der Behandlung (am Ende des sechsten Monats)

### 5.7.6 Kontrolle nach Abschluss der Behandlung

Eine korrekt behandelte Tuberkulose rezidiert nur sehr selten. Eine klinische Überwachung ist nach Behandlungsende daher nicht zwingend erforderlich. Die erkrankten Personen sollten aber aufgefordert werden, den Arzt, die Ärztin unverzüglich aufzusuchen, falls verdächtige Symptome auftreten. Bei HIV-positiven oder immunsupprimierten Patienten und Patientinnen ist wegen des erhöhten Rückfall- und Reinfektionsrisikos allerdings eine längere Nachkontrolle angezeigt [93–95].

### 5.7.7 Behandlungsergebnisse

Aus epidemiologischen Gründen ist es wichtig, die Behandlungsergebnisse von Tuberkulosepatienten und -patientinnen eines Landes oder einer bestimmten Region nach standardisierten Kriterien zu erfassen, um Probleme im Umgang mit der Tuberkulose aufzuzeigen [96]. Zudem ist ein systematischer Vergleich der Behandlungsergebnisse für die Überwachung der multiresistenten Tuberkulose von Bedeutung [97]. Eine Studie hat wesentliche Unterschiede zwischen europäischen Ländern im Hinblick auf die Ergebnisse aufgezeigt [77].

Die WHO, die Internationale Union gegen Tuberkulose und eine europäische Konsensusgruppe empfehlen, die Behandlungsergebnisse von Lungentuberkulosen in acht ausschliesslichen Kategorien zu erfassen [1, 96] (Tabelle 5.3). Diese Klassifizierung der Behandlungsergebnisse

wurde 1996/97 schweizweit im Rahmen einer einjährigen Studie durchgeführt, die gezeigt hat, dass eine Behandlung häufiger von Asylsuchenden unterbrochen wird [98]. Eine aktuelle Genfer Studie hat kürzlich eine Erfolgsrate von 80 % bei Patienten und Patientinnen mit Lungentuberkulose ergeben [99].

Es wird empfohlen, die Behandlungsergebnisse der kulturell positiven Lungentuberkulosen systematisch von den kantonalen Lungenligen im Auftrag des Kantonsarztamtes erfassen zu lassen. Die Lungenliga Schweiz wird konsolidierte Resultate liefern. Wichtig ist insbesondere die Rate der Therapieabbrüche, da sie auf die Entwicklung von Resistenzproblemen hinweisen und einen intensiveren Bedarf an medizinischer und sozialer Betreuung anzeigen. Dazu ist eine enge Zusammenarbeit zwischen behandelnden Ärzten und Ärztinnen, kantonalen Lungenligen und Kantonsarztämtern unerlässlich.

**Tabelle 5.3 Erfassung des Behandlungserfolges (nach WHO [1])**

- 1. Heilung**  
Abgeschlossene und dokumentierte Behandlung mit kultureller Negativierung
- 2. Therapie abgeschlossen**  
Abgeschlossene und dokumentierte Behandlung ohne Nachweis einer kulturellen Negativierung
- 3. Therapie unterbrochen**  
Unterbrechung der Behandlung für mindestens zwei Monate oder kein Therapieabschluss innerhalb von neun Monaten (bei einer vorgesehenen Therapiedauer von sechs Monaten) oder Einnahme von <80 % der Medikamentendosis
- 4. Therapieversagen**  
Nach  $\geq 5$  Monaten Behandlung persistierender oder erneuter Nachweis von *M. tuberculosis*
- 5. Exitus aufgrund der Tuberkulose**  
Tod aufgrund der Tuberkulose vor oder während der Tuberkulosebehandlung
- 6. Exitus aus anderen Gründen**  
Tod aufgrund einer anderen Ursache als Tuberkulose vor oder während der Tuberkulosebehandlung
- 7. Verlegung**  
Überweisung zur Weiterbehandlung an eine andere Stelle und kein Therapieergebnis vorhanden
- 8. Anderes Ergebnis**  
(z.B. weitere Behandlung eines MDR-Falles)



### 5.7.8 Nebenwirkungen von Antituberkulotika

Die Antituberkulotika können Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads hervorrufen. Leichtere Nebenwirkungen, die für den Patienten nicht gefährlich werden, können symptomatisch medikamentös behandelt werden. Beim Auftreten von schweren Nebenwirkungen muss die antituberkulöse Behandlung unterbrochen oder umgestellt (zeitweise oder dauerhaft) bzw. durch eine andere Medikamentenkombination ersetzt werden [26, 100].

Eine vollständige Aufstellung aller Antituberkulotika, ihrer Pharmakologie und ihrer möglichen Nebenwirkungen ist in einer Veröffentlichung der Global Alliance for TB Drug Development enthalten (Zugang unter [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) oder <http://elsevierhealth.com/journals/tube> [4]).

### 5.7.8.1 Hepatotoxizität

Die häufigste Nebenwirkung ist die Hepatotoxizität von H, R und Z [101]. Die Hepatotoxizität von H nimmt mit der Dosis, dem Alter (sehr selten bei jungen Patienten und Patientinnen, jedoch bei etwa 2 % der Patienten und Patientinnen ab 50) und bei Alkoholabusus und Mangelernährung zu. Sie tritt auch bei afrikanischen Frauen nach der Geburt sowie bei Langsam-Acetylierern (N-Acetyltransferase 2) häufiger auf [91, 100, 102–104]. R potenziert die Hepatotoxizität von H, ist selbst jedoch wenig lebertoxisch (es induziert gelegentlich eine Cholestase). Z kann selten fulminante Hepatitiden immunallergischer Natur hervorrufen. Es darf deshalb nicht erneut eingesetzt werden, wenn es als Auslöser vorangegangener schwerer Störungen der Leberfunktion angesehen wird. Generell wird eine Häufigkeit eines übermässigen Anstiegs der Transaminasen von 6,9 % der Patienten und Patientinnen mit den hier beschriebenen Risikofaktoren angenommen, im Vergleich zu 0,4 % bei Patienten und Patientinnen ohne Risikofaktor [103].

**Tabelle 5.4 Symptombasierter Ansatz für Massnahmen bei Nebenwirkungen antituberkulöser Medikamente**

Nebenwirkungen	Wahrscheinlich verantwortliche(s) Medikament(e)	Massnahmen
Schwer		Verantwortliche(s) Medikament(e) absetzen und dringend ins Krankenhaus einweisen
Hautausschlag mit oder ohne Jucken	Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Streptomycin	Anti-TB-Medikamente absetzen
Ikterus (andere Ursachen ausgeschlossen), Hepatitis	Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid	Anti-TB-Medikamente absetzen
Verwirrung (bei Ikterus an medikamenten-induziertes akutes Leberversagen denken)	Die meisten anti-TB-Medikamente	Anti-TB-Medikamente absetzen
Sehstörungen (andere Ursachen ausgeschlossen)	Ethambutol	Ethambutol absetzen
Schock, Purpura, akutes Nierenversagen	Rifampicin	Rifampicin absetzen
Verminderte Urinausscheidung	Streptomycin	Streptomycin absetzen
Taubheit	Streptomycin	Streptomycin absetzen
Schwindel (Drehschwindel und Nystagmus)	Streptomycin	Streptomycin absetzen
Gering		Anti-TB-Medikamente weitergeben, Medikamentendosierungen prüfen
Anorexie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Pyrazinamid, Rifampicin, Isoniazid	Medikamente mit Wasser oder mit kleineren Mahlzeiten oder direkt vor dem Zubettgehen verabreichen. Falls die Symptome bestehen bleiben bzw. sich verschlimmern oder wenn es zu protrahiertem Erbrechen oder Hämatemesis kommt: Sofortige Klinikeinweisung
Gelenkschmerzen	Pyrazinamid	Aspirin oder andere nicht steroidale Antiphlogistika oder Paracetamol
Brennen, Gefühl von Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füssen	Isoniazid	Pyridoxin 50 bis 75 mg täglich
Benommenheit, Schwindel	Isoniazid	Beruhigung. Medikamente vor dem Zubettgehen verabreichen
Orangefarbener/roter Urin	Rifampicin	Beruhigung. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass dies normal ist
Grippeyndrom (Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein, Kopfschmerzen, Knochenschmerzen)	Intermittierende Rifampicin-Dosierung	Von der intermittierenden zur täglichen Rifampicingabe übergehen

Die Patienten und Patientinnen müssen über die Symptome einer medikamentösen Hepatitis aufgeklärt und angewiesen werden, dass sie bei Auftreten derartiger Beschwerden die Medikamenteneinnahme sofort aussetzen und ihren Arzt, ihre Ärztin kontaktieren müssen. Wir empfehlen, bei jeder Kontrolle auch eine Untersuchung der Transaminasen durchzuführen, wenn der Patient, die Patientin eine vorbestehende chronische Leberstörung (insbesondere Hepatitis B oder C) hat, ebenso bei HIV-Positiven wegen erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen. Dasselbe gilt bei Vorliegen von gastrointestinalen Symptomen, bei Mangelernährung, Diabetes, Alkoholismus und einer Schwangerschaft [27, 102].

Bei einer asymptomatischen Erhöhung der Transaminasen bis zum Drei- bis Fünffachen des oberen Normalwertes ist – wenn keine anderen Ursachen vorliegen – ein Abbruch der Therapie im Allgemeinen nicht nötig. Übersteigt die Erhöhung das Fünffache der oberen Norm, sollte die Therapie im Allgemeinen bis zur Normalisierung der Leberwerte unterbrochen werden. Dann kann in der Regel dasselbe Therapieschema wieder aufgenommen werden, mit Ausnahme von Pyrazinamid. Bei schwerer, symptomatischer medikamentöser Hepatitis ist der Abbruch allerdings endgültig und wir empfehlen eine tägliche empirische Behandlung der Tuberkuloseerkrankung mit drei nicht hepatotoxischen Mitteln (S oder Amikacin, ein Chinolon und E) während zweier Monate, dann eine orale Bitherapie für zehn Monate, falls möglich vorsichtig ergänzt mit R während der ersten zwei Monate. Derartige Behandlungen sollten von einem Spezialisten, einer Spezialistin durchgeführt werden.

### 5.7.8.2 Neurotoxizität

Isoniazid kann eine periphere Neuropathie auslösen. Das Risiko wird durch folgende Faktoren erhöht: Schwangerschaft, Alkoholismus, Mangelernährung, HIV-Infektion und chronische Lebererkrankungen. Einer Neuropathie kann durch tägliche Verabreichung von Vitamin B6 (40 mg pro Tag) vorgebeugt werden. Daher wird eine systematische Gabe von Vitamin B6 in solchen Situationen empfohlen.

Eine Toxizität von Ethambutol für den Optikusnerv tritt bei langfristiger Behandlung oder bei Dosen von 25 mg/kg oder mehr auf. In diesen Fällen muss bei Behandlungsbeginn ein Elektoretinogramm oder evoziertes visuelles Potenzial durchgeführt werden, welches monatlich wiederholt werden muss, um eine Optikusneuritis frühzeitig zu erfassen, obwohl die Symptome sich ebenso zwischen den Kontrollen manifestieren können [105]. Patienten und Patientinnen, die nur während zweier Monate mit einer niedrigeren Dosis (15 bis 20 mg/kg) behandelt werden, sollen auf die Möglichkeit dieser Nebenwirkung

(insbesondere auf den Verlust des Farbsehens) aufmerksam gemacht und klinisch kontrolliert werden.

Patienten und Patientinnen, die Aminoglykoside (Streptomycin, Amikacin) erhalten, müssen monatlich (bei Begleiterkrankungen auch häufiger) mittels Audiogramm und im Hinblick auf ihre Nierenwerte kontrolliert werden.

### 5.7.8.3 Arthritis

Unter Pyrazinamid steigt in der Regel die Harnsäure an. Dies bleibt für gewöhnlich ohne klinische Folgen. Eine Kontrolluntersuchung ist nur bei auftretenden Gelenksbeschwerden angezeigt, obwohl kein Zusammenhang zwischen Blutspiegel und Intensität der Beschwerden besteht. Urikosurika wirken nicht auf die Gelenksbeschwerden. Diese können mit nicht steroidalen Entzündungshemmern behandelt werden.

### 5.7.8.4 Hautreaktionen

Das Risiko für derartige Nebenwirkungen ist unterschiedlich. Beklagt sich ein Patient, eine Patientin über Pruritus ohne sichtbare Hautläsion, empfehlen wir eine symptomatische Therapie mit Antihistaminika, ohne die Therapie zu verändern. Liegen sichtbare Hautläsionen vor, sollten die Antituberkulotika abgesetzt und erst nach dem Verschwinden der Hautläsionen separat wieder eingeführt werden. Die Wiederaufnahme muss progressiv erfolgen, immer über drei Tage für jedes Medikament [26].

### 5.7.9 Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Rifampicin und in geringerem Ausmass Isoniazid können Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten verursachen. Diese Wechselwirkungen sind in Tabelle 5.5 zusammengefasst. Insbesondere bei HIV-Patienten und -Patientinnen, die zusätzlich mit mehreren antiviralen Medikamenten behandelt werden, sind diese Interaktionen schwer einzudämmen (Kap. 5.5.9).

**Tabelle 5.5 Wechselwirkungen der wichtigsten Antituberkulotika mit anderen Medikamenten**  
(nach WHO [1])

Medikament	Blutspiegel erhöht durch	Blutspiegel verringert durch	Erhöht Blutspiegel von	Verringert Blutspiegel von
Isoniazid	Prednisolon Ethionamid	–	Phenytoin Carbamazepin Cumarine Diazepam Probenecid	Enfluran Azole
Pyrazinamid	–	–	Probenecid	–
Ethambutol	–	Hydralumin	–	–
Rifampicin	Proteasehemmer	PAS Ketoconazol	–	Cumarine Sulfonylharnstoffe Orale Kontrazeptiva Glukokortikoide Phenytoin Diazepam Theophyllin Vitamin D Digitoxin Methadon Proteasehemmer Cyclosporin

## Literatur

- World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines. 4th edition. Geneva: World Health Organization, 2010WHO/HTM/TB/2009.420.
- Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006;6(11):710–725.
- World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). 2010 global report on surveillance and response. Geneva: 2010 WHO/HTM/TB/2010.3.
- Global Alliance for TB Drug Development. TB drugs database. *Tuberculosis* 2008;88(2):85–169.
- Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(10 Suppl 2):S231–S279.
- Mitchison DA. The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(7):699–706.
- Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364(9441):1244–1251.
- Jindani A, Dore CJ, Mitchison DA. Bactericidal and sterilizing activities of antituberculosis drugs during the first 14 days. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(10):1348–1354.
- Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T et al. Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organization (WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Europe Region. *Eur Respir J* 1999;14(4):978–992.
- National Institute for Health and clinical excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. London 2006, www.nice.org.uk/CG033.
- Small PM, Fujiwara P. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001;345(3):189–200.
- Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE et al. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):603–662.
- Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trebucq A. Management of tuberculosis. A guide for low income countries. 5th ed. Paris: IUATLD; 2001.
- Helbling P, Altpeter E, Raeber PA, Pfyffer GE, Zellweger JP. Surveillance of antituberculosis drug resistance in Switzerland 1995–1997: the central link. *Eur Respir J* 2000;16(2):200–202.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: 2006.

