

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der

Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Christoph Klein

**Management der latenten tuberkulösen Infektion (LTBI)
bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland,
Österreich und der Schweiz**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Philipp Gerhard Gerlach

aus
München

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Ulrich von Both

Mitberichterstatter: PD Dr. rer. nat. Sabine Hofmann-Thiel
PD Dr. med. Norbert Heinrich

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Johannes Hübner

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.01.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung	5
Abstract (English)	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	10
2. Material und Methoden	19
2.1 Konzeption eines Fragebogens.....	19
2.2 Adressaten in Deutschland, Österreich und der Schweiz	19
2.3 Recherche vor Ort in der Schweiz.....	21
3. Ergebnisse	25
3.1 Betrachtungen zum teilnehmenden Kollektiv	25
3.1.1 Geographie	25
3.1.2 Institutionen.....	27
3.1.3 Berufe	28
3.2 Diagnostik	28
3.2.1 Immunologische Tests	28
3.2.2 Bildgebung	29
3.2.3 Konsekutive und differenzierte Diagnostik	29
3.3 Chemoprävention.....	30
3.3.1 Monotherapie	30
3.3.2 Kombinationstherapie	31
3.3.3 Vitamin B6-Substitution.....	32
3.3.4 Überprüfung der Compliance	32
3.4 Follow-Up.....	33
3.4.1 Frequenz von Kontroll- und Nachuntersuchungen	33
3.4.2 Kontrollierte Laborparameter vor und während der Therapie.....	34
3.4.3 Abschluss der Therapie	34
3.4.4 Röntgen-Thorax-Untersuchung nach Abschluss der Therapie.....	35
3.5 Herausforderung MDR-Tuberkulose	35
3.6 Darstellung verschiedener Ansätze auf kantonaler Ebene in der Schweiz	36
3.7 Epidemiologie.....	39
3.7.1 Vergleich der geschätzten Epidemiologie nach Institutionen und Ländern	39
3.7.2 Einfluss von Migrationsbewegungen auf die Epidemiologie.....	43
3.8 Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen zur pädiatrischen TB und LTBI	45
4. Diskussion	46
4.1 Stellenwert der immunologischen Testverfahren für Kinder unterschiedlicher Altersstufen	46

4.2	Frühzeitige Anfertigung eines Röntgenbilds bei jüngeren Kindern wichtig.....	48
4.3	Weitere bildgebende Verfahren – Chancen für die Sonographie?	49
4.4	Kultureller und mikroskopischer Nachweis bleiben wichtig	50
4.5	Neue Optionen in der Chemoprävention – Beachten der korrekten Dosierung und Verschreibungsdauer	51
4.6	Follow-Up klar empfohlen, Röntgen nach Abschluss der Therapie umstritten	54
4.7	Wenig Erfahrung mit MDR-TB in West- und Mitteleuropa	57
4.8	TB auch hierzulande nicht verschwunden und gerade in Zeiten von Migrationsbewegungen relevant	59
4.9	Der Öffentliche Gesundheitsdienst – Eine Säule der TB-Bekämpfung	64
4.9.1	Die Rolle des ÖGD im TB-Management in Deutschland und Österreich	64
4.9.2	Besonderheiten im TB-Management der Schweiz	66
4.9.3	Der ÖGD als elementarer Baustein der TB-Prävention.....	67
5.	Limitationen.....	70
6.	Zusammenfassung und Ausblick.....	72
	Anhang A: Fragebogen.....	74
	Anhang B: DGPI-Newsletter	104
	Anhang C: Anschreiben an die Lungenligen	107
	Anhang D: Schweizer Screening-Fragebogen.....	110
	Danksagung.....	113
	Affidavit.....	115
7.	Literaturverzeichnis	116

Zusammenfassung

Um eine überall gleichsam effektive und durchführbare Strategie gegen Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter zu etablieren und dem WHO-Ziel einer effektiven Bekämpfung der Erkrankung zu folgen, ist es besonders wichtig, konsistente Schritte zur Diagnostik, Therapie und zum Follow-Up festzulegen. Dabei sollte man sich auch auf die latente Form der Infektion (latent tuberculosis infection, LTBI) ohne klinisch fassbare Erkrankung des Patienten konzentrieren. Mit dieser Survey-basierten Erhebungsstudie, die 2017 kurz vor Erscheinen der ersten deutschsprachigen Leitlinie zum Thema pädiatrische Tuberkulose durchgeführt wurde, sollte ein Bild der pädiatrischen LTBI-Versorgung in den TB-Niedriginzidenzländern Deutschland, Österreich und der Schweiz erstellt werden. Dazu wurden mit dem Thema befasste Fachgesellschaften ebenso wie Einrichtungen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) in allen drei Ländern um Bearbeitung der Umfrage online oder in Form eines persönlichen Gesprächs vor Ort gebeten.

173 Personen nahmen an der Umfrage teil. Zur Diagnostik einer TB-Infektion sind die immunologischen Testverfahren Tuberkulin-Hauttest (Tuberculin Skin Test, TST) und Interferon- γ -Release Assay (IGRA) breit akzeptiert. Bei den beiden kommerziell erhältlichen IGRA-Tests bevorzugen 76,1% den QuantiFERON. 63% folgen bei Kindern unter fünf Jahren einem anderen diagnostischen Algorithmus als bei älteren Kindern und Jugendlichen. Bei der präventiven Therapie einer LTBI scheinen die beiden erst kürzlich als gleichwertig empfohlenen Optionen einer Isoniazid (INH)-Monotherapie oder einer Kombinationstherapie aus INH und Rifampicin (RMP) bereits verbreitet eingesetzt zu werden. Problematisch ist jedoch, dass beide Therapien häufig zu niedrig dosiert oder über einen zu kurzen Zeitraum verschrieben werden. Zudem findet das Follow-Up unter Therapie nur sehr uneinheitlich statt und die Notwendigkeit einer Röntgenaufnahme nach Abschluss der Chemoprävention ist im untersuchten Kollektiv umstritten.

Fort- und Weiterbildungsangebote für Ärzte zum Themenkomplex pädiatrische Tuberkulose sollten niedrigschwellig und gerade auch im Öffentlichen Gesundheitsdienst angeboten werden, da dieser in allen drei Ländern unmittelbar mit der Detektion und Kontrolle von TB-Erkrankungen und -Ausbrüchen befasst ist. Damit kann auch gewährleistet werden, dass der ÖGD in engem Kontakt zur behandelnden Ärzteschaft eine wesentliche Rolle in der Prävention der TB erfüllen kann.

Abstract (English)

Background

Taking into account WHO's Global End TB Strategy until 2035 and the fact that more than 2 billion people in the world are infected with *Mycobacterium tuberculosis*, internationally coordinated struggle is needed to tackle the disease. This struggle must include not only active TB disease, but also the latent form of the infection (LTBI), which is far more frequent and for which there is a lack of algorithms particularly for the pediatric setting. This study aimed to find out as much as possible about epidemiology and workload, but mainly diagnostic, therapeutic and follow-up approaches in the field of pediatric LTBI within the three low-TB-incidence countries Switzerland, Austria and Germany. It was conducted directly before apparition of the German-speaking medical society for pediatric infectious diseases (DGPI)'s guidelines on pediatric tuberculosis and thus gives an insight into modus operandi without the influence of recently published guidelines.

Methods

We created a survey consisting of 51 questions which was then made available online for four months in late 2017. Medical societies from all three countries which are active in pediatric infectiology or pediatric pneumology as well as the German and Austrian public health sector and the Swiss Pulmonary League were asked to work on the survey online or with the help of personal interviews.

Results

A total of 173 practitioners took part in the survey. 76.1% of them prefer QuantiFERON over T-SPOT.TB when it comes to immunological diagnostic via IGRA. 63% vary their diagnostic approach depending on their patient's age. Chemopreventative therapy of Isoniazid (INH) in combination with Rifampicin (RMP) seems to be largely accepted even though it has only recently been considered as equal to INH monotherapy. Chest X-Ray after completion of the chemopreventative regimen is conducted in 49.6% of cases.

Discussion

Routine TB diagnostics including CT imagery was quite popular even though there are both well-established such as CXR and promising new diagnostic technologies such as sonography. Imaging should also take place after the end of preventative therapy. Underdosage remains a problem with around 41% of participants administering too low amounts of anti-TB agents in both mono- and combination therapy. It should be emphasized that follow-up needs to take place even in preventative therapy. More teaching events on pediatric TB and LTBI are desirable.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: TB-Inzidenz 2018 nach Ländern, WHO Global Tuberculosis Report 2019. (<i>World Health Organization (WHO) 2019</i>)	12
Abbildung 2: Eine erwachsene, an TB erkrankte Person (links) hat aufgrund ihres größeren Hustenstoßvolumens (blaue Tropfen) ein hohes Risiko, weitere Personen und auch Kinder anzustecken. Ein erkranktes Kind (Mitte) hustet weniger stark und produktiv (gelbe Tropfen), sodass weitere Personen, auch Kinder, selten angesteckt werden. Somit ist die Verbreitung von TB bei Kindern eher ein Korrelat einer unkontrollierten Transmission unter Erwachsenen.	18
Abbildung 3: Reiseroute durch die Schweiz. Start am 14.08.2017 in Sion, Ende am 30.08.2017 in Zürich. Karte modifiziert nach (<i>Welt-Atlas.de</i>).	23
Abbildung 4: Anzahl der Survey-Teilnehmenden nach Bundesland oder Kanton in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Karten modifiziert nach (<i>d-maps.com</i>).	26
Abbildung 5: Zeitpunkt der Röntgen-Thorax-Aufnahme (CXR) im Teilnehmerkollektiv bei jüngeren und älteren Kindern (j=Jahre).	30
Abbildung 6: Zeitraum, über den die Teilnehmenden die von ihnen präferierte Medikation verschreiben. Links die Gruppe, welche sich bevorzugt für die Kombinationstherapie ausspricht, rechts jene für INH in Monotherapie.	31
Abbildung 7: Zahl der Follow-Up-Konsultationen nach Beginn einer Chemoprävention in Krankenhäusern und außerhalb.	33
Abbildung 8: Von den 104 Teilnehmenden aus Deutschland geschätzte jährliche Anzahl pädiatrischer Konsultationen in Zusammenhang mit TB	39
Abbildung 9: Von den 19 auf die entsprechende Frage antwortenden Teilnehmenden aus Österreich geschätzte jährliche Anzahl pädiatrischer Konsultationen in Zusammenhang mit TB	40
Abbildung 10: Von den 49 Teilnehmenden aus der Schweiz geschätzte jährliche Anzahl pädiatrischer Konsultationen in Zusammenhang mit TB	40
Abbildung 11: Geschätzte jährliche Anzahl pädiatrischer Konsultationen in Zusammenhang mit TB im ÖGD (links, n=51), Praxen und MVZ (Mitte, n=17) und Krankenhäusern (rechts, n=104).	42
Abbildung 12: Anteil der Migranten an allen die Teilnehmenden wegen TB konsultierenden Patienten in %	43
Abbildung 13: Anteil der Migranten an allen die Teilnehmenden wegen TB konsultierenden Patienten im ÖGD, Praxen und MVZ (links) sowie in Krankenhäusern (rechts), in %	44
Abbildung 14: Ermittelte Serumkonzentration im Zeitverlauf nach Einnahme der Medikamente. Rot hinterlegt ist der jeweilige Ziel-Wirkungsbereich. Für INH (links) wurden Dosierungen von 5 mg/kg KG (grau) und 10 mg/kg KG (schwarz) miteinander verglichen, für RMP (Mitte) 10 mg/kg KG (grau) und 15 mg/kg KG (schwarz). Rechts die analoge Untersuchung für die optimale Dosierung von Pyrazinamid (PZA), einem dritten wesentlichen Medikament in der Therapie der aktiven TB. Hier wurden 25 mg/kg KG (grau) und 35 mg/kg KG (schwarz) miteinander verglichen. (<i>Thee et al. 2011</i>)	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Institutioneller Hintergrund der Survey-Teilnehmenden aus den drei Ländern.....	27
Tabelle 2: Inzidenz bestätigter TB-Fälle nach Altersgruppe in Jahren in der Schweiz; verfügbar unter https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-zu-infektionskrankheiten.exturl.html . (<i>Bundesamt für Gesundheit 2019</i>)	61

Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgruppe
AGES	Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BAG	Bundesamt für Gesundheit
BCG	Bacille Calmette-Guérin (Tuberkulose-Impfstoff)
BVÖGD	Bundesverband der Ärztinnen und Ärzte im Öffentlichen Gesundheitsdienst
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CT	Computertomographie
CXR	Chest X-Ray (Röntgen-Thorax-Aufnahme)
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.
DOT	Directly Observed Therapy
DZK	Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GPP	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V.
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IBE	Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biomedizin und Epidemiologie
iFo	Internationales Forschungsstipendium
IFSG	Infektionsschutzgesetz
IGRA	Interferon γ -Release Assay
INH	Isoniazid
IU	International Unit
KG	Körpergewicht

KOF	Körperoberfläche
LTBI	latente tuberkulöse Infektion
MDR	multi drug-resistant
MeCuM	Medizinisches Curriculum München
MRT	Magnetresonanztomographie
MSc	Master of Science
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NTM	Nicht-tuberkulöse Mykobakterien
OA	Oberarzt
ÖGD	Öffentlicher Gesundheitsdienst
ÖGKJ	Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde
PD	Privatdozent(in)
PIGS	Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland
PZA	Pyrazinamid
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Rifampicin
RPT	Rifapentin
SGPP-SSPP	Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie – Société Suisse de Pneumologie Pédiatrique – Società Svizzera di Pneumologia Pediatrica
TB	Tuberkulose
TST	Tuberculin Skin Test
UKBB	Universitäts-Kinderspital beider Basel
USZ	Universitätsspital Zürich
WHO	World Health Organization
XDR	extensively drug-resistant
ZNS	Zentrales Nervensystem

Hinweis: Es wird der besseren Lesbarkeit halber in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Wenn von Ärzten, Patienten oder Migranten die Rede ist, sind alle Ärztinnen, Patientinnen und Migrantinnen sowie Personen mit intergeschlechtlicher, trans*- oder queerer Geschlechtsidentität aber selbstverständlich mitgemeint.

1. Einleitung

Nur wenige Krankheiten haben Gesellschaften so sehr geprägt, Mythen genährt und über Jahrhunderte so viele Todesopfer gefordert wie die Tuberkulose (TB). Allein schon die Namen, die ihr gegeben wurden, sagen viel darüber aus, wie sehr sie die Menschen beschäftigt hat: Schwindsucht, Phthisis, Weiße Pest, Motten, Auszehrung – Beschreibungen der klassischen Symptomatik, des körperlichen Verfalls, vor allem aber auch des tödlichen Wesens der Erkrankung sowie der Angst der Menschen vor ihr. Einst wurde sie idealisiert als Krankheit der Künstler und Intellektuellen, die blasse Haut und die ausgemergelten Gesichtszüge gar als erstrebenswertes Schönheitsideal angesehen. Die Einrichtung von Sanatorien für Lungenkranke an abgelegenen Orten in den Bergen oder an der Küste ließ diese Form der rein symptomatischen Therapie um die Jahrhundertwende zu einem beliebten Treffpunkt der oberen Gesellschaftsschichten werden (*Moser 2018*). Thomas Mann setzte den Sanatorien in ihrer ganzen paradoxen Morbidität mit seinem Roman „Der Zauberberg“ 1924 ein literarisches Denkmal (*Mann 1924*). Gleichzeitig verschlechterten sich für die weniger Privilegierten, die sich einen Aufenthalt in einem Sanatorium von Haus aus nicht hätten leisten können, die Arbeits- und Lebensbedingungen im Zuge der Industrialisierung und des stetigen Zuzugs in die Städte, in denen es zudem keine ausgereiften Konzepte zur Hygiene im öffentlichen Raum gab. Daraus resultierte eine große Gefahr ansteckender Krankheiten, für die beispielhaft die Choleraepidemie 1892 in Hamburg und die starke Ausbreitung der Tuberkulose stehen. Maßnahmen zur Seuchenbekämpfung und Prävention wie die Vorschrift, beim Husten oder Spucken den sogenannten „Blauen Heinrich“, ein Spuckfläschchen aus blauem Glas, zu benutzen, konnten zunächst nur eine begrenzte Wirkung entfalten (*Moser 2018*). Dabei war seit 1882 bekannt, dass die Tuberkulose nicht etwa durch giftige Dämpfe oder andere Umweltfaktoren ausgelöst wird, sondern durch einen Mikroorganismus, *Mycobacterium tuberculosis*. Der Berliner Arzt und Wissenschaftler Robert Koch verkündete in einem Vortrag dessen Entdeckung und wurde damit weltberühmt (*Koch 1882*). 1905 wurde ihm dafür der Nobelpreis für Medizin und Physiologie verliehen (*Moser 2018*). Acht Jahre nach seiner bahnbrechenden Entdeckung war Koch sich sicher, mit dem Tuberkulin, das er aus abgetöteten Mykobakterien gewonnen hatte, auch ein Heilmittel gegen die Tuberkulose gefunden zu haben (*Koch 1891*). Der klinische Einsatz der Substanz zeigte jedoch nicht die erwünschte Wirkung, sondern im Gegenteil sogar teils schwere Nebenwirkungen, sodass die Fachwelt schließlich erkannte, dass Koch sich geirrt und den massenhaften Einsatz des Tuberkulins verfrüht begonnen hatte. Heute dient das Tuberkulin als Diagnostikum im Rahmen des Tuberkulin-Hauttests (TST), wird jedoch nicht mehr therapeutisch eingesetzt. Die Nationalsozialisten sahen in der TB eine Bedrohung für die „Volks Gesundheit“ und ignorierten das Leid der Erkrankten zum vorgeblichen Wohl der arbeitsfähigen Bevölkerung. TB-Kranke aus bestimmten sozialen Milieus, wie Obdachlose, Prostituierte, „Landstreicher“ und Kleinkriminelle, wurden als „asozial“ und „nicht

therapiebar“ gebrandmarkt und gemeinsam mit Psychatriepatienten in gefängnisartigen „Heil- und Pflgeanstalten“, etwa in Lüneburg oder im thüringischen Stadroda, eingesperrt. Dort wurde ihnen jegliche Therapie und selbst eine gesunde Ernährung verweigert, was zu sehr hohen Todeszahlen führte, welche von den leitenden Ärzten und verantwortlichen Regierungsmitgliedern billigend in Kauf genommen wurden. Nach dem Krieg konnte die zunächst sehr hohe Prävalenz und Inzidenz in Mitteleuropa durch den wachsenden Wohlstand und den Aufbau eines leistungsfähigen Gesundheitssystems wirksam gesenkt werden (Moser 2018). Selbstverständlich trug dazu auch die Entdeckung des Streptomyzins 1944 durch die US-Amerikaner Selman Abraham Waksman und Albert Schatz bei, des ersten wirksamen Antituberkulotikums (Schatz und Waksman 1944). Es ist auch heute noch als verhältnismäßig günstiges Zweitrangmedikament im Einsatz, kann seine volle Wirksamkeit wie alle Medikamente gegen die TB jedoch aufgrund ausgeprägter Resistenzbildung nur in Kombination mit anderen Wirkstoffen entfalten (Dietrich-Daum 2007). 1969 wurde in Fachkreisen angesichts großer Fortschritte in der Entwicklung von Antibiotika dennoch bereits euphorisch vom „Sieg über die Mikroben“ und dem Ende der Infektionskrankheiten gesprochen (Porter 2004). Doch blieben diese und in besonderem Maße die TB eine enorme Herausforderung, erschwert durch das Aufkommen des HI-Virus, die nach wie vor weit verbreitete Armut vor allem in den Ländern des globalen Südens sowie die Ausbildung von Resistenzmechanismen bei immer mehr Mykobakterienstämmen (Moser 2018).

Denn die Tuberkulose ist heute nicht nur eine der ältesten und bekanntesten Krankheiten der Menschheit, sondern vor allem weiterhin eine der am weitesten verbreiteten und tödlichsten Infektionskrankheiten. Jahr für Jahr infizieren sich etwa 10 Millionen Menschen neu mit dem Erreger (World Health Organization (WHO) 2019), ungefähr ein Zehntel von ihnen sind Kinder und Jugendliche (World Health Organization (WHO) 2019). Gerade in Gegenden der Welt, in denen es auch eine hohe HIV-Prävalenz gibt, bilden beide Erkrankungen gemeinsam eine enorme Herausforderung für die Gesundheitssysteme. So erhöht eine HIV-Infektion das Risiko um das 19-fache, nach Exposition an Tuberkulose zu erkranken (World Health Organization (WHO) 2020), andererseits war im Jahr 2015 TB als opportunistische Infektion die führende Todesursache bei 35% der weltweit an AIDS verstorbenen Patienten (World Health Organization (WHO) 2020). Für 2018 schätzt die WHO die Zahl der Todesopfer auf 1,2 Millionen HIV-negative und 251.000 HIV-positive Patienten, 2016 lagen die Zahlen mit 1,3 Millionen HIV-negativen und 374.000 HIV-positiven Todesopfern noch etwas höher (World Health Organization (WHO) 2017, 2019). Die Zahl der an Tuberkulose verstorbenen HIV-positiven und -negativen Kinder wird für 2018 auf 205.000 weltweit geschätzt (World Health Organization (WHO) 2019). Damit befindet sich die Tuberkulose regelmäßig unter den zehn führenden Todesursachen weltweit (World Health Organization (WHO) 2019).

Die WHO nimmt sich dieses Problems mit ihrer 2016 verabschiedeten „End TB“-Strategie an, die über mehrere Meilensteine in den Jahren 2020, 2025 und 2030 bis zum Jahr

2035 eine Reduktion der TB-bedingten Todesfälle um 95% und der Inzidenz um 90% gegenüber 2015 erreichen soll. Ein weiteres Ziel ist es, die Kosten der TB-Behandlung so weit zu senken, dass sie auch von Familien in Hochinzidenzländern getragen werden können, wenn eines ihrer Mitglieder erkrankt. Bisher riskieren die Familien dabei oft eine erhebliche Verarmung (*World Health Organization (WHO) 2016*). Obwohl weltweit verbreitet, tritt die TB in verschiedenen Regionen der Welt mit deutlich, teilweise um den Faktor 100, differierender Inzidenz auf, wobei der globale Durchschnitt bei etwa 130 jährlichen Neuinfektionen pro 100.000 Einwohnern liegt (*World Health Organization (WHO) 2019*). 30 von der WHO als „High TB Burden Countries“ definierte Länder standen dabei 2018 für 87% der weltweiten Neuinfektionen, acht davon für zwei Drittel. Da-

Estimated TB incidence rates, 2018

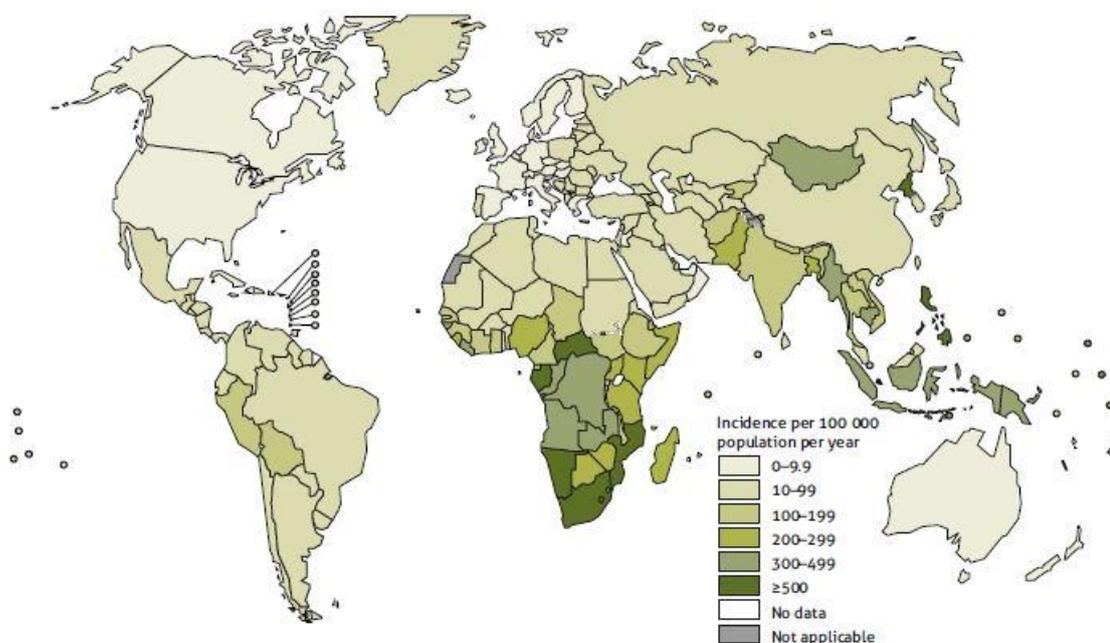


Abbildung 1: TB-Inzidenz 2018 nach Ländern, WHO Global Tuberculosis Report 2019. (*World Health Organization (WHO) 2019*)

bei handelte es sich zuvorderst um Indien, gefolgt von China, Indonesien, den Philippinen, Pakistan, Nigeria, Bangladesch und Südafrika (*World Health Organization (WHO) 2020*). Die abgebildete Karte aus dem TB-Report 2019 der WHO stellt die TB-Inzidenzen für 2018 nach Ländern dar (*World Health Organization (WHO) 2019*).

