

Prävention und Detektion von Tuberkulose-Infektionen

Mirko Junge

http://www.geocities.com/junge_m

mailto:junge_m@web.de

23. November 2000

Inhaltsverzeichnis

1 Tuberkulose	1
1.1 Bacille Calmette-Guérin (BCG)-Impfung . .	1
1.2 Tuberculin-Hauttestung	1
1.3 Prophylaxe	2

1 Tuberkulose

1.1 Bacille Calmette-Guérin (BCG)-Impfung

Der für Impfungen verwendete BCG Bakterienstamm wurde durch serielle Passage durch Kulturmedien und der daraus resultierenden Abschwächung der Virulenz aus *Mycobacterium bovis* gewonnen. Die erste Applikation am Menschen wurde im Jahre 1921 durchgeführt. Die heute zur Verfügung stehenden Impfstoffe unterscheiden sich durch Veränderungen in den Bakterienstämmen und verschiedenen Methoden der Produktion. Der BCG-Impfstoff besteht aus lebenden, vermehrungsfähigen Bakterien, die subcutan oder intradermal appliziert werden [4, p444]. Die in den Vereinigten Staaten verfügbaren BCG Impfstoffe wurden nur bezüglich der Fähigkeit eine verzögerte Hypersensitivität zu erzeugen untersucht. Die Effizienz der Impfstoffe wird noch immer kontrovers diskutiert [4, p450-1]. Es wird von Schutzraten zwischen 0 und 80% berichtet, wobei sich keine rationale Begründung für die große Streubreite finden ließ. Einige Untersuchung der Daten für Tuberkulose-Infektionen beim Menschen lassen darauf schließen, daß die Unterschiede in den BCG-Stämmen nicht die signifikante Determinante der Effizienz des Schutzes vor Infektion ist [2, 9].

Eine große, kontrollierte Studie mit 15 jährigem Follow-up in Madras, Indien zeigte keinen Häufigkeitsunterschied zwischen der geimpften und der Placebo-Gruppe [16].

Laut ACIP ist die beste Kontrolle der Tuberkulose durch eine effiziente Diagnose, Chemotherapie und Präventionmaßnahmen gewährleistet. Obwohl in der Vergangenheit die BCG-Impfung für Krankenhauspersonal in endemischen Gebieten empfohlen wurde, besteht die neueste Empfehlung in der Bereitstellung von Schutz durch periodische Hauttestung [4, p450-1].

Eine BCG-Impfung sollte für Neugeborene und Kinder dann in Betracht gezogen werden, wenn deren Hauttestung negativ ist und sie Kontakt mit Personen haben, deren TBC nicht adäquat therapiert ist. Des weiteren sollten Neugeborene und Kinder geimpft werden, deren Infektionsrisiko höher als 1% pro Jahr eingeschätzt wird und bei denen eine Überwachung und Prävention beschränkte Aussichten auf Erfolg haben.

Bei HIV-positiven oder anderen Patienten mit Immunsuppression wurden nach einer BCG-Impfung Osteomyelitiden und dissimierte BCG Infektionen beschrieben. Diese Patienten sollten nicht mit BCG geimpft werden. Jedoch empfiehlt die WHO eine BCG Impfung von asymptomatischen HIV-positiven Kindern, wenn diese einem erhöhten Tuberkuloseinfektionsrisiko ausgesetzt sind [4, p2301].