- 16 Dartois V, Barry CE. Clinical Pharmacology and Lesion Penetrating Properties of Second- and Third-Line Antituberculous Agents used in the Management of Multidrug-Resistant (MDR) and Extensively-Drug Resistant (XDR) Tuberculosis. *Curr Clin Pharmacol [BSP/CCP/E-Pub/0001 pii]*. 2010.
- 17 Aziz MA, Wright A, Laszlo A et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006;368(9553):2142–2154.
- 18 Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006;61(2):158–163.
- 19 Zignol M, Hosseini MS, Wright A et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006;194(4):479–485.
- 20 Mwanduba HC, Squire SB. Fully intermittent dosing with drugs for treating tuberculosis in adults (Cochrane Review). [Issue 1]. 2003. Oxford: Update Software.
- 21 Chang KC, Leung CC, Yew WW, Ho SC, Tam CM. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(10):1124–1130.
- 22 Ellard GA, Humphries MJ, Allen BW. Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(3):650–655.
- 23 American Academy of Pediatrics CoID. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1992;89:161–165.
- 24 Byrd T, Zinser P. Tuberculosis Meningitis. *Curr Treat Options Neurol* 2001;3(5):427–432.
- 25 Waecker NJ, Jr., Connor JD. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 30 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:539–543.
- 26 Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tubercle Lung Dis* 1996;77:37–42.
- 27 Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(8): 935–952.
- 28 Wong WM, Wu PC, Yuen MF et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2000;31(1):201–206.
- 29 Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron* 1993;64(2): 169–181.
- 30 Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005;26(2):295–312.
- 31 Zellweger JP, Barben J, Hammer J. Diagnostic et traitement de la tuberculose chez l'enfant. *Paediatrica* 2007;18(4):22–24.
- 32 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.
- 33 American Academy of Pediatrics. Red Book. [www.aapredbook.aapublications.org](http://www.aapredbook.aapublications.org) ed. 2009.
- 34 Schaaf HS, Parkin DP, Seifart HI et al. Isoniazid pharmacokinetics in children treated for respiratory tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005;90(6):614–618.
- 35 McIlleron H, Willemse M, Werely CJ et al. Isoniazid plasma concentrations in a cohort of South African children with tuberculosis: implications for international pediatric dosing guidelines. *Clin Infect Dis* 2009;48(11):1547–1553.
- 36 World Health Organization. Rapid advice: Treatment of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2010.13.
- 37 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.
- 38 World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: WHO/HTM/TB/2006.371.
- 39 Raju B, Schluger N. Tuberculosis and pregnancy. Seminars in respiratory and critical care medicine 1998;19(3):295–306.
- 40 Harries A, Maher D, Graham S. TB/HIV: a clinical manual. 2 ed. Geneva: WHO/HTM/TB/2004.329; 2004.
- 41 Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):7–12.
- 42 Khan FA, Minion J, Pai M et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010; 50(9):1288–1299.
- 43 Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362(8):697–706.
- 44 Breen RA, Smith CJ, Bettinson H et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004; 59(8):704–707.
- 45 Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;5(6):361–373.
- 46 Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1766–1772.

- 47 Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ et al. The risk of tuberculosis related to TNF antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36: 1185–1206.
- 48 Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(6):714–720.
- 49 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.
- 50 Alzeer AH, FitzGerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. *Tuber Lung Dis* 1993;74:6–11.
- 51 Matchaba PT, Volmink J. Steroids for treating tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001876.
- 52 Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest* 2001;119(6):1730–1736.
- 53 Seung KJ, Gelmanova IE, Peremitin GG et al. The effect of initial drug resistance on treatment response and acquired drug resistance during standardized short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1321–1328.
- 54 Caminero JA. Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(8):869–877.
- 55 Helb D, Jones M, Story E et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol* 2010;48(1):229–237.
- 56 World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Geneva: 2008 WHO/HTM/TB/2008.402.
- 57 Nathanson E, Lambregts-van WC, Rich ML et al. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis* 2006;12(9):1389–1397.
- 58 Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363(9407):474–481.
- 59 Chiang CY, Schaaf HS. Management of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(6): 672–682.
- 60 Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, Mamtani M, Kulkarni H. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(2):139–145.
- 61 Bloss E, Kukša L, Holtz TH et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(3): 275–281.
- 62 O'Brien RJ, Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clin Chest Med* 2005;26(2):327–40.
- 63 Churchyard GJ, Friedland G, Fielding K, Nardell E. Opportunities afforded by new drugs for tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(6):368–369.
- 64 Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S et al. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(3):273–280.
- 65 Migliori GB, Eker B, Richardson MD et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDR-TB. *Eur Respir J* 2009;34: 387–393.
- 66 Chan CY, Au-Yeang C, Yew WW, Leung CC, Cheng AF. In vitro postantibiotic effects of rifapentine, isoniazid, and moxifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(1):340–343.
- 67 Hugonnet JE, Tremblay LW, Boshoff HI, Barry CE III, Blanchard JS. Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2009;323(5918):1215–1218.
- 68 Lienhardt C, Vernon A, Raviglione MC. New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis: review of the drug development pipeline and implications for national programmes. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16(3):186–93.
- 69 Spigelman M, Woosley R, Gheuens J. New initiative speeds tuberculosis drug development: novel drug regimens become possible in years, not decades. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(6):663–664.
- 70 Wallis RS. Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;41(2):201–208.
- 71 Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A et al. Immuno-adjunct prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. *J Infect Dis* 2005;191(6):856–865.
- 72 Cardona PJ, Amat I, Gordillo S et al. Immunotherapy with fragmented *Mycobacterium tuberculosis* cells increases the effectiveness of chemotherapy against a chronic infection in a murine model of tuberculosis. *Vaccine* 2005;23(11):1393–1398.
- 73 Muttill P, Wang C, Hickey AJ. Inhaled drug delivery for tuberculosis therapy. *Pharm Res* 2010;26(11): 2401–16.
- 74 Jost M, Merz B, Ruegger M et al. Tuberkulose am Arbeitsplatz, Gefährdung und Prävention. 2nd edition ed. SUVA Luzern: 2010.

- 75 Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976;57:275–299.
- 76 World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. WHO/HTM/TB/2009.419 ed. 2009.
- 77 Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Tuberculosis treatment outcomes in Europe: a systematic review. *Eur Respir J* 2005;26(3):503–510.
- 78 Kliiman K, Altraja A. Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(4):454–463.
- 79 Moulding T, Dutt AK, Reichman LB. Fixed-dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. *Ann Intern Med* 1995;122: 951–4.
- 80 Weis SE, Slocum PC, Blais FX et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330:1179–1184.
- 81 Gupta S, Berg D, de Lott F, Kellner P, Driver C. Directly observed therapy for tuberculosis in New York City: factors associated with refusal. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):480–485.
- 82 Deruaz J, Zellweger JP. Directly observed therapy for tuberculosis in a low prevalence region: first experience at the Tuberculosis Dispensary in Lausanne. *Swiss Med Wkly* 2004;134(37–38):552–558.
- 83 Snyder DC, Chin DP. Cost-effectiveness analysis of directly observed therapy for patients with tuberculosis at low risk for treatment default. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:582–586.
- 84 Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet* 2001;357(9257):664–669.
- 85 Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library* [Issue 1]. 2003. Oxford. Update Software.
- 86 Pope DS, Chaisson RE. TB treatment: as simple as DOT? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(7):611–615.
- 87 Ormerod LP. Directly observed therapy (DOT) for tuberculosis: why, when, how and if? *Thorax* 1999;54(2):S42–S45.
- 88 Fallab-Stubi CL, Zellweger JP, Sauty A, Uldry C, Iorillo D, Burnier M. Electronic monitoring of adherence to treatment in the preventive chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:525–530.
- 89 Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(11):1472–1477.
- 90 Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996;9:2026–2030.
- 91 Dossing M, Wilcke JTR, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tubercle Lung Dis* 1996;77:335–340.
- 92 Horne DJ, Royce SE, Gooze L et al. Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(6):387–394.
- 93 Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001;358(9294):1687–1693.
- 94 Van Rie A., Warren R., Richardson M. et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *The New England Journal of Medicine* 1999;341(16):1174–1179.
- 95 Verver S, Warren RM, Beyers N et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(12):1430–1435.
- 96 Veen J, Raviglione M, Rieder HL et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 1998;12(2):505–510.
- 97 Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(6):640–645.
- 98 Helbling P, Medinger C, Altpeter E, Raeber PA, Beeli D, Zellweger JP. Outcome of treatment of pulmonary tuberculosis in Switzerland. *Swiss Medical Weekly* 2002;132:517–522.
- 99 Kherad O, Herrmann FR, Zellweger JP, Rochat T, Janssens JP. Clinical presentation, demographics and outcome of tuberculosis (TB) in a low incidence area: a 4-year study in Geneva, Switzerland. *BMC Infect Dis* 2009;9:217.
- 100 Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(2):192–202.
- 101 Schaberg T. The dark side of antituberculosis therapy: adverse events involving liver function. *Eur Respir J* 1995;8(8):1247–1249.

- 102 Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995;8(8):1384–1388.
- 103 Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-Villar J et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(12):1499–1505.
- 104 Huang YS, Chern HD, Su WJ et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002;35(4):883–889.
- 105 Griffith DE, Brown-Elliott BA, Shepherd S, McLarty J, Griffith L, Wallace RJ, Jr. Ethambutol ocular toxicity in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):250–253.

## 6 Meldeverfahren und epidemiologische Überwachung

Die Tuberkulose ist für Ärzte und Ärztinnen sowie mikrobiologische Laboratorien meldepflichtig (Epidemiengesetz und Meldeverordnung).

Die Meldeformulare sind unter [www.bag.admin](http://www.bag.admin) oder [www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch) > Formulare abrufbar.

Durch das Meldesystem kann die epidemiologische Situation verfolgt werden und es können Massnahmen zum Schutz weiterer Personen getroffen werden. Seit 1988 werden die Meldungen beim Bundesamt für Gesundheit (BAG) elektronisch erfasst. Die erhobenen Daten entsprechen den europäischen Richtlinien der WHO und der Internationalen Union gegen Tuberkulose und Lungenkrankheiten (IUATLD). Die Analysen können mit denjenigen anderer Länder verglichen werden.

### 6.1 Ärzteschaft

Als Kriterium, ob eine Meldung nötig ist, gilt der Beginn einer medikamentösen Behandlung mit drei oder mehr Antituberkulotika und/oder der kulturelle Nachweis von Mykobakterien des *M.-tuberculosis*-Komplexes. Die Meldung hat innerhalb einer Woche mit dem BAG-Formular **Arzt-Erstmeldung** an den Kantonsarzt, die Kantonsärztin des Wohnkantons des Erkrankten (bei fehlendem Wohnsitz gilt der Aufenthaltskanton) zu erfolgen. Erneut meldepflichtig sind Patienten und Patientinnen, bei denen mindestens zwölf Monate nach dem ersten Behandlungsbeginn wieder eine Behandlung begonnen wird oder bei denen erneut eine Kultur positiv ausfällt. Nicht meldepflichtig sind Behandlungen der latenten tuberkulösen Infektion (positiver Tuberkulintest und/oder IGRA-Test, fibrotische Residualherde).

Der Kantonsarzt, die Kantonsärztin fordert nach Erhalt der Arzt-Erstmeldung beim zuständigen Arzt, bei der zuständigen Ärztin die **Tuberkulose-Ergänzungsmeldung** ein, die für die öffentliche Gesundheit notwendige Informationen enthält.

Über die obligatorischen Meldungen hinaus holen die Lungenligen im Auftrag der Kantonsarztämter die Behandlungsergebnisse bei der Ärzteschaft ein (Art. 1 Epidemiengesetz).

### 6.2 Laboratorien

Die Laboratorien sind verpflichtet, eine auf Mykobakterien des *M.-tuberculosis*-Komplexes positive Kultur dem zuständigen Kantonsarztamt und direkt dem BAG zu melden. Die notwendigen Informationen sind auf dem Formular **Labormeldung Tuberkulose**. Positive Ergebnisse einer direkten Sputumuntersuchung sind dem Kantonsarzt, der Kantonsärztin sofort zu melden. Innerhalb von zwölf Monaten muss ein Patient, eine Patientin nur einmal gemeldet werden. Nach Ablauf von zwölf Monaten muss derselbe Patient, dieselbe Patientin aber nochmals gemeldet werden, wenn Kulturen erneut oder immer noch positiv für Mykobakterien des *M.-tuberculosis*-Komplexes sind. Die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfungen auf Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol sind ebenfalls meldepflichtig. Alle Rifampicin-resistenten Stämme sollen an das Nationale Referenzlabor für Mykobakterien (Adresse auf Labormeldung) geschickt werden, damit Multiresistenzen erfasst und mittels molekulargenetischer Analyse allfällige Hinweise auf Übertragungswege gewonnen werden können.

### 6.3 Kantonsarzt, Kantonsärztin

Der Kantonsarzt, die Kantonsärztin ist zuständig, dass nur vollständig ausgefüllte Tuberkulose-Ergänzungsmeldungen an das BAG weitergeleitet werden. Er ist nach dem Epidemiengesetz auch für weitere lokale epidemiologische Massnahmen zuständig und entscheidet über die Notwendigkeit einer Umgebungsuntersuchung. Die Meldungen von Ärzten und Labors geben dem Kantonsarzt, der Kantonsärztin Hinweise auf den erforderlichen Umfang der Massnahmen (direkt überwachte Therapie, Therapiekoordination durch spezialisierte Tuberkulosefachpersonen, allfällige Information der Migrationsbehörden zu Personen im Asylprozess unter Behandlung, Umgebungsuntersuchung).



## 6.4 Das Bundesamt für Gesundheit

Das BAG ist für die Organisation und Koordination des Meldeverfahrens verantwortlich. Alle Daten von Ärzten und Ärztinnen und Labors zu einem bestimmten Patienten, einer bestimmten Patientin werden anhand von Namen und Geburtsdatum am BAG in einem einzigen Datensatz zusammengeführt. Datenanalysen werden im Bulletin des BAG und in Fachzeitschriften publiziert. Sie dienen als Entscheidungsgrundlage für Kliniker und Klinikerinnen sowie Gesundheitsbehörden und als Basis für die Erarbeitung von Empfehlungen für Ärzte, Ärztinnen, Kantonsärzte und Kantonsärztinnen.

## 6.5 Epidemiologische Überwachung

Durch das Meldesystem kann die epidemiologische Situation verfolgt werden (Kap. 1). Daneben wird eine kontinuierliche Erfassung der Behandlungsergebnisse angestrebt (Kap. 5.7.7 und 9), weil dies ein Indikator für die Qualität der Behandlung und damit der Gefahr der Resistenzbildung ist. Diese Erfassung ist in den meisten Ländern routinemässiger Teil der epidemiologischen Tuberkuloseüberwachung gemäss den Empfehlungen der WHO [1]. In der Schweiz werden die Ergebnisse von der jeweiligen kantonalen Lungenliga erfasst, sofern ihr der zuständige Kantonsarzt, die zuständige Kantonsärztin einen entsprechenden Auftrag erteilt hat.

## 6.6 Das Kompetenzzentrum Tuberkulose

Das Kompetenzzentrum Tuberkulose der Lungenliga Schweiz dient als nationale Plattform für die Koordination und Information zum Thema Tuberkulose. Es handelt sich um einen Leistungsauftrag des Bundesamtes für Gesundheit (Art. 1 Epidemien-gesetz). Eine der Aufgaben ist die Zusammenstellung von ergänzenden, anonymisierten statistischen Daten zu denjenigen, die von Gesetzes wegen verlangt werden. Dazu gehören insbesondere Daten zu Umgebungsuntersuchungen, DOT und Behandlungsergebnissen gemäss den Kriterien der WHO (Kap. 5.7.7). Dazu steht den kantonalen Lungenligen eine Informatiksoftware zur Verfügung. Die Tätigkeiten der kantonalen Lungenligen sind ebenfalls durch Art. 1 Epidemien-gesetz abgedeckt.