Die vorliegende Arbeit beleuchtet die Situation in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Die drei untersuchten Länder zählten zuletzt mit 7,2 (Deutschland 2016, (*Brodhun et al. 2017*)), 6,5 (Schweiz 2017, (*Schoch et al. 2019*)) bzw. 7,23 (Österreich 2016, (*Indra et al. 2017*)) neuen Fällen pro 100.000 Einwohnern zu den Niedriginzidenzländern, bei gleichzeitig im globalen Vergleich hohen verfügbaren personellen und monetären Ressourcen im Gesundheitswesen. Zu den Niedriginzidenzländern rechnet die WHO all jene Staaten, die eine jährliche Inzidenz unter 100 pro 1.000.000 Einwohnern

aufweisen. Um die Ziele der „End-TB“-Strategie zu erreichen, hat die WHO auch für Niedriginzidenzländer einen Aktionsplan aufgelegt, der bis 2035 zu einer Inzidenz unter 10 und bis 2050 unter 1 pro 1.000.000 Einwohnern führen soll, sodass die Tuberkulose dann nach WHO-Kriterien als Problem der öffentlichen Gesundheit in diesen Ländern verschwunden sein könnte (LONNROTH *et al.* 2014).

Trotz der im globalen Vergleich niedrigen Inzidenzen lässt sich in allen drei Ländern in den letzten Jahren tendenziell ein Anstieg der Infektionszahlen beobachten, der zum Teil auf die Zunahme der Migration aus Afrika, dem Nahen Osten und Asien zurückgeführt wird. So fällt denn auch der Anstieg im Vergleich zu den Jahren vor 2015, als besonders viele Menschen über die sogenannte „Balkanroute“ Mitteleuropa erreichten, besonders deutlich aus, während die Infektionszahlen zuletzt wieder etwas rückläufig waren (Bundesamt für Gesundheit *et al.* 2015; Schoch *et al.* 2019; Indra und Schmid 2011, 2015, 2018; Brodhun *et al.* 2019; Brodhun *et al.* 2014). Hiesige Gesundheitssysteme stehen damit im Zeitalter globaler, freiwilliger wie auch erzwungener Mobilität vor der Herausforderung, sich wieder verstärkt um Fallfindung und Therapie bei TB zu kümmern. Um auf diese Veränderungen angemessen und zeitnah reagieren zu können, ist es wichtig, zunächst die Situation in den Behandlungszentren darzustellen und unterschiedliche mögliche Behandlungsansätze zu beleuchten. Dies bildete den Ausgangspunkt der vorliegenden Studie, zudem sollen die möglichen Ansätze ausführlich diskutiert und eingeordnet werden. Langfristig können die so gewonnenen Erkenntnisse vielleicht dazu dienen, länderübergreifende, koordinierte und harmonisierte Maßnahmen zum Schutz vor TB und zur effektiven Behandlung latent infizierter Personen zu etablieren. Ebenfalls unter dieser Maßgabe ist auch die Publikation der neuen deutschsprachigen AWMF-S2k-, also konsensbasierten (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)), Leitlinie zu TB und LTBI im Kindes- und Jugendalter zu sehen, die kurz nach Abschluss dieser Umfrage erfolgte (Feiterna-Sperling *et al.* 2017). Dieser Umstand verleiht unserer Studie eine besondere Relevanz, wird in ihr doch ein aktuelles Lagebild erzeugt und aufgezeigt, an welchen Stellen noch zusätzlicher Forschungs- und Interventionsbedarf besteht.

Die klassische Symptomatik aus produktivem, oft auch blutigem Husten und B-Symptomatik (bestehend aus Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, Nachtschweiß und Gewichtsverlust von $> 10\%$ des Körpergewichts in sechs Monaten) zeigt sich vor allem bei der offenen Lungentuberkulose. Diese ist durch den Anschluss der erregerhaltigen Tuberkuloseherde in der Lunge an das Bronchialsystem definiert, wodurch die Erreger mit dem Hustenstoß an die Raumluft abgegeben werden können. Radiologisch zeigen sich die Herde meist als Verschattungen oder Kavernen, am häufigsten im Bereich der Lungenspitzen, in diesem Fall werden sie als Simonsche Spitzenherde bezeichnet. Fehlt der Einbruch in den Bronchialbaum, leiden die Patienten an einer geschlossenen Lungentuberkulose, die ebenfalls behandlungsbedürftig, jedoch nicht kontagiös ist. Neben der Lunge kann die TB jedoch auch fast alle anderen menschlichen Organsysteme befallen; Manifestationen wie die

Anorektal-, Urogenital- oder ZNS-Tuberkulose sind heutzutage besonders in jenen Ländern häufig, die insgesamt unter einer hohen Prävalenz von TB und anderen Infektionskrankheiten leiden. Meist sind diese Patienten ebenfalls nicht kontagiös, bedürfen jedoch einer langwierigen Kombinationstherapie, Resistenzen erschweren die Behandlung zusätzlich. Eine Besonderheit der Tuberkulose ist, dass sie sich nach aerogener Übertragung von Mensch zu Mensch oft nicht direkt manifestiert, sondern die Erreger vom Immunsystem unter Kontrolle gehalten werden und der Patient dadurch nicht erkrankt. Mittels immunologischer Testverfahren ist der stattgehabte Kontakt dennoch nachweisbar, so dass die WHO in Ermangelung direkter Diagnoseverfahren die latente tuberkulöse Infektion (LTBI) als Immunantwort auf die Stimulation mit Antigenen von *Mycobacterium tuberculosis* ohne Anzeichen für eine aktive TB-Erkrankung definiert (*World Health Organization (WHO) 2015*). Der Patient ist in diesem Zustand nicht kontagiös, behält jedoch das Risiko, im Laufe seines Lebens eine aktive TB zu entwickeln. Das Lebenszeitrisiko hierfür beträgt ungefähr 5-10% und ist in den ersten fünf Jahren nach Infektion sowie bei jungen Kindern, Jugendlichen und Personen mit geschwächtem Immunsystem am höchsten (*Marais et al. 2004*). Die WHO schätzt, dass etwa ein Viertel der Weltbevölkerung latent mit Tuberkulose infiziert ist (*World Health Organization (WHO) 2019*) und betont daher die Bedeutung von Screening-Untersuchungen auf LTBI bei relevanten Kontakten einer an aktiver TB erkrankten Person sowie in Risikopopulationen. Hierzu gehören etwa Gefängnisinsassen, Personen in prekären Lebensumständen, Patienten mit immunkompromittierenden Vorerkrankungen und Migranten aus Regionen mit hoher Tuberkulose-Prävalenz (*LONNROTH et al. 2014*). Bei Detektion einer LTBI empfiehlt die WHO wie auch die deutschsprachige AWMF-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) die Anwendung einer präventiven Chemotherapie, für die unterschiedliche Medikamente und Behandlungsschemata vorliegen (*World Health Organization (WHO) 2015; Feiterna-Sperling et al. 2017*). Von der WHO werden eine sechs- oder neunmonatige Monotherapie mit Isoniazid (INH), eine drei- bis viermonatige Monotherapie mit Rifampicin (RMP), eine drei- bis viermonatige Kombinationstherapie der beiden Medikamente sowie eine dreimonatige Therapie mit einer einmal wöchentlich stattfindenden Gabe von INH und Rifapentin (RPT) empfohlen (*World Health Organization (WHO) 2015; Sterling Timothy R. et al. 2011*). Die AWMF-Leitlinie folgt dieser Empfehlung, betont jedoch, dass RPT in Europa, anders als etwa in den USA, nur eine Zulassung als „Orphan Drug“ für die TB-Behandlung, nicht jedoch für die Chemoprävention besitzt (*Feiterna-Sperling et al. 2017*).

Die Durchführung einer Chemoprävention wird bei Nachweis einer LTBI klar empfohlen (*Feiterna-Sperling et al. 2017; Robert Koch-Institut (RKI) et al. 2013; Diel et al. 2011; Schoch et al. 2019*), es gilt somit bei Umgebungsuntersuchungen auf Tuberkulose der Leitsatz „Intention to test is intention to treat“. Alternativ ist vor allem bei erwachsenen Personen mit LTBI auch eine zweijährige klinisch-radiologische Beobachtungsphase ohne präventive Therapie denkbar (*Hirtl et al. 2016*). Umgebungsuntersuchungen sollten

laut deutschem Infektionsschutzgesetz (IFSG) alle Personen einschließen, die Kontakt zu einer an aktiver, offener Tuberkulose erkrankten Person hatten. Die Teilnahme hieran ist für die betreffenden Personen in Deutschland wie auch in Österreich verpflichtend, in der Schweiz wird sie klar empfohlen und soll den zu untersuchenden Personen eindeutig nahegelegt werden (*Covi et al.; Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 17.07.2017; Schoch et al. 2019*). Die Umgebungsuntersuchungen werden in den drei untersuchten Ländern grundsätzlich vom Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) organisiert (*Schoch et al. 2019; Diel et al. 2011; Covi et al.*). Mit ihnen wird zum Einen das Ziel verfolgt, ausgehend von der an Tuberkulose erkrankten Indexperson zentrifugal deren Kontaktpersonen und somit zu untersuchende Verdachtsfälle zu identifizieren. Zum Anderen soll aber auch herausgefunden werden, bei wem sich die Indexperson möglicherweise angesteckt haben könnte, hierbei handelt es sich um einen zentripetalen Ansatz, der bereits erkrankte Personen identifizieren soll (*Diel et al. 2011*). Dieser Ansatz bildet insbesondere bei Kindern unter fünf Jahren den Schwerpunkt der Umgebungsuntersuchung, da kleine Kinder eher selten andere Personen anstecken, umgekehrt jedoch oft von Erwachsenen angesteckt werden (vgl. Abbildung 2) (*Schoch et al. 2019*). Die Auswahl der zu untersuchenden Personen sollte gemeinsam mit dem Indexpatienten anhand von dessen Kontakten ab Beginn des Hustens als Hauptsymptom der infektiösen TB oder, wenn dieser nicht zu terminieren ist, in den sechs Monaten vor Diagnosestellung erfolgen (*Schoch et al. 2019; Diel et al. 2011*). *Mycobacterium tuberculosis* zeigt sich unter dem Mikroskop als säurefestes Stäbchenbakterium. Bei Patienten mit einem solchen mikroskopischen Nachweis gilt laut europäischem Konsens eine kumulierte Aufenthaltsdauer von 8 Stunden gemeinsam mit dem Indexpatienten in einem geschlossenen Raum als Indikation zur Umgebungsuntersuchung. Wurde die TB hingegen kulturell oder per Nukleinsäure-Amplifikationstest (NAT, z.B. Xpert[®] MTB/RIF Assay) nachgewiesen und bleibt die mikroskopische Untersuchung der Atemwegssekrete negativ, gilt die Indexperson als weniger kontagiös und die Umgebungsuntersuchung kann sich auf jene Personen beschränken, mit denen sie entweder im gleichen Haushalt lebt oder kumuliert mindestens 40 Stunden im selben geschlossenen Raum verbracht hat (*Schoch et al. 2019*). Außerhalb der fallbasierten Umgebungsuntersuchungen erhalten in Deutschland alle Personen, die das 15. Lebensjahr vollendet haben und neu in eine Erstaufnahmeeinrichtung oder Gemeinschaftsunterkunft für Flüchtlinge, Asylbewerber und Spätaussiedler einziehen, eine Röntgenaufnahme des Thorax, bei erneuter Aufnahme in eine solche Einrichtung darf das letzte derartige Röntgenbild nicht länger als zwölf Monate zurückliegen (*Schönfeld 2016*). Analog werden auch in Österreich regulär ankommende Migranten aus Ländern mit hoher TB-Inzidenz untersucht, während in der Schweiz das Screening zunächst ausschließlich auf einem Fragebogen basiert und ohne dokumentierten Indexfall kein Röntgen-Thorax angefertigt wird (s. Anhang D) (*Hirtl et al. 2016; Bundesamt für Gesundheit*). Anders als bei den im IFSG oder analogen Gesetzen in Österreich und der Schweiz geregelten Umgebungsuntersuchungen dient dieses Procedere jedoch nur dazu, Fälle aktiver

Lungentuberkulose aufzuspüren. Eine latente Infektion ist hingegen genau durch die Abwesenheit morphologischer Krankheitszeichen gekennzeichnet und lässt sich somit nur immunologisch nachweisen. Daher und aufgrund ihres besonders hohen Erkrankungsrisikos (*Marais et al. 2004*) profitieren Kinder und Jugendliche besonders von sorgfältig durchgeführten Umgebungsuntersuchungen mit anschließender Chemoprävention. So wurden 2009 fast 50% aller TB-Fälle bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland als Folgefälle im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen detektiert (*Diel et al. 2011*). Das Erkrankungsrisiko nach Exposition ist besonders für Säuglinge und Kleinkinder bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres hoch einzuschätzen, es wird hier mit 30-40% angegeben (*Schoch et al. 2019*). Während in Deutschland das genaue Vorgehen zum Ausschluss einer TB bei Aufnahme in eine neue Aufnahmeeinrichtung oder Gemeinschaftsunterkunft nur für Personen festgelegt ist, die das 15. Lebensjahr bereits vollendet haben (*Pfeil et al. 2016*), wurde in Österreich der Tatsache Rechnung getragen, dass Röntgenaufnahmen des Thorax bei jüngeren Kindern oft keine wegweisenden Befunde erbringen. Stattdessen ist dort festgelegt, dass Kinder und Jugendliche bei Neuaufnahme in eine Unterkunft auch immunologisch auf das Vorliegen einer TB-Infektion untersucht werden müssen (*Auer et al.*). Dieses Vorgehen wird für Deutschland von führenden Fachgesellschaften ebenfalls gewünscht, ist bisher jedoch nicht gesetzlich verankert (*Pfeil et al. 2016*). Fällige Umgebungsuntersuchungen finden in Österreich bei Kindern und Jugendlichen bis 14 Jahre in der Regel in einer Universitätskinderklinik oder bei einem Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Tuberkuloseerfahrung statt, bisweilen auch in den Räumlichkeiten der auf Bezirksebene arbeitenden TB-Fürsorge. Handelt es sich um größere Gruppen von Kindern (beispielsweise Schulklassen oder Sportmannschaften), kann es auch vorkommen, dass ein vom zuständigen Gesundheitsamt bestellter Lungenfacharzt die Umgebungsuntersuchung am nächstgelegenen Krankenhaus durchführt (*Landessanitätsdirektion für Tirol 2014*). Einer Studie im niedersächsischen öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) zufolge erhielten zwischen 2008 und 2010 75% der Kinder und Jugendlichen unter 15 Jahren bei positivem Interferon- γ -Release Assay (IGRA) und fehlenden Zeichen einer aktiven Erkrankung eine der empfohlenen Therapien zur Chemoprävention, bei den unter 5-jährigen Kindern waren es 95% (*Robert Koch-Institut (RKI) et al. 2013*).

Neben dem IGRA, der auch für Umgebungsuntersuchungen bei Erwachsenen eingesetzt wird, steht auch der Tuberkulin-Hauttest (TST, auch Mendel-Mantoux-Test genannt) zur Verfügung. Dieser gilt besonders bei Kindern unter fünf Jahren als sensitiver und wird daher in der AWMF-Leitlinie für diese Altersgruppe empfohlen (*Feiterna-Sperling et al. 2017*), auch betont die WHO seine Bedeutung speziell in Gebieten mit hoher TB-Prävalenz (*World Health Organization (WHO) 2015*). Nachteilig ist seine Reaktivität nach BCG-Impfung (Bacille Calmette-Guérin), die in einigen Ländern mit hoher TB-Prävalenz noch verabreicht wird. Außerdem kann es zu einer falsch-positiven Kreuzreaktion kommen, wenn eine Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien wie *M. marinum*, *M.*

szulgai oder *M. kansasii* vorliegt (Diel et al. 2008). Der IGRA basiert auf einer venösen Blutentnahme, die Probe wird daraufhin für 16-24 Stunden mit mykobakteriellen Antigenen inkubiert und die resultierende Interferon (IFN)- γ -Produktion gemessen. Es gibt hierfür zwei verschiedene kommerziell erhältliche IGRA-Testverfahren: Der QuantiFERON-TB Gold[®] (Qiagen) bedient sich der Menge an IFN- γ in IU/ml, während der T-SPOT.TB[®] (Oxford Immunotech) die IFN- γ produzierenden Spots im Testarray misst (Feiterna-Sperling et al. 2017). Für den TST hingegen werden 0,1ml Tuberkulin an der volaren Seite des Unterarms intrakutan injiziert und das Ergebnis nach 48-72 Stunden als Induration (in mm Durchmesser) abgelesen. In Bezug auf die durchgeführte Umfrage ist es wichtig, in diesem Zusammenhang die Lieferschwierigkeiten des normalerweise in Deutschland, Österreich und der Schweiz genutzten Tuberkulins PPD RT-23 des Statens Serum Instituts in Kopenhagen, Dänemark zu erwähnen, die ab 2016 zu einer europaweiten Verknappung des Diagnostikums geführt haben (Tebruegge et al. 2016).

Wenn, wie von der WHO und führenden Fachgesellschaften vermutet, mindestens ein Viertel der Weltbevölkerung latent mit Tuberkulose infiziert ist, resultiert daraus ein enormes Erregerreservoir. Daher wurde im September 2018 mit Zustimmung aller Mitgliedsstaaten der Vereinten Nationen (UN) neben anderen Maßnahmen zur Bekämpfung der globalen TB-Epidemie beschlossen, bis zum Jahr 2022 30 Millionen Menschen mit LTBI präventiv zu behandeln; ein Ziel, das mit Veröffentlichung des bei Erstellung dieser Arbeit aktuellsten „Global Tuberculosis Report“ der WHO aber noch weit entfernt scheint (World Health Organization (WHO) 2019).

Kinder, die an Tuberkulose erkranken, weisen oft eine wesentlich geringere Erregerlast auf als erkrankte Erwachsene, die Krankheit manifestiert sich bei ihnen in pauzibazillärer Form. Zudem wird angenommen, dass Kinder aufgrund ihrer geringeren expiratorischen Kapazitäten und folglich reduzierter Hustenstoßvolumina eher wenig zur aerogenen Verbreitung der TB beitragen (Marais et al. 2004). Somit können an TB erkrankte Kinder auch eher als Korrelat einer unzulänglich kontrollierten Verbreitung unter Erwachsenen denn als potenzielle „Infektionsherde“ für ihre Umwelt angesehen werden (vgl. Abbildung 2). Lediglich ältere Kinder über zehn Jahre weisen ein mit erwachsenen Patienten vergleichbares Erkrankungs- und auch Ansteckungsrisiko auf, manifestiert sich die TB bei ihnen doch auch zunehmend wie bei diesen (Marais et al. 2004).

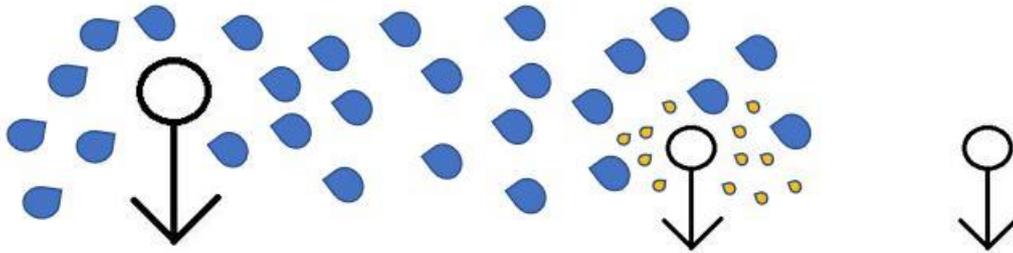


Abbildung 2: Eine erwachsene, an TB erkrankte Person (links) hat aufgrund ihres größeren Hustenstoßvolumens (blaue Tropfen) ein hohes Risiko, weitere Personen und auch Kinder anzustecken. Ein erkranktes Kind (Mitte) hustet weniger stark und produktiv (gelbe Tropfen), sodass weitere Personen, auch Kinder, selten angesteckt werden. Somit ist die Verbreitung von TB bei Kindern eher ein Korrelat einer unkontrollierten Transmission unter Erwachsenen.

Bei jüngeren Kindern zeigt sich häufig eine Form der TB, die primär die intrathorakalen Lymphknoten befällt, was radiologisch als perihiläre und/oder paratracheale Lymphadenopathie auffällt. Mögliche Komplikationen sind die Kompression der bei Kleinkindern ohnehin schmalen Atemwege durch die vergrößerten Lymphknoten sowie, wenn diese Anschluss an das Bronchialsystem erhalten, die Aspiration des Lymphknoteninhalts mit folgender Aspirationspneumonie (*Marais et al. 2004*). Noch kleinere Kinder unter zwei Jahren sowie immungeschwächte Patienten jeden Alters haben zudem ein vergleichsweise hohes Risiko für die Entwicklung einer disseminierten TB, bei denen sich kleine Krankheitsherde über die gesamte Lunge und weitere Organe ausbreiten (*Marais et al. 2004*), hierbei kann es auch zu einer tuberkulösen Meningitis und einem insgesamt foudroyanten und oft letalen Verlauf kommen. Radiologisch kann diese Manifestation über die etwa hirsekorngroßen Verschattungen über beiden Lungen diagnostiziert werden, woher auch der Begriff Miliartuberkulose stammt. Das Erkrankungsrisiko nach Exposition ist für Kinder dieser Altersgruppe besonders hoch, sodass es gut adaptierter Diagnostik- und Therapieverfahren bedarf, um die TB bereits im latenten Stadium sicher zu diagnostizieren und zu behandeln. Ein Ziel dieser Umfrage war daher auch, verschiedene Ansätze in diese Richtung hervorzuheben und möglicherweise anschließend zu harmonisieren. Der Zeitpunkt der Umfrage kurz vor der Veröffentlichung der S2k-Leitlinie der AWMF zur Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter wurde bewusst gewählt, um ein Bild von den Strategien und Behandlungsansätzen gegen die Erkrankung im Status quo, also ohne den Einfluss einer länderübergreifenden Leitlinie für den deutschsprachigen Raum, zu gewinnen. Nächstes Ziel könnte es sein, diese oder eine ähnliche Umfrage einige Jahre nach Publikation der Leitlinie durchzuführen und zu untersuchen, inwieweit deren Empfehlungen Eingang in die klinische Praxis in Deutschland, Österreich und der Schweiz gefunden haben.