1.2 Tuberculin-Hauttestung

Die Tuberculin Hauttestung ist die Tuberkulose-Screeningmethode der Wahl. Der sogenannte Mantoux Test, die intrakutane Applikation von 5 Tuberculin-Einheiten (TU¹) gereinigten Protein Derivates (PPD²), ist dem Tine-Test in der Sensitivität und Spezifität überlegen. Dennoch wird der Tine-Test für Screening-Untersuchungen großer Populationen mit geringem Expositionsrisiko benutzt [4, p151]. Kreuzreaktivitäten treten bei Infektionen mit anderen Mycobakterien als *M. tuberculosis* und einer Impfung mit BCG auf [3][4, p151,p159,p2301]. Allgemein gilt, je größer die Einziehung an der Teststelle ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für eine *M. tuberculosis* Infektion. Erhöht man die Testdosis auf 250TU PPD, so erhöht sich die Zahl der unspezifischen Reaktionen. Festzuhalten bleibt, daß die Signifikanz der Reaktion auf 5TU PPD primär vom Vorhandensein anderer Mykobakterien in der Umwelt abhängt. So ist in Alaska, wo es keine kreuzreagierenden Mykobakterien gibt, eine 5mm durchmessende Verhärtung ein unzweifelhafter Hinweis auf eine Tuberkulose-Infektion. In Georgia, wo man *M. avium* ubiquitär in der Umwelt findet, ist erst eine Verhärtung von 15mm ein deutlicher Hinweis auf eine *M. tuberculosis*

¹Tuberculin Units

²Purified Protein Derivative

Infektion. In den meisten Gebieten ist ein Durchmesser von mehr als 15mm bei einer 5TU PPD Testung ein eindeutiger Hinweis auf eine Tuberculose Infektion. Ein Durchmesser von 5–15mm sollte in den Fällen als positives Ergebnis gewertet werden, bei denen ein Kontakt mit infizierten Personen bestanden hat, daß Thorax-Röntgen Zeichen einer TBC aufweist und bei Patienten mit einer Dämpfung des Immunsystems [4, p2301-2].

Zwei bis vier Wochen nach einer Infektion mit *M. tuberculosis* wird der Mantoux Test bei Immunkompetenten positiv. Diese Reaktion spiegelt den Heilungsprozess der zellvermittelten Immunität wieder [4, p158-9]. Mit dem Alter reduziert sich die Reaktivität der Haut (5%/Jahr). Durch eine wiederholte Testung tritt ein Booster-Effekt auf, der mit einer wahren Konversionsreaktion der Haut verwechselt werden kann. Eine solche Verwechslung kann durch erneute Testung derjenigen Patienten innerhalb einer Woche umgangen werden, deren Reaktion einen Durchmesser von weniger als 10mm aufwies [15]. Der Booster-Effekt wird häufiger bei älteren Patienten und in Gebieten in denen nicht-tuberkulöse Mykobakterien häufig sind, beobachtet. Bei älteren Erwachsenen tritt ein an der Haut sichtbarer Booster-Effekt mit der dritten oder vierten sequentiellen PPD-Testung auf. Patienten bei denen von einer wiederholten Testung ausgegangen werden kann (z.B. Krankenhausangestellte), sollte eine Woche nach einem negativen initialen Test ein zweiter Hauttest durchgeführt werden, um die neue Grundlinie für weitere Tests festzuhalten [8]. Falsch negative Tuberculin-Reaktionen sind mit einer verminderten zellulären immunantwort gekoppelt. Diese kann durch gleichzeitige virale Infektionen (HIV, Masern, Herpes), Lymphoretikuläre maligne Neoplasien, Mangelernährung, Sarkoidose, Immunsuppressive Medikamente, insbesondere Kortikosteroide [4, p151], Diabetes mellitus, chronisches Nierenversagen und allgemein schwere Krankheiten hervorgerufen sein [4, p462][12, p401-2].

Ungefähr 50% der Patienten mit miliärer Tuberculose und 25% derer mit tuberkulösem Lungenbefall haben negative Hauttests [13]. Dies ist als Zeichen einer negativen Prognose zu werten [4, p151].

Trotz dieser gravierenden Einschränkungen kann der Hauttest wertvolle Hinweise auf eine bestehende Tuberculose geben. Jedoch sollte ein negatives Ergebnis nicht im Umkehrschluß zum Ausschluß einer Tuberculose führen [4, p2301].

1.3 Prophylaxe

Eine Chemoprophylaxe wird zur Kontrolle einer latenten Tuberculoseinfektion eingesetzt. In den Großstädten können zwei Drittel aller Tuberculosefälle auf latente Infektionen zurückgeführt werden. In ländlicheren Gebieten deutlich mehr [5].