### Siehe auch

Qualitätsmanagement (Kap. 9)

### Literatur

- 1 Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, Grzemska M et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 1998; 12(2):505–510.

## 7 BCG-Impfung

Die BCG-Impfung kann Säuglinge und Kleinkinder vor disseminierten Formen der Tuberkulose schützen, welche tödlich verlaufen können. Weil dies in der Schweiz sehr seltene Fälle sind, ist die BCG-Impfung bei Kindern und Erwachsenen, welche in der Schweiz leben, nicht mehr indiziert. Indiziert ist sie jedoch bei Kindern im Alter von unter einem Jahr, wenn voraussehbar ist, dass sie in einem Land mit hoher Tuberkuloseprävalenz wohnen werden.

### 7.1 Nutzen der Impfung

Die Bacillus-Calmette-Guérin-Impfung (BCG) besteht aus einem lebenden, attenuierten Stamm von *Mycobacterium bovis*. Sie wird seit den 1940er-Jahren weltweit angewandt. Seit 1974 ist sie Teil des «Expanded Programme on Immunization» (EPI) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [1]. Der Nutzen der BCG-Impfung gegen einen tödlichen Verlauf der Tuberkulose, gegen die tuberkulöse Meningitis und gegen disseminierte Tuberkuloseformen bei Kleinkindern ist erwiesen. Sie verleiht einen wesentlichen Schutz gegen diese Formen von Tuberkulose im Säuglingsalter. Ihre Wirksamkeit ist bei älteren Kindern 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 [2–6]. Neue Impfstoffe werden frühestens in einigen Jahren für eine breite Anwendung bereit sein [7].

Die schweizerischen BCG-Impfempfehlungen berücksichtigen folgende Charakteristika der Impfung:

- Die BCG-Impfung bietet nur einen beschränkten Schutz gegen die Tuberkulose. Sie kann zwar bei Säuglingen und Kleinkindern die Häufigkeit disseminierter Formen der Tuberkulose wie Miliartuberkulose und tuberkulöse Meningitis sowie die Anzahl Todesfälle verringern. Sie kann aber weder eine latente tuberkulöse Infektion noch eine übliche Form der Tuberkuloseerkrankung verhindern.
- Die Impfung reduziert das Risiko der erwähnten schweren Krankheitsformen bei Säuglingen und Kleinkindern in verschiedenen Bevölkerungen und Ländern in unterschiedlichem Ausmass, sodass keine allgemein gültige Impfwirksamkeit angegeben werden kann [8–12]. Die Wirksamkeit der Impfung in der Schweiz ist nicht

bekannt. Eine Indikation für eine BCG-Impfung im Schulalter besteht auch nicht, weil disseminierte Tuberkuloseformen mit zunehmendem Alter seltener werden. Die Dauer des Schutzes nach der BCG-Impfung gilt als zeitlich auf mehrere Jahre begrenzt [9]. Bei einer BCG-Impfung im Erwachsenenalter konnte in den meisten prospektiven Untersuchungen keine Schutzwirkung nachgewiesen werden [11].

- Die BCG-Impfung hat keinen Einfluss auf die Tuberkuloseendemie. Der Verzicht auf die BCG-Impfung in mehreren Ländern Europas führte nicht zu einem Wiederanstieg der Tuberkulosefälle bei Kindern [13, 14].
- Die BCG-Impfung ist eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff. Sie ist kontraindiziert bei Personen mit einem Immundefekt, welcher im Säuglingsalter oftmals noch nicht klinisch manifest ist, womit betroffene Kinder durch die Impfung einem erheblichen Komplikationsrisiko ausgesetzt werden. Sie kann allgemein lokale Komplikationen unterschiedlichen Schweregrads [15] und selten auch systemische Komplikationen zur Folge haben [16, 17].
- Die positive Antwort auf den Tuberkulintest, welche vor allem bei BCG-Impfung nach dem Neugeborenenalter eintritt, kann die Diagnose einer latenten tuberkulösen Infektion erschweren, z.B. im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung [18, 19]. Das Resultat von spezifischen Interferon Gamma Release Assays (IGRA) wird von der BCG-Impfung nicht beeinflusst.

Somit ist eine routinemässige BCG-Impfung nur in Ländern gerechtfertigt, wo die Kinder einem erhöhten Tuberkuloseinfektionsrisiko ausgesetzt werden. In Ländern wie der Schweiz mit niedrigem Infektionsrisiko und entsprechend niedriger Tuberkuloseinzidenz (<10 Fälle/100000 Einwohner und Jahr), in denen die Kindertuberkulose die Ausnahme darstellt, ist die BCG-Impfung für die einheimische Bevölkerung nicht mehr indiziert. Die BCG-Impfung kann in Ländern mit niedriger Inzidenz für Kinder unter einem Jahr in Betracht gezogen werden, wenn innert wenigen Jahren ein längerer Aufenthalt in einem Land mit hoher Tuberkuloseinzidenz oder eine Rückkehr dorthin wahrscheinlich ist.

## 7.2 Epidemiologie der Tuberkulose bei Kindern unter 5 Jahren in der Schweiz

In den Jahren 2005–2009 wurden dem BAG 47 Fälle von Tuberkuloseerkrankungen bei Kindern unter 5 Jahren gemeldet, von denen sechs schwer verliefen. Es handelte sich um fünf Meningitiden und einen weiteren Fall einer disseminierten Erkrankung. Einer dieser Fälle verlief tödlich. Die Todesfallstatistik des Bundesamts für Statistik erfasste in den Jahren 1990–2007 ebenfalls einen Fall bei einem Kind unter 15 Jahren. Nur drei der sechs Kinder mit schwerem Verlauf hatten eine Herkunft aus einem Land mit einer Prävalenz >20/100 000 Einwohner [20].

Die Routineimpfung mit BCG wird deshalb bei keiner Bevölkerungsgruppe in der Schweiz empfohlen.

## 7.3 Indikationen

### Impfung empfohlen

Die BCG-Impfung wird nur für Neugeborene und Kinder unter einem Jahr empfohlen, wenn diese voraussichtlich später wegen eines längeren Aufenthaltes in einem Land mit hoher geschätzter Tuberkuloseinzidenz einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind (geschätzte Inzidenz  $\geq 50$  [20]; vgl. Karte Kap. 1: grundsätzlich Afrika, Asien, Teile von Südamerika, Osteuropa).

### Impfung nicht empfohlen

Die BCG-Impfung ist für Kinder über ein Jahr und Erwachsene nicht indiziert. Dies gilt auch für Erwachsene, die im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit tuberkuloseexponiert sind. Ferienreisen von beschränkter Dauer in Länder mit hoher Tuberkuloseinzidenz sind keine Indikation für eine BCG-Impfung [21].

### Kontraindikationen

- Defekt der zellvermittelten Immunität
- Bekannte HIV-Infektion

## 7.4 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 Wochen nach der Impfung ist normal, sie wird mit einem trockenen Verband behandelt.
- Die BCG-Impfung soll vorzugsweise im Neugeborenenalter vorgenommen werden, wenn das Kind nicht mehr hospitalisiert ist oder die Entlassung unmittelbar bevorsteht.
- BCG-Auffrischimpfungen haben keinen erwiesenen Nutzen; sie sollen nicht durchgeführt werden.
- Bei Vorliegen einer BCG-Narbe ist keine weitere BCG-Impfung indiziert.

### Tuberkulintest oder IGRA vor der Impfung

Bei Kindern unter 12 Monaten wird vor der BCG-Impfung kein Tuberkulintest und kein IGRA durchgeführt.

### Tuberkulintest oder IGRA nach der Impfung

Es besteht keine Korrelation zwischen BCG-Impfschutz und Resultat des Tuberkulintests [22] oder IGRA-Tests. Somit ist ein Tuberkulintest oder ein IGRA zur Kontrolle des Impferfolgs sinnlos.

### Gleichzeitige Verabreichung einer BCG-Impfung und anderer Impfungen

- Es sind keine Interaktionen zwischen BCG-Impfung und anderen gleichzeitig verabreichten Impfungen bekannt.
- Die BCG-Impfung und die Impfung mit Lebendimpfstoffen können entweder zusammen oder dann mit einem Abstand von mindestens einem Monat verabreicht werden. Bei Totimpfstoffen müssen nach der BCG-Impfung keine Minimalabstände eingehalten werden.

## 7.5 Komplikationen

Lokale oder regionale Komplikationen in Form einer persistierenden oder ausgedehnten Ulzeration oder Lymphknotenschwellungen können vorkommen [14]. Disseminierte BCG-Infektionen sowie eine Osteomyelitis sind sehr selten (1:10 000 bis 1:1 000 000) [23, 24], ausser bei einem angeborenen oder erworbenen Immundefekt, insbesondere bei vorbestehender HIV-Infektion [17].

Bei Bedarf kann eine chirurgische (Abszessdrainage, Lymphknotenentfernung) oder antituberkulöse Behandlung (bei Osteomyelitis oder disseminierter BCG-Infektion) indiziert sein. Die BCG-Stämme sind aber als Abkömmlinge von *Mycobacterium bovis* natürlicherweise resistent gegen Pyrazinamid. In all diesen Fällen wird der Beizug eines Infektiologen, einer Infektiologin empfohlen.

## Literatur

- 1 BCG vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2004;79(4):27–38.
- 2 Infuso A, Falzon D. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. *Euro Surveill* 2006;11(3):6–11.
- 3 Bruhl DL, Paty MC, Antoine D, Bessette D. Recent changes in tuberculosis control and BCG vaccination policy in France. *Euro Surveill* 2007;12(9):E070913.
- 4 Watson JM. Tuberculosis and BCG in Europe. *Euro Surveill* 2006;11(3):3–4.
- 5 Salo EP. BCG in Finland: changing from a universal to a selected programme. *Euro Surveill* 2006;11(3):18–20.
- 6 Romanus V. First experience with BCG discontinuation in Europe. Experience in Sweden 15 years after stopping general BCG vaccination at birth. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1990;65:32–35.
- 7 Parida SK, Kaufmann SH. Novel tuberculosis vaccines on the horizon. *Curr Opin Immunol* 2010;22(3):374–384.
- 8 Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS et al. Efficacy of BCG Vaccine in the Prevention of Tuberculosis. *JAMA* 1994;271(9):698–702.
- 9 Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995;96:29–35.
- 10 Fine PEM, Vynnycky E. The effect of heterologous immunity upon the apparent efficacy of (e.g. BCG) vaccine. *Vaccine* 1998;16(20):1923–1928.
- 11 Rieder HL. *Interventions for Tuberculosis Control and Elimination*. Paris: 2002.
- 12 Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367(9517):1173–80.
- 13 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;74:167–172.
- 14 Romanus V, Svensson A, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:150–161.
- 15 Bellet JS, Prose NS. Skin complications of Bacillus Calmette-Guerin immunization. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(2):97–100.
- 16 Romanus V, Fasth A, Tordai P, Wiholm BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993;82(12):1043–1052.
- 17 Hesselting AC, Marais BJ, Gie RP et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine* 2007;25(1):14–18.
- 18 Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis* 2005;40(2):211–217.
- 19 Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(3):621–625.
- 20 World Health Organization. *Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009*. Geneva: 2009WHO/HTM/TB/2009.411.
- 21 Cobelens FG, Van Deutekom H, Draayer-Jansen IW et al. Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. *Lancet* 2000;356(9228):461–465.
- 22 al Kassimi FA, al Hajjaj MS, al Orainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(5 Pt 1):1575–1578.
- 23 Rieder HL *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Int Union against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 2002.
- 24 Romanus V. Selective BCG vaccination in a country with low incidence of tuberculosis. *Euro Surveill* 2006;14–7.

## 8 Tuberkulose bei Migranten und Migrantinnen in der Schweiz

Die grosse Mehrzahl der Tuberkulosefälle in der Schweiz tritt bei Personen mit einem Migrationshintergrund auf (Kap. 1). In diesem Kapitel wird lediglich auf Aspekte hingewiesen, die im Zusammenhang mit Migranten und Migrantinnen wichtig sind und die in anderen Kapiteln nicht im Detail erwähnt sind.

Asylsuchende Personen sind seit 2006 die einzige Gruppe, bei der unabhängig von Symptomen ein Screening auf Lungentuberkulose durchgeführt wird. Ein Routinescreening auf latente tuberkulöse Infektionen (LTBI) (Kap. 3) ist bei Migranten und Migrantinnen lediglich aufgrund der Herkunft nicht sinnvoll. Umgebungsuntersuchungen (Kap. 3.3) sollen bei hoher Wahrscheinlichkeit von schon vorbestehend positiven Tests und eingeschränkter Therapieadhärenz für LTBI je nach Bevölkerungsgruppe auf einen engen Kreis beschränkt bleiben.

Die Mobilität kann je nach den individuellen Aufenthaltsbedingungen Probleme bieten, insbesondere während der Behandlung. Oft ist die Kommunikation erschwert und es existieren je nach kulturellem Hintergrund auch unterschiedliche Krankheitskonzepte. Insbesondere muss die Stigmatisierung der Tuberkulose in vielen Kulturen in Betracht gezogen werden. Die Finanzierung der Diagnose und Behandlung ist, abhängig vom Aufenthaltsstatus, nicht ohne Weiteres gesichert (Kap. 10).

### 8.1 Verteilung der Tuberkulose auf Migrantengruppen

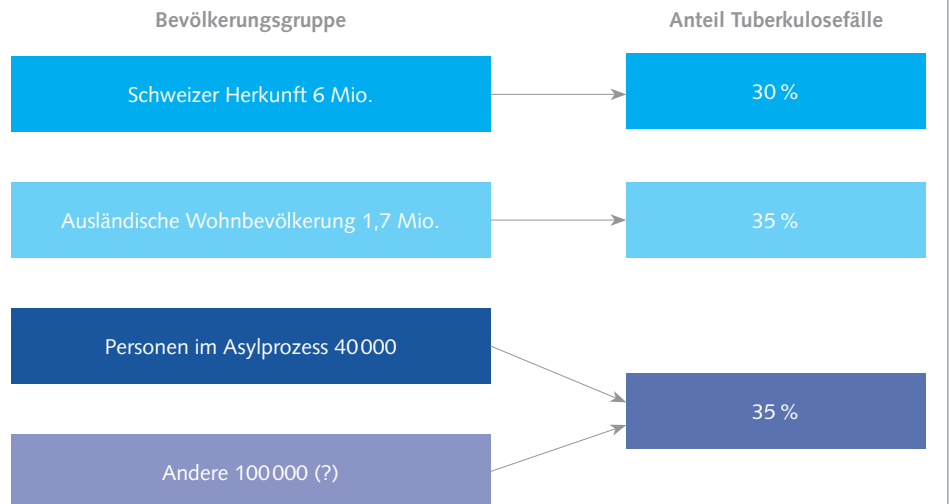
Personen mit einem Migrationshintergrund umfassen unterschiedliche Bevölkerungsgruppen. Während die Populationsgrössen auf Statistiken und Schätzungen des Bundesamtes für Statistik und des Bundesamtes für Migration beruhen, stammen die Zahlen zur Tuberkulose von den Arztmeldungen an das Bundesamt für Gesundheit. Eine klare Zuteilung der Tuberkulosefälle zu den einzelnen Bevölkerungsgruppen ist aufgrund dieser Arztmeldungen nicht immer möglich.