2. Material und Methoden

2.1 Konzeption eines Fragebogens

Die Befragung bestand aus einem 44 Items umfassenden Fragebogen, der auch im Anhang A dieser Arbeit zu finden ist. Dieser wurde maßgeblich von PD Dr. med. Ulrich von Both und PhD Dr. med. Stephanie Thee (Berlin) entwickelt. PD Dr. Nicole Ritz (Basel), Dr. med Folke Brinkmann (Bochum), Dr. Matthias Bogyi (Wien), Dr. med. Bodo Königstein (Erding) und ich selbst wirkten mit zusätzlichen Ideen an seiner Finalisierung mit. Die Online-Version wurde von Dr. med. Daniel Pieroth (Homburg an der Saar) erstellt und während der Umfrage betreut. Dankenswerterweise stellte die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) ihren Account auf www.surveymonkey.com für diese Umfrage zur Verfügung, sodass Dr. Pieroth sie hier hochladen konnte und wir dieses Online-Tool nutzen durften. Die 44 Items des Fragebogens verteilten sich auf sechs Kapitel. Das erste Kapitel bestand aus sieben Fragen zum institutionellen Umfeld der Teilnehmenden und erfragte außerdem epidemiologische Daten zur Erfahrung mit pädiatrischer Tuberkulose und LTBI. Im zweiten Kapitel wurden die Teilnehmenden anhand von fünf Fragen gebeten, ihr Vorgehen zur Diagnose einer Infektion mit *M. tuberculosis* zu beschreiben, bevor sie im dritten Kapitel durch sechs Fragen die Verfahren zum Ausschluss einer aktiven Tuberkulose und im vierten anhand von drei Fragen die Diagnostik einer LTBI darlegen sollten. Im fünften Kapitel wurden den Teilnehmenden 17 Fragen zur präventiven Chemotherapie bei nachgewiesener LTBI gestellt, bevor es im sechsten Kapitel anhand von sechs Fragen um die Stellung der jeweiligen Institution bei LTBI-Fällen und den Zugang zu Informationen ging. Keine dieser Fragen musste beantwortet werden, um zur jeweils nächsten zu gelangen. Ein eingerichtetes IP-Lock stellte sicher, dass keiner der Teilnehmenden den Fragebogen mehr als einmal ausfüllen konnte.

2.2 Adressaten in Deutschland, Österreich und der Schweiz

Um möglichst viele im infektiologischen und/oder pneumologischen Bereich tätige Pädiater aus den drei Ländern anzusprechen, wurden für das Publimachen der Umfrage mehrere bestehende Verteiler genutzt und der Survey auch in englischer und französischer Sprache zur Verfügung gestellt. Die Übersetzungen wurden von mir angefertigt und von PD Dr. med. von Both und PD Dr. Ritz finalisiert. Informationen zu Konzeption und Zielsetzung des Fragebogens konnten die Teilnehmenden sowohl dem über die Verteiler versandten Einladungstext als auch seiner Startseite auf www.surveymonkey.com entnehmen.

In Österreich handelte es sich bei den Adressaten einerseits um die Gesundheitsbehörden auf Bundesländer- und Bezirksebene, also Landessanitätsdirektionen und Bezirkshauptmannschaften. Die Adressen der jeweiligen Ansprechpartner wurden in eigener Recherche sowie mit Hilfe von OA Dr. Matthias Bogyi vom Wilhelminenspital in Wien ermittelt, der als Hauptmultiplikator für den österreichischen Arm der Studie wirkte. In Fällen, in denen zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme nicht ganz klar ersichtlich war, ob die kontaktierte Person beruflich tatsächlich mit pädiatrischer LTBI in Berührung kommt, wurde darum gebeten, den Link und das Anschreiben zur Umfrage intern weiterzuleiten. Des Weiteren wurde auch die Arbeitsgruppe Infektiologie der ÖGKJ (Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde), in Person von Herrn Dr. Paul Haidl (Wien) kontaktiert sowie die AG Pneumologie derselben Gesellschaft unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Szépfalusi Zsolt. Nach einer ersten Kontaktaufnahme unter Bereitstellung der Umfrage Ende Juli 2017 wurden alle drei Quellen noch einmal um den 10. Oktober 2017 genutzt, um die Respondingrate zu erhöhen.

In Deutschland wurden zwei unterschiedliche Netzwerke genutzt, um ein nach Möglichkeit auch nach geografischer Verteilung repräsentatives und aussagekräftiges Bild der Versorgung der pädiatrischen LTBI zu erhalten. Zweimal im Verlauf der Befragung erfolgte die Kontaktaufnahme mit der deutschsprachigen Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie über Herrn Dr. Nicolaus Schwerk (Hannover), Frau Prof. Dr. Antje Schuster (Düsseldorf) und Herrn Prof. Dr. Matthias Kopp (Lübeck). Die GPP schließt neben in Deutschland Praktizierenden auch Ärzte in Österreich und der Schweiz ein. Am 14. Juli 2017 erschien der Aufruf zur Teilnahme an der Umfrage im Newsletter der DGPI, dieser Newsletter wurde von Prof. Dr. Johannes Liese (Würzburg) erstellt und ist im Anhang B zu finden. Selbiges Netzwerk erhielt noch einmal am 30. Oktober 2017 eine unabhängig vom Newsletter verschickte Erinnerungsmail mit kurzer Inhaltsangabe der Befragung und dem entsprechenden Link. Für die kommunalen und Landes-Gesundheitsämter und weitere Einrichtungen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes in Deutschland wurde ein Verteiler von Dr. Bodo Königstein (Erding) genutzt, einmal Anfang Oktober und ein zweites Mal Anfang November. Dr. Königstein war nicht nur im Gesundheitsamt des Landkreises Erding für den Tuberkulosefachdienst zuständig, sondern zudem auch Tuberkulosefachberater der Regierung von Oberbayern. Gerade in den letzten Wochen der Umfrage wurde eine deutliche Zunahme der Teilnehmendenzahl beobachtet, was seitens des Studienteams vor allem auf die persönliche Ansprache sehr vieler Ärzte über den ÖGD-Verteiler zurückgeführt wurde. Auch wies PD Dr. von Both einige seiner Kolleginnen und Kollegen zusätzlich noch persönlich auf die laufende Umfrage hin, gerade in deutschen Bundesländern, die bei einem vom Studienteam eingesehenen Zwischenstand Ende Oktober noch keine Teilnahmen verzeichnet hatten.

Auch in der Schweiz konnten wir auf etablierte und viel genutzte Netzwerke zurückgreifen. So erfolgte am 02. Oktober 2017 die Einladung aller SGPP-SSPP-Mitglieder zur

Partizipation an der Umfrage durch Frau Prof. Constance Barazzone-Argiroffo (Genf). Der Kontakt zu ihr wie auch zu Frau Dr. med. Anita Niederer-Loher (St. Gallen) kam auf Vermittlung durch PD Dr. Nicole Ritz (Basel) zustande, die auch schon an der Konzeption des Fragebogens mitgewirkt hatte. PD Dr. Ritz übernahm nicht nur wie Dr. Matthias Bogyi in Österreich die Funktion einer Multiplikatorin für die Studie, sondern war neben PD Dr. von Both meine Hauptansprechpartnerin bei Fragen zum generellen Procedere im Zusammenhang mit LTBI und Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter, speziell natürlich bezogen auf die Schweiz. Dr. Niederer-Loher wurde von mir ebenfalls Anfang Oktober und ein weiteres Mal Anfang November 2017 kontaktiert und verbreitete den Link und die Werbung zur Umfrage in der PIGS weiter, sodass auch deren Mitglieder zweimal um die Teilnahme gebeten wurden. In der SGPP-SSPP erfolgte keine Erinnerung. Die beiden Netzwerke entsprechen den oben angesprochenen Fachgruppen in Österreich und Deutschland, so steht SGPP-SSPP für „Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie“ bzw. „Société Suisse de Pneumologie Pédiatrique“ oder „Società Svizzera de Pneumologia Pediatrica“ und PIGS bedeutet „Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland“.

Ein zustimmendes Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München war nicht erforderlich, da mit der Umfrage keine Daten erhoben wurden, die eine Identifizierung einzelner Patienten ermöglichen. Außerdem wurden Fachpersonen des Gesundheitswesens in den genannten Arbeitsgruppen und Fachgesellschaften im Rahmen bestehender fachlicher Kooperationen konsultiert, es wurde hingegen nicht um die Übermittlung von Informationen zu einzelnen Behandlungsabläufen oder individuellen Patienten ersucht (*UK Research and Innovation und NHS Health Research Authority; Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Medizinische Fakultät, Ethikkommission*).

2.3 Recherche vor Ort in der Schweiz

Wir vermuteten besonders aufschlussreiche Ergebnisse aus der Schweiz; zum Einen, weil das Land eine ausgeprägt föderale Struktur aufweist, zum Anderen, weil es mit der in jedem Kanton existierenden Lungenliga dort eine besonders nah am Patienten arbeitende, ärztlich wie auch pflegerisch tätige Organisation gibt. Zu den letztendlich gewonnenen Ergebnissen sei hier auf den entsprechenden Abschnitt dieser Dissertation verwiesen, jedenfalls veranlasste mich diese Aussicht dazu, die Schweiz für knapp drei Wochen im August 2017 zu bereisen und vor Ort zu recherchieren. Im Vorfeld vereinbarte ich Termine in insgesamt 15 Institutionen. Die Kontaktadressen wurden mir von Jean-Marie Egger, Mitglied der Geschäftsleitung der Dachorganisation Lungenliga Schweiz in Bern, zur Verfügung gestellt. Das per E-Mail versandte Anschreiben, über das ich Kontakt zu

den Lungenligen aufnahm, findet sich im Anhang C dieser Arbeit. Ich trat die Reise zunächst eigenfinanziert am 13. August an und beendete sie am 30. August 2017. Später bekam ich eine Zusage über ein Forschungsstipendium der medizinischen Fakultät der LMU München mit dem Namen Internationales Forschungsstipendium MeCuM (iFo MeCuM), welches meine Ausgaben abdeckte. Mit einem Interrail-Ticket reiste ich per Bahn und Bus durch die meisten der 26 Kantone. Anhand einer physischen Karte der Schweiz kann die genaue Route nachvollzogen werden (s. Abb. 3) (*Welt-Atlas.de*). Bei jedem Termin besprach ich mit meinen Gesprächspartnern die Idee und Zielsetzung hinter der Studie, füllte dann gemeinsam mit ihnen den Online-Fragebogen aus und sprach anschließend über das genaue Procedere von der Meldung eines Tuberkulose-Indexfalles über Umgebungsuntersuchungen bis zur individuellen Diagnostik und Therapie und möglichen Follow-up-Untersuchungen. Anschließend stand ich noch für Fragen hinsichtlich des Vorgehens in anderen, bereits von mir besuchten Kantonen oder auch in Deutschland bereit, die mir auch sehr zahlreich gestellt wurden. Diese Erfahrung bestärkte mich in der Überzeugung, mit der nun ausgewertet vorliegenden Studie einen wichtigen und noch nicht erbrachten Beitrag zur besseren, evidenzbasierten und koordinierten Versorgung pädiatrischer LTBI-Fälle zu leisten. In den kantonalen Lungenligen wurde der Fragebogen meist von den dort arbeitenden TB-Fachbetreuern ausgefüllt, hierbei handelt es sich um auf TB spezialisierte Pflegekräfte, die sehr intensiv in die Betreuung und Begleitung von TB-Patienten eingebunden sind. Bisweilen wurden von ihnen jene Fragen im Survey, die sich auf rein ärztliche Aufgaben beziehen, unter Verweis auf diesen Bezug übersprungen, bisweilen aber auch nach bestem Wissen und Gewissen ausgefüllt.

Meine Reise durch die Schweiz führte mich in die kantonalen Lungenligen in (alphabetisch sortiert) Aargau, Freiburg, Luzern, Neuenburg, Solothurn, St. Gallen, Tessin, Thurgau, Wallis und Zürich. Außerdem führte ich Gespräche in den Universitäts-Kinderspitälern von Basel, Bern, Genf und Zürich, in der Lungenfachklinik Crans-Montana im Wallis sowie im Medizinischen Dienst des Kantons Basel-Stadt. Die Kantone Appenzell-Ausserrhoden und Appenzell-Innerrhoden besitzen keine eigene Lungenliga, die anfallenden Aufgaben übernimmt die Lungenliga St. Gallen. Der Kanton Basel-Landschaft erledigt diese über die Lungenliga Aargau, während sich die Kantone Luzern, Nidwalden, Obwalden und Zug eine gemeinsame „Lungenliga Zentralschweiz“ mit Sitz in Luzern-Ebikon gegeben haben. Absagen erreichten mich aus den Kantonen Glarus, Graubünden, Jura, Schaffhausen, Schwyz und Uri. Als Grund wurde meist die geringe Fallzahl an pädiatrischer LTBI genannt, teilweise war ein solcher Fall in den genannten Kantonen seit mehreren Jahren nicht mehr vorgekommen. Alle Terminvereinbarungen und auch jede Entscheidung, eine Lungenliga nach Absage nicht erneut zu kontaktieren, wurden in enger Absprache mit Herrn Egger und Frau PD Dr. Ritz getroffen. In den Lungenligen waren meine Gesprächspartner stets Pflegefachkräfte, die dort speziell für die Versorgung

und Betreuung von Patienten mit TB oder LTBI ausgebildet werden. Organisatorisch bedingt gibt es in den meisten Lungenligen zwar auch fachärztliches Personal, dieses ist aber bisweilen nicht so intensiv mit der Betreuung der Patienten betraut wie die pflegerischen Kollegen. Hingegen traf ich im Medizinischen Dienst des Kantons Basel-Stadt, in

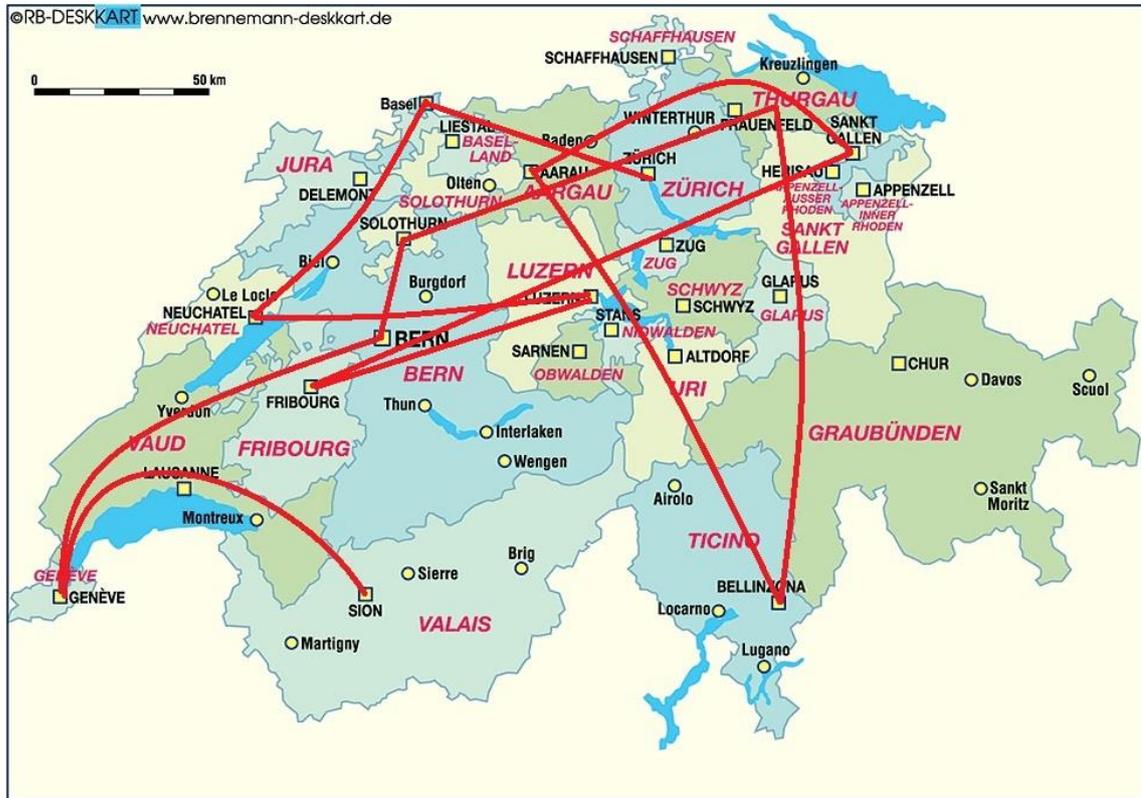


Abbildung 3: Reiseroute durch die Schweiz. Start am 14.08.2017 in Sion, Ende am 30.08.2017 in Zürich. Karte modifiziert nach (Welt-Atlas.de).

der Lungenfachklinik im Wallis sowie in den vier Universitäts-Kinderspitälern auf Ärzte, die bis auf Dr. Jean-Georges Frey in Crans-Montana alle auf Pädiatrie und einen infektiologischen oder pneumologischen Schwerpunkt spezialisiert waren. Somit konnte ich auf meiner Reise gleichzeitig die pflegerischen und ärztlichen Arbeitsschwerpunkte kennenlernen sowie auch die in der Schweiz sicher besonders enge Verzahnung beider gesundheitsrelevanter Säulen.

Nach der Reise durch die Schweiz lag mein Augenmerk besonders darauf, die genauen Abläufe nach Kantonen aufzuschlüsseln und so eine Grundlage zu schaffen, diese sowohl für jeden Kanton einzeln als auch für die Schweiz im Vergleich mit Österreich und Deutschland darstellbar zu machen. Dazu führte ich telefonische Interviews mit mehreren Ärzten. Auch dieses Vorgehen und die sich daraus ergebenden Herausforderungen und Chancen für die Studie stimmte ich zu jeder Zeit mit PD Dr. Nicole Ritz ab. Die Ergebnisse dieser ursprünglich nicht geplanten, speziell auf die Schweiz bezogenen Auswertung finden sich im Ergebnisteil dieser Arbeit.

Vier Monate nach dem ersten Aufruf zur Teilnahme an der Umfrage im DGPI-Newsletter wurde diese am 15. November 2017 geschlossen, indem die Links zu allen drei Versionen (deutsch, englisch, französisch) deaktiviert wurden. In den 124 Tagen, die die Umfrage online erreichbar war, nahmen insgesamt 191 Personen daran teil. 181 davon füllten die deutschsprachige Version aus, acht die französisch- und zwei die englischsprachige. Nach Abschluss der Umfrage wurden die Daten von Dr. med. Daniel Pieroth nach Microsoft Excel[®] exportiert. Nachdem die Daten aus den drei Sprachversionen des Fragebogens zusammengeführt worden waren, erfolgte die Auswertung anhand zuvor festgelegter und angesichts der Antwortdaten neu definierter Fragestellungen. Die enthaltenen Diagramme wurden mit Microsoft Excel[®] und Microsoft Powerpoint[®] erstellt. Die gesammelten Daten bestehen aus rein nominal- und ordinalskalierten Variablen, die in der vorliegenden Arbeit und nach Rücksprache mit der Promotionsberatung des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU München, Campus Großhadern (MSc Philipp Probst) anhand von Prozentwerten und absoluten Häufigkeiten dargestellt werden. Dabei werden, wie auch im Fragebogen, Kinder unter fünf Jahren als „jüngere Kinder“, ab fünf Jahren als „ältere Kinder“ bezeichnet. Von den 191 Datensätzen wurden 173 in die Auswertung mit einbezogen. 18 Datensätze wurden ausgeschlossen, weil entweder nur eine oder gar keine Frage beantwortet worden war. Ein Teilnehmer beantwortete nur zwei Fragen zum Ort der Berufstätigkeit, diese jedoch widersprüchlich, sodass sein Datensatz ebenfalls ausgeschlossen wurde. Nicht ausgeschlossen wurden hingegen Teilnehmende, die ihre Region und eine Schätzung der Inzidenz pädiatrischer LTBI angegeben hatten, ebenso wenig wie die in den Schweizer Lungenligen tätigen Pflegefachkräfte, auch wenn sie die Fragen zu Medikation und Dosierung nicht beantworteten.

3. Ergebnisse

3.1 Betrachtungen zum teilnehmenden Kollektiv

Nicht jeder der 173 in die Auswertung einbezogenen Teilnehmenden beantwortete jede der 51 Fragen. Dieses Vorgehen kann verschiedene Gründe haben. Es soll an dieser Stelle jedoch betont werden, dass aufgrund dieser Abweichungen auch die bei der folgenden Darstellung einzelner Ergebnisse zugrunde gelegten Grundgesamtheiten numerisch differieren, wenn für die Auswertung der Fragen jeweils nur jene Teilnehmenden berücksichtigt wurden, die diese Frage auch beantwortet haben.

3.1.1 Geographie

104 der 173 Personen arbeiten in Deutschland, 49 in der Schweiz und 20 in Österreich. Sie teilen sich nach Bundesländern bzw. Kantonen wie folgt auf:

<u>Schweiz</u>	<u>Österreich</u>	<u>Deutschland</u>
3 Aargau	1 Burgenland	17 Baden-Württemberg
0 Appenzell-Ausserrhoden	1 Niederösterreich	18 Bayern
0 Appenzell-Innerrhoden	3 Oberösterreich	2 Berlin
2 Basel-Stadt	2 Salzburg	0 Brandenburg
0 Basel-Landschaft	0 Steiermark	3 Bremen
3 Bern	7 Tirol	5 Hamburg
2 Freiburg	0 Vorarlberg	6 Hessen
5 Genf	6 Wien	3 Mecklenburg-Vorpom- mern
0 Glarus		9 Niedersachsen
5 Graubünden		20 Nordrhein-Westfalen
0 Jura		6 Rheinland-Pfalz
3 Luzern		1 Saarland
4 Neuenburg		4 Sachsen
0 Nidwalden		0 Sachsen-Anhalt
0 Obwalden		6 Schleswig-Holstein
0 Schaffhausen		3 Thüringen
0 Schwyz		

- 1 Solothurn
- 3 St. Gallen
- 4 Tessin
- 3 Thurgau
- 0 Uri
- 3 Waadt
- 4 Wallis
- 4 Zürich
- 0 Zug

Die Rücklaufquoten können auch mittels Landkarten dargestellt werden (*d-maps.com*):

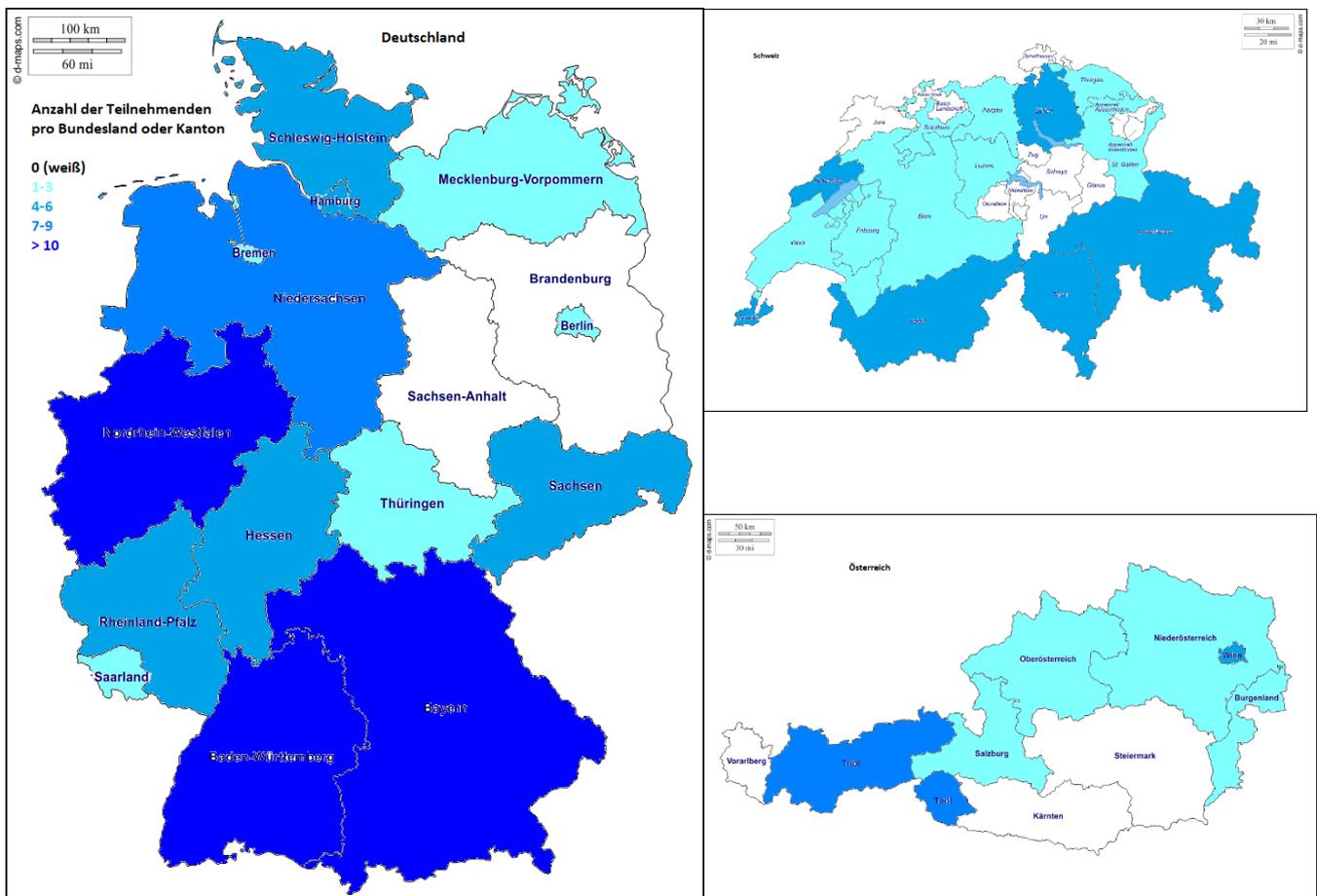


Abbildung 4: Anzahl der Survey-Teilnehmenden nach Bundesland oder Kanton in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Karten modifiziert nach (*d-maps.com*).