Das gängige Regime der Chemoprophylaxe besteht in der Gabe von Isoniazid (INH) 300mg/d (Erwachsene) bzw. 10-15mg/kgKG/d bis zu einem Maximum von 300mg/d für

Kinder jeweils über einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten. In einer kontrollierten Studie konnte die Prävalenz um 54% bis 88% gesenkt werden [1]. Es sei angemerkt, daß die Effektivität der Chemoprophylaxe maßgeblich durch die Compliance der Patienten bestimmt wird. Bei Patienten mit sehr guter Compliance sinkt die Prävalenz um mehr als 90%, bei Patienten mit auffälligen Lungenbefunden in Altersheimen wurden Reduktionen von 98% beobachtet [6, 10].

Das Hauptproblem der INH-Prophylaxe ist in der möglichen Hepatotoxizität zu sehen. Obwohl bei 10% der Patienten nach INH-Einnahme abnormale Leberwerte auftreten, tritt eine Hepatitis nur in 1% der Fälle auf. Die Hepatitis tritt in der Regel 4 bis 8 Wochen nach dem Beginn der Therapie auf. Die Häufigkeit der Hepatitis steigt mit dem Alter der Patienten. So beobachtet man bei Personen unter 20 Jahren keine, in der Altersgruppe von 50 bis 69 Jahren in 2.3% eine Hepatitis.

Patienten mit hohem Expositionsrisiko und einer positiven Tuberculinreaktion sollten unabhängig von ihrem Alter eine Chemoprophylaxe erhalten. Zu den Risikopatienten zählen:

- Personen mit engem Kontakt zu Patienten mit einer neu diagnostizierten Tuberculoseinfektion.
- Kürzlich Tuberculin-Hauttest konvertierte.
- Personen mit Auffälligkeiten im Röntgen-Thorax, die auf eine inaktive Tuberculose schließen lassen.
- Ausländer die in den letzten zwei Jahren aus Ländern mit endemischer Tuberculose eingereist sind.
- Personen mit bekannter oder vermuteter HIV-Infektion.
- Personen mit einem erhöhten Infektionsrisiko für Tuberculose aufgrund vorbestehender Erkrankungen (Silikose, Gastrektomie, jejunioilealer Bypass, Untergewicht von mehr als 10% unter Idealgewicht, chronisches Nierenversagen, Diabetes Mellitus, immunsuppressive oder Kortikoid-Therapie, maligne hämatopoetische Neoplasien, andere maligne Neoplasien, andere Arten der Immunsuppression durch Krankheit oder Therapie).

Die Behandlung von Patienten mit wenigen Risikofaktoren, sogenannte Low-Risk Tuberculin Reactors, wird kontrovers diskutiert. Die heutige Empfehlung geht dahin, daß Patienten die jünger als 35 Jahre alt sind und deren Tuberculinreaktion nach 48h zu einer Verhärtung mit einem größeren Durchmesser als 15mm führt, einer Chemoprophylaxe zugeführt werden sollten. Weiterhin sollten Kinder unter 5 Jahren behandelt werden, die vor kurzem Kontakt mit Personen mit offener Tuberculose hatten— auch wenn die Tuberculin-Reaktion der Kinder negativ ist (primäre Prophylaxe). Eine Hauttestung sollte nach

3 Monaten durchgeführt werden. Im Falle einer positiven Reaktion sollte die Therapie fortgesetzt werden. Falls Anzeichen einer INH-Resistenz vorliegen, erscheint eine präventive Therapie mit einem anderen Agens, z.B. Rifampicin folgerichtig. Hierbei ist zu beachten das ein Umsetzen der Chemotherapeutika leicht mit der Selektionierung resistenter Stämme vergesellschaftet ist [11]. HIV-Infizierte, die in Tuberkulose-Endemiegebieten leben scheinen von einer INH-Prophylaxe auch bei negativem Hauttest zu profitieren [14]. Eine INH-Prophylaxe sollte bei jedem HIV-Infizierten durchgeführt werden, der Kontakt zu einem Patienten mit Tuberkulose hatte. Weiterhin sollte eine erneute Chemoprophylaxe bei HIV-positiven Patienten durchgeführt werden, die bereits eine INH-Therapie bekommen haben und sich erneut einer Tuberkuloseinfektion ausgesetzt haben.