Insgesamt ergibt sich folgendes Bild (Abb. 8.1):

– Die ausländische Wohnbevölkerung der Schweiz umfasste Ende 2009 ca. 1,7 Millionen Personen, wovon mehr als ein Drittel aus den Nachbarstaaten stammen, etwas weniger als ein Drittel aus anderen EU-Ländern (Ausländer- und Asylstatistik BFM 2009, [www.bfm.admin.ch](http://www.bfm.admin.ch)). Zur Wohnbevölkerung zählen auch ca. 24 000 anerkannte Flüchtlinge.

Grosse Bevölkerungsgruppen (>15 000 Personen) stammen aus den folgenden Ländern mit mässig erhöhter TB-Prävalenz: Portugal und Spanien, Nachfolgestaaten Jugoslawiens, Türkei, Sri Lanka und Brasilien. 150 000 Personen der ausländischen Wohnbevölkerung stammen aus Regionen mit im Allgemeinen hoher TB-Prävalenz (Asien, Afrika, Lateinamerika und Osteuropa).

**Abb. 8.1 Bevölkerungsgruppen und Tuberkuloseerkrankungen (2005–2009, n = 2637)**



Aus der ausländischen Wohnbevölkerung stammt etwa ein Drittel der TB-Fälle in der Schweiz.

- Die Anzahl Personen im Asylprozess betrug in den letzten Jahren ca. 40 000 pro Jahr. Davon sind etwa die Hälfte vorläufig Aufgenommene mit einer Aufenthaltsdauer von mehr als 7 Jahren. Ungefähr ein Fünftel aller Tuberkulosefälle tritt bei Personen im Asylprozess oder anerkannten Flüchtlingen auf (die Arztmeldungen unterscheiden diese beiden Gruppen nicht).
- Die Anzahl illegal anwesender Personen wird auf eine Grössenordnung von 100 000 Personen geschätzt [1]. Zusammen mit den Ausländern, die laut Arztmeldungen einen Aufenthaltsstatus als Touristen, Studenten, Diplomaten etc. haben, stellen sie ungefähr einen Sechstel aller Tuberkulosefälle in der Schweiz.

## 8.2 Diagnostik

In den meisten Fällen gründet der Verdacht einer Tuberkulose auf Symptome, die zu weiteren Abklärungen führen. Der Einbezug der Tuberkulose in die Differenzialdiagnose («Think TB!») ist dabei entscheidend. Bei Personen aus dem Ausland, die an Tuberkulose erkranken, handelt es sich in der Mehrzahl um junge Erwachsene. Wegen der manchmal unspezifischen oder diskreten Symptomatik ist bei respiratorischen oder Allgemeinerkrankungen eine Tuberkulose möglich. Die Wahrscheinlichkeit einer Tuberkulose ist bei Personen aus einem Land mit hoher Tuberkuloseinzidenz erhöht, insbesondere wenn Veränderungen im Thoraxröntgenbild entdeckt werden. Im letzteren Fall müssen immer bakteriologische Untersuchungen des Sputums veranlasst werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Medikamentenresistenz ist bei Herkunft aus einem Land mit mässiger oder hoher Tuberkuloseprävalenz ebenfalls erhöht.

## 8.3 Aktive Suche nach Tuberkulose bei asylsuchenden Personen

Die aktive Suche (Screening) nach Tuberkulose ist allenfalls bei Personengruppen mit erhöhter Prävalenz sinnvoll, sofern diese gut erreichbar sind. Dies ist in der Schweiz nur bei asylsuchenden Personen und zum Zeitpunkt des Asylgesuchs der Fall. Da die meisten Tuberkulosefälle bei Personen des Asylbereichs nicht unmittelbar zum Zeitpunkt des Asylgesuchs auftreten oder diagnostizierbar sind, hat ein Screening nur einen beschränkten Effekt. Das Screening birgt auch die Gefahr, dass eine falsche Sicherheit bezüglich dieser Gruppe entsteht.

Das Screening hat zum Ziel, Diagnosen von ansteckenden Lungentuberkulosen frühzeitig zu stellen und damit

Übertragungen auf weitere Personen und damit Sekundärfälle zu verhindern [2].

In den Jahren 1993–2005 wurden in den Empfangs- und Verfahrenszentren des Bundes (Bundesamt für Migration), wo Asylgesuche zu stellen sind, routinemässig Thoraxröntgenbilder durchgeführt [3]. Die Untersuchung mittels Thoraxröntgenbild gilt als Standard, hat aber ein schlechtes Verhältnis von Aufwand und Ertrag [4, 5]. So machten 12 % der Röntgenbilder bei Asylsuchenden der Jahre 2004–2005 weitere Untersuchungen nötig (immer inklusive Bakteriologie, oft auch Bronchoskopie), um dann bei 0,2 % eine in der Kultur bestätigte Lungentuberkulose zu diagnostizieren [6]. Die Belastung der Individuen und des Gesundheitssystems war damit beträchtlich.

Das Untersuchungssystem wurde 2006 geändert [7]. Anlass war die Schuldenbremse (Volksabstimmung im Jahr 2001) mit nachfolgenden Entlastungspaketen für die Bundesfinanzen. Jede asylsuchende Person wird seither standardisiert bezüglich Herkunftsland, Tuberkulosevorgeschichte und Tuberkulosesymptome befragt. Tuberkuloseverdächtige Personen werden umgehend in einem Referenzspital oder in einer Praxis mit einem Thoraxröntgenbild untersucht. Ein abnormaler Befund hat bakteriologische Untersuchungen und eine allfällige Isolierung zur Folge.

Die Resultate des neuen Systems zeigen, dass zwar weniger Verdachtsfälle initial entdeckt werden, dass aber die Anzahl Diagnosen von bestätigter Lungentuberkulose in den ersten 90 Tagen nach dem Asylgesuch ebenso hoch ist wie im alten System mit Routineröntgen. Der wesentlichste Unterschied ist eine Verzögerung der Diagnose um knapp 3 Wochen, in denen es zu Übertragungen kommen kann [6]. Allerdings müssen nur 4 % der gescreenten Personen als Verdachtsfälle abgeklärt werden mit entsprechender Entlastung des Gesundheitswesens [6].

In der internationalen Diskussion zum Screening von Migranten besteht Konsens, dass eine allfällige Übertragung von Tuberkulose in erster Linie andere Migranten betrifft [8–10]. Zuhanden des ECDC wurde der Effekt des Screenings von Immigranten untersucht und in Modellrechnungen quantifiziert [11]. In der Schweiz würde nach diesem Modell der Unterschied zwischen Routineröntgen und einem Verzicht auf jegliches Screening ca. 12 sekundär auftretende Fälle jährlich bei asylsuchenden Personen ausmachen, wenn sie alle nachher in der Schweiz blieben. Die Effektivität des heutigen Screeningsystems liegt zwischen diesen beiden Varianten. Es reduziert also die jährliche Anzahl Tuberkulosefälle in der Schweiz um eine Grössenordnung von 1 %.

Damit ein Screening Sinn ergibt, muss eine korrekte Abklärung der verdächtigen Fälle und die Behandlung der diagnostizierten Fälle gesichert sein. Der Anteil Behandlungsabbrüche war aber bei asylsuchenden Personen in der Schweiz in einer nationalen Studie mit 6/52 (12 %) zu hoch, während er in einer Studie im Kanton Bern 4/62 (6 %) betrug [12, 13]. Daten ab 1997 fehlen. Die Sicherstellung der Behandlung wird bei der Zuteilung der Asylsuchenden in die Kantone den kantonalen Gesundheitsbehörden übertragen.

## 8.4 Passive Erfassung

Nach der Immigration kann eine Tuberkulose noch über Jahre auftreten, auch wenn das Risiko mit der Zeit abnimmt [14–17]. Verantwortlich dafür sind in erster Linie eine vorbestehende latente tuberkulöse Infektion [18, 19], in zweiter Linie eine frische Infektion im persönlichen Umfeld, das von Immigranten und Immigrantinnen geprägt sein kann. Personen mit unbehandelter HIV-Infektion sind besonders gefährdet [20].

Damit wird die Diagnose einer Tuberkulose meist bei einer ärztlichen Untersuchung aufgrund von Symptomen gestellt, seltener im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung nach Auftreten einer ansteckenden Tuberkulose.

Wichtig ist dabei, dass der Arzt, die Ärztin an die Möglichkeit einer Tuberkulose denkt und die entsprechenden Untersuchungen (Röntgen, Sputumuntersuchung) allenfalls auch unternimmt, wenn die Symptome nicht typisch sind.

## 8.5 Praktisches Vorgehen bei der Behandlung der Tuberkulose

Das Dispositiv zur Behandlung muss der Situation des Migranten, der Migrantin angepasst sein. Insbesondere ist eine Sicherstellung der Medikamenteneinnahme durch Pflegepersonal im Auftrag der kantonalen Gesundheitsbehörden nötig. Dieses kann zusammen mit dem behandelnden Arzt die Notwendigkeit einer DOT (Kap. 5.7.2) beurteilen, Übersetzungsdienste organisieren und die Koordination der Behandlung auch bei Änderungen des Aufenthaltsorts sicherstellen. Vorzeitige Behandlungsabbrüche fördern die Resistenzbildung, ermöglichen wieder Übertragungen und verursachen erneute Abklärungen an einem anderen Ort [21].

Es kann bei instabiler Wohnsituation von Vorteil sein, eine antituberkulöse Behandlung sofort zu beginnen, während auf die Kulturresultate gewartet wird. Dies gilt auch für Personen im Asylprozess. Für sie soll vom behandeln-

den Arzt immer ein offizielles Formular «Ärztlicher Bericht» ([www.bfm.admin.ch/content/bfm/de/home/dokumentation/downloads/html](http://www.bfm.admin.ch/content/bfm/de/home/dokumentation/downloads/html)) dem BFM zugestellt werden, damit die Migrationsbehörden eine Grundlage haben, um eine allfällige Ausweisung bis zum Ende der Behandlung aufzuschieben (Kap. 10.6.1). Dies gilt nicht für die Behandlung der LTBI.

Nachweis und Betreuung können sich besonders schwierig gestalten, wenn die unter Tuberkuloseverdacht stehende Person nicht längerfristig und rechtmässig in der Schweiz anwesend ist. Illegale Migranten und Migrantinnen suchen oft zu spät Hilfe, wenn die Krankheit bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht hat [22]. Die Massnahmen der öffentlichen Gesundheit sind Aufgabe der Kantone und umfassen den Zugang zur Diagnostik im Verdachtsfall und die Sicherstellung der Tuberkulosebehandlung. Finanzielle Aspekte werden im Kapitel 10 angesprochen.

## 8.6 Latente tuberkulöse Infektionen und Umgebungsuntersuchungen

Die Prävalenz von LTBI ist je nach Herkunft erhöht und die Aufenthalts- und Wohnbedingungen von Migranten und Migrantinnen können eine Übertragung begünstigen. Die Herkunft aus einem Hochprävalenzland allein rechtfertigt aber keine Suche nach einer LTBI. Insbesondere haben sich Screening-Untersuchungen auf LTBI von Migranten und Migrantinnen wiederholt als wenig sinnvoll erwiesen [23, 24].

Die Therapietreue ist bei der LTBI-Behandlung gering. Bei Asylsuchenden und illegal in der Schweiz anwesenden Personen kann ca. ein Viertel der Behandlungen der latenten Infektion zu Ende geführt werden [23, 25]. Dies entspricht auch der internationalen Erfahrung [5, 26, 27]. Kommunikationsprobleme sprachlicher und kultureller Art, Stigmatisierung der TB und die höhere Gewichtung anderer Lebensprobleme bei subjektivem Wohlbefinden können Ursachen dafür sein [28, 29].

Der Wert einer Umgebungsuntersuchung bei Migranten und Migrantinnen ist je nach den Umständen ebenfalls limitiert. Diese soll sich darum auf die eindeutigsten Situationen beschränken, in denen eine rasche Progression zur Erkrankung droht:

- Es soll eine massive frische Exposition bei gleichzeitig geringer Wahrscheinlichkeit eines vorbestehenden positiven Tests auf LTBI bestehen. Die vorbestehende Prävalenz positiver Tests auf LTBI ist je nach der Herkunft von asylsuchenden Personen variabel und liegt insgesamt bei ca. 25 % (unpublizierte Daten BAG). Damit zeigt ein positiver Test auch nach einer frischen

Exposition oft nur eine alte Infektion an, welche kaum in naher Zukunft zur Erkrankung führt [30]. Eine frische Infektion mit der Gefahr einer raschen Progression und eines schweren Verlaufs steht deshalb vor allem bei exponierten Kindern im Vordergrund.

- Das Risiko möglicher, wenn auch selten schwerer Nebenwirkungen der Medikamente verlangt aus ethischen Gründen eine enge Indikation.
- Die Mobilität kann ein Hindernis darstellen (Informationstransfer, Kontinuität bei Weiterbehandlung durch Fachleute mit unterschiedlicher Erfahrung mit Tuberkulose).
- Die Diagnose einer drohenden stigmatisierenden Krankheit belastet und verunsichert die betroffenen Personen und ihr Umfeld (Angst der Betreuungspersonen vor Ansteckung), was durch Kommunikationsprobleme verstärkt wird.
- Eine breite Indikation verschlechtert das Kosten-Nutzen-Verhältnis und belastet das Gesundheitswesen mit minimalem Effekt für die individuelle und insbesondere die öffentliche Gesundheit.

Umgebungsuntersuchungen bei Migranten und Migrantinnen sollen sich deshalb je nach Situation hauptsächlich auf exponierte Personen mit hohem Risiko einer Progression beschränken (nahe Angehörige, insbesondere Kinder, bekannte Immunsuppression), deren Behandlung voraussichtlich sichergestellt werden kann.

Im Fall von asylsuchenden Personen obliegt die Verantwortung für epidemiologische Massnahmen inklusive Umgebungsuntersuchungen den kantonalen Behörden. Dies gilt auch für die Empfangs- und Verfahrenszentren des Bundes für asylsuchende Personen, in denen der Bund lediglich ein Screening auf ansteckende Tuberkulose durchführt und allgemein den individuellen Zugang zum Gesundheitswesen ermöglicht.

## Literatur

- 1 Longchamp, Claude et al. (2005). Sans Papiers in der Schweiz: Arbeitsmarkt, nicht Asylpolitik ist entscheidend. Bern: gfs.bern.
- 2 Verver S, Bwire R, Borgdorff MW. Screening for pulmonary tuberculosis among immigrants: estimated effect on severity of disease and duration of infectiousness. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(5):419–25.
- 3 BAG/OFSP. Suche nach Tuberkulose bei Asylsuchenden, 2000–2003 / Dépistage de la tuberculose chez les requérants d'asile de 2000 à 2003. *BAG-Bulletin / Bulletin OFSP* 2006;1:12–3.
- 4 Coker R. Compulsory screening of immigrants for tuberculosis and HIV. *BMJ* 2004;328(7435):298–300.
- 5 Dasgupta K, Menzies D. Cost-effectiveness of tuberculosis control strategies among immigrants and refugees. *Eur Respir J* 2005;25(6):1107–16.
- 6 Schneeberger Geisler S, Helbling P, Zellweger JP, Altpeter E. Screening for tuberculosis in asylum seekers: comparison of chest radiography with an interview-based system. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(11):1388–94.
- 7 BAG/OFSP. Neuausrichtung der grenzsanitätsdienstlichen Massnahmen / Réorientation des mesures sanitaires de frontière. *BAG-Bulletin / Bulletin OFSP* 2006;1:14–6.
- 8 Verver S, van SD, Borgdorff MW. Effect of screening of immigrants on tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(2):121–9.
- 9 Dahle UR, Eldholm V, Winje BA, Mannsaker T, Heldal E. Impact of Immigration on the Molecular Epidemiology of *M. tuberculosis* in a Low-incidence Country. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(9):130–5.
- 10 Barniol J, Niemann S, Louis VR, Brodhun B, Dreweck C, Richter E, Becher H, Haas W, Junghanss T. Transmission dynamics of pulmonary tuberculosis between autochthonous and immigrant sub-populations. *BMC Infect Dis* 2009;9:197–209.
- 11 de Vlas SJ, Meima A. Pulmonary tuberculosis incidence in migrants. Project ECDC.572, part C. Rotterdam. 2008.
- 12 Helbling P, Medinger C, Altpeter E, Raeber PA, Beeli D, Zellweger JP. Outcome of treatment of pulmonary tuberculosis in Switzerland in 1996. *Swiss Med Wkly* 2002;132(35–36):517–22.
- 13 Maurer AM, Seiler AJ. Diagnose und Behandlung der Lungentuberkulose bei Asylsuchenden und Flüchtlingen im Kanton Bern 1993–1997 [Diagnosis and Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Asylum Seekers and Refugees in the Canton of Berne 1993–1997]. *Praxis* 2000;89:271–4.
- 14 Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian Refugees. A five-year survey. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(4):805–9.