3.1.2 Institutionen

Der Survey stellte als mögliche Institutionen „Universitätsklinikum“, „Zentrums-
klinik/Lehrkrankenhaus“, „Städtisches Krankenhaus“, „Private Klinik“, „Niedergelas-
sen/Praxis“, „Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ)/Praxisgemeinschaft“ und „Ge-
sundheitsamt (Tuberkulose-Fürsorge)“ zur Auswahl.

Diesem letztgenannten Arbeitsumfeld gehören die meisten Teilnehmenden an (52), au-
ßerdem waren „Zentrumsklinik/Lehrkrankenhaus“ (48) sowie „Universitätsklinikum“
(40) häufig genannte Arbeitgeber. 16-mal wurde die Option „Niedergelassen/Praxis“ ge-
wählt, elfmal „Städtisches Krankenhaus“, fünfmal „Private Klinik“ und einmal „Medizi-
nisches Versorgungszentrum (MVZ)/Praxisgemeinschaft“. Die nachfolgende Tabelle
zeigt den institutionellen Hintergrund der Teilnehmenden sortiert nach Ländern.

Institution Land	Universitäts- klinik	Zentrums- klinik/ Lehr- krankenhaus	Städtisches Krankenhaus	Private Klinik	Niedergelas- sen/Praxis	MVZ/ Praxis- gemeinschaft	Gesundheits- amt (TB- Fürsorge)	Gesamt
Österreich	2	7	3	0	0	0	8	20
Deutschland	24	27	7	4	11	1	30	104
Schweiz	14	14	1	1	5	0	14	49
Gesamt	40	48	11	5	16	1	52	173

Tabelle 1: Institutioneller Hintergrund der Survey-Teilnehmenden aus den drei Ländern.

Deutschland

30 Gesundheitsamt/Tuberkulose-Fürsorge (ÖGD)

24 Universitätsklinikum (UK)

27 Zentrumsklinik/Lehrkrankenhaus (ZK)

7 Städtisches Krankenhaus (SK)

4 Private Klinik (PK)

11 Niedergelassen/Praxis (PX)

1 Medizinisches Versorgungszentrum/Praxisgemeinschaft (MVZ)

Österreich

8 ÖGD

2 UK

7 ZK

3 SK

Schweiz

14 ÖGD

14 UK

14 ZK

1 SK

1 PK

5 PX

3.1.3 Berufe

74 Teilnehmer arbeiten als Ober- oder Chefärzte, 45 als Fach- und 22 als Amtsärzte. Dieses berufliche Spektrum, welches stets leitende Aufgaben beinhaltet, deckt also 81,9% der Teilnehmenden ab. Außerdem sind 15 befragte Personen als Pflegefachkräfte mit der Betreuung pädiatrischer Tuberkulose- und LTBI-Patienten befasst. 14 davon arbeiten in der Schweiz für die dortigen kantonal organisierten Lungenligen.

3.2 Diagnostik

3.2.1 Immunologische Tests

Sowohl Tuberkulin-Hauttest (TST) als auch Interferon- γ -Release-Assay (IGRA) sind innerhalb des Teilnehmerkollektivs verbreitet akzeptiert. Routinemäßig setzen 149 von 163 Teilnehmenden, die die entsprechende Frage beantworteten, den Hauttest ein, das entspricht 91,4%. Sogar 95,5% (152 von 159) nutzen den IGRA.

55,8% der Teilnehmenden (91 von 163) gaben an, von dem im Jahr 2016 aufgetretenen Engpass bei der Lieferung des in Mitteleuropa vorwiegend verwendeten Tuberkulins PPD RT 23 SSI des Statens Serum Instituts Kopenhagen betroffen gewesen zu sein (*Tebruegge et al. 2016*). Die Möglichkeit, stattdessen ein anderes Tuberkulinpräparat zu nutzen, nahmen 19,7% (18 dieser 91) in Anspruch. Neun dieser 18 Personen griffen auf das US-amerikanische Präparat Tubersol[®] zurück, zwei auf das französische Tubertest[®] und zwei Schweizer Teilnehmende gaben an, ein Tuberkulin aus Deutschland importiert zu haben. Dies ist in der Schweiz weiterhin notwendig, da das Pharmaunternehmen Pro Farma AG (Baar), das bis dahin für den Import des PPD RT 23 SSI aus Dänemark in die Schweiz zuständig war, im Dezember 2017 bekanntgegeben hat, dass das Produkt aufgrund einer Entscheidung der Firma AJ Vaccines vom Schweizer Markt genommen wurde. Schwei-

zer Ärzte müssen daher weiterhin Tuberkulin der Pharmore GmbH aus Deutschland importieren, benötigen hierfür aber keine Genehmigung des schweizerischen Heilmittelinstituts Swissmedic mehr (*Lungenliga Schweiz 20.12.2017; Egger 20.02.2020*).

Drei Teilnehmer aus Deutschland hielten nach eigenen Angaben Rücksprache mit dem zuständigen Gesundheitsamt und wandten daraufhin den IGRA auch bei jüngeren Kindern an.

Bezüglich des IGRA entschieden sich 76,1% (118 von 155) für den QuantiFERON-GOLD oder QuantiFERON-GOLD PLUS des Herstellers Qiagen. Beide QuantiFERON-Tests beruhen auf einem ELISA-Testformat, während beim T-SPOT.TB ein ELISPOT zugrunde gelegt wird (*Herrera et al. 2011*). 11,6% (18) bevorzugten den T-SPOT.TB der Firma Oxford Immunotech und 12,2% (19) gaben an, beide Tests zu nutzen. Unter den Teilnehmenden, die beide Tests oder nur den T-SPOT.TB nutzen, sind Personen aus der Schweiz deutlich stärker repräsentiert als unter jenen, die bevorzugt nur auf den QuantiFERON zurückgreifen. Umgekehrt ist der Anteil des T-SPOT.TB unter Schweizer Teilnehmenden mit 17,0% (7 von 41) auch deutlich höher als unter allen Nicht-Schweizer Teilnehmenden (11 von 114; 9,6%). Beide Tests werden in der Schweiz von 19,5% der Befragten eingesetzt (8 von 41), in Deutschland und Österreich von 9,6% (11 von 114).

3.2.2 Bildgebung

Die Röntgenaufnahme des Thorax gilt den Teilnehmenden unter allen bildgebenden Verfahren als erste Wahl bei der Diagnostik der Tuberkulose. 99,3% (158 von 159) gaben an, das Röntgen routinemäßig zu nutzen. Allerdings besteht hier eine Diskrepanz zum angegebenen konkreten Vorgehen, wie es unter 3.2.3 nachgelesen werden kann. Zusätzlich wurde noch nach Computertomographie (CT) und Sonographie gefragt. Das CT wurde von 23,3% (32 von 137) der Teilnehmenden als routinemäßig eingesetzte Bildgebung angegeben, der Ultraschall von 18,5% (25 von 135).

3.2.3 Konsekutive und differenzierte Diagnostik

Der Fragebogen behandelt in zwei getrennten Fragen das Vorgehen bei Kindern, die unter bzw. über fünf Jahre alt sind. Dazwischen steht die Frage, ob der oder die Teilnehmende für jüngere Kinder ein differenziertes Vorgehen zur Diagnostik einer Tuberkulose oder LTBI wählt. Diese Frage wurde bei der Auswertung nicht mehr berücksichtigt, da Befragte in einigen Fällen nicht konsistente Antwortsequenzen gaben. Es erschien sinnvoll, stattdessen direkt die einzelnen Antworten auf die beiden getrennten Fragen für verschiedene Altersgruppen zu analysieren.

Dabei zeigte sich, dass 63% (97 von 154) der Teilnehmenden in ihren diagnostischen Schritten nach dem Alter der Kinder differenzieren.

27 der 154 Personen, die beide Fragen beantworteten, wählen unabhängig vom Alter des Kindes bei Erstkonsultation sowohl ein Röntgenbild des Thorax als auch die immunologische Testung mittels TST und IGRA. Damit ist diese umfangreichste zur Wahl gestellte Möglichkeit der Modus unter allen Antworten. Mit 14 Markierungen erfolgt die Diagnostik am zweithäufigsten auf zwei verschiedene Arten: Ein Teil der Teilnehmenden erstellt bei jüngeren Kindern ein Röntgenbild sowie einen TST, während bei älteren Kindern das Röntgenbild erst abhängig vom Ergebnis der immunologischen Testung angefertigt wird. Ein anderer, gleich großer Teil lässt jüngeren Kindern ein Röntgenbild, einen TST sowie einen IGRA zuteilwerden und ändert die Diagnostik bei älteren Kindern und Jugendlichen nur dahingehend ab, auf den TST zu verzichten. Ebenfalls verbreitet (12 Markierungen) ist die Variante, wie im vorgenannten Fall stets bei Erstkonsultation ein Röntgenbild anzufertigen und lediglich in der Art der immunologischen Testung nach dem Alter des Kindes zu differenzieren, also bei jungen Kindern auf den Haut- und bei älteren auf den Bluttest zurückzugreifen. Sieben Teilnehmende (von 154) gaben an, bei jüngeren Kindern einen IGRA als einzigen immunologischen Test und somit keinen Hauttest zu verwenden.

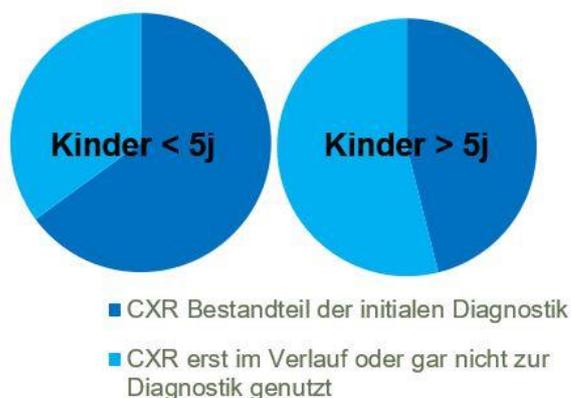


Abbildung 5: Zeitpunkt der Röntgen-Thorax-Aufnahme (CXR) im Teilnehmerkollektiv bei jüngeren und älteren Kindern (j=Jahre).

Die Bildgebung mittels Röntgen-Thorax wird bei jüngeren Kindern in 64,9% der Fälle (100 von 154) bereits beim ersten Arztbesuch nach Kontakt zu Tuberkulose routinemäßig durchgeführt. In diesen Fällen wird also nicht zuerst das Ergebnis der immunologischen Testung abgewartet. Bei älteren Kindern sowie bei Jugendlichen wird die Röntgenaufnahme zu 46,1% (71 von 154) gleich zu Beginn angefertigt. In den anderen Fällen wird entweder ganz darauf verzichtet (19 von 154 bei älteren Kindern, 12,3%; und 12 von

154 bei jüngeren Kindern, 7,7%) oder die Bildgebung konsekutiv erst nach positiver immunologischer Testung angeschlossen.

3.3 Chemoprävention

3.3.1 Monotherapie

Im Survey wurde nach der bevorzugten Chemoprävention bei kindlicher LTBI und Vorliegen eines pansensiblen Erregers im Isolat der Kontaktperson gefragt. Es war geplant, eine Mehrfachauswahl zuzulassen, jedoch funktionierte diese in der Online-Version nicht

mehr, sodass Mehrfachantworten unter dem Punkt „Andere Option“ gegeben werden mussten. 29 Teilnehmende beantworteten diese Frage nicht. Alle 128 Personen, die die entsprechende Frage beantworteten und die Prävention entweder selbst durchführen oder zumindest darüber informiert sind, gaben an, die jeweiligen Medikamente täglich und nicht nur zwei- oder dreimal pro Woche zu verabreichen.

95 Personen entschieden sich für eine Monotherapie mit Isoniazid (INH). 74 (77,8%) davon therapieren neun Monate lang, jeweils neun Personen (9,4%) wählten eine Therapiedauer von drei oder sechs Monaten. 15 der 95 INH bevorzughenden Teilnehmenden wählten eine Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht (KG), das entspricht 15,7%. 53 Personen, also 55,7%, entschieden sich für die Dosis von 10 mg/kg KG. Acht Teilnehmende dosieren je nach Alter des Kindes unterschiedlich (8,4%); fünf weitere gaben an, mehr als 10 mg/kg Körpergewicht zu verwenden.

Zwei Personen aus den schweizerischen Kantonen Tessin und Neuenburg gaben an, bevorzugt Rifampicin (RMP) in Monotherapie zu verwenden.

3.3.2 Kombinationstherapie

Die Kombination aus INH und Rifampicin (RMP) wurde von 53 Personen als ihre bevorzugte Chemoprävention angegeben. 34 (64,1%) davon verabreichen die Kombinationstherapie über einen Zeitraum von drei Monaten, zwölf (22,6%) über vier und zwei (3,7%) über sechs Monate. Bei der Frage nach der Dosierung entschieden sich 13 der 54 Personen (24,5%) für 10 mg RMP/kg KG, 21 (39,6%) für 15 mg RMP/kg KG und 8 (15,0%) für eine höhere Dosis. INH wird von 60,0% der Befragten (32/53) in diesem Kollektiv mit 10 oder 15 mg/kg KG dosiert, 24,5% (13 Personen) verwenden eine geringere Dosierung. Fünf dieser 13 Personen gaben an, stets 5 mg/kg KG INH zu verwenden, acht dosieren je nach Alter des Kindes unterschiedlich. Bei der Frage nach der Dosierung von RMP wurde die Option einer Dosierung je nach Alter des Kindes nicht zur Auswahl gestellt.

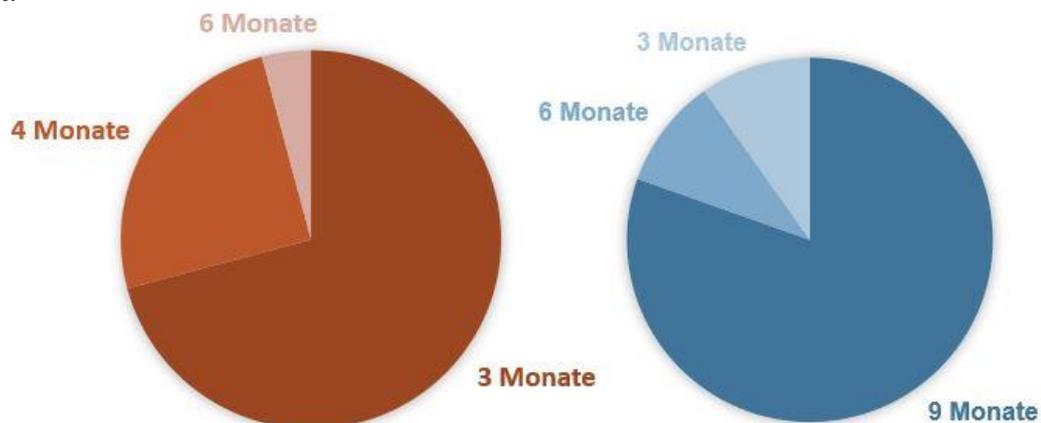


Abbildung 6: Zeitraum, über den die Teilnehmenden die von ihnen präferierte Medikation verschreiben. Links die Gruppe, welche sich bevorzugt für die Kombinationstherapie ausspricht, rechts jene für INH in Monotherapie.

Während in Deutschland und der Schweiz die Präferenzen für eine der beiden Therapien in etwa gleich verteilt sind, nannten die Teilnehmer aus Österreich mit einer großen Mehrheit von 92,8% die INH-Monotherapie als ihre bevorzugte Wahl. Lediglich ein Teilnehmer aus Wien gab an, lieber die Kombination zu verabreichen. In Deutschland und der Schweiz stimmten 60,2% (53 von 88) bzw. 60,4% (29 von 48) für die INH-Monotherapie und 38,6% (34 von 88) bzw. 37,5% (18 von 48) für die Zweierkombination.

3.3.3 Vitamin B6-Substitution

124 Teilnehmende beantworteten die Frage, ob sie unter Therapie mit Isoniazid eine Substitution des Vitamins B6 durchführen. Diese Frage bezog sich sowohl auf die INH-Monotherapie als auch auf die Kombination mit Rifampicin, da Isoniazid in beiden Fällen Bestandteil der Therapie ist. 51 der Antwortenden, also 41,1%, führen diese Substitution routinemäßig durch, 50 (40,3%) unter bestimmten Bedingungen. Die mit 27 Nennungen häufigste Bedingung waren gestillte Säuglinge, Adoleszente wurden siebenmal als bevorzugte Empfänger einer Vitamin B6-Substitution genannt. 24 Personen gaben an, bei der Entscheidung für oder gegen die Substitution auf Zeichen für Dystrophie oder Kachexie zu achten. Die verbleibenden 23 Teilnehmenden (18,5%) führen grundsätzlich keine Vitamin B6-Substitution unter INH-Therapie durch.

3.3.4 Überprüfung der Compliance

Unabhängig von der bevorzugten Art der Chemoprävention gibt es verschiedene, teilweise medikamentenspezifische Methoden, die Compliance der Patienten zu überprüfen. Es gab hier die Möglichkeit, mehrere Antwortoptionen zu wählen und eigene hinzuzufügen. 129 Teilnehmende beantworteten die Frage nach ihrem bevorzugten Vorgehen zu diesem Zweck. Dabei wurde am häufigsten (96-mal; 74,4%) die wiederholte verbale Aufforderung bzw. Nachfrage genannt, ob die Tabletten von den Patienten auch eingenommen wurden bzw. werden. 17 Personen (13,1%) gaben an, regelmäßig die noch verbliebene Zahl an Tabletten zu kontrollieren, 15 (11,6%) kontrollieren den Urin ihrer Patienten auf Metabolite von Isoniazid und/oder Rifampicin. 21 Befragte (16,2%) gaben an, unter Kombinations- oder Rifampicin-Monotherapie den Urin ihrer Patienten auf die typische orangerote Verfärbung durch RMP zu kontrollieren. Unter jenen 54 Teilnehmenden, die mit Vorliebe eine dieser beiden Varianten zur Chemoprävention bei ihren Patienten einsetzen, nutzen jedoch nur zwölf diesen Farbcheck, also 22,2%. Drei der Teilnehmenden (2,3%) suchen in Blutproben ihrer Patienten nach Metaboliten der Medikamente und acht (6,2%) gaben an, regelmäßig auf die Möglichkeit einer Directly Observed Therapy (DOT) zurückzugreifen, vier davon aus Deutschland und vier aus dem öffentlichen Gesundheitssektor der Schweiz. Hierbei müssen die Patienten die Medikamente beispielsweise unter Aufsicht einnehmen oder sich ihre tägliche Dosis jeweils aus der Apotheke holen, was eine konsequente Einnahme sicherstellen soll.

3.4 Follow-Up

3.4.1 Frequenz von Kontroll- und Nachuntersuchungen

Bei der Frage, ob und wie häufig Patienten unter laufender Chemoprävention zu Follow-Up-Untersuchungen einbestellt werden, gab es folgende Auswahlmöglichkeiten:

- Keine weitere Kontrolle nach Erstvorstellung
- Eine Kontrolle am Ende der Therapie
- Ein- bis zweimal unter Therapie sowie an deren Ende
- Drei- bis viermal unter Therapie sowie an deren Ende
- Öfter als viermal unter Therapie sowie an deren Ende
- Unbekannt

Insgesamt 129 Personen beantworteten diese Frage. Darunter sind vier (3,1%), die nach Erstvorstellung und Start der Therapie keine weiteren Termine vereinbaren. 14 Teilnehmende sehen ihre Patienten einmal nach Abschluss der Chemoprävention (10,8%). Von 53 Personen (41,0%) und damit am häufigsten wurde angegeben, die Patienten ein- bis zweimal unter Therapie sowie an deren Ende wiederzusehen; 31 (24,0%) sehen sie unter laufender Therapie drei- bis viermal und 16 (12,4%) noch öfter.

Im Arbeitsumfeld der Niederlassung und des Öffentlichen Gesundheitsdienstes, zu dem hier auch die Schweizer Lungenligen gezählt werden, wurde die Frage von 41 Personen

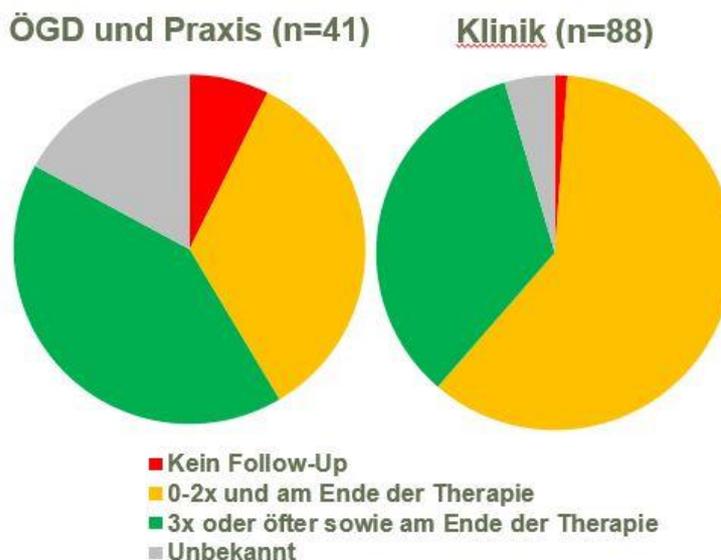


Abbildung 7: Zahl der Follow-Up-Konsultationen nach Beginn einer Chemoprävention in Krankenhäusern und außerhalb.

Krankenhaus; 88 Antwortsätze) veranlasst nur ein Teilnehmer (1,1%) nach Therapiestart keine weiteren Kontrollbesuche. Der Anteil der Teilnehmenden, die mindestens drei Kontrollen unter Therapie sowie an deren Ende durchführen, liegt hier bei 34,0%. Die Mehr-

beantwortet. Hier finden in 7,3% der Fälle nach Therapiestart keine weiteren Konsultationen statt. Andererseits gibt es auch einen Anteil von 41,4% der Teilnehmenden aus diesem Umfeld, die angeben, ihre Patienten dreimal oder öfter unter Therapie sowie an deren Ende wiederzusehen.