Ebenso sollte bei jedem Patienten mit diagnostizierter Tuberkulose ein HIV-Test durchgeführt werden, um die möglichen Vorteile einer frühen HIV-Therapie zu nutzen. Bei einer Tuberkulose/HIV-Koinfektion kann es zu einer paradoxen Reaktion kommen: Nach einer anfänglichen Besserung der klinischen Symptomatik kommt es zu einer Verschlechterung in bis zu 36% der Fälle. Hierbei werden Fieber, Lungeninfiltrate und eine periphere und mediastinale Lymphadenopathie beobachtet. Die paradoxen Reaktion sind selbstlimitierend und dauern 10 bis 40 Tage an. Einige der Reaktionen sind jedoch so stark, daß eine Kurzzeittherapie mit einem Glycosid erforderlich wird [5].

Literatur

- [1] Treatment of Tuberculosis in Adults and Children
American Thoracic Society
Am J Respir Crit Care med 149:1359, 1994
- [2] Relationship Between Bacilli Calmette-Guérin (BCG) Strain and Efficacy of BCG in Prevention of Tuberculosis
Brewer, T.E.; Graham, A.C.
Clin Infect Dis 20:126, 1995
- [3] Boosting of Tuberculin Sensitivity among Southeast Asian Refugees
Cauthen, M.G.; Snider, D.E.; Onorato, I.M.
American Journal of Respir Crit Care Med 149:1597, 1994
- [4] Infectious Diseases
Gorbach, S.L.; Barlett, J.G.; Blacklow, N.R.
W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania
ISBN 0-7216-6119-X
- [5] Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection
Havir, D.V.; Barnes, P.F.
New England Journal of Medicine 367-73:340, 1999
- [6] Efficacy of Various Duration of Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis.
International Union Against Tuberculosis
Bull World Health Organ 50:555, 1982
- [7] Medical Microbiology
Brooks, G.F.; Butel, J.S.; Ornston, L.N.
Appleton & Lange, Norwalk, CT
ISBN 0-8385-6229-9
- [8] Guidelines for Preventing and Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Healthcare Facilities
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 43(RR-13):1, 1994
- [9] The Role of BCG Vaccine in the Prevention and Control of Tuberculosis in the United States
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 45(RR-4):1, 1996
- [10] The Use of Legal Action in New York City to Ensure Treatment of Tuberculosis
Gasner, A.R.; et al.
New England Journal of Medicine 358-66:340, 1999
- [11] INH-Resistant Tuberculosis: A Community Outbreak and Report of a Rifampicin Prophylaxis Failure
Livingood, J.R.; Sigler, T.G.; Foster, L.R.; et al.
JAMA 253:2847:1985
- [12] Manual of Clinical Microbiology, 6th Edition
Murray, P.R.; Baron, E.J.; Pfaller, M.A.; Tenover, F.C.; Tenover, R.H.
ASM Press, Washington D.C.
ISBN 1-55581-086-1
- [13] Anergy in Active Pulmonary Tuberculosis
Nash, D.R.; Douglas, J.E.
Chest 77:32, 1980
- [14] Effect of Isoniazid Prophylaxis in Incidence of Active Tuberculosis and Progression of HIV Infection.
Pape, J.W.; Jean, S.S.; Ho, J.L.; et al.
Lancet 342:268, 1993
- [15] The Booster Phenomenon in Serial Tuberculin Skin Testing
Thompson, N.J., Glassroth, J.L.; Snider, D.E. jr, et al.
Am Rev Respir Dis 119:587, 1979
- [16] Fifteen-year Follow-up of the Indian BCG Prevention Trail.
Proceedings of the XXVIth IUAT World Conference on Tuberculosis and Respiratory Diseases
Professional Postgraduate Services International, Singapore 1987
Zitiert in MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report 37:674, 1988