- 15 Cain KP, Mac Kenzie WR. Editorial commentary: Overcoming the limits of tuberculosis prevention among foreign-born individuals: next steps toward eliminating tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2008;46(1): 107–9.
- 16 McCarthy OR. Asian immigrant tuberculosis – the effect of visiting Asia. *Br J Dis Chest* 1984;78(3): 248–53.
- 17 Vos AM, Meima A, Verver S, Looman CW, Bos V, Borgdorff MW, Habbema JD. High incidence of pulmonary tuberculosis persists a decade after immigration, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(4):736–9.
- 18 Geng E, Kreiswirth B, Driver C, Li J, Burzynski J, DellaLatta P, LaPaz A, Schluger NW. Changes in the transmission of tuberculosis in New York City from 1990 to 1999. *N Engl J Med* 2002;346(19): 1453–8.
- 19 Jasmer RM, Hahn JA, Small PM, Daley CL, Behr MA, Moss AR, Creasman JM, Schechter GF, Paz EA, Hopewell PC. A molecular epidemiologic analysis of tuberculosis trends in San Francisco, 1991–1997. *Ann Intern Med* 1999;130(12):971–8.
- 20 Elzi L, Schlegel M, Weber R, Hirschel B, Cavassini M, Schmid P, Bernasconi E, Rickenbach M, Furrer H. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):94–102.
- 21 Heldal E, Kuyvenhoven JV, Wares F, Migliori GB, Ditiu L, Fernandez dlH, Garcia D. Diagnosis and treatment of tuberculosis in undocumented migrants in low- or intermediate-incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(8):878–88.
- 22 Achkar JM, Sherpa T, Cohen HW, Holzman RS. Differences in clinical presentation among persons with pulmonary tuberculosis: a comparison of documented and undocumented foreign-born versus US-born persons. *Clin Infect Dis* 2008;47(10):1277–83.
- 23 Bodenmann P, Vaucher P, Wolff H, Favrat B, de Tribolet F, Masserey E, Zellweger JP. Screening for latent tuberculosis infection among undocumented immigrants in Swiss healthcare centres; a descriptive exploratory study. *BMC Infect Dis* 2009;9:34–42.
- 24 Harstad I, Heldal E, Steinshamn SL, Garasen H, Winje BA, Jacobsen GW. Screening and treatment of latent tuberculosis in a cohort of asylum seekers in Norway. *Scand J Public Health* 2010;38(3):275–82.
- 25 Breuss E, Helbling P, Altpeter E, Zellweger JP. Screening and treatment for latent tuberculosis infection among asylum seekers entering Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002;132(15–16):197–200.
- 26 Schwartzman K, Oxlade O, Barr RG, Grimard F, Acosta I, Baez J, Ferreira E, Melgen RE, Morose W, Salgado AC et al. Domestic returns from investment in the control of tuberculosis in other countries. *N Engl J Med* 2005;353(10):1008–20.
- 27 Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(11):1235–54.
- 28 Althaus F, Paroz S, Renteria SC, Rossi I, Gehri M, Bodenmann P. Gesundheit von Ausländern in der Schweiz. *Schweiz Med Forum* 2010;10(4):59–64.
- 29 Althaus F, Hudelson P, Domenig D, Green AR, Bodenmann P. Transkulturelle Kompetenz in der medizinischen Praxis. *Schweiz Med Forum* 2010;10(5):79–83.
- 30 Kik SV, Franken WP, Arend SM, Mensen M, Cobelens FG, Kamphorst M, van Dissel JT, Borgdorff MW, Verver S. Interferon-gamma release assays in immigrant contacts and effect of remote exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(7): 820–8.

## 9 Qualitätssicherung der Tuberkulosebekämpfung in der Schweiz

Mit Weiterbildungsangeboten und einem Qualitätsmanagement soll die Qualität sichergestellt werden.

Im Bereich Weiterbildung wird von der Lungenliga Schweiz und der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie die Berufsprüfung **Berater/Beraterin für Atembehinderungen und Tuberkulose** angeboten. Zudem führt die Lungenliga Schweiz jährlich Kurse und Fachtagungen zum Thema Tuberkulose sowie ein Tuberkulosesymposium für Pflegefachpersonen und Ärzte und Ärztinnen durch. Die aktuellen Weiterbildungsangebote sind auf [www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch) abrufbar.

Für das Qualitätsmanagement wurden **Prozesse und Qualitätskriterien** definiert.

Gemäss Epidemiengesetz (EpG) sorgt das Bundesamt für Gesundheit (BAG) für Empfehlungen zur Bekämpfung von übertragbaren Krankheiten. Für die konkreten Massnahmen sind aber die Kantone zuständig (EpG Art. 11). Das Kompetenzzentrum Tuberkulose der Lungenliga Schweiz unterstützt und berät die kantonalen Lungen-

ligen und die Kantone bei der Umsetzung. Bis auf eine Ausnahme sind die kantonalen Lungenligen im Bereich der Tuberkulose mit einem Auftrag des Kantons aktiv. Im Sinne einer einheitlichen Arbeitsweise empfehlen die Lungenliga Schweiz und das BAG deshalb eine Standardisierung der Vorgehensweisen, wie sie in den folgenden Prozessen beschrieben werden.

### 9.1 Prozesse

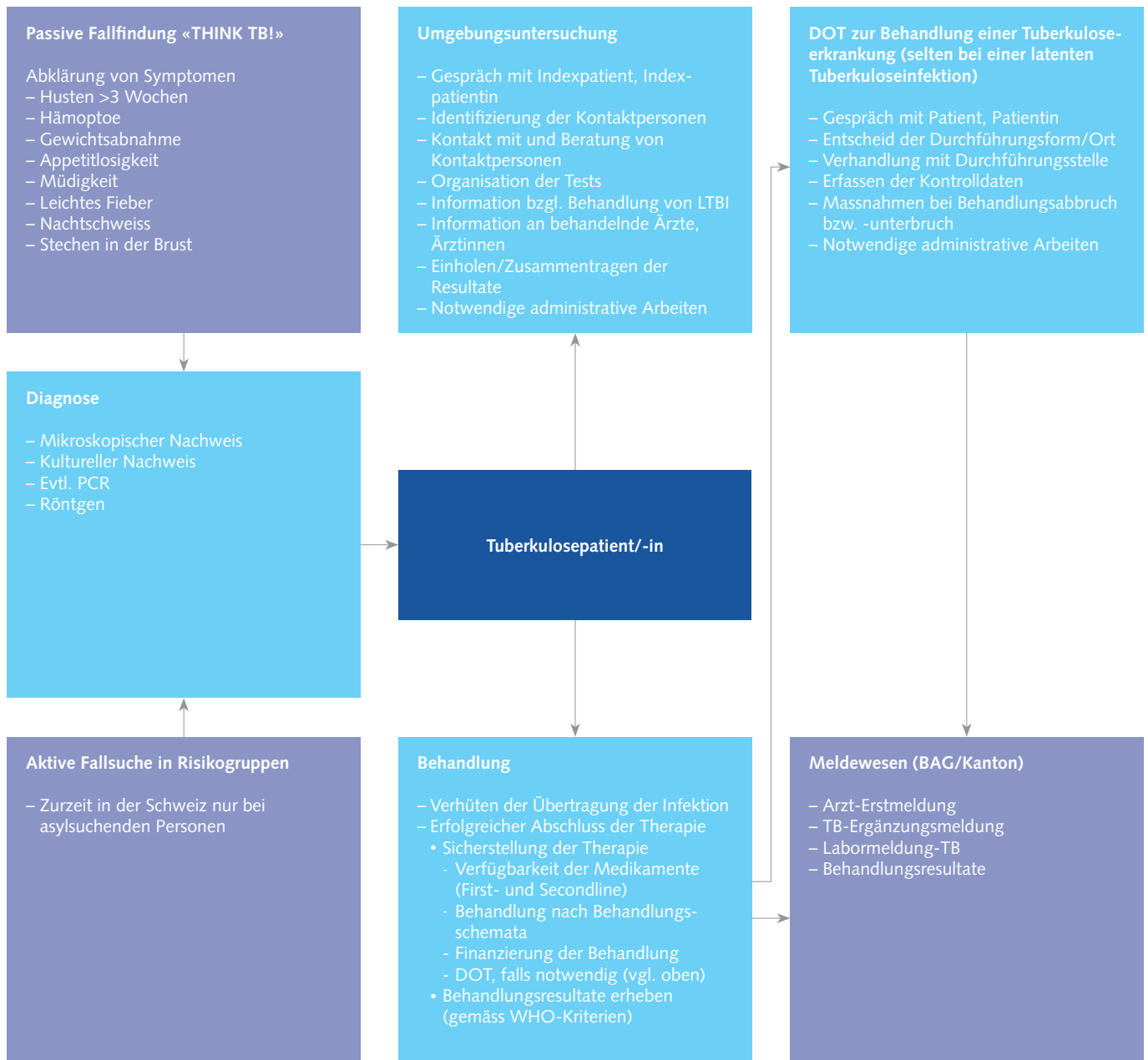
Ausgehend von den Kernaufgaben der Tuberkulosebekämpfung werden **vier Prozesse** definiert.

- 1 Prozessablauf bei Verdacht auf eine infektiöse Lungentuberkulose
  - 1.1 Prozessablauf bei einer Umgebungsuntersuchung
  - 1.2 Prozessablauf bei einer direkt überwachten Medikamentenabgabe (DOT)
- 2 Prozessablauf für eine Vorsorgeuntersuchung bei Arbeitnehmenden

### Verwendete Begriffe

	Definitionen/Bemerkungen
Abgabestelle	Stelle, welche im Rahmen einer direkt überwachten Medikamentenabgabe (DOT) die Medikamente abgibt.
DOT	<b>D</b> irectly <b>O</b> bserved <b>T</b> reatment (direkt überwachte Medikamentenabgabe) (Kap. 5.7.2)
Kontaktperson	Person, welche mit einem Indexpatienten in Kontakt war und im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung (UU) auf eine LTBI abgeklärt wird.
Latente tuberkulöse Infektion (LTBI)	Zustand einer durch Mykobakterien angesteckten, aber nicht erkrankten Person.
Labor	Nationales Referenzlabor für Mykobakterien oder ein anderes mikrobiologisches Labor.
Primärbehandler, Primärbehandlerin	In der Regel Hausarzt, Hausärztin, kann aber auch Spezialist, Spezialistin oder Spital sein.
Spezialist, Spezialistin	In der Regel Pneumologe, Pneumologin, kann auch Radiologe, Radiologin sein.
Spital	Kann Primärbehandler, Primärbehandlerin oder Spezialist, Spezialistin sein.
Indexpatient, Indexpatientin	Person, welche an einer infektiösen Lungentuberkulose erkrankt ist und eine UU auslöst.
Therapiemonitor	Stelle, welche eine DOT koordiniert. Sie kann gleichzeitig auch die Abgabestelle (vgl. oben) sein. Kann kantonale Lungenliga sein, kantonales Gesundheitsamt oder ein Spital.
Umgebungsuntersuchung (UU)	Suche nach Ansteckungsverdächtigen, Krankheitsverdächtigen und Kranken, welche mit Indexpatient, Indexpatientin Kontakt hatten. Ist primär Aufgabe der Kantonsärzte, Kantonsärztinnen, die diese an andere Stellen delegieren können.
UU-Durchführungsstelle	Stelle, welche die Umgebungsuntersuchung durchführt. Kann kantonale Lungenliga sein, kantonales Gesundheitsamt oder ein Spital (interne UU).
Vorsorgeuntersuchung (VU)	Aktive Suche nach Erkrankten und Infizierten in Risikogruppen: exponierte Arbeitnehmende von Institutionen des Gesundheitswesens und ausserhalb des Gesundheitswesens (nationale und kantonale Zentren für asylsuchende Personen und Flüchtlinge, Sozialeinrichtungen wie Obdachlosenheimen, Gassenzimmer, Fürsorgestellen und Strafvollzugsanstalten).
VU-Durchführungsstelle	Stelle, welche die VU durchführt. Kann kantonale Lungenliga sein oder personalärztliche Dienste.
HB-TB	Handbuch Tuberkulose, Herausgeber Lungenliga Schweiz und Bundesamt für Gesundheit.