Im klinischen Arbeitsumfeld (Universitätsklinikum, Zentrumsklinik/Lehrkrankenhaus, Private Klinik, Städtisches

heit der in Krankenhäusern tätigen Teilnehmenden (60,2%) führt unter Therapie zwischen null und zwei Follow-Ups durch und sieht die Patienten zudem am Ende von deren Chemopräventionszeitraum.

3.4.2 Kontrollierte Laborparameter vor und während der Therapie

Vor Start einer Chemoprävention wird durch 82,4% der 125 Behandelnden, die die entsprechende Frage beantworteten, ein Blutbild ihrer Patienten erstellt. 88,8% gaben an, auf Leberwerte wie AST, ALT, Bilirubin und γ -GT zu achten. Unter laufender Therapie wird von 73,1% nochmals ein Blutbild und von 86,9% eine Übersicht der Leberwerte angefertigt. Zieht man hier nur jene Personen in Betracht, die angaben, überhaupt Therapiekontrollen durchzuführen (also nicht die Optionen „Keine weitere Kontrolle nach Erstvorstellung“ oder „Eine Kontrolle am Ende der Therapie“ auswählten; dies ergibt 100 Personen), erhöhen sich diese Zahlen auf 76% für das Blutbild und 87% für die Leberwerte. Elektrolyte wie Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium und Phosphat werden vor Therapiestart in 39,2% der Fälle begutachtet, unter laufender Therapie in 26%, wenn man wie oben beschrieben jene Teilnehmenden außen vor lässt, die nach eigener Auskunft gar keine routinemäßigen Kontrollen unter Therapie durchführen. Beim Kreatinin verringert sich die Rate von 54,4% in der prätherapeutischen Blutentnahme auf 40% unter Therapie. Der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) wird vor Beginn einer Chemoprävention durch 31,2% der Befragten kontrolliert, unter Therapie durch 7%. Die genannten Prozentwerte für die Kontrollen unter Therapie beziehen sich jeweils auf die Gesamtheit aller Personen, die die gefragten Blutentnahmen unter laufender Therapie nach eigener Auskunft routinemäßig durchführen. Gar keine Blutentnahmen und somit rein klinische Kontrollbesuche finden vor Therapiestart in 5,6% (7 von 125) und während der Therapie in 9% (9 von 100) statt, auch zu 4,2% bei jenen 47 Teilnehmenden, die angaben, ihre Patienten noch dreimal oder öfter unter laufender Therapie zu sehen.

Des Weiteren wurde nach evtl. zusätzlichen Blutuntersuchungen gefragt. Vor Therapiestart überprüfen beispielsweise jeweils 2,4% der Befragten (3 Personen) die Harnsäure- und Vitamin D-Spiegel sowie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und jeweils 1,5% (2 Personen) den Gerinnungs- und HIV-Status ihrer Patienten. Der Harnsäurewert wird auch unter laufender Therapie von 4 der Kontrollen durchführenden Teilnehmenden überprüft (4%).

3.4.3 Abschluss der Therapie

124 Personen gaben eine Intervallschätzung ab, wie viele ihrer Patienten die verordnete Therapie bis zum Ende einnehmen. 49 (39,5%) gaben an, dies sei immer oder zumindest bei über 90% der Patienten der Fall. 61 (49,1%) schätzten diesen Anteil empfehlungsgerecht durchgeführter Chemopräventionen auf 70-90%, zwölf (9,6%) auf immerhin über

50%. Zwei Teilnehmende gaben an, den Abschluss der Prävention nur selten, also bei weniger als der Hälfte aller behandelten Patienten, zu erleben.

3.4.4 Röntgen-Thorax-Untersuchung nach Abschluss der Therapie

127 Teilnehmende, die die entsprechende Frage im Survey beantworteten, sprachen sich mit 49,6% dafür aus, routinemäßig eine Röntgen-Thorax-Untersuchung an die Therapie anzuschließen. 42,5% der Antwortenden waren dagegen und 7,8% gaben an, darüber keine Kenntnis zu haben.

3.5 Herausforderung MDR-Tuberkulose

Zusätzlich zu seinem eigentlichen Fokus, der Diagnostik, Chemoprävention und Epidemiologie der LTBI in der Kinder- und Jugendmedizin, streifte der Survey auch kurz das Thema Resistenzen. Es wurde nach MDR-Situationen (multi-drug resistance) gefragt, also einer bei der Indexperson nachgewiesenen Resistenz gegen sowohl Isoniazid als auch Rifampicin. Das jeweilige Vorgehen der Teilnehmenden wurde in zwei Fragen untersucht, von denen eine auf die Durchführung einer Chemoprophylaxe abzielte, also der vorbeugenden Behandlung bei negativen immunologischen Tests und damit fehlendem Nachweis einer Infektion. Die zweite Frage erkundete das Vorgehen bei Reagibilität der immunologischen Tests und somit einer vorliegenden MDR-LTBI.

128 Personen beantworteten die Frage zum Vorgehen bei Exposition gegenüber MDR-Tuberkulose, 126 jene zu nachgewiesener LTBI. Die am häufigsten für beide Fälle gleich gewählte Vorgehensweise ist die Weiterleitung der Patienten an ein spezialisiertes Zentrum oder Konsultation eines Spezialisten. Diese Antwort wurde von 23 Personen (17,9%) auf beide Fragen gegeben.

Bei Betrachtung des Vorgehens bei reiner Exposition ohne Hinweise auf eine Infektion entscheiden sich 25% der Teilnehmenden (32 Personen) dafür, eine Prophylaxe nur bei Kindern unter fünf Jahren und einem hohen Infektionsrisiko einzuleiten. 13 dieser 32 Personen wägen ihre Entscheidung über das Vorgehen bei MDR-LTBI für jeden Patienten individuell ab und berücksichtigen dabei das Sicherheitsbedürfnis des Patienten und seiner oder ihrer Eltern sowie die nach Antibiogramm noch zur Verfügung stehenden Medikamente. Zwölf gaben hingegen an, bei Nachweis einer latenten Infektion mit multiresistenten Mykobakterien immer eine präventive Therapie einzuleiten und auf diese Abwägung zu verzichten.

Dieses Vorgehen ist im Falle einer LTBI mit 32,5% der Antworten auf diese Frage (41 Personen) das am häufigsten genannte. Berücksichtigt man innerhalb dieser Kohorte zusätzlich das Vorgehen bei lediglich stattgehabter Exposition, wurde mit elf Nennungen

am zweithäufigsten angegeben, die Prophylaxe bei allen Kindern unter fünf Jahren einzuleiten. Am dritthäufigsten war mit neun Nennungen die stets stattfindende Initiation einer Therapie, sei es bei exponierten oder latent infizierten Kindern bzw. als Prophylaxe oder Prävention. Sechs Teilnehmende leiten Prophylaxe oder Prävention unabhängig vom Ergebnis der immunologischen Testung bei allen Kindern unter fünf Jahren ein.

Eine weitere Option ist, stets auf Prophylaxe bzw. Prävention zu verzichten. Diese im Fragebogen auch als „Watch and wait“ bezeichnete Option wird bei Patienten mit immunologisch unauffälliger Exposition von 15 Teilnehmenden gewählt (11,7%). Drei davon behalten ihr Vorgehen auch bei Nachweis einer latenten Infektion bei. Vier entscheiden in diesem Fall je nach zur Verfügung stehenden Medikamenten und Sicherheitsbedürfnis von Patienten und Eltern. Jeweils weitere drei Personen gaben an, in diesem Fall alle Kinder oder alle Kinder jünger als fünf Jahre je nach Antibiogramm zu behandeln.

Elf Personen gaben an, sowohl bei Exposition als auch bei latenter Infektion mit multiresistenten Tuberkulose-Erregern nicht zu wissen, was zu tun ist. Insgesamt wurde die Option „Unbekannt“ bei beiden Fragen jeweils 13-mal (10,1% bei Exposition bzw. 10,3% bei LTBI) gewählt.

3.6 Darstellung verschiedener Ansätze auf kantonaler Ebene in der Schweiz

Die dreiwöchige Reise durch die meisten der 26 Schweizer Kantone ermöglichte es mir, einen etwas genaueren Einblick in die Abläufe zwischen der Entdeckung eines Tuberkulose-Indexfalls und der Therapie aller an LTBI „erkrankten“ Kontaktpersonen zu bekommen. In jedem Kanton gibt es einen Kantonsarzt oder eine Kantonsärztin, der oder die über alle dort auftretenden meldepflichtigen (Infektions-)Krankheiten informiert wird. Dieser Person obliegt es im Falle der Tuberkulose, eine Umgebungsuntersuchung zu veranlassen. In den Kantonen Aargau (mit Basel-Landschaft), Freiburg, Luzern (das zusammen mit Nidwalden, Obwalden und Zug die „Lungenliga Zentralschweiz“ bildet), Neuenburg, Solothurn, Tessin, Thurgau, Wallis und Zürich ist die dort jeweils aktive Lungenliga für die Organisation und Durchführung der Umgebungsuntersuchung zuständig.

Die großen Schweizer Universitätskinderspitäler in Lausanne, Bern und Genf führen das im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung anfallende Screening mittels Fragebogen, Tuberkulin-Hauttest und/oder IGRA-Bluttest meist selbst durch. Eine Ausnahme bildet der Kanton Zürich, in dem die Umgebungsuntersuchung trotz der räumlichen Nähe zum Universitätsspital (USZ) von der Lungenliga (die hier als Verein „Lunge Zürich“ operiert) organisiert und durchgeführt wird. Als Grund gaben sowohl die Vertreterin des Universitätskinderspitäls als auch jene von Lunge Zürich ihre besonders enge und eingespielte Kooperation an. Im Kanton St. Gallen, dessen Lungenliga sich auch um die Fälle in Ap-

penzell-Innerrhoden und Appenzell-Ausserrhoden kümmert, organisiert das Ostschweizer Kinderspital die Umgebungsuntersuchungen, wenn ein Kind dort auch mit TB oder LTBI diagnostiziert wird. Ähnlich ist das Verfahren am Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) in Lausanne, wo es eine parallel zur Lungenliga Waadt operierende eigene Tuberkulose-Einheit für jene Fälle gibt, die sich direkt im CHUV vorstellen. In Genf werden Umgebungsuntersuchungen zwar vom Centre Antituberculeux, das der Lungenliga angeschlossen ist, organisiert, aber von den HUG (Hôpitaux Universitaires Genève) durchgeführt. Eine weitere Besonderheit des Kantons Genf liegt in der generellen Durchführung einer Screening-Untersuchung aller dort ankommenden Migranten auf Tuberkulose. Anders als in allen anderen Schweizer Kantonen beinhaltet diese nicht nur den von der Lungenliga Schweiz entworfenen Fragebogen (*Bundesamt für Gesundheit*) (siehe Anhang D), sondern auch altersadaptierte immundiagnostische Testungen.

Im Kanton Basel-Stadt ist weder die Lungenliga noch das Universitäts-Kinderspital bei der Basel (UKBB) für die Organisation und Durchführung einer Umgebungsuntersuchung verantwortlich, sondern der Medizinische Dienst der Stadt. Dieser konzentriert sich in seiner Arbeit besonders auf das Schul- und Kindergartenumfeld. Das Screening, welches auch hier alle neu zugewanderten Schul- und Kindergartenkinder erhalten, beinhaltet seit 2016 aus ökonomischen Gründen allerdings wie in allen anderen Kantonen bis auf Genf keinen Tuberkulin-Hauttest mehr.

Das Zustandekommen einer Umgebungsuntersuchung hängt in der Schweiz auch vom Aufenthaltsstatus des Indexpatienten ab. Handelt es sich um eine schon länger in der Schweiz lebende Person oder jemanden mit Schweizer Staatsbürgerschaft, wird die Lungenliga bzw. das Universitätskinderspital sofort aktiv. Neu in der Schweiz angekommene Flüchtlinge und Migranten leben hingegen zunächst in einem von fünf Empfangszentren im Bundesgebiet. Erst wenn die Bundesbehörden, die diese Zentren verwalten, namentlich das Bundesamt für Gesundheit (BAG), einen Indexfall feststellen, dürfen und sollen Experten der Lungenliga aus dem jeweiligen Kanton das entsprechende Zentrum betreten und die Umgebungsuntersuchung veranlassen. Das vorhergehende Screening mittels Fragebogen sowie die Diagnostik des Indexfalls obliegt hingegen dem schweizerischen BAG (*Helbling 2016*). Die Lungenliga im Kanton Thurgau veranlasst zudem nur dann eine Umgebungsuntersuchung, wenn bereits feststeht, dass die Indexperson eine dauerhafte Aufenthaltsgenehmigung für Thurgau bekommt.

Nach durchgeführter Umgebungsuntersuchung folgt als nächster Schritt die Interpretation des Ergebnisses und damit die Diagnostik als reine Exposition, LTBI oder aktive Tuberkulose. Hier macht sich der aktuell vorliegende Mangel an Tuberkulin PPD-RT23 des Statens Serum Instituts in Kopenhagen bemerkbar. Im Kanton Freiburg etwa befindet sich alles noch verfügbare Tuberkulin in der Lungenliga, sodass diese automatisch die Diagnostik durchführt. In der Zentralschweiz ist die Lage andersherum und das gesamte

Tuberkulin ist im Kinderspital des Kantons Luzern gelagert, weshalb alle exponierten und potenziell erkrankten Kinder nun von der Lungenliga dorthin geschickt werden.

Im Kanton Basel-Stadt wertet der Medizinische Dienst, der die Umgebungsuntersuchungen durchführt, diese anschließend auch aus und überweist die therapiebedürftigen Kinder und Jugendlichen anschließend ans UKBB.

In den anderen Kantonen hat es sich etabliert, die Diagnostik entweder von der Lungenliga durchführen zu lassen oder die Patienten dafür ins Kantons- oder Universitätsspital zu schicken. Im Kanton Solothurn werden Kinder unter 5 Jahren für die Diagnostik zu einem niedergelassenen Kinderarzt geschickt, ältere Kinder und Jugendliche erhalten die Diagnostik in der Lungenliga. In Neuenburg führt die Lungenliga die Diagnostik für Kinder aller Altersgruppen durch. Im Wallis werden die Ergebnisse der Umgebungsuntersuchung ebenfalls von der Lungenliga befundet, ehe das als Sanatorium konzipierte Centre Valaisan de Pneumologie für die Bestimmung und Durchführung einer Therapie hinzugezogen wird. In Zürich ergibt sich aufgrund der besonders engen Kooperation von Lunge Zürich und dem USZ eine spezielle Aufteilung. Kinder unter 5 Jahren bekommen ihren Tuberkulin-Hauttest im Spital, im Alter von 5 bis 12 Jahren dann bei Lunge Zürich und bei Jugendlichen über 12 Jahren führt der Verein anstelle des TST einen IGRA durch. Fällt dieser positiv aus, dann hat Lunge Zürich sogar die Möglichkeit, vor Ort bereits ein Röntgenbild anzufertigen, allerdings wird diese Option nur bei Jugendlichen genutzt; Kinder unter 12 Jahren erhalten dieses im USZ.

Die verbleibenden Kantone beziehen für die Diagnostik nach einer Umgebungsuntersuchung die Universitäts- oder Kantonsspitäler mit ein. Dies betrifft Aargau (Kantonsspital), Bern (Inselspital), Genf (HUG), St. Gallen (Ostschweizer Kinderspital), Tessin (Ospedale Regionale Bellinzona e Valli), Thurgau (Kantonsapotheke oder Kantonsspital Münsterlingen) und Waadt, wo die Lungenliga eher für die Umgebungsuntersuchungen vor Ort in Schulen, Kindergärten und Betrieben verantwortlich ist und die Diagnostik an das CHUV delegiert.

Für die sich anschließende Therapie zeichnet dann meist nicht die Lungenliga, sondern das bereits eingebundene Spital oder ein niedergelassener Kinderarzt verantwortlich. Lediglich im Kanton Aargau übernimmt die Lungenliga noch die Vermittlung einer Therapie für ihre Patienten, grundsätzlich aber fehlen dazu in den Lungenligen die Ressourcen und gehört die LTBI-Chemoprävention zu den elementar ärztlichen Aufgaben. In den Kantonen Freiburg, Solothurn und Neuenburg werden Kinder und Jugendliche mit LTBI vor allem von niedergelassenen Pädiatern betreut. In Zürich entscheidet Lunge Zürich von Fall zu Fall, ob sie eine Therapie durch niedergelassene Mediziner oder im USZ anstrebt, meist ist jedoch Letzteres der Fall. Im Kanton Basel-Stadt wandert die Verantwortung an dieser Stelle vom Medizinischen Dienst zum UKBB. In den Kantonen Bern,

Genf, St. Gallen, Tessin, Thurgau, Waadt und Wallis sowie in der Zentralschweiz verbleiben die Kinder und Jugendlichen nach der Diagnostik auch für die Therapie in der Verantwortung der jeweiligen Spitäler (siehe oben).

Die kantonal operierende Lungenliga kann auf Anforderung des behandelnden Arztes eine Directly Observed Therapy (DOT) organisieren, in deren Rahmen die Patienten sich dann beispielsweise jeden Tag ihre Medikamente in der Apotheke abholen oder diese unter Aufsicht einnehmen müssen. Diese Option wurde speziell in den Kantonen Freiburg, Waadt und Thurgau betont und soll eine maximale Compliance auch dort ermöglichen, wo Zweifel an der Einsicht der Patienten bestehen oder die Kommunikation erschwert ist.

Der Idee des bestmöglichen Ineinandergreifens und Interagierens verschiedener Arme des Gesundheitssystems in der Schweiz soll auch dadurch Rechnung getragen werden, dass die Lungenligen über jeden diagnostischen und therapeutischen Schritt sowie in jedem Fall über den Abschluss und Ausgang einer Therapie informiert werden. Speziell die Lungenligen in Aargau, Solothurn, Tessin und Thurgau gaben an, diese Berichte im Zweifelsfall auch von den behandelnden niedergelassenen Ärzten oder Kliniken einzufordern.

3.7 Epidemiologie

3.7.1 Vergleich der geschätzten Epidemiologie nach Institutionen und Ländern

3.7.1.1 Deutschland

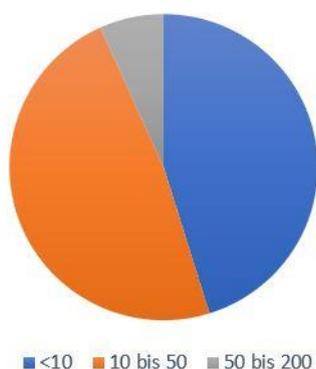


Abbildung 8: Von den 104 Teilnehmenden aus Deutschland geschätzte jährliche Anzahl pädiatrischer Konsultationen in Zusammenhang mit TB

Von 104 Teilnehmenden aus Deutschland gaben 47 (45,1%) an, jährlich weniger als zehn Kinder und Jugendliche mit der Fragestellung einer Tuberkulose zu behandeln. Hierzu sollte neben der LTBI ausdrücklich auch die aktive TB oder eine Exposition gezählt werden. 50 (48,0%) behandeln zwischen zehn und 50 und sieben (6,7%) zwischen 50 und 200 solcher pädiatrischer Patienten. Unter den 30 im Öffentlichen Gesundheitsdienst tätigen Teilnehmenden sehen 18 weniger als zehn und zwölf zwischen zehn und 50 solcher Patienten pro Jahr. An deutschen Universitätskliniken gaben vier der 24 Teilnehmenden an, weniger als zehn potenzielle

TB-Patienten jährlich zu sehen. 16-mal wurde die Option „Zwischen zehn und 50“ gewählt und viermal „Zwischen 50 und 200“. Zehn von 27 Teilnehmenden aus deutschen Zentrums- und Lehrkliniken gaben an, weniger als zehn solcher Fälle pro Jahr zu sehen, 14 zwischen zehn und 50 und drei Personen sehen zwischen 50 und 200. In deutschen Arztpraxen gaben zehn Teilnehmende an, weniger als zehn solcher Patienten jährlich zu sehen, eine Person sieht demnach zwischen zehn und 50.

3.7.1.2 Österreich

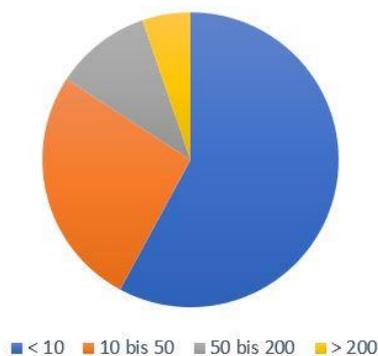


Abbildung 9: Von den 19 auf die entsprechende Frage antwortenden Teilnehmenden aus Österreich geschätzte jährliche Anzahl pädiatrischer Konsultationen in Zusammenhang mit TB

Aus Österreich nahmen insgesamt 20 Personen an der Umfrage teil. Elf davon (55%) gaben an, im Jahr weniger als zehn Kinder mit der (Verdachts-)Diagnose Tuberkulose zu behandeln. Fünf (25%) sehen demnach zwischen zehn und 50, zwei (10%) zwischen 50 und 200 und eine Person (5%) sogar mehr als 200 potenzielle pädiatrische TB-Fälle.

Da aus Österreich insgesamt nur recht wenige Ärzte die Umfrage bearbeiteten, werden an dieser Stelle nur zwei Institutionen gesondert aufgeschlüsselt. Im Öffentlichen Gesundheitsdienst bzw. der Staatlichen Tuberkulosefürsorge gaben von acht Personen fünf an, im Jahr weniger als zehn pädiatrische potenzielle TB-Fälle zu behandeln. Jeweils eine Person behandelt demnach zwischen zehn und 50 sowie zwischen 50 und 200 Fälle pro Jahr und eine weitere Person gab auf diese Frage keine Antwort. In den großen österreichischen Nicht-Unikliniken, also Zentrums- und Lehrkrankenhäusern, gaben jeweils drei Personen an, weniger als zehn und zwischen zehn und 50 pädiatrische potenzielle TB-Fälle pro Jahr zu behandeln. Eine Person entschied sich für mehr als 200 solcher Fälle.

3.7.1.3 Schweiz

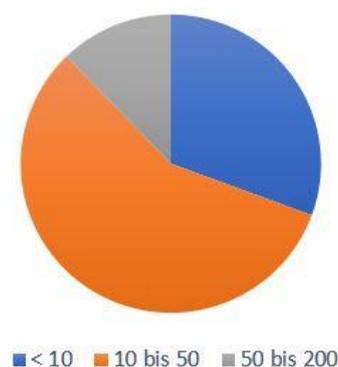


Abbildung 10: Von den 49 Teilnehmenden aus der Schweiz geschätzte jährliche Anzahl pädiatrischer Konsultationen in Zusammenhang mit TB

49 Personen aus der Schweiz, die in die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit potenzieller oder tatsächlicher Tuberkulose eingebunden sind, nahmen an der Umfrage teil. Laut ihrer Schätzung sehen 15 davon (30,6%) pro Jahr weniger als zehn dieser Patienten, 28 (57,1%) sehen zwischen zehn und 50 und sechs (12,2%) zwischen 50 und 200.

Von den insgesamt 14 Umfrageteilnehmenden aus Schweizer Zentrums- und Lehrspitälern gaben fünf an, weniger als zehn solcher Patienten im Jahr zu sehen. Acht sehen demnach zwischen zehn und 50 und eine Person zwischen 50 und 200 Patienten aus der Zielgruppe. Die Ärzte an den insgesamt fünf Schweizer Universitätskinderspitälern, von denen ebenfalls 14 an der Umfrage teilnahmen, gaben zweimal an, weniger als zehn Patienten der gefragten Gruppe im Jahr zu behandeln. Neun sehen hingegen zwischen zehn und 50 und drei zwischen 50 und 200. Aus der spezifisch Schweizerischen Institution Lungenliga nahmen ebenfalls 14 Personen an der Umfrage teil. Hier entschieden sich zwei Behandelnde für die Option, jährlich weniger als zehn Kinder mit potenzieller oder tatsächlicher Tuberkulose zu sehen. Eine Mehrheit von 10 Personen sieht demnach zwischen zehn und 50 Patienten pro Jahr und weitere zwei zwischen 50 und 200.

3.7.1.4 Länderübergreifende Übersicht über die Inzidenzen an den einzelnen Institutionen

Die Frage, welche Institution im deutschsprachigen Raum die meisten Kinder und Jugendlichen mit der Fragestellung einer Tuberkulose behandelt und daher möglicherweise über die meiste Erfahrungskompetenz auf diesem Gebiet verfügt, lässt sich unter Anderem aufgrund der bloßen Schätzung der Fallzahlen nicht leicht beantworten. Im Folgenden sollen dennoch die Resultate einander gegenübergestellt werden.

Zunächst stellt sich die Frage, ob pädiatrische Tuberkulose-Patienten primär im Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD), zu dem auch die Schweizer kantonalen Lungenligen gehören, gesehen werden oder eher im weniger gesundheitspolitisch und mehr kurativ tätigen Sektor der Kliniken und Praxen. Insgesamt 51 Teilnehmende aus dem ÖGD gaben eine Schätzung ihrer pro Jahr gesehenen pädiatrischen TB-Verdachtspatienten ab, 25 von ihnen sehen demnach weniger als zehn und 23 zwischen zehn und 50 Personen. Drei weitere gaben an, im Schnitt zwischen 50 und 200 Patienten der Zielgruppe jährlich zu behandeln. Demgegenüber stehen länderübergreifend insgesamt 121 Teilnehmende aus Kliniken und privat geführten Arztpraxen. Von ihnen gaben 48 an, im Jahr weniger als zehn solcher Patienten zu sehen und zu behandeln, 60 entschieden sich für das Intervall von zehn bis 50. Zwölf Personen gaben an, zwischen 50 und 200 pädiatrischer potenzieller TB-Fälle jährlich zu sehen und ein Teilnehmender mehr als 200.

Außerdem kann untersucht werden, ob die betreffenden Kinder und Jugendlichen eher im niedergelassenen und ambulanten Bereich, also beim ÖGD, Praxen und Praxisgemeinschaften, oder in Einrichtungen, die an die Klinik angeschlossen sind, also auch Spezialambulanzen, gesehen werden. 68 Teilnehmende aus dem Öffentlichen Gesundheitsdienst oder einer Niederlassung schätzten ihre jährliche Beschäftigung mit dem Komplex Tuberkulose. Davon gab eine Mehrheit von 39 Personen an, mit weniger als zehn pädiatrischen TB-(Verdachts)Fällen konfrontiert zu sein. 26 sehen demnach zwischen zehn und

50 solcher Fälle und drei zwischen 50 und 200. In Krankenhäusern und ihnen angeschlossenen Spezialambulanzen für Infektions- oder Atemwegserkrankungen arbeiten 104 Teilnehmende. 34 von ihnen gaben an, pro Jahr weniger als zehn Fälle von pädiatrischer Tuberkulose oder einem Verdacht in diese Richtung zu sehen. 57-mal wurde das Intervall von zehn bis 50 gewählt, zwölfmal jenes von 50 bis 200 und ein Teilnehmender aus diesem Arbeitsumfeld gab an, jährlich mehr als 200 solcher Fälle zu behandeln.

Wie weiter oben bereits erwähnt, werden im Öffentlichen Gesundheitsdienst von 25 Teilnehmenden jährlich weniger als zehn, von 23 zwischen zehn und 50 und von dreien zwischen 50 und 200 Kinder und Jugendliche mit Verdacht oder bestätigter Diagnose einer Tuberkulose oder LTBI untersucht. Bei niedergelassenen Ärzten, sei es in einer privat geführten Praxis oder einem Medizinischen Versorgungszentrum (MVZ), gaben 14 Teilnehmende an, weniger als zehn und drei, zwischen zehn und 50 solcher Fälle jährlich zu begegnen. In privat geführten Krankenhäusern, aus denen nur fünf Personen an der Umfrage teilnahmen, gaben vier bzw. eine an, weniger als zehn und zwischen zehn und 50 der gefragten Fälle im Jahr zu behandeln. Von den elf Teilnehmenden aus Krankenhäusern unter städtischer Leitung sehen den Umfrageergebnissen zufolge fünf weniger als zehn potenzielle pädiatrische Tuberkulose-Fälle, ebenfalls fünf zwischen zehn und 50 und ein Teilnehmer zwischen 50 und 200. 48 Personen, die an der Umfrage teilnahmen, gaben an, in größeren Zentrums- oder Lehrkrankenhäusern zu praktizieren. Von ihnen erklärten 18, weniger als zehn potenziell oder tatsächlich an TB erkrankte oder mit dem Erreger infizierte Kinder und Jugendliche jährlich zu sehen. 25 wählten das Intervall von zehn bis 50, vier zwischen 50 und 200 und in diesem Arbeitsumfeld werden nach eigenen Angaben auch von einer Person mehr als 200 dieser Kinder und Jugendlichen im Jahr gesehen. Neben den großen Zentrums- und Lehrkrankenhäusern dürfen auch Universitätskliniken als Einrichtungen der Maximalversorgung angenommen werden, sie stellten insgesamt 40 Teilnehmende. Diese verteilen sich zu gleichen Teilen, nämlich mit jeweils sieben Personen, auf die Intervalle unter zehn und zwischen 50 und 200 der untersuchten

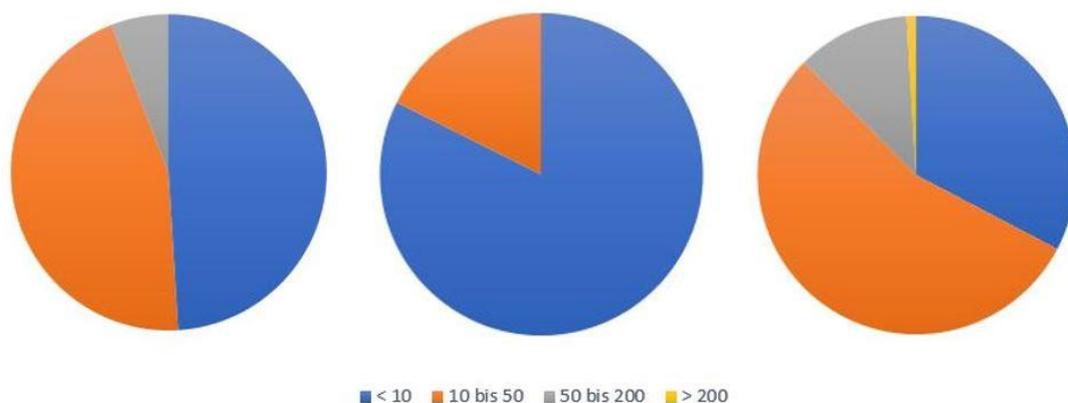


Abbildung 11: Geschätzte jährliche Anzahl pädiatrischer Konsultationen in Zusammenhang mit TB im ÖGD (links, n=51), Praxen und MVZ (Mitte, n=17) und Krankenhäusern (rechts, n=104).

Patienten, während die restlichen 26 Personen angaben, zwischen zehn und 50 solcher Kinder und Jugendlicher im Jahr zu behandeln.

3.7.2 Einfluss von Migrationsbewegungen auf die Epidemiologie

Im Fragebogen wurden die Teilnehmenden gebeten, den Anteil von Migranten an allen durch sie wegen Exposition gegenüber, latenter Infektion mit oder Erkrankung an Tuberkulose behandelten Kindern und Jugendlichen zu schätzen. Wie bei der unter 4.7.1 behandelten Frage nach der Gesamtfallzahl per annum wurden Intervalle zur Auswahl gestellt, in diesem Fall konnten die Teilnehmenden zwischen 0%, weniger als 20%, zwischen 20 und 50%, zwischen 50 und 80% und mehr als 80% wählen. Über alle Länder und Institutionen hinweg ergab sich aus 135 Antworten folgende Verteilung: Ein Teil-

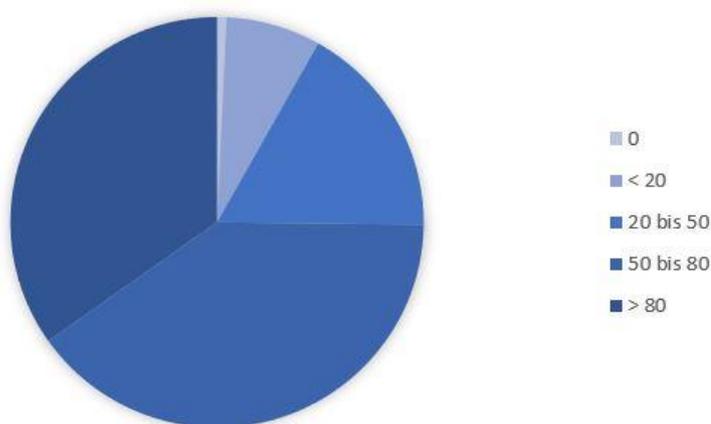


Abbildung 12: Anteil der Migranten an allen die Teilnehmenden wegen TB konsultierenden Patienten in %.

nehmender (0,7%) gab an, gar keine Migranten zu behandeln. Zehn (7,4%) schätzten deren Anteil auf kleiner als 20% der sie wegen TB konsultierenden Kinder und Jugendlichen. 23 Teilnehmende (17,0%) behandeln den Umfrageergebnissen zufolge zu 20-50% Migranten, 54 (40%) zu 50-80% und 47 (34,8%) zu über 80%. In den persön-

lich geführten Gesprächen in den Schweizer Lungenligen und Universitätsspitalern kam bisweilen die Frage auf, welche Patienten als Migranten gezählt werden sollten und welche nicht, ob die Frage also auch solche Patienten mit einschließt, deren Familie beispielsweise vor einigen Generationen aus einem Balkanstaat nach Mitteleuropa gezogen ist. Diese Frage wurde dahingehend beantwortet, dass der Patient selbst eine Migrationsgeschichte haben muss, um in diese Kategorie zu fallen, das Vorliegen eines familiären Migrationshintergrunds reicht demzufolge nicht aus.

83 der 104 in Deutschland ansässigen Teilnehmenden beantworteten diese Frage. Unter ihnen gaben sieben (8,4%) an, Patienten mit Migrationsvergangenheit machten weniger als 20% der sie wegen Tuberkulose konsultierenden Kinder und Jugendlichen aus. 16 (19,2%) behandeln wegen dieser Erkrankung und ihrer Unterformen zu 20-50% Migranten, bei 31 (37,3%) macht diese Bevölkerungsgruppe mit 50-80% etwas mehr als die Hälfte ihres Patientenkollektivs aus. Ebenfalls etwas mehr als ein Drittel der deutschen Teilnehmenden, 29 (34,9%) Personen, gaben an, dass Migranten mehr als vier Fünftel

ihres wegen eines mit *Mycobacterium tuberculosis* in Zusammenhang stehenden Befundes behandelten Patientenkollektivs ausmachen. 72,2% der deutschen Teilnehmenden, die diese Frage beantwortet haben, schätzen den Anteil migrierter Personen an allen durch sie auf Tuberkulose untersuchten oder behandelten Kindern und Jugendlichen demnach auf mehr als die Hälfte.

Aus Österreich beantworteten 13 von 20 Personen die hier behandelte Frage. Nur jeweils eine davon (7,6%) schätzte den Anteil der Migranten am untersuchten Patientenkollektiv auf weniger als ein Fünftel sowie auf 20-50%. Neun österreichische Teilnehmende (69,2%) gaben an, dass Migranten zwischen 50 und 80% dieses Kollektivs stellen, und zwei weitere (15,3%) schätzen deren Anteil gar auf mehr als 80%. In Österreich sind somit 84,6% der Befragten der Ansicht, dass migrierte Kinder und Jugendliche mehr als die Hälfte ihrer TB- und LTBI-Patienten ausmachen.

Unter den 49 Survey-Teilnehmenden aus der Schweiz antworteten 39 auf die Frage nach der Herkunft ihrer Patienten. Einer davon (2,5%) sieht demzufolge gar keine migrierten Kinder und Jugendliche mit fraglicher oder diagnostizierter Tuberkulose oder LTBI. Zwei (5,1%) gaben an, dieses Patientenkollektiv stehe bei ihnen für weniger als ein Fünftel, sechs (15,3%) votierten für einen Anteil zwischen 20 und 50%. Weitere 14 Personen (35,8%) schätzten den Anteil an Migranten auf 50-80% und 16 (41,0%) gar auf mehr als 80%. Daraus ergibt sich eine Rate von 76,9% der Teilnehmenden aus der Schweiz, die eigenen Angaben zufolge häufiger TB-exponierte, -infizierte oder -erkrankte Patienten sehen und behandeln, die bereits eine Migration aus einem anderen Land absolviert haben, als solche, die in der Schweiz geboren sind.



Abbildung 13: Anteil der Migranten an allen die Teilnehmenden wegen TB konsultierenden Patienten im ÖGD, Praxen und MVZ (links) sowie in Krankenhäusern (rechts), in %.

Die abgebildeten Diagramme stellen den geschätzten Anteil pädiatrischer Patienten mit Migrationshintergrund im Klinik- sowie im niedergelassenen Sektor, also Praxen und dem Öffentlichen Gesundheitsdienst, dar. Umfrageteilnehmer aus dem Umfeld eines

Krankenhauses schätzten diesen größer ein als jene im außerklinischen Setting. Von den 85 Teilnehmenden der ersten Gruppe gaben drei an, Migranten machten weniger als 20% ihres TB-bezogenen Patientenkollektivs aus (3,5%), zwölf (14,1%) schätzten den Anteil auf 20-50%, 37 (43,5%) auf 50-80% und 33 (38,8%) auf über 80%. Im Bereich der Niederlassungen und des Öffentlichen Gesundheitsdienstes nahmen 50 Personen eine Einteilung vor, einer von ihnen gab an, keine Patienten mit Migrationshintergrund zu haben (2%). Sieben schätzten deren Anteil auf unter 20%, das entspricht einer Quote von 14%. Elf (22%) wählten die Option 20-50%, 17 (34%) entschieden sich für 50-80% und weitere 14 Personen (28%) gaben an, Migranten stünden für über 80% der von ihnen wegen verschiedener Abstufungen der Tuberkulose behandelten Patienten.

3.8 Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen zur pädiatrischen TB und LTBI

83 von 136 Teilnehmenden (61%) gaben an, in ihrem Umfeld regelmäßig Zugang zu Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen zum Thema pädiatrische TB und LTBI zu haben. Im öffentlichen Gesundheitsdienst lag diese Quote bei 26% (14 von 52).

4. Diskussion

Ziel des Surveys war es, Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und dem Follow-Up von LTBI im Kindes- und Jugendalter in den drei wohlhabenden TB-Niedriginzidenzländern Deutschland, Österreich und der Schweiz aufzuzeigen. Dies erscheint insbesondere im Lichte der kurz nach der Umfrage veröffentlichten AWMF-Leitlinie zu TB im Kindes- und Jugendalter (*Feiterna-Sperling et al. 2017*) als wichtig, da ein mögliches Ziel der Leitlinie auch sein kann, die Vorgehensweisen zu harmonisieren und Abläufe zu optimieren, um Kindern und Jugendlichen mit TB oder LTBI überall in Deutschland, Österreich und der Schweiz die bestmögliche Versorgung auf aktuellem wissenschaftlichen Stand zu ermöglichen. Es scheint zunächst ein allgemein als wichtig akzeptiertes Vorgehen zu sein, möglichst präzise Informationen über Herkunftsland, Erreger-Resistenzprofil und Infektiosität des Indexpatienten zu ermitteln, so wie es 106 von 161 Teilnehmenden (65,8%) immer und 37 von 161 (22,9%) in 50-90% der Fälle tun. Die grundsätzliche Bedeutung immunologischer Testungen ist ebenfalls den allermeisten Teilnehmenden bewusst, 149 von 163 (91,4%) gaben an, routinemäßig einen TST einzusetzen und 152 von 159 (95,5%) einen IGRA.

4.1 Stellenwert der immunologischen Testverfahren für Kinder unterschiedlicher Altersstufen

Die Weltgesundheitsorganisation WHO empfiehlt für Länder hohen und mittleren Einkommens und mit einer niedrigen TB-Inzidenz (d.h. unter 100 Neuerkrankungen pro Jahr je 100.000 Einwohner), zu denen Deutschland, Österreich und die Schweiz zweifellos zählen, alternativ sowohl TST als auch IGRA für das Screening auf LTBI und TB. Lediglich in Ländern mit höherer Inzidenz und/oder niedrigerem Pro-Kopf-Einkommen, zwei oft gemeinsam auftretenden Kriterien, wird dazu geraten, das Ergebnis des IGRA bei Kindern jeder Altersgruppe nicht alleine stehen zu lassen, sondern stets durch einen TST zu bestätigen (*World Health Organization (WHO) 2015; Tebruegge et al. 2016*). Andererseits gibt es zwischen den beiden Verfahren durchaus Unterschiede. So zeigt der IGRA, anders als der TST, keine Kreuzreaktion bei Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) und liefert auch bei BCG-geimpften Patienten verwertbare Ergebnisse, seine Spezifität ist dadurch höher als jene des TST (*Hermansen et al. 2014*). Dies geht allerdings auf Kosten der Sensitivität besonders bei Kindern unter 5 Jahren (*Haustein et al. 2009*), sodass für diese Altersgruppe der TST als Standardtest empfohlen wird (*Herrera et al. 2011; Kay et al. 2018; Mandalakas et al. 2011*) und auch die AWMF-Leitlinie sich in „Sollte“-Stärke für den Einsatz des TST bei Kindern unter fünf Jahren ausspricht (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). Dabei handelt es sich um die mittlere Empfehlungsstufe medizinischer Leitlinien. Des Weiteren gibt es in solchen Werken die Formu-

lierungen „Kann“ bzw. „Können“ als niedrigste Stufe und „Soll“ bzw. „Sollen“ als stärksten Empfehlungsgrad mit der höchsten wissenschaftlichen Evidenz (*Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)*).

Nichtsdestotrotz deuten neuere Studien darauf hin, dass IGRAs gerade in Gegenden, in denen es Probleme mit der Verfügbarkeit von TB-Medikamenten gibt oder das Know-how zum Anlegen und Interpretieren eines TST fehlt, ein wertvolles diagnostisches Instrument auch bei jüngeren Kindern sein können (*Gaensbauer et al. 2018; Kay et al. 2018*). Gerade bei BCG-geimpften Kindern zeigte sich in Studien allerdings für beide Testverfahren eine herabgesetzte Sensitivität, was möglicherweise auch durch Confounding-Faktoren wie Unterernährung oder das Vorkommen von Helminthosen bedingt sein kann, da die BCG-Impfung heutzutage vor allem in Ländern mit niedrigem Pro-Kopf-Einkommen und hoher TB-Inzidenz verabreicht wird (*Hirtl et al. 2016; Mandalakas et al. 2011*).

Sieben von 154 Teilnehmenden (4,5%) nutzen bei Kindern unter 5 Jahren den IGRA als einzigen immunologischen Test. Von diesen sieben Personen arbeiten jeweils drei in einer eigenen Praxis sowie in einer Klinik und eine im Gesundheitsamt. Fünf von ihnen sind in Deutschland und zwei in der Schweiz tätig. Fünf Teilnehmende wählen das aus ihrer Sicht passende diagnostische Verfahren je nach Enge und Intensität des zuvor stattgefundenen Kontakts zum Indexpatienten, dieses Vorgehen findet sich nicht in der Leitlinie. Bei der Auswahl der zwei gängigsten kommerziell erhältlichen IGRAs entscheidet sich insgesamt eine Mehrheit von 118 von 155 Teilnehmenden (76,1%) für den QuantiFERON-GOLD oder -GOLD PLUS (Qiagen), während in der Schweiz sieben von 41 Teilnehmenden (17,0%) eher den T-SPOT.TB (Oxford Immunotech) und acht (19,5%) beide Tests verwenden. Damit scheint der T-SPOT.TB in der Schweiz verbreiteter eingesetzt zu werden als in den beiden anderen Ländern. Gegenüber dem QuantiFERON-Test zeichnet dieser sich durch eine geringere Rate an nicht verwertbaren Ergebnissen aus, besonders bei Kindern afrikanischer Herkunft oder mit Erkrankungen des Immunsystems abgesehen von HIV (*Meier et al. 2019*). 92 von 163 Probanden (56,4%) gaben an, von den im Jahr 2016 aufgetretenen Lieferschwierigkeiten beim am häufigsten eingesetzten Tuberkulin PPD RT 23 SSI des Statens Serum Instituts in Kopenhagen betroffen gewesen zu sein, nur 17 von 92 (18,4%) verwendeten stattdessen allerdings ein anderes Präparat. Drei Teilnehmende aus Deutschland setzten angesichts des Lieferengpasses den IGRA auch bei Kindern unter 5 Jahren ein (*Tebruegge et al. 2014a*). Gerade dieser Lieferengpass verdeutlichte vor dem Hintergrund der oben beschriebenen unterschiedlichen Studienergebnisse noch einmal die Notwendigkeit einer genauen Evaluation der Leistungsfähigkeit von IGRA-Tests auch bei jüngeren Kindern (*Tebruegge et al. 2016*). Die Durchführung beider zur Verfügung stehender Immuntests wird für Patienten empfohlen, bei denen eine TB-Erkrankung ein besonders hohes Risiko darstellen würde (beispielsweise aufgrund einer immunkompromittierenden Vorerkrankung) (*Hirtl et al. 2016*) oder wenn

eine vergleichsweise rasche Progression der Symptome zu beobachten ist (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). Die drei untersuchten Länder zeichnen sich durch eine insgesamt sehr hohe Verfügbarkeit medizinischer Ressourcen aus, sodass es gerechtfertigt erscheinen mag, hier zumindest bei Kindern grundsätzlich beide Tests einzusetzen. Andererseits werden, wenn beide Tests sequenziell jeweils zur Bestätigung des vorherigen Ergebnisses eingesetzt werden, mindestens zwei Termine notwendig, bis eine Aussage über eine TB-Infektion und die sich möglicherweise anschließenden diagnostischen und therapeutischen Schritte getätigt werden kann (*Schoch et al. 2019*). Zudem stellt sich die Frage, wie auf diskordante Ergebnisse reagiert werden sollte. Die AWMF-Leitlinie empfiehlt, diese als insgesamt positiv zu bewerten (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). Bei älteren Kindern und Jugendlichen werden in 31,8% (49 von 154) und bei jüngeren in 40,2% (62 von 154) der untersuchten Fälle beide immunologischen Testverfahren eingesetzt.

4.2 Frühzeitige Anfertigung eines Röntgenbilds bei jüngeren Kindern wichtig

Die aktuellen Leitlinien für Deutschland, die Schweiz und Österreich empfehlen für alle Kinder unter 5 Jahren die sofortige Anfertigung einer Röntgen-Thorax-Aufnahme zum Ausschluss einer aktiven TB, ältere Kinder und Jugendliche sollen das Röntgenbild bei positiver immunologischer Testung erhalten (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). 97 von 154 Teilnehmenden (63%) gaben an, je nach Alter des Kindes unterschiedliche Diagnostikpfade zu verfolgen. 100 von 154 (64,9%) fertigen, wie in den Leitlinien empfohlen, das Röntgenbild bei jüngeren Kindern tatsächlich direkt bei Erstkonsultation an, dafür entscheiden sich bei älteren Kindern 71 von 154 Personen (46,1%). Fast zwei Drittel handeln hier also nach Leitlinie, wahrscheinlich auch in dem Wissen, dass jüngere Kinder besonders gefährdet sind, nach Exposition eine aktive oder disseminierte Tuberkulose zu entwickeln (*Marais et al. 2004*). Der Anteil an Teilnehmenden, die hier nicht nach AWMF-Leitlinie handeln, gliedert sich noch in eine jeweils kleinere Gruppe, die im Rahmen ihrer Routinediagnostik gar kein Röntgenbild anfertigt (12,3% oder 19 von 154 bei älteren und 7,7% oder 12 von 154 bei jüngeren Kindern) und eine größere, die wie in der WHO-Leitlinie zu LTBI angegeben jegliche weitere Schritte vom Ausgang der immunologischen Testung abhängig macht – wobei jedoch beachtet werden muss, dass die WHO-Leitlinie trotz des anderen Risikoprofils nicht gesondert auf das Vorgehen bei Kindern und Jugendlichen eingeht (*World Health Organization (WHO) 2015*).