Die heutigen Kernaufgaben der Tuberkulosebekämpfung sind die Basis für die Definition der Prozesse



## 1 Prozessablauf bei Verdacht auf eine infektiöse Lungentuberkulose

Arbeitsschritte		Dokumentenfluss		
Was/Kriterium	Wer	Was	Von wem	An wen
<b>Verdacht</b>				
Anamnese inkl. Umgebungsanamnese. Risikogruppen?	Primärbehandler/in			
<b>Spezielle Abklärung</b>				
Röntgen	Primärbehandler/in / Spezialist/in	(Auftrag) Befund	Primärbehandler/in	Spezialist/in / Radiologe
Sputumgewinnung 3x (evtl. Induktion) ( <b>sofort</b> ) (evtl. PCR in speziellen Situationen)	Primärbehandler/in	Auftrag Befund	Primärbehandler/in	Labor
Evtl. Bronchoskopie	Spezialist/in	Auftrag Befund	Primärbehandler/in	Spezialist/in
Evtl. Zuweisung zur stationären Abklärung/ Isolation	Primärbehandler/in / Spezialist/in	Einweisung		Spital
<b>Diagnose</b>				
Mikroskopischer Nachweis	Labor	Labormeldung-TB ( <b>innerhalb einer Woche</b> ) (Kap. 6.2) Laborresultat	Labor	Kantonsarzt  Primärbehandler
Kultureller Nachweis und Empfindlichkeitsprüfung	Labor	Labormeldung-TB Laborresultat	Labor	Kantonsarzt + BAG Primärbehandler
Evtl. PCR	Labor	Labormeldung-TB Laborresultat	Labor	Kantonsarzt + BAG Primärbehandler
Bilanz (inkl. HIV) und Entscheid zur Behandlung	Primärbehandler/in / Spezialist/in			
Isolation des infektiösen Patienten (Kap. 5.7.1)	Primärbehandler/in / Spezialist/in	Einweisung	Primärbehandler/in / Spezialist/in	Spital
Entscheid, ob Umgebungsuntersuchung (UU). <b>Wenn ja: siehe Unterprozess 1.1</b>	Kantonsarzt (kann es an UU-Durchführungsstelle delegieren)	Auftrag (evtl. mündlich)	Kantonsarzt	UU-Durchführungsstelle
<b>Behandlung</b>				
Arzt-Erstmeldung und TB-Ergänzungsmeldung bei kulturellem Nachweis und/oder Behandlungsbeginn mit mind. 3 Medikamenten	Primärbehandler/in	Arzt-Erstmeldung ( <b>innerhalb einer Woche</b> ) (Kap. 6.1) <b>und</b> TB-Ergänzungsmeldung (Kap. 6.1) ( <b>innerhalb einer Woche</b> )	Primärbehandler/in  Primärbehandler/in	Kantonsarzt → BAG  Kantonsarzt → BAG
Behandlung gemäss Kap. 5 ( <b>Dauer mindestens 6 Monate</b> )	Primärbehandler/in / Spezialist/in			
Behandlung einer Multiresistenz in Zusammenarbeit mit Spezialist/in / Spital	Primärbehandler/in / Spezialist/in			
Entscheid, ob direkt überwachte Therapie (DOT) für Indexpatient notwendig	Spital / Primärbehandler/in / Therapiemonitor / Kantonsarzt	Auftrag	Kantonsarzt / Spital / Primärbehandler/in	Therapiemonitor
Aufhebung der Isolation ( <b>nach mind. 14 Tagen wirksamer Behandlung und klinischer Besserung</b> ) (Kap. 5.7.1)	Spital			
Verordnung für die Durchführung einer DOT	Kantonsarzt / Spital / Primärbehandler/in / Spezialist/in	Auftrag	Spital / Primärbehandler/in / Spezialist/in	Therapiemonitor
Durchführung der DOT <b>siehe Unterprozess 1.2</b>	Therapiemonitor / Abgabestelle			
<b>Entlassung Indexpatient aus dem Spital, erst wenn Folgebehandlung sichergestellt ist</b> (Kap. 5.7.1)	Spital	Austrittsbericht Information an Therapiemonitor	Spital	Primärbehandler/in / Spezialist/in / Therapiemonitor

## 1 Prozessablauf bei Verdacht auf eine infektiöse Lungentuberkulose

Arbeitsschritte		Dokumentenfluss		
Was/Kriterium	Wer	Was	Von wem	An wen
<b>Kontrolle</b>				
Sputumkontrolle (evtl. Induktion) <b>nach 2 und 5 Mt.</b> (Kap. 5.7) / Kultur	Primärbehandler/in / Labor			
Medikamentenspiegel (Kap. 5.7)	Primärbehandler/in / Labor			
Medikamentennebenwirkung (Kap. 5.7.8)	Primärbehandler/in			
Medikamenteneinnahme (falls keine DOT)	Indexpatient/in / Primärbehandler/in			
Spezielle Fragestellungen in der Behandlung (radiologische Kontrollen/Bronchoskopie/HIV)	Spezialist/in / Primärbehandler/in			
Massnahmen zur Motivation des Patienten	Spezialist/in / Primärbehandler/in / Therapiemonitor	Berichterstattung	Therapiemonitor	Primärbehandler/in / Kantonsarzt
Definition und Umsetzung von Eskalationsstufen für Massnahmen bei Therapieverweigerung (Vorschlag auf <a href="http://www.tbinfo.ch">www.tbinfo.ch</a> > Modellformulare)	Primärbehandler/in / Kantonsarzt	Massnahmen bei Therapieverweigerung	Kantonsarzt	Therapiemonitor
<b>Behandlungsabschluss</b>				
Alle Medikamente gemäss Behandlungsschema eingenommen	Primärbehandler/in / Spezialist/in			
Sputum (evtl. Induktion) negativ	Labor	Meldung «Nachweis Kultur negativ»	Labor	Primärbehandler/in / Spezialist/in
Meldung Behandlungserfolg gemäss WHO-Empfehlungen	Primärbehandler/in / Therapiemonitor	Meldung	Primärbehandler/in	Kantonsarzt
Archivierung der Dossiers ( <b>mind. 10 Jahre</b> )	Personen, die gemäss Datenschutzgesetz die schützenswerten Daten erhoben haben			

Qualitätsmessgrössen: Kap. 9.2

### 1.1 Prozessablauf für eine Umgebungsuntersuchung

Arbeitsschritte		Dokumentenfluss		
Was/Kriterium	Wer	Was	Von wem	An wen
<b>Auftrag</b>				
Auftrag für eine Umgebungsuntersuchung (UU)	Kantonsarzt (kann es an UU-Durchführungsstelle delegieren)	Befund bzw. Auftrag (mit umfassender Information inkl. Labormeldung)	Kantonsarzt	UU-Durchführungsstelle
Befragung des Indexpatienten	UU-Durchführungsstelle	Checkliste	UU-Durchführungsstelle	
Aufklärung des Indexpatienten	UU-Durchführungsstelle			
Festlegen des Umfangs der UU und Liste der Kontaktpersonen erstellen (Kap. 3.3.1)	UU-Durchführungsstelle	Liste		
Aufklärung der Kontaktpersonen	UU-Durchführungsstelle			
<b>Organisation</b>				
Organisation der Umgebungsuntersuchung (inkl. überkantonale Umgebungsuntersuchung, falls notwendig)	UU-Durchführungsstelle	Aufgebot für UU (Brief an Kontaktpersonen)	UU-Durchführungsstelle	Kontaktpersonen
		UU-Aufgebot für andere UU-Durchführungsstelle	UU-Durchführungsstelle	UU-Durchführungsstelle
		UU-Aufgebot für Primärbehandler/in	UU-Durchführungsstelle	Primärbehandler/in
<b>Durchführung</b>				
UU-Durchführungsstelle führt Testierung selber durch oder delegiert an Primärbehandler/in (Kap. 3.1)	UU-Durchführungsstelle / Primärbehandler/in	Eintrag in Impfausweis	UU-Durchführungsstelle / Primärbehandler/in	Kontaktperson
Ausweitung des Kreises der Kontaktpersonen je nach Ergebnis (Kap. 3.3.1)	UU-Durchführungsstelle / Primärbehandler/in	Liste		
Röntgenkontrolle	Primärbehandler/in / UU-Durchführungsstelle	Befundbrief	UU-Durchführungsstelle	Kontaktperson / Primärbehandler/in
Empfehlung für die Behandlung der LTBI (evtl. auch Organisation)	UU-Durchführungsstelle	Brief an Primärbehandler/in mit Empfehlung	UU-Durchführungsstelle	Primärbehandler/in
Bei Verdacht einer TB-Erkrankung weiterleiten an Primärbehandler/in zur Behandlung <b>Siehe Prozess 1</b>	UU-Durchführungsstelle	Brief	UU-Durchführungsstelle	Primärbehandler/in
<b>Abschluss</b>				
Ergebnisse sammeln	UU-Durchführungsstelle			
Statistische Erhebungen	UU-Durchführungsstelle	Erhebungen	UU-Durchführungsstelle	Kompetenzzentrum TB
Ablage Dossier	UU-Durchführungsstelle			

Qualitätsmessgrößen: Kap. 9.2

## 1.2 Prozessablauf für eine direkt überwachte Medikamentenabgabe (DOT)

Arbeitsschritte		Dokumentenfluss		
Was/Kriterium	Wer	Was	Von wem	An wen
<b>Auftrag</b>				
Auftrag für eine direkt überwachte Medikamentenabgabe (DOT)	Spital / Primärbehandler/in / Kantonsarzt	Schriftliche Verordnung	Primärbehandler/in / Spezialist/in	Therapiemonitor
<b>Organisation</b>				
Entscheidung über Ort für die direkt überwachte Medikamentenabgabe	Therapiemonitor / Primärbehandler/in / Indexpatient	Checkliste	Therapiemonitor	
Besprechung Umstände und Modalitäten mit Indexpatient / Person mit LTBI	Therapiemonitor			
Formalitäten/Modalitäten mit Abgabestelle besprechen	Therapiemonitor	DOT-Überwachungstabelle	Therapiemonitor	Abgabestelle
Rückmeldung an Primärbehandler/in über gefundene Lösung	Therapiemonitor			
<b>Durchführung</b>				
Abgabe der Medikamente	Therapiemonitor / Abgabestelle			
Nachfragen, ob Behandlung begonnen hat	Therapiemonitor			
Eventuell Urinkontrolle	Therapiemonitor / Primärbehandler/in	Schriftlich oder mündlich	Therapiemonitor / Primärbehandler/in	Primärbehandler/in / Therapiemonitor
Eventuell Kontrolle des Blutspiegels	Primärbehandler/in / Spezialist/in	Schriftlich oder mündlich	Primärbehandler/in / Spezialist/in	Therapiemonitor
Führen der DOT-Überwachungstabelle	Abgabestelle			
Meldung bei Unregelmässigkeiten in der Medikamenteneinnahme	Abgabestelle	Schriftlich oder mündlich	Abgabestelle	Therapiemonitor <b>an</b> Primärbehandler/in
Umsetzung der Massnahmen bei Therapieverweigerung	Therapiemonitor / Primärbehandler/in / Kantonsarzt	Massnahmen bei Therapieverweigerung (Kap. 11.2.2)		
<b>Abschluss</b>				
Ergebnisse sammeln	Therapiemonitor	DOT-Überwachungstabelle	Abgabestelle	Therapiemonitor ( <b>an</b> Kantonsarzt, falls erwünscht)
Statistische Erhebungen	Therapiemonitor	Erhebungen	Therapiemonitor	Kompetenzzentrum Tuberkulose
Verrechnung	Therapiemonitor	Rechnung	Therapiemonitor	Krankenkasse/Kanton
Ablage Dossier	Therapiemonitor			

Qualitätsmessgrössen: Kap. 9.2

## 2 Prozessablauf für eine Vorsorgeuntersuchung bei Arbeitnehmenden

Vorbemerkungen:

1. Darunter werden **ausschliesslich Vorsorgeuntersuchungen (VU) des Personals** von Institutionen des Gesundheitswesens (Spitälern, Laboratorien, Versuchsanstalten) und von Institutionen ausserhalb des Gesundheitswesens (Empfangsstellen und Transitzentren für Asylbewerber und Flüchtlinge, Sozialeinrichtungen wie Obdachlosenheime, Gassenzimmer, Fürsorgestellen und Strafvollzugsanstalten) verstanden.
2. Der Prozess setzt beim Auftrag zur VU durch den Arbeitgeber an. Die Analyse der Risikoeinstufung der jeweiligen Institution ist Sache des Arbeitgebers und muss vorgängig durchgeführt werden (vgl. Tuberkulose am Arbeitsplatz, SUVA pro, 2010, Kap. 4.1).

Arbeitsschritte		Dokumentenfluss		
Was/Kriterium	Wer	Was	Von wem	An wen
<b>Auftrag</b>				
Auftrag für eine Vorsorgeuntersuchung (VU)	Arbeitgeber	Schriftlicher Auftrag (inkl. Regelung der Dossierführung und -aufbewahrung)	Arbeitgeber	VU-Durchführungsstelle
<b>Organisation</b>				
Umfang der VU festlegen und Liste der zu testenden Personen erstellen	VU-Durchführungsstelle			
Aufklärung der zu testenden Personen	VU-Durchführungsstelle			
<b>Durchführung</b>				
Testierung gemäss Kap. 3.5	VU-Durchführungsstelle	Eintrag in Impfausweis	VU-Durchführungsstelle	Getestete Person
Je nach Ergebnis:				
• Empfehlung für die Behandlung der LTBI (evtl. auch Organisation)	VU-Durchführungsstelle	Meldung	VU-Durchführungsstelle	Primärbehandler/in / Spezialist/in
• Bei Verdacht einer TB-Erkrankung weiterleiten an Primärbehandler/in zur Behandlung	VU-Durchführungsstelle	Meldung	VU-Durchführungsstelle	Primärbehandler/in / Spezialist/in
<b>Abschluss</b>				
Ergebnisse sammeln	VU-Durchführungsstelle			
Statistische Erhebungen	VU-Durchführungsstelle			
Verrechnung	VU-Durchführungsstelle			
Ablage Dossier	VU-Durchführungsstelle	Ergebnisse (gemäss Vertrag)	VU-Durchführungsstelle	Personalarzt

Qualitätsmessgrössen: Kap. 9.2



## 9.2 Qualitätsmessgrössen

Entsprechend den festgelegten Prozessen werden die folgenden Qualitätsmessgrössen empfohlen:

### Zu 1 Prozessverlauf bei Verdacht auf infektiöse Lungentuberkulose

**Erfassung des Behandlungserfolgs gemäss den WHO-Kriterien für Europa:**

#### 1. Heilung

Abgeschlossene und dokumentierte Behandlung mit kultureller Negativierung

#### 2. Therapie abgeschlossen

Abgeschlossene und dokumentierte Behandlung ohne Nachweis einer kulturellen Negativierung

#### 3. Therapie unterbrochen: Unterbrechung der Behandlung für mindestens zwei Monate oder kein Therapieabschluss einer sechsmonatigen Therapie innerhalb von neun Monaten oder Einnahme von <80 % der Medikamentendosis

#### 4. Therapieversagen

Nach  $\geq 5$  Monaten Behandlung persistierender oder erneuter Nachweis von *M. tuberculosis*

#### 5. Exitus aufgrund der Tuberkulose

Tod aufgrund der Tuberkulose vor oder während der Tuberkulosebehandlung

#### 6. Exitus aus anderen Gründen

Tod aufgrund einer anderen Ursache als Tuberkulose vor oder während der Tuberkulosebehandlung

#### 7. Verlegung

Überweisung zur Weiterbehandlung an eine andere Stelle und kein Therapieergebnis vorhanden

#### 8. Anderes Ergebnis (z.B. weitere Behandlung eines MDR-Falles)

### Zu 1.1 Prozessverlauf für eine Umgebungsuntersuchung

- Prozentsatz der ordnungsgemäss\* untersuchten Personen im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung im Verhältnis zur Anzahl der zu untersuchenden Personen
- Anteil (in %) der begonnenen LTBI-Behandlungen an den durchzuführenden Behandlungen
- Anteil der zu Ende geführten LTBI-Behandlungen an den begonnenen Behandlungen

\*gemäss Kap. 3.2

### Zu 1.2 Prozessverlauf für eine direkt überwachte Medikamentenabgabe

- Anteil (in %) aller abgeschlossenen DOT\* im Verhältnis zu den begonnenen DOT
- Anteil (in %) der DOT\* an der Gesamtzahl der Behandlungen

\*gemäss Kap. 5.7.2

### Zu 2 Prozessverlauf für eine Vorsorgeuntersuchung bei Arbeitnehmern und Arbeitnehmerinnen

- Anteil (in %) der ordnungsgemäss\* untersuchten Personen im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung im Verhältnis zur Anzahl der zu untersuchenden Personen

\*gemäss Kap. 3.2

## 10 Finanzielle Aspekte und Gesetzesgrundlagen

Grundlage der Tuberkulosebekämpfung in der Schweiz sind das Epidemien-gesetz von 1970 und das Tuberkulose-gesetz von 1928 [1, 2]. Für die Finanzierung gelten das Krankenversicherungsgesetz und das Unfallversicherungsgesetz [3, 4].

Abhängig von der jeweiligen Situation und der erbrachten Leistung werden fünf verschiedene Kostenträger unterschieden: die Krankenversicherung (Kap. 10.1), die Unfallversicherung (Kap. 10.2), das kantonale Gesundheitsamt (Kap. 10.3), der Arbeitgeber (Kap. 10.4), Privatpersonen (Kap. 10.5).

Speziell zu betrachten sind die Kostenübernahme für asylsuchende Personen, Personen mit irregulärem Aufenthaltsstatus und für direkt überwachte Medikamentenabgabe (Kap. 10.6).

### 10.1 Krankenversicherung

Nach Feststellung einer latenten tuberkulösen Infektion (LTBI) übernimmt die Krankenversicherung im Regelfall die Kosten der weiteren medizinischen Abklärungen (Ausschluss einer Tuberkuloseerkrankung) sowie der Behandlung, sofern es sich nicht um eine Berufskrankheit handelt (Kap. 10.2). Wird eine Tuberkuloseerkrankung diagnostiziert, übernimmt sie Kosten für Abklärungen und Behandlung [3, 5, 6]. Es gibt keine Ausnahme von der Kostenbeteiligung der betroffenen Personen (jährliche Franchise und anteilmässiger Selbstbehalt).

### 10.2 Unfallversicherung

Die Unfallversicherung ist für Berufskrankheiten zuständig. Was als Berufskrankheit gilt, ist im Art. 9 des Bundesgesetzes über die Unfallversicherung (UVG) [4] beschrieben und im Anhang 1 der zugehörigen Verordnung über die Unfallversicherung (UVV) [7] aufgelistet. Es ist zu unterscheiden, ob es sich um eine Ansteckung bzw. Erkrankung in einer Institution des Gesundheitswesens oder in einer anderen Institution (ausserhalb des Gesundheitswesens) handelt.

#### Institutionen des Gesundheitswesens

Gemäss Artikel 9 Absatz 1 UVG gelten als Berufskrankheiten Krankheiten, die bei der beruflichen Tätigkeit ausschliesslich oder vorwiegend durch schädigende Stoffe

oder bestimmte Arbeiten verursacht worden sind. Der Bundesrat erstellt die Liste dieser Stoffe und Arbeiten sowie der arbeitsbedingten Erkrankungen. Die Liste ist im Anhang 1 der UVV aufgeführt. Als arbeitsbedingte Erkrankungen im Sinne dieses Gesetzesartikels gelten Infektionskrankheiten, welche durch Arbeiten in Spitälern, Laboratorien, Versuchsanstalten und dergleichen verursacht worden sind. Eine bei Arbeitnehmenden in Institutionen des Gesundheitswesens vorwiegend, das heisst mit 50 % oder mehr Wahrscheinlichkeit, durch die berufliche Tätigkeit verursachte Tuberkulose wird demnach als Berufskrankheit nach Artikel 9 Absatz 1 UVG anerkannt [8].

#### Andere Institutionen (ausserhalb des Gesundheitswesens)

Eine Tuberkulose kann jedoch auch von Arbeitnehmenden ausserhalb von Institutionen des Gesundheitswesens, wie zum Beispiel Betreuende von asylsuchenden Personen, erworben werden. Diese Tätigkeiten können allerdings Arbeiten in Spitälern, Laboratorien, Versuchsanstalten und dergleichen nicht gleichgestellt werden. Artikel 9 Absatz 1 UVG findet hier keine Anwendung. Bei diesen Personen ist eine Anerkennung als Berufskrankheit gegeben, wenn die Bestimmungen von Artikel 9 Absatz 2 UVG erfüllt sind. Dies bedeutet, dass nachgewiesen sein muss, dass die Krankheit ausschliesslich oder stark überwiegend, das heisst zu 75 % oder mehr Wahrscheinlichkeit, durch die berufliche Tätigkeit verursacht worden ist [8].

Wenn vermutet wird, dass für die Ansteckung oder Krankheit am ehesten die berufliche Tätigkeit verantwortlich ist (z.B. Testkonversion als Zeichen einer Tuberkuloseinfektion oder Erkrankung nach einem ansteckenden Tuberkulosefall in der Institution), soll dies der zuständigen Unfallversicherung als begründeter Verdacht auf eine beruflich bedingte Ansteckung oder Erkrankung gemeldet werden. Die Unfallversicherung wird abklären und beurteilen, ob eine Berufskrankheit im Sinne des UVG Art. 9.1 oder 9.2 vorliegt.

Bei Anerkennung als Berufskrankheit werden die Abklärungen und die Behandlung einer Tuberkuloseerkrankung von der Unfallversicherung gedeckt. Dasselbe gilt für Abklärungen in Folge einer latenten tuberkulösen Infektion sowie deren Behandlung, die auf eine berufliche Exposition zurückzuführen ist (z.B. Testkonversion).

## 10.3 Kantonales Gesundheitsamt

Umgebungsuntersuchungen gelten als epidemiologische Abklärungen nach dem Epidemienengesetz [1], wofür die Kantone zuständig sind. Das kantonale Gesundheitsamt trägt die Kosten für Umgebungsuntersuchungen, die es nach Auftreten eines ansteckenden Tuberkulosefalls anordnet. Allerdings besteht im Gesetz keine explizite Verpflichtung dazu. In gewissen Kantonen werden z.B. die Kosten für Umgebungsuntersuchungen im Schulbereich direkt den betreffenden Schulgemeinden und jene am Arbeitsplatz dem Arbeitgeber verrechnet. Eine betroffene Person läuft damit Gefahr, zusätzlich stigmatisiert zu werden [9]. Es ist aus diesen Gründen in allen Fällen empfehlenswert, Umgebungsuntersuchungen nur im Auftrag des Kantonsarztamtes durchzuführen.

Zu den Kosten der Umgebungsuntersuchungen zählen der Arbeitsaufwand für die Organisation und die Durchführung der Tests, die Materialkosten für die Tests, die Laborkosten für die Analyse, die Beratung bei negativem Testresultat und die Zusammenstellung der Resultate der Behandlungen von latenter tuberkulöser Infektion (LTBI). Bei positiven Testergebnissen (Diagnose einer LTBI) werden die Kosten der weiteren ärztlichen Beratung, der Abklärungen (Röntgenbild und Laboruntersuchungen) und der allfälligen Behandlung von der obligatorischen Krankenversicherung getragen, sofern es sich nicht um eine Berufskrankheit handelt (Kap. 10.2).

## 10.4 Arbeitgeber und Arbeitgeberinnen

In Institutionen des Gesundheitswesens und bestimmten Institutionen ausserhalb des Gesundheitswesens (Kap. 10.2) wird empfohlen, bei Stellenantritt und periodisch Vorsorgeuntersuchungen durchzuführen (Kap. 3.5). Die Risikobeurteilung der jeweiligen Institution ist Sache des Arbeitgebers [8]. Die Kosten der Vorsorgeuntersuchungen gehen zulasten des Arbeitgebers.

Für Entscheide über die Kostenübernahme für Umgebungsuntersuchungen im Betrieb nach Auftreten eines ansteckenden Tuberkulosefalles sind die Kantone zuständig (Kap. 10.3).

## 10.5 Privatpersonen

Privatpersonen, die sich aus privatem Interesse auf eine LTBI hin testen lassen oder den Teststatus als Voraussetzung für den Eintritt an eine Schule (z.B. Pflegefachschule) benötigen, haben in der Regel die Kosten vollumfänglich zu übernehmen.

## 10.6 Besondere Situationen

### 10.6.1 TB-Erkrankungen bei asylsuchenden Personen

#### Früherfassung (Screening)

Asylsuchende Personen werden an den Empfangsstellen des Bundes durch eine Pflegefachperson befragt und auf Lungentuberkulose beurteilt (Kap. 8). Diese veranlasst bei Verdacht eine gezielte Untersuchung durch einen dafür bestimmten Arzt.

#### Diagnose und Behandlung einer Tuberkulose

Wenn eine Tuberkulose bei Personen im Asylprozess diagnostiziert wird, kommt das Bundesamt für Migration (BFM) für die medizinischen Abklärungs- und Behandlungskosten auf oder schliesst eine Krankenversicherung ab. Die Diagnose beeinflusst den Asylentscheid nicht. Bei einem Entscheid auf Nichteintreten (NEE) oder einem negativen Asylentscheid scheidet eine asylsuchende Person aus dem Sozialhilfesystem aus und hat anschliessend ausschliesslich Anrecht auf Nothilfe. Der Bund entrichtet dafür den Kantonen der Zuteilung eine Nothilfepauschale.

Zwischen dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) und dem BFM gilt die Abmachung, dass an Tuberkulose erkrankte Personen des Asylbereichs die Behandlung in der Schweiz zu Ende führen. Dies gilt aber nicht für latente tuberkulöse Infektionen. Der Vollzug einer allfälligen Wegweisung wird damit bis zum Abschluss der Behandlung ausgesetzt. Dies trifft auch auf asylsuchende Personen zu, für die in Anwendung des Dublin-Abkommens vom BFM ein Übernahmegesuch an ein anderes europäisches Land gestellt wurde. Ausnahmen können Dublin-Fälle sein, in denen die vertragsgemässe Frist zur Rückführung abläuft, weil die TB-Diagnose entweder spät gestellt oder spät bekannt gegeben wurde. In diesen Fällen sorgt das BFM für eine Anbindung an das Gesundheitssystem im Land der Rückführung.

Voraussetzung für eine aufschiebende Wirkung zugunsten der Behandlung ist immer, dass die Diagnose Tuberkulose vom Arzt, der die Diagnose stellt oder die Krankheit behandelt, dem BFM mit dem Formular «Ärztlicher Bericht» ([www.bfm.admin.ch/content/bfm/de/home/dokumentation/downloads/html](http://www.bfm.admin.ch/content/bfm/de/home/dokumentation/downloads/html)) mitgeteilt wird. Wird in Unkenntnis einer bestehenden Tuberkuloseerkrankung ein NEE erlassen, wird auf ein medizinisch begründetes Wiedererwägungsgesuch in der Regel eingetreten und ebenfalls der Vollzug der Wegweisung bis zum Abschluss der Behandlung ausgesetzt. Solange der Vollzug ausgesetzt ist, zahlt das BFM für Personen mit einem NEE oder einem negativen Asylentscheid Pauschalbeiträge an die Kantone für die Sozialhilfekosten (inkl. Pauschale für Krankenversicherung). Wurde aber ein NEE bzw. der negative Asylentscheid schon vor längerer Zeit rechtskräftig

und hielt sich die Person seitdem illegal in der Schweiz auf, ist ihre juristische Situation vergleichbar mit einer illegal anwesenden Person. In diesem Fall fehlen dem BFM die rechtlichen Grundlagen, um entsprechende Kosten zu übernehmen.

### 10.6.2 Personen mit irregulärem Aufenthaltsstatus

Nach Artikel 3 Abs. 1 KVG [3] muss sich jede Person mit Wohnsitz in der Schweiz innert drei Monaten nach der Wohnsitznahme oder Geburt in der Schweiz für Krankenpflege versichern. Der Aufenthaltsort gilt als Wohnsitz, wenn ein früher begründeter Wohnsitz nicht nachweisbar ist oder ein im Ausland begründeter Wohnsitz aufgegeben und in der Schweiz kein neuer begründet worden ist (Art. 24 Abs. 2 ZGB) [10]. Auch Personen ohne gültige Aufenthaltspapiere («Sans-Papiers»), die sich im Sinne von Artikel 24 ZGB in der Schweiz aufhalten, unterstehen demnach der Versicherungspflicht gemäss KVG. Die Versicherer sind deshalb verpflichtet, auf Antrag Personen zu versichern, welche die oben umschriebenen Voraussetzungen hinsichtlich Wohnsitz erfüllen. Dieser Antrag kann auch nach Erkrankung rückwirkend gestellt werden (Art. 7 Abs. 8 und Art. 8 KVV) [4].

Das Bundesamt für Sozialversicherungen hat in einem Kreisschreiben [11] an die KVG-Versicherer und ihre Rückversicherer die Weisung erlassen, dass diese aufgrund der geltenden Rechtslage verpflichtet sind, Personen mit illegalem Status wie alle anderen versicherungspflichtigen Personen aufzunehmen. Die Versicherer sind gegenüber Dritten zur Verschwiegenheit verpflichtet (Art. 33 ATSG [12], Art. 84 ff. KVG). Die einschlägigen Bestimmungen zur Datenbekanntgabe des KVG gestatten es nicht, Personen anzuzeigen, die sich ohne gültige Aufenthaltsbewilligung in der Schweiz aufhalten. Als Folgen bei Zuwiderhandlung wird gemäss Art. 21 KVG und 93a Abs. 1 Buchstabe a KVG jeder Versicherer, der vorsätzlich oder fahrlässig die in diesem Bereich anwendbaren Bestimmungen einschliesslich der Weisungen des Kreisschreibens 02/10 verletzt, mit einer Busse von maximal CHF 5000.– bestraft. Die Verletzung der Schweigepflicht kann Strafmassnahmen im Sinne von Art. 92 Buchstabe c KVG zur Folge haben.

Ebenfalls besteht in Notlagen ein verfassungsmässiges Recht auf Hilfe, Betreuung und auf die Mittel, die für ein menschenwürdiges Dasein unerlässlich sind (Bundesverfassung, BV Art. 12) [13], was auch für «Sans-Papiers» zutrifft. Auch sind Spitäler, Ärzte und Ärztinnen in der Schweiz verpflichtet, im Notfall Hilfe zu leisten. In manchen Kantonen gehört die medizinische Grundversorgung von «Sans-Papiers» zur Pflicht der öffentlichen Spitäler [14]. Weiterführende Informationen zur Gesundheitsvorsorge für «Sans-Papiers» finden sich auf der

«Nationalen Plattform Gesundheitsversorgung für Sans-Papiers» [15].

Bedürftige werden von ihrem Wohnkanton unterstützt (BV Art. 115). Bei Personen aus dem Ausland ohne Wohnsitz in der Schweiz ist der Aufenthaltskanton unterstützungspflichtig, wenn sie sofortiger Hilfe bedürfen (Zuständigkeitsgesetz, ZUG Art 21 Abs. 1) [16]. Allerdings sorgt der Aufenthaltskanton auch für die Rückkehr des Bedürftigen in seinen Wohnsitz- oder Heimatstaat, wenn nicht ein Arzt von der Reise abrät (ZUG Art. 21 Abs. 2). Insofern besteht für sie kein Anspruch auf Aufenthalt in der Schweiz bis zum Ende der Behandlung.

Bei fehlender Versicherung können verschiedene Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden, um die entstandenen Kosten zu decken (adaptiert nach Ref. [14]):

- Übernahme der Kosten durch den Kanton oder die Gemeinde (z.B. über die Sozialhilfe oder die Nothilfe bei Personen mit rechtskräftigem Nichteintretensentscheid oder negativem Asylentscheid). Anfragen für Kostengutsprachen bei den zuständigen Stellen dürfen nur mit ausdrücklichem Einverständnis der betroffenen Person erfolgen.
- Übernahme der Kosten durch die Krankenversicherung über eine rückwirkende (bis drei Monate) Versicherung der behandelten Person (Art. 5 KVG). Bei verspätetem Beitritt (also nach drei Monaten) kann die Krankenkasse für die doppelte Dauer der Verspätung allerdings einen 50-%-Prämienzuschlag verlangen, ohne dass dadurch ein rückwirkender Versicherungsschutz entsteht. Wenn eine Sozialhilfebehörde für die Prämien aufkommt, wird kein Prämienzuschlag erhoben (Art. 7 Abs. 8 und Art. 8 KVV).
- Übernahme der Kosten oder Organisation der Kostengutsprache durch die behandelnde Stelle selbst. Teilweise gibt es hierfür spezielle (gemeinnützige) Fonds oder Pools vor Ort (z.B. des Sozialdienstes, des Kantons oder des Spitals).
- Übernahme der Kosten durch die Betroffenen selbst, evtl. mit Möglichkeit von Ratenzahlungen.

### 10.6.3 Direkt überwachte Medikamenteneinnahme

In gewissen Fällen ist eine direkt überwachte Medikamenteneinnahme (DOT) indiziert (Kap. 5.7.2).