4.3 Weitere bildgebende Verfahren – Chancen für die Sonographie?

Neben dem konventionellen Röntgen werden in neuerer Zeit auch Computertomographie (CT) und Sonographie zur Diagnostik einer Tuberkulose eingesetzt. Die CT hat ihre Stärken in der Entdeckung von intrathorakalen Lymphknotenschwellungen, die bei pädiatrischer TB häufig nach Primärinfektion auftreten, dabei aber nicht zwingend die Progression zur aktiven TB vorhersagen (*Gómez-Pastrana und Carceller-Blanchard 2007*). Auch können mittels CT detektierte Befunde bei der Entscheidung hilfreich sein, ob ein Kind zu Beginn der Behandlung isoliert werden sollte (*Bolursaz et al. 2014*), andere Autoren empfehlen die Schnittbilddiagnostik aufgrund einer postulierten höheren Sensitivität gegenüber dem konventionellen Röntgen bei symptomatischen Kindern (*Jain et al. 2020*). Da bei Kindern, welche sich zur Abklärung einer LTBI vorstellen, jedoch meist keine TB-typischen Symptome vorliegen und die CT mit einer gegenüber dem Röntgen relevant höheren Strahlenbelastung einhergeht, empfehlen weder die deutschsprachigen noch die amerikanischen Leitlinien die Computertomographie als Ausschlussdiagnostik einer Tuberkulose und raten im Zweifelsfall und bei Verfügbarkeit und vorhandener Expertise eher zur Durchführung einer strahlungsfreien MRT-Untersuchung (*Feiterna-Sperling et al. 2017; Lewinsohn et al. 2017*). Für 23,3% der Survey-Teilnehmenden gehört die CT dennoch zur Routinediagnostik bei TB- bzw. LTBI-Verdacht. Demgegenüber liegen die Vorteile der Sonographie zunächst in den geringeren Kosten, der Möglichkeit zur schnellen Interpretation und der Freiheit von radioaktiver Strahlung. Studien belegen ihre Stärken in der Diagnostik tuberkulöser Pleuraergüsse wie auch extrapulmonaler Manifestationen, etwa abdomineller Lymphadenopathien oder Mikroabszessen in Leber und Milz – häufige Befunde bei HIV-positiven Kindern mit TB (*Bélarde et al. 2018*). Berücksichtigt man das bei Kindern erhöhte Risiko einer Progression oder Dissemination der Erkrankung (*Marais et al. 2004*), könnte die Sonographie als dritte Säule der Diagnostik in Fällen genutzt werden, in denen trotz starken TB-Verdachts Röntgen-Thorax und Bakterienkultur keine positiven Ergebnisse liefern (*Bélarde et al. 2017*). Die regrediente Morphologie abdomineller Ultraschallbefunde bei Kindern unter TB-Therapie in Südafrika deutet darauf hin, dass zudem auch das Therapieansprechen sonographisch kontrolliert werden kann (*Bélarde et al. 2018*). Insbesondere die Bedeutung der Sonographie zur Entdeckung von Pleuraergüssen und für Ultraschall-gestützte Punktionen wird auch in der AWMF-Leitlinie betont, gleichzeitig unterstreicht diese jedoch, dass für den breiten Einsatz in Niedriginzidenzländern die Erfahrung fehlt (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). 18,5% der Teilnehmenden setzen sie bereits routinemäßig ein; einschränkend sei darauf hingewiesen, dass die Frage im Survey nicht nach der Diagnostik pulmonaler oder extrapulmonaler TB differenzierte. Stattdessen wurde allgemein nach den eingesetzten Verfahren zum Ausschluss einer aktiven TB gefragt. Eine Spezifizierung z.B. auf die Detektion extrapulmonaler Herde hätte die Aussagekraft der gesammelten Antworten zu diesem

Thema erhöht, andererseits sollte der Fokus der Umfrage beim Management der LTBI bleiben und der Survey nicht mit zusätzlichen diagnostischen Pfaden überlastet werden. Dadurch sollte eine stringente Fokussierung und die Unterstützung der befragten Behandler gesichert werden (*Eysenbach 2004*).

4.4 Kultureller und mikroskopischer Nachweis bleiben wichtig

Die Entnahme von Proben aus Sputum oder Magensaft für Bestätigung oder Ausschluss einer aktiven Tuberkulose wird meist angestrebt. 137 von 150 Teilnehmenden (91,3%), die die entsprechende Frage beantworteten, nutzen die mikroskopische Untersuchung dieser Proben, 138 (92%) lassen daraus eine mikrobiologische Kultur anlegen. In zwei Fällen wird zwar keine Mikroskopie, aber eine kulturelle Anzucht der Erreger durchgeführt. Die 2017 veröffentlichte Leitlinie der AWMF empfiehlt für kleine Kinder aufgrund der besseren Praktikabilität die Gewinnung von Nüchtern-Magensaft an drei aufeinanderfolgenden Tagen, ab fünf Jahren schätzt sie das Sammeln von mindestens drei induzierten Sputa als mindestens gleichwertig ein. Die eher geringe Sensitivität der mikroskopischen Suche nach säurefesten Stäbchen-Bakterien verleitet sie außerdem dazu, den kulturellen Nachweis als Referenzstandard aufzuführen (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). 123 von 150 Personen (82%) gaben an, PCR-basierte Methoden wie den GeneExpert MTB/RIF-Test der Firma Cepheid am so gewonnenen Untersuchungsmaterial durchzuführen. Dieser beinhaltet auch die Testung auf Rifampicin (RMP)-Resistenz, eine Eigenschaft, die meist mit Multiresistenz einhergeht. Der Test wurde 2010 von der WHO offiziell zugelassen (*World Health Organization (WHO) 2010*). Die erwähnte Leitlinie rät von solchen Tests nicht ab und hebt im Gegenteil ihre schnelle Bereitstellung des Ergebnisses hervor, betont jedoch die zusätzliche Notwendigkeit einer phänotypischen Bestätigung sowohl des Vorhandenseins von Mykobakterien als auch ihrer möglichen Resistenz (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). Es wurde nicht abgefragt, ob die Teilnehmenden innerhalb ihrer Einrichtung Zugriff auf solche molekulargenetischen Tests haben oder das Material zu deren Durchführung verschicken müssen. In ihrer in diese Richtung zielenden Untersuchung fanden Tebruegge et al. heraus, dass in 31 europäischen Ländern 68,6% der Befragten entweder in ihrer Klinik oder einem kooperierenden Labor Zugang zum GeneExpert MTB/RIF® hatten. 68,8% konnten einen anderen kommerziell vertriebenen PCR-basierten Test nutzen und 31,8% einen nicht-kommerziellen. 6,4% ihrer Teilnehmenden gaben an, in ihrer täglichen Arbeit auf keinen PCR-basierten Tuberkulose- oder Resistenztest zurückgreifen zu können (*Tebruegge et al. 2014b*).

4.5 Neue Optionen in der Chemoprävention – Beachten der korrekten Dosierung und Verschreibungsdauer

Anders als in vorherigen Leitwerken werden in der 2017 neu erschienenen S2k-Leitlinie zu Tuberkulose und LTBI im Kindes- und Jugendalter, genau wie in anderen aktuellen internationalen Leitwerken, die Monotherapie mit INH über 9 Monate und die Kombination aus INH und RMP für 3 oder 4 Monate als äquivalent empfohlen (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). Dabei war die Monotherapie mit INH die erste und lange Zeit die einzige Behandlung, die die Progression von einer TB-Infektion zur aktiven Erkrankung effektiv verhindern konnte (*Ferebee 1970*). Beide Therapien sind in dem untersuchten Kollektiv breit akzeptiert, wobei eine Mehrheit von fast zwei Dritteln der betreffenden Teilnehmenden die INH-Monotherapie wählt. Mögliche Gründe, sich eher für die kürzere Kombinationstherapie zu entscheiden, sind die in Studien beobachtete bessere Compliance und das seltenere Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (*Spyridis et al. 2007; Assefa et al. 2018*). Für die Monotherapie sprechen andererseits die besseren Erfahrungswerte, was auch in der Leitlinie betont wird (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). Trotzdem behandeln jeweils neun der 95 Probanden, welche INH-mono bevorzugen, insgesamt also 18,9%, die sich für die Monotherapie aussprachen, ihre Patienten statt für 9 nur für 3 oder 6 Monate. Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch die Frage nach der korrekten Dosierung. Diese wird derzeit für INH mit 10 mg/kg KG angegeben, für RMP mit 15 mg/kg KG.

Pharmakokinetische Studien zeigten, dass bei Kindern solche Dosen notwendig sind, um wirksame Medikamentenspiegel zu erreichen (*Thee et al. 2011; Thee et al. 2009; Thee et al. 2010*). Niedrigere Medikamentenspiegel bergen das Risiko eines Therapieversagens mit möglicherweise schwerwiegenden Folgen oder der Entwicklung weiterer Resistenzen (*Zvada et al. 2014; World Health Organization (WHO) 2014*). Im zum Erhebungszeitpunkt zuletzt 2013 erschienenen DGPI-Handbuch „Infektionen bei Kindern und Jugendlichen“ fand sich noch eine nach Alter abgestufte Dosierungsempfehlung. Dadurch sollten Medikamentenkonzentrationen von 200 mg INH/m² Körperoberfläche (KOF) bzw. 350 mg RMP/m² KOF erreicht werden. Diese Form der Dosierung führt jedoch nur zu Medikamentenkonzentrationen zwischen 5 und 10 mg/kg KG (*Schaberg et al. 2012*). Acht der 95 Teilnehmenden in der Gruppe, die bevorzugt INH als Monotherapie einsetzt, richten sich noch nach diesen Empfehlungen, weitere 15 gaben an, stets 5 mg/kg KG INH zu verschreiben, darunter auch zwei Teilnehmende aus Nordrhein-Westfalen, die 5 mg/kg

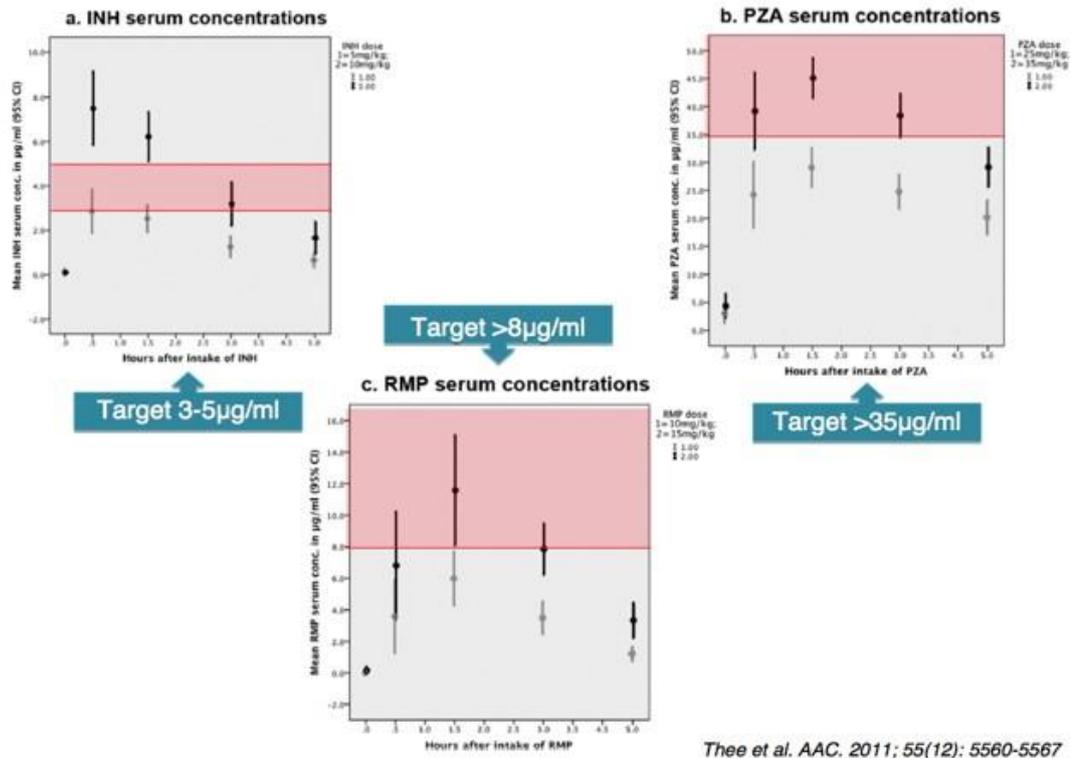


Abbildung 14: Ermittelte Serumkonzentration (y-Achse) im Zeitverlauf (x-Achse) nach Einnahme der Medikamente. Rot hinterlegt und in den blauen Feldern angegeben ist der jeweilige Ziel-Wirkungsbereich. Für INH (links) wurden Dosierungen von 5 mg/kg KG (grau) und 10 mg/kg KG (schwarz) miteinander verglichen, für RMP (Mitte) 10 mg/kg KG (grau) und 15 mg/kg KG (schwarz). Rechts die analoge Untersuchung für die optimale Dosierung von Pyrazinamid (PZA), einem dritten wesentlichen Medikament in der Therapie der aktiven TB. Hier wurden 25 mg/kg KG (grau) und 35 mg/kg KG (schwarz) miteinander verglichen. (Thee et al. 2011)

KG INH auch nur über 3 oder 6 Monate verabreichen. Insgesamt behandeln also 24,2% (23 von 95) bei der Monotherapie mit INH nach heutigem Kenntnisstand mit einer zu geringen Dosis des Wirkstoffs. Rechnet man jene 18 Teilnehmenden hinzu, die eine Therapiedauer kürzer als 9 Monate veranschlagen, kommt es bei 39 von 95 oder 41,0% zu einer wahrscheinlich nicht hinreichenden präventiven Chemotherapie.

Ähnlich stellt sich die Situation in der Kohorte dar, die eher zur Kombinationstherapie aus INH und RMP greift. Laut AWMF-Empfehlungen soll die INH-Dosis hier unverändert bei 10 mg/kg KG bleiben, RMP soll mit 15 mg/kg KG dosiert werden (Feiterna-Sperling et al. 2017). Eine zu kurze Therapiedauer wurde nicht direkt abgefragt, da davon ausgegangen wurde, dass die Teilnehmenden eine LTBI-Chemoprävention von unter drei Monaten nicht in Betracht ziehen würden, ebenso wurde eine abgestufte Dosierung je nach Alter des Kindes nicht zur Auswahl gestellt, obwohl diese in den DZK-Empfehlungen (Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose) von 2012 noch enthalten ist (Schaberg et al. 2012). Trotzdem zeigte sich bei der Dosierung erneut eine relevante Rate an Unterdosierungen. Fünf Teilnehmende wählen demnach für INH 5 mg/kg

KG, weitere acht richten sich nach den inzwischen als zu niedrig geltenden gewichtsadaptierten Empfehlungen des DGPI-Handbuchs (*Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI 2013*). Von diesen insgesamt 13 Personen, welche INH in der Kombinationstherapie zu niedrig dosieren, verabreichen sieben auch zu wenig RMP. Gleiches gilt für neun weitere Teilnehmende, die angaben, RMP mit 10 mg/kg KG zu dosieren. Diese Berechnungen ergeben bei 54 die Kombinationstherapie Bevorzugenden eine isolierte INH-Unterdosierung von 11,1%, eine globale Unterdosierung von 12,9% und eine isolierte RMP-Unterdosierung von 16,6%. Insgesamt erhalten die Patienten somit bei 40,7% der sie mit einer Kombinationstherapie behandelnden Ärzte eine nach aktuellem Konsens der DGPI und weiterer Fachgesellschaften vermutlich nicht ausreichende Menge an Wirkstoffen.

Das 2018 neu erschienene DGPI-Handbuch empfiehlt nämlich inzwischen, wie auch die AWMF-Leitlinie, Dosierungen von 10 mg/kg KG für INH und 15 mg/kg KG für RMP zur Therapie einer LTBI bei Kindern und Jugendlichen (*Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI 2018; Feiterna-Sperling et al. 2017*).

Dabei wird davon ausgegangen, dass sich die Empfehlungen zur Dosierung der Medikamente gegen pädiatrische aktive Tuberkulose, die sich in vielen Leitwerken finden, auch auf die Chemoprävention einer LTBI übertragen lassen. Neueren Studien zufolge handelt es sich bei TB und LTBI weniger um zwei voneinander verschiedene, dichotome Entitäten als vielmehr um ein Kontinuum derselben Krankheit, welche sich auf verschiedene Art und Weise von der asymptomatischen Infektion bis zur aktiven, schwerwiegenden Erkrankung manifestieren kann (*Ritz und Curtis 2014*).

Zwei Personen aus den schweizerischen Kantonen Tessin und Neuenburg gaben an, bevorzugt Rifampicin (RMP) in Monotherapie zu verwenden, eine Option, die laut AWMF-Leitlinie und DGPI-Handbuch für Ausnahmefälle wie eine zusätzlich bestehende HIV-Infektion oder eine Unverträglichkeit gegen INH vorgesehen ist (*Feiterna-Sperling et al. 2017; Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI 2018*).

Unabhängig vom bevorzugten Therapieregime gaben jedoch ausnahmslos alle Teilnehmenden an, die verschriebene Medikation täglich und nicht etwa zwei- oder dreimal pro Woche zu verabreichen. Die einmal tägliche Gabe entspricht den Empfehlungen der AWMF-Leitlinie (*Feiterna-Sperling et al. 2017*).

Die erwähnte scheinbar höhere Präferenz österreichischer Ärzte für die INH-Monotherapie gegenüber der Kombination mit RMP sollte indes nicht überbewertet werden, da aus Österreich vergleichsweise wenig Probanden die entsprechende Frage beantworteten.

Sowohl im Schweizer „Handbuch Tuberkulose“ als auch in den AWMF-Leitlinien, dem DGPI-Handbuch und den österreichischen Empfehlungen zur Durchführung der Umgebungsuntersuchung enthalten ist der Beginn einer Chemoprophylaxe mit Isoniazid auch im Falle eines negativen Hauttests, sofern das Kind jünger als fünf Jahre ist und Kontakt

zu einer Person mit sensibler offener Tuberkulose hatte. Es wird in diesen Fällen nach acht Wochen, bei Neugeborenen und jungen Säuglingen nach Vollendung des dritten Lebensmonats, ein zweiter Hauttest angestrebt. Bleibt er negativ, kann die Chemoprophylaxe daraufhin beendet und die Kinder als lediglich exponiert eingestuft werden. Kommt es hingegen zu einer Konversion, soll erneut nach der aktiven Erkrankung gesucht und die Therapie nach deren Ausschluss auf die Empfehlung zur LTBI-Chemoprävention ausgedehnt werden (*Barben et al. 2014; Feiterna-Sperling et al. 2017; Hirtl et al. 2016; Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI 2018*). In diesem Fall werden also sieben weitere Monate INH-Monotherapie angeschlossen. Für ältere Kinder empfiehlt die AWMF-Leitlinie ein differenziertes Vorgehen und Fall-zu-Fall-Entscheidungen über die Notwendigkeit einer Chemoprophylaxe (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). Nach diesem Vorgehen wurde in dem Survey nicht explizit gefragt, da es sich um lediglich exponierte und nicht infizierte Kinder handelt, die eine Chemoprophylaxe anstatt einer Chemoprävention erhalten, doch gab eine Pflegefachkraft der Lungenliga Solothurn dies als Freitext unter „Anderer Zeitraum“ an. Auch andernorts in der Schweiz wurde zumindest mündlich auf diese Empfehlung des TB-Handbuchs verwiesen, die es ermöglicht, Bedenken bezüglich der Sensitivität immunologischer Testverfahren bei jüngeren Kindern zu begegnen. Dies zeigt die hohe Aufmerksamkeit, die dem Thema pädiatrische Tuberkulose vielerorts geschenkt wird, und das Bewusstsein für die unterschiedlichen möglichen Manifestationsformen der Infektion.

Eine wichtige unerwünschte Wirkung unter INH-Therapie ist die periphere Polyneuropathie, die durch eine parallele Substitution von Pyridoxin (Vitamin B6) begegnet werden kann. 81,4% der Teilnehmenden gaben an, diese entweder bei all ihren Patienten oder zumindest unter bestimmten Bedingungen durchzuführen, von denen Dystrophie, Kachexie und Säuglinge, die noch gestillt werden, am häufigsten genannt wurden. Auch die AWMF-Leitlinie empfiehlt Vitamin B6 nur zur Therapie, Prävention oder Prophylaxe der konnatalen TB (*Feiterna-Sperling et al. 2017*), und das TB-Handbuch des Schweizer BAG nennt wie unser Kollektiv u.a. gestillte Säuglinge und mangelernährte Personen als bevorzugte Empfänger einer Vitamin B6-Substitution (*Schoch et al. 2019*).

4.6 Follow-Up klar empfohlen, Röntgen nach Abschluss der Therapie umstritten

Grundsätzlich scheinen die schwerwiegenderen Nebenwirkungen der tuberkulostatischen Therapie, die bei erwachsenen Patienten oftmals die Compliance erschweren, bei Kindern und Jugendlichen seltener aufzutreten. Dabei handelt es sich neben der erwähnten peripheren Polyneuropathie insbesondere um hepatotoxische Nebenwirkungen bis hin zur medikamenteninduzierten Hepatitis, welche in Studien an Kindern kaum beobachtet wurde (*Kazakov et al. 1990; Tersigni et al. 2018; Menzies et al. 2008*). Dennoch sollte

die LTBI-Therapie auch bei dieser Patientenklientel engmaschig überwacht werden, um auftretende Nebenwirkungen, besonders die Leber betreffend, frühzeitig zu entdecken und zu behandeln (*Donald 2011*). Die AWMF-Leitlinie empfiehlt für Österreich, die Schweiz und Deutschland Follow-Up-Untersuchungen zwei und vier bis sechs Wochen nach Beginn der präventiven Therapie, außerdem an deren Ende, um zusätzlich auch mögliche Fälle von Therapieversagen zu entdecken (*Feiterna-Sperling et al. 2017*) – eine Intensität, die jedoch nicht überall auf der Welt möglich ist, gerade in Ländern mit höherer TB-Inzidenz und knapperen Ressourcen. Leider fand sich die von der AWMF für das Follow-Up empfohlene Taktung nicht genau so im Fragebogen. Stattdessen konnten entweder ein bis zwei oder drei bis vier Kontrollen unter Therapie sowie nach deren Ende angegeben werden. 53 (41,0%) und 31 (24,0%) Teilnehmende entschieden sich für diese beiden Möglichkeiten und handeln somit ungefähr den Empfehlungen der DGPI folgend. Demgegenüber stehen aber auch 13,9% der Teilnehmenden, die nach Start der Chemoprävention keine weiteren Termine mehr mit ihren Patienten vereinbaren oder sie nur noch einmal nach Abschluss der Therapie sehen. Sie suchen also nicht einmal in Form eines direkten Gesprächs nach etwaigen hepatischen oder anderweitigen Komplikationen der Chemoprävention oder Problemen mit der Medikamenteneinnahme. Weitere 9% sehen ihre Patienten nur zu rein klinischen Kontrollen und führen keine weiteren Laboruntersuchungen durch. Durch ein zu oberflächliches Follow-Up besteht jedoch das Risiko, potenziell schädliche Nebenwirkungen der Therapie, wie etwa eine Leberschädigung, zu übersehen, sodass die AWMF-Leitlinie klar zu Kontroll-Blutentnahmen besonders in den ersten Wochen unter LTBI-Therapie rät (*Tersigni et al. 2018; Feiterna-Sperling et al. 2017*).

Blutbild und Leberwerte (Bilirubin, γ -GT, AST, ALT) sind die am häufigsten vor und unter Therapie kontrollierten Blutparameter im teilnehmenden Kollektiv, wenn sie auch währenddessen etwas seltener kontrolliert werden als vor Beginn. Dieses Vorgehen empfiehlt auch die AWMF, um möglicherweise auftretende unerwünschte Wirkungen möglichst frühzeitig zu erkennen (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). Jene Ärzte, die ihre pädiatrischen LTBI-Patienten weniger als dreimal unter Therapie zur Kontrolle einbestellen, kontrollieren bei diesen Terminen jedoch nur zu 75,6% routinemäßig die Leberfunktionsparameter, verglichen mit 87% in der Grundgesamtheit und gar 95,7% in jenem Kollektiv, das unter Therapie drei oder mehr Kontrollen durchführt.

Andererseits betont das in der Schweiz erschienene „Handbuch Tuberkulose“ (*Schoch et al. 2019*), dass in Abwesenheit von Lebererkrankungen, hepatisch wirksamen Arzneimitteln und Alkoholismus auf die monatliche Kontrolle der Leberenzyme verzichtet werden kann.

Uneinig sind sich die Teilnehmenden in der Frage, ob auch der Kreatinin-Wert zu kontrollieren sei. 54,4% bringen ihn vor Therapiestart in Erfahrung, immer noch 40% wiederholen diese Bestimmung auch während der Therapie. Die AWMF-Leitlinie spricht

sich ebenfalls für eine Kreatinin-Bestimmung aus (*Feiterna-Sperling et al. 2017*), jene Teilnehmenden, die darauf verzichten, denken dabei möglicherweise an die überwiegend hepatische Metabolisation der Tuberkulostatika und ihre somit gering ausgeprägte Nephrotoxizität. Dennoch sollte bedacht werden, dass die Metaboliten überwiegend renal eliminiert werden, was bei Personen mit Niereninsuffizienz zur Akkumulation führen kann (*Karow und Lang-Roth 2020*).

Von den zahlreichen zur Auswahl gestellten Methoden der Compliance-Überprüfung erwies sich die verbale Nachfrage als am beliebtesten, 74,4% der Probanden wählen nach eigener Auskunft diesen einfachsten Weg und 60,4% (58 von 96) sind der Meinung, allein mit dieser Follow-Up-Strategie Compliance-Raten von mindestens 70% erfolgreicher beendeter Chemopräventionen zu erreichen. Die AWMF-Leitlinie empfiehlt zur Therapiekontrolle als einfachste Methode die Farbprüfung des Urins, welcher sich unter regelmäßiger RMP-Einnahme rot-orange färben sollte (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). Diese Methode wählten 22,2% der Teilnehmenden, die sich bevorzugt für eine Chemoprävention unter Verwendung von RMP entscheiden. Bei Zweifeln an der Adhärenz werden alternativ oder zusätzlich auch Spiegelbestimmungen der Antituberkulotika oder eine Einnahme unter Aufsicht im Sinne einer DOT empfohlen (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). Eine in Bern oberärztlich tätige Teilnehmerin betonte, dass sie früher sehr gerne den Urin-Streifentest für INH zum Monitoring eingesetzt habe, dieser allerdings nicht mehr lieferbar sei. Dies bezieht sich vermutlich auf den als „Arkansas-Methode“ bekannten qualitativen Nachweis von INH und Acetylisoniazid über einen Farbumschlag auf dem Urinstreifen. Dieser ist in der Schweiz mittlerweile wieder verfügbar (*Viollier AG 2020*). Während er bei erwachsenen Patienten eine gute Sensitivität und Spezifität erreicht und beide Werte am ehesten durch einen gleichzeitig vorliegenden Nikotinabusus beeinträchtigt werden (*Guerra et al. 2010*), eignet er sich bei Kindern unter präventiver Chemotherapie besonders zur Überprüfung einer am selben Morgen erfolgten INH-Einnahme, da er 24 Stunden nach Ingestion keine zuverlässige Sensitivität mehr bietet (*Amlabu et al. 2014*).

Besonders strittig scheint die Anfertigung eines Röntgen-Thorax nach Beendigung der Therapie zu sein. Fast gleich viele Teilnehmende sprechen sich für wie gegen diese Form der Erfolgskontrolle aus, mit einer knappen Mehrheit dafür. Die AWMF-Leitlinie spricht sich ebenfalls mit „Sollte“-Empfehlung, also auf mittelgradigem Evidenzniveau, für ein Röntgenbild zur abschließenden Beurteilung des Therapieerfolgs sowie einer möglicherweise doch stattgefundenen Manifestation der aktiven TB aus (*Feiterna-Sperling et al. 2017*) und berücksichtigt damit das im Vergleich zu Erwachsenen bei Kindern erhöhte Risiko einer Progression von latenter Infektion zu aktiver Erkrankung (*Marais et al. 2004*). Dabei kann der Grund für das Therapieversagen sowohl in einer Wirkstoffresistenz des MTB-Isolats (*Feiterna-Sperling et al. 2017*) als auch in einer fehlenden Compliance aufseiten des Patienten oder seiner bzw. ihrer Eltern liegen (*Hirsch-Moverman et al.*

2008). Gerade bei Kindern kann es zudem zu Situationen kommen, in denen die Indexperson und damit auch die Ergebnisse seiner oder ihrer Erreger-Resistenztestung den Behandelnden unbekannt bleiben. Vor diesem Hintergrund kann ein Röntgenbild zur abschließenden Beurteilung des Therapieerfolgs zusätzliche Sicherheit geben. Die Frage nach der Notwendigkeit dieser erneuten Einbestellung wird jedoch weiterhin kontrovers diskutiert (*Both et al. 2021*), wie sich auch in den gegebenen Antworten zeigt, und das DGPI-Handbuch spricht auch nur eine „Kann“-Empfehlung für diese Kontrolle aus (*Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI 2018*). Zusätzlich erschwert wird ein geregeltes Follow-Up bis nach dem Abschluss der Therapie ausgerechnet in der besonders vulnerablen Gruppe der geflüchteten Kinder und Jugendlichen, wenn diese bisweilen während einer laufenden Behandlung an andere Standorte umgesiedelt oder auch in ihr Herkunftsland abgeschoben werden (*Thee et al. 2019; Both 2020*).

Spätere Röntgenkontrollen, zum Beispiel ein Jahr nach Beendigung der Chemoprävention, werden in der AWMF-Leitlinie eher kritisch gesehen und nur bei Zweifeln an der Therapieadhärenz oder vermuteter Resistenz des Erregers empfohlen (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). Eine groß angelegte französische Studie erbrachte 12-18 Monate nach Kontaktverfolgung und Umgebungsuntersuchung keinen einzigen radiologischen Nachweis einer aktiven TB, auch nicht unter jenen Patienten, welche initial einen positiven IGRA aufgewiesen und daraufhin eine leitliniengerechte Chemoprävention erhalten hatten. Die Autoren betonen außerdem die hohe Rate an „Lost-to-Follow-Up“-Patienten und schlussfolgern, dass der zusätzliche Aufwand durch ein weiteres Röntgenbild nach Beendigung der Prävention nur bei Haushaltskontakten und einer kumulativen Exposition von über 100 Stunden gerechtfertigt sei (*Fournier et al. 2015*). Es muss bei der Auswertung der entsprechenden Frage im Survey berücksichtigt werden, dass nur nach einer routinemäßigen Röntgenkontrolle nach Beendigung der präventiven Chemotherapie gefragt wurde, jedoch nicht nach deren Zeitpunkt, insbesondere nicht, ob diese direkt nach Abschluss der Therapie oder, wie in der erwähnten französischen Studie, ein Jahr oder länger danach stattfindet.

4.7 Wenig Erfahrung mit MDR-TB in West- und Mitteleuropa

Das Thema multiresistente Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen wird in internationalen Publikationen und Leitwerken unterschiedlich bewertet. Unter Multiresistenz versteht man in diesem Zusammenhang die Resistenz gegen mindestens die beiden Erstrangmedikamente INH und RMP (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). Die WHO spricht sich in ihrer Leitlinie zu LTBI für eine als „watchful waiting“ bezeichnete Strategie des Abwartens und Kontrollierens aus, um Kinder und Jugendliche keiner möglicherweise nebenwirkungsreichen Kombinationstherapie mit Zweitrangmedikamenten auszusetzen (*World Health Organization (WHO) 2015*). Hingegen empfiehlt etwa die Leitlinie des MDR-TB-

Hochinzidenzlandes Südafrika eine Chemoprävention mit INH-Monotherapie in erhöhter Dosierung (15 mg/kg KG), um die teilweise dosisabhängigen Resistenzmechanismen der Erreger zu überwinden (*Haidl*). Auch Harausz et al. schlagen in ihrer Review-Studie diese erhöhte INH-Dosierung vor, warnen jedoch bei leichteren Krankheitsverläufen vor intramuskulär oder subkutan injizierbaren Zweitlinienmedikamenten (Amikacin, Kanamycin, Capreomycin), da diese, wie auch in der WHO-Leitlinie zu LTBI thematisiert (*World Health Organization (WHO) 2015*), eine hohe Rate an schweren unerwünschten Wirkungen wie Ototoxizität aufwiesen. Es ist jedoch zu beachten, dass hier keine Fälle von MDR-LTBI, sondern von aktiver MDR-TB untersucht wurden, bei denen die Dringlichkeit einer medikamentösen Behandlung noch deutlich größer erscheinen mag (*Harausz et al. 2018*). Die US-amerikanischen Fachgesellschaften American Thoracic Society (ATS), Infectious Diseases Society of America und das Center for Disease Control and Prevention (CDC) empfehlen hingegen, die Chemoprävention mit zwei Medikamenten durchzuführen, welche zuvor im Erregerisolat der meist erwachsenen Kontaktperson als wirksam getestet wurden (*Seddon et al. 2012; Haidl*). Studienergebnisse aus Ländern mit einer besonders hohen Rate an MDR-TB unterstützen den Ansatz, Kinder nach Exposition gegenüber Erwachsenen mit multiresistenter Erkrankung präventiv zu behandeln. Studien aus Südafrika und Mikronesien zeigten signifikant geringere Progressionsraten zur aktiven MDR-TB bei jenen Kindern, die eine präventive Chemotherapie erhalten hatten als bei jenen, die lediglich klinisch beobachtet worden waren (*Schaaf et al. 2002; Bamrah et al. 2014; Seddon et al. 2013*). In der 2017 erschienenen AWMF-Leitlinie wird Ärzten dazu geraten, Kinder und Jugendliche mit besonders hohem Progressionsrisiko wie vom CDC empfohlen über mindestens sechs Monate mit mindestens zwei als wirksam getesteten Antituberkulotika zu behandeln, bei allen anderen hingegen von Fall zu Fall über Chemoprävention oder „watchful waiting“ zu entscheiden. Für ein besonders hohes Progressionsrisiko spricht beispielsweise das Vorliegen einer Immundefizienz oder ein junges Alter (unter fünf Jahre). In jedem Fall sollen die Kinder und Jugendlichen demnach an einem auf pädiatrische TB spezialisierten Zentrum weiterbehandelt werden. Zahlreiche solcher Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz nahmen an der Umfrage teil (*Feiterna-Sperling et al. 2017*). Eine ähnliche Empfehlung findet sich auch im DGPI-Handbuch, hier sollte die Therapie Moxifloxacin und ein bis zwei weitere als wirksam getestete Antituberkulotika enthalten (*Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI 2018*).

Auch in unserem Fragebogen, dessen inhaltlicher Schwerpunkt eher auf der Diagnostik, Chemoprävention und Epidemiologie der sensiblen LTBI im Kindes- und Jugendalter lag, zeigte sich eine gewisse Heterogenität im Antwortverhalten auf die entsprechenden Fragen, die jedoch eher als Unsicherheit denn als echter Dissens interpretiert werden kann. 32,5% (41 von 126 Teilnehmenden) gaben an, alle Kinder und Jugendlichen mit

nachgewiesener MDR-LTBI zu behandeln, wobei angemerkt werden muss, dass im Fragetext nach CDC- und AWMF-Empfehlung von einer Behandlung mit Medikamenten die Rede war, die im Erregerisolat der Kontaktperson ihre Wirkung gezeigt hatten, nicht etwa von der in Südafrika empfohlenen hochdosierten INH-Monotherapie. 34,1% (43 von 126) konsultieren bei MDR-Konstellationen ein auf die Diagnostik und Behandlung solcher Patienten spezialisiertes Zentrum; dieser Ansatz wird neben der AWMF auch von der American Academy of Pediatrics (AAP) empfohlen (*Seddon et al. 2012; Feiterna-Sperling et al. 2017*). Gleichzeitig wissen nach eigener Aussage 10,3% der Teilnehmenden (13 von 126) nicht, was bei Kontakt zu MDR-TB und nachgewiesener Infektion ohne Krankheitsanzeichen zu tun ist.

In West- und Mitteleuropa gibt es, anders als etwa in Russland, dem Kaukasus, dem Baltikum oder auch in Südafrika (*World Health Organization (WHO) 2019*) bisher nur eine sehr niedrige Inzidenz multiresistenter Tuberkulose im adulten und erst recht im pädiatrischen Sektor. Daher können die uneinheitlichen Antworten wie auch die eher niedrigen Antwortzahlen auf die entsprechenden Fragen zum Teil auf fehlende Erfahrung der behandelnden Ärzte zurückgeführt werden. So gab es 2014 in der Schweiz keinen einzigen Fall von pädiatrischer MDR-TB, in Österreich waren es im Jahr 2012 vier Kinder und Jugendliche (*Bundesamt für Gesundheit et al. 2015; Haidl*). Auch in Deutschland bleibt die vom Robert-Koch-Institut für 2018 gemeldete Inzidenz mit sechs pädiatrischen MDR-Patienten und 19 weiteren, deren Infektionserreger entweder gegen INH oder RMP resistent war, auf einem sehr niedrigen Niveau (*Brodhun et al. 2019*).

4.8 TB auch hierzulande nicht verschwunden und gerade in Zeiten von Migrationsbewegungen relevant

Ebenfalls auf niedrigem Niveau, aber mit durchaus gesundheitspolitisch relevanter Inzidenz zeigt sich die pansensible pädiatrische TB in den drei untersuchten Ländern. Beim Versuch, die Inzidenz und/oder Prävalenz der LTBI mittels des benutzten Fragebogens zu erfahren und mit offiziell erhobenen Daten zur aktiven TB zu vergleichen, ergeben sich jedoch drei Limitationen. Erstens stellt die Frage nach der Zahl an jährlich betreuten Kindern und Jugendlichen mit der (Verdachts-)Diagnose Tuberkulose (also Exposition, LTBI oder aktive Erkrankung) vier verschiedene Intervalle als Antwortmöglichkeiten zur Auswahl: Weniger als zehn, zwischen zehn und 50, zwischen 50 und 200 und mehr als 200. Zweitens ist es bei dieser Fragestellung im Nachhinein nicht möglich, von der gegebenen Antwort auf die tatsächliche Zahl an Kindern und Jugendlichen mit LTBI zu schließen, da lediglich nach dem Krankheitskomplex Tuberkulose gefragt wird. Und drittens, hierbei handelt es sich um ein strukturelles und nicht im Design des Fragebogens begründetes Problem, ist die latente Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*, genau wie eine bloße Exposition, keine Erkrankung nach ICD-10, nicht meldepflichtig und wird daher

in keinem der drei untersuchten Länder numerisch erfasst. Es lässt sich somit lediglich ein Vergleich ziehen zwischen der von den Gesundheitsbehörden erfassten Inzidenz manifester Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen und der für jedes Land gemittelten geschätzten Zahl an jährlichen Konsultationen zu dieser Fragestellung. So berichtet das Robert Koch Institut (RKI) in Berlin für das Jahr 2018 von deutschlandweit 215 an Tuberkulose erkrankten Kindern und Jugendlichen bis 15 Jahren, was einer Inzidenz von 1,9 pro 100.000 Kindern entspricht. Dies bedeutet gegenüber 2017, als die Inzidenz bei 2,1 pro 100.000 Kindern lag, ein Absinken um 9,5% (*Brodhun et al. 2019, 2018*). Hier ist jedoch zu beachten, dass in diese Statistik nur diagnostizierte, aktive Erkrankungen eingehen, während Expositionen ohne nachfolgende Erkrankung oder latente Infektionen nicht statistisch erfasst werden. Die Vergleichbarkeit mit den im vorliegenden, primär auf LTBI zielenden Fragebogen erhobenen Informationen und insbesondere den in Kapitel 3.7.1 erläuterten Intervallschätzungen ist also als eher gering zu bewerten.

Die Nationale Referenzzentrale für Tuberkulose der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) in Wien zählte im Jahr 2016 31 Fälle von Tuberkulose-Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren, wobei in dieser Zählung bestätigte, wahrscheinliche und mögliche Fälle zusammengefasst sind. Demnach erkrankten 19 Kinder unter fünf Jahren, dies entspricht einer altersbezogenen Inzidenz von 4,5 je 100.000 Kindern. In der Altersgruppe zwischen fünf und 14 Jahren lag die absolute Erkrankungszahl bei 12 und die Inzidenz bei 1,4 je 100.000 (*Indra und Schmid 2016*). Im Jahr 2018 erkrankten in Österreich 28 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren an Tuberkulose, davon waren 12 unter fünf Jahre alt (Inzidenz 2,8 je 100.000) und 16 zwischen fünf und 14 (Inzidenz 1,9 je 100.000) (*Indra und Schmid 2018*). Insbesondere bei den älteren Kindern lässt sich also in Österreich von 2016 nach 2018 eine leichte Zunahme der Inzidenz beobachten, während sie für jüngere Kinder seit 2016 sinkt (*Indra und Schmid 2018, 2016*). Die Altersgruppen zwischen fünf und 14 Jahren und unter 5 Jahren zeigten jedoch in allen Jahren seit 2015 die niedrigste TB-Inzidenz aller Altersgruppen in der österreichischen Bevölkerung (*Indra und Schmid 2015, 2016, 2018*). Analog zu den für Deutschland zu Rate gezogenen Zahlen des RKI gilt jedoch auch hier, dass sich die von der AGES erhobenen Daten nur bedingt mit den Ergebnissen der durchgeführten Umfrage vergleichen lassen.

Nach Zahlen des Schweizerischen Bundesamtes für Gesundheit (BAG) in Liebefeld bei Bern erkrankten im Jahr 2019 16 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren in der Schweiz an Tuberkulose. Gegenüber dem Vorjahr, als es in dieser Altersgruppe in der Schweiz 27 Patienten gab, bedeutet dies einen deutlichen Rückgang der Inzidenz. Säuglinge und Kleinkinder bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres erkrankten 2018 in der Schweiz fünfmal, 2019 gab es zwei Fälle, was einer relativen Inzidenz von 5,78 bzw. 2,31 je 100.000 Personen entspricht. Kleinkinder zwischen einem und vier Jahren erkrankten 2018 achtmal, 2019 zweimal, die relative Inzidenz in dieser Altersgruppe verringerte sich

somit von 2,27 auf 0,57 je 100.000 Schweizer Kindern. In der nächsthöheren Altersgruppe, den fünf- bis neunjährigen Kindern, wurden 2018 sieben und 2019 fünf Fälle von aktiver Tuberkulose gemeldet, die Inzidenz ging hier demnach von 1,62 auf 1,16 je 100.000 zurück. Unter den älteren Kindern und Jugendlichen zwischen zehn und 14 Jahren schließlich gab es 2018 und 2019 jeweils sieben TB-Fälle, die Inzidenzen pro 100.000 Personen liegen somit bei 1,68 (*Bundesamt für Gesundheit 2019*). Unter Beachtung der insgesamt stets geringen Fallzahlen und der sehr detaillierten Aufschlüsselung der Altersgruppen seitens des BAG kann man in der Schweiz ca. seit 2015 eine eher rückläufige Entwicklung der Erkrankungszahlen an aktiver Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen beobachten, während in den Jahren 2015 und 2016 ein Hochstand erreicht wurde. Dies wird auch durch die folgende Tabelle des BAG mit den Erkrankungszahlen in verschiedenen Altersklassen seit dem Jahr 2010 deutlich (*Bundesamt für Gesundheit 2019*). Auch hier gilt jedoch, dass die entsprechende Frage im Survey nicht auf die Zahl der tatsächlich diagnostizierten aktiven Erkrankungen abzielt, sondern vielmehr eine Schätzung der wegen des entsprechenden Verdachts vorstellig gewordenen Patienten verlangt.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Fallmeldungen nach Altersklasse										
0	2	3	3	4	0	2	0	1	5	2
1-4	8	13	7	8	3	12	14	10	8	2
5-9	1	3	4	3	3	4	7	3	7	5
10-14	6	6	2	7	5	11	10	7	7	7

Tabelle 2: Inzidenz bestätigter TB-Fälle nach Altersgruppe in Jahren in der Schweiz; verfügbar unter <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-zu-infektionskrankheiten.exturl.html>. (*Bundesamt für Gesundheit 2019*)

In Zeiten zunehmender Migration nach Mittel- und Westeuropa wird in der öffentlichen Diskussion vermehrt auch die Frage nach einem möglicherweise damit verbundenen Wiederaufflammen hierzulande verschwundener oder unter Kontrolle gehaltener Infektionskrankheiten gestellt. Auf der anderen Seite steht die Frage, wie Migranten und Geflüchtete, die allein schon aufgrund ihrer Herkunft aus TB-Endemiegebieten, aber auch aufgrund der oft unzureichenden medizinischen und hygienischen Bedingungen auf ihrer Fluchtroute ein hohes Risiko einer TB-Erkrankung tragen, bestmöglich geschützt werden können. Im Fall der Tuberkulose ist das Vorliegen einer angestiegenen Inzidenz insbesondere in Bezug auf die Zeit vor dem Jahr 2015 für alle drei Länder durch die jeweiligen Gesundheitsbehörden gut dokumentiert (*Brodhun et al. 2014; Bundesamt für Gesundheit et al. 2015; Indra und Schmid 2011; Brodhun et al. 2019; Indra et al. 2017; Schoch et al. 2019*), dies scheint sich auch mit den Erfahrungen der klinisch tätigen Ärzte zu decken, die die entsprechende Frage im Survey beantworteten (vgl. Kapitel 3.7.2 und Abbildung

11, 12). Allerdings wird der Anteil von Patienten mit Migrationshintergrund höher eingeschätzt, als er laut offiziellen und aktuellen epidemiologischen Daten ist. So erhob das BAG für die Schweiz im Zeitraum von 2012 bis 2016 unter allen wegen Tuberkulose behandelten Kindern und Jugendlichen einen Prozentsatz von 41,1%, die außerhalb der Schweiz geboren wurden (*Bundesamt für Gesundheit 2019; Schoch et al. 2019*). In Österreich lag dieser Anteil in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen bis zur Vollendung des 15. Lebensjahrs im Jahr 2017, also dem Jahr der Umfrage, bei 23,8% (*Indra et al. 2017*) und in Deutschland berichtete das RKI ebenfalls für 2017 von 43,6% im Ausland geborenen Kindern und Jugendlichen (*Brodhun et al. 2018*).

Einzuwenden ist, dass die drei Behörden nur Fälle aktiver diagnostizierter TB erfassen, da TB-Exposition und latente Infektion keine Krankheiten nach ICD-10 darstellen und daher auch nicht gemeldet werden. In der entsprechenden Frage im Survey ging es jedoch neben Fällen aktiver Erkrankung auch um Patienten, die sich im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung oder zur Behandlung einer LTBI vorstellen. Ein weiteres Problem könnte in der individuell unterschiedlichen Definition des Begriffes „Migrationshintergrund“ liegen. Obwohl in der Frage vom „Anteil an Migranten“ die Rede ist, kam es bei den persönlich geführten Gesprächen in der Schweiz mehrmals zu Rückfragen, ob damit auch Personen gemeint seien, deren Familie vor ihrer Geburt nach Mitteleuropa migriert sei. Diese Frage wurde dahingehend beantwortet, dass der Patient selbst eine Migrationsgeschichte haben muss, um in diese Kategorie zu fallen, das Vorliegen eines familiären Migrationshintergrunds reicht demzufolge nicht aus. Aus