Der Therapiemonitor (TM) ist in der Regel für die Durchführung der DOT vom Kanton beauftragt. Die Verabreichung der Medikamente selbst kann an eine Abgabestelle delegiert werden (z.B. Apotheke, kantonales Asylzentrum, Sozialdienst, Hausarzt).

Der TM stellt dem Kanton die Arbeitszeit für den administrativen Aufwand gemäss Leistungsvertrag in Rechnung, sofern dies im Leistungsvertrag geregelt ist.

Für die Arbeitszeit der Abgabestelle (TM oder delegierte Abgabestelle), welche die Medikamente verabreicht, gibt es zwei Verrechnungsmöglichkeiten:

1. Die Leistung wird vom TM Kanton in Rechnung gestellt. Falls zwischen TM und Abgabestelle eine Entschädigung vereinbart wurde, wird sie im Allgemeinen via TM dem Kanton verrechnet.
2. Die Leistung wird dem Patienten bzw. der Patientin zuhanden der Krankenversicherung in Rechnung gestellt. Dies ist nur möglich, falls die Abgabestelle ein Arzt bzw. eine Ärztin oder ein KVG-anerkannter Leistungserbringer ist (Pflegefachpersonen und deren Organisationen, die auf ärztliche Anordnung hin Leistungen erbringen, Art. 49 und 51 der KVV). Für die Medikamentenverabreichung durch nicht ärztliches Personal kann die Tarmed-Position 00.0150 beansprucht werden. Der Patient bzw. die Patientin muss sich mittels Franchise und Selbstbehalt an den Kosten beteiligen.

## 10.7 Übersicht über die Kostenträger

In der folgenden Übersichtstabelle werden zusammenfassend die Kostenträger für die Haupttätigkeiten in der Tuberkulosearbeit aufgelistet. Primär gilt es, die Kategorien «Berufskrankheiten» und «Nichtberufskrankheiten» zu unterscheiden. Ferner gilt es, sich beim entsprechenden Kostenträger abzusichern, damit die entsprechenden Kosten gedeckt sind.

Die kantonalen Lungenligen erbringen ihre Tätigkeiten i.d.R. im Auftrag des Kantonsarztamts im Rahmen einer Leistungsvereinbarung. Diese kann je nach Kanton nur einen Teil der Tuberkulose-tätigkeiten abdecken.

## Kostenträger

Arbeitstätigkeiten	Nichtberufskrankheiten			Berufskrankheiten	
	KV [3, 5, 6]	KGA [1, 2]	PP	UV [4, 7, 17]	AG [4, 17–19]
<b>Umgebungsuntersuchung/Abklärungsuntersuchung (BK)</b>					
<b>Arbeitstätigkeit für Organisation der UU</b>					
<b>Tuberkulintest</b>					
– Arbeitszeit für Testierung wenn UU-DS			a		
– Arbeitszeit für Testierung wenn Primärbehandler			a		
– Material für Testierung wenn UU-DS			a		
– Material für Testierung wenn Primärbehandler			a		
<b>IGRA-Test</b>					
– Blutentnahme durch VU-DS			a		
– Blutentnahme durch Primärbehandler			a		
– Analyse (durch Labor)			a		
<b>Thoraxröntgenbild</b>	b, e		a		
<b>Behandlung der TB-Erkrankung</b>					
Kontrollen, Medikamente, operative Eingriffe, Spitalaufenthalt (Isolation), Labor	b		b		
<b>Behandlung einer latenten TB-Infektion</b>					
Kontrollen, Medikamente	b		b		
<b>Direkt überwachte Medikamenteneinnahme (DOT) von TB-Erkrankten oder Personen mit einer latenten TB-Infektion</b>					
Arbeitszeit für Organisation					
Arbeitszeit Medikamentenverabreichung	b		b		
<b>Vorsorgeuntersuchung (VU) von Arbeitnehmer/innen (Arbeitsmedizin)<sup>c</sup></b>					
Organisatorische Arbeiten der VU-DS für Vorsorgeuntersuchung					
<b>Tuberkulintest</b>					
– Arbeitszeit für Testierung wenn VU-DS					
– Arbeitszeit für Testierung wenn Primärbehandler			d		
– Material für Testierung wenn VU-DS					
– Material für Testierung wenn Primärbehandler			d		
<b>IGRA-Test</b>					
– Blutentnahme (Hausarzt / VU-DS)			d		
– Analyse (durch Labor)			d		
<b>Auf Anfrage einer Privatperson</b>					
<b>Tuberkulintest</b>					
<b>Thoraxröntgenbild</b>					
<b>IGRA-Test</b>					
– Blutentnahme					
– Laboranalyse					

- a) Der Kanton ist gesetzlich nicht verpflichtet, die Kosten einer Umgebungsuntersuchung zu übernehmen. Insbesondere bei Umgebungsuntersuchungen in Betrieben ausserhalb des Gesundheitswesens oder bei Untersuchungen ohne Auftrag des Kantonsarztamts kann die Testierung zulasten des Betriebs oder der Privatperson gehen.
- b) In diesen Fällen hat der Patient / die Privatperson eine Kostenbeteiligung in Form der Franchise und des Selbstbehaltes zu übernehmen.
- c) Darunter werden ausschliesslich Vorsorgeuntersuchungen (VU) des Personals von Institutionen des Gesundheitswesens (Spitäler, Laboratorien, Versuchsanstalten) und von Institutionen ausserhalb des Gesundheitswesens (Empfangsstellen und Transitzentren für Asylbewerber und Flüchtlinge, kantonale Durchgangszentren für Asylsuchende, Sozialeinrichtungen wie Obdachlosenheime, Gassenzimmer, Fürsorgestellen und Strafvollzugsanstalten) verstanden. Die Analyse der Risikoeinstufung der jeweiligen Institution ist Sache des Arbeitgebers bzw. der Arbeitgeberin und muss vorgängig durchgeführt werden (vgl. Ref. [8]).
- d) Falls der Arbeitgeber nicht sein Einverständnis zur Kostenübernahme beim privaten Arzt gegeben hat, gehen die Kosten zulasten der Privatperson.
- e) Die Kosten des Thoraxröntgenbilds zum Ausschluss einer aktiven Tuberkulose bei positivem Test auf LTBI gehen zulasten der obligatorischen Krankenversicherung.

## Verwendete Abkürzungen

**KV:** Krankenversicherer; **KGA:** Kantonales Gesundheitsamt; **PP:** Privatperson; **UV:** Unfallversicherung; **AG:** Arbeitgeber; **UU:** Umgebungsuntersuchung; **UU-DS:** UU-Durchführungsstelle; **VU:** Vorsorgeuntersuchung; **VU-DS:** VU-Durchführungsstelle; **BK:** Berufskrankheit

## Literatur

- 1 Bundesgesetz über die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten des Menschen (Epidemiengesetz) vom 18. Dezember 1970 (Stand am 1. August 2008) (SR 818.101)
- 2 Bundesgesetz betreffend Massnahmen gegen die Tuberkulose vom 13. Juni 1928 (Stand am 13. Juni 2006) (SR 818.102)
- 3 Bundesgesetz über die Krankenversicherung (KVG) vom 18. März 1994 (Stand am 1. Januar 2010) (SR 832.10)
- 4 Bundesgesetz über die Unfallversicherung (UVG) vom 20. März 1981 (Stand am 1. Juni 2009) (SR 832.20)
- 5 Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) vom 27. Juni 1995 (Stand am 1. Januar 2010) (SR 832.102)
- 6 Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (KLV) vom 29. September 1995 (Stand am 1. August 2010) (SR 832.112.31)
- 7 Verordnung über die Unfallversicherung (UVV) vom 20. Dezember 1982 (Stand am 1. Januar 2008) (SR 832.202)
- 8 Jost M, Merz B, Rügger M, Zellweger JP, Shang Meier H, Cartier B, Käslin E: Tuberkulose am Arbeitsplatz. Gefährdung und Prävention. 3. Auflage, Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, 2010
- 9 Goffmann, Erving: Stigma. Über Techniken zur Bewältigung beschädigter Identität, Suhrkamp, Frankfurt am Main 1967
- 10 Schweizerisches Zivilgesetzbuch vom 10. Dezember 1907 (Stand am 1. Februar 2010) (SR 210)
- 11 Bundesamt für Sozialversicherungen, Kreisschreiben 2/10 vom 19. Dezember 2002
- 12 Bundesgesetz über den Allgemeinen Teil des Sozialversicherungsrechts (ASTG) vom 6. Oktober 2000 (Stand am 1. August 2008) (SR 830.1)
- 13 Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft vom 18. April 1999 (Stand am 7. März 2010) (SR 101)
- 14 Patientinnen und Patienten ohne Aufenthaltsrecht und ohne Krankenversicherung. Rechtliche Situation und Möglichkeiten der medizinischen Behandlung von Sans-Papiers. Hrsg.: Nationale Plattform Gesundheitsversorgung für Sans-Papiers. 2007
- 15 Nationale Plattform «Gesundheitsversorgung für Sans-Papiers»: [www.sante-sans-papiers.ch](http://www.sante-sans-papiers.ch)
- 16 Bundesgesetz über die Zuständigkeit für die Unterstützung Bedürftiger (Zuständigkeitsgesetz, ZUG) vom 24. Juni 1977 (Stand am 13. Juni 2006) (SR 851.1)
- 17 Verordnung über den Schutz der Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer vor Gefährdung durch Mikroorganismen (SAMV) vom 25. August 1999 (Stand am 1. Oktober 2008) (SR 832.321)
- 18 Verordnung über die Verhütung von Unfällen und Berufskrankheiten (Verordnung über die Unfallverhütung, VUV) vom 19. Dezember 1983 (Stand am 1. Juli 2010) (SR 832.30)
- 19 Verordnung 3 zum Arbeitsgesetz (Gesundheitsvorsorge, ArGV3) vom 18. August 1993 (Stand am 1. Mai 2010) (SR 822.113)

## 11 Informationen und nützliche Adressen

### 11.1 Broschüren/Materialien

Beim Kompetenzzentrum Tuberkulose ([www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch) > Publikationen) sind erhältlich:

#### Für Fachpersonen

- Handbuch Tuberkulose (d/f/i) (**nur** als PDF-Version)
- Kurzfassung des Handbuches Tuberkulose (d/f/i/e)
- Tuberkulose am Arbeitsplatz (Broschüre suvaPro)
- Schieblehre für das Ablesen des Tuberkulinhauttests

#### Für die Bevölkerung

- Informationsbroschüren Tuberkulose (d/f/i) (jeweils auch als PDF-Version)
- Merkblatt Tuberkulose in 16 Sprachen (jeweils auch als PDF-Version)
- Informationsblatt in 10 Sprachen zu häufig gestellten Fragen zur Tuberkulose und Antworten (als PDF-Version)

### 11.2 Internet

Auf der Website des Kompetenzzentrum Tuberkulose ([www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch)) sind folgende, stets aktualisierte Informationen abrufbar:

#### 11.2.1 Adresslisten

[www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch) > nützliche Adressen

- Kantonale TB-Fachstellen
- Kontaktpersonen für überkantonale Umgebungsuntersuchungen
- Kontaktpersonen in den Empfangszentren des Bundes
- Adressliste der Kantonsärzte und Kantonsärztinnen
- Interkulturelle Übersetzer und Übersetzerinnen
- Anlaufstelle für Gesundheitsberatung und -betreuung für «Sans-Papiers»
- Kontaktstellen für Tuberkulose im europäischen Raum
- Laborliste der Labors, die IGRA-Tests analysieren
- Liste über die Verfügbarkeit der Antituberkulotika in der Schweiz

#### 11.2.2 Modellformulare

[www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch) > Modellformulare

- Modellvorlagen für die Organisation und Durchführung einer Umgebungsuntersuchung
- Modellvorlagen für die Organisation und Durchführung einer DOT
- Modellvorlagen für die Organisation und Durchführung eines Screenings
- Meldeformulare des Bundesamtes für Gesundheit

#### 11.2.3 Weitere Dienstleistungen

[www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch) > Dienstleistungen

- Antworten zu häufig gestellten Fragen
- Weiterbildungsangebote
- Referate der letzten Tuberkulose-Symposien
- Literaturdatenbank
- Bilddatenbank
- Filmmaterial
- Statistiken
- Linksammlung zum Themenbereich Tuberkulose

### 11.3 Tuberkulose-Hotline für medizinisches Personal

Unter der Telefonnummer **0800 388 388** stehen medizinischem Personal Experten und Expertinnen zur Beantwortung von Fragen zur Tuberkulosebehandlung zur Verfügung – in französischer, deutscher oder italienischer Sprache. Die Tuberkulose-Hotline ist an Werktagen (von Montag bis Freitag) von 8 bis 12 Uhr und von 14 bis 17 Uhr erreichbar.



# 12 Fachstellen Tuberkulose

## Wir sind bei Ihnen in der Nähe

### Aargau/Basel-Land

Tel. 062 832 40 00  
lungenliga.aargau@llag.ch  
www.lungenliga-ag.ch

### Basel-Stadt

Tel. 061 267 95 26  
gsd@bs.ch  
www.gesundheitsdienste.bs.ch

### Bern

Tel. 031 300 26 26  
info@lungenliga-be.ch  
www.lungenliga-be.ch

### Fribourg

Tél. 026 426 02 70  
info@liguepulmonaire-fr.ch  
www.liguepulmonaire-fr.ch

### Genève

Tél. 022 372 95 48  
cat.infirmieres@hcuge.ch  
www.hug-ge.ch

### Glarus

Tel. 055 640 50 15  
lungenligaglarus@bluewin.ch  
www.lungenliga-gl.ch

### Graubünden

Tel. 081 354 91 00  
info@llgr.ch  
www.llgr.ch

### Jura

Tél. 032 422 20 12  
direction@liguepj.ch  
www.liguepulmonaire.ch

### Luzern-Zug/ Nidwalden/Obwalden

Tel. 041 429 31 10  
info@lungenliga-lu-zg.ch  
www.lungenliga-lu-zg.ch

### Neuchâtel

Tél. 032 723 08 68  
ligue.pulmonaire@ne.ch  
www.liguepulmonaire.ch

### St. Gallen/ Appenzell AI/Appenzell AR

Tel. 071 228 47 47  
info@lungenliga-sg.ch  
www.lungenliga-sg.ch

### Schaffhausen

Tel. 052 625 28 03  
info@lungenliga-sh.ch  
www.lungenliga-sh.ch

### Schwyz

Tel. 055 410 55 52  
pfaeffikon@lungenligaschwyz.ch  
www.lungenliga-schwyz.ch

### Solothurn

Tel. 032 628 68 28  
info@lungenliga-so.ch  
www.lungenliga-so.ch

### Thurgau

Tel. 071 626 98 98  
info@lungenliga-tg.ch  
www.lungenliga-tg.ch

### Ticino

Tel. 091 973 22 80  
legapolm@bluewin.ch  
www.legapolmonare.ch

### Uri

Tel. 041 870 15 72  
lungenliga.uri@bluewin.ch  
www.lungenliga-uri.ch

### Valais

Tél. 027 329 04 29  
info@lvpp.ch  
www.liguepulmonaire.ch

### Vaud

Tél. 021 623 37 47  
info@lpvd.ch  
www.liguepulmonaire.ch

### Zürich

Tel. 044 268 20 00  
info@lunge-zuerich.ch  
www.lunge-zuerich.ch

### Fürstentum Liechtenstein

Tel. 00423 236 73 34  
info@ag.llv.li  
www.ag.llv.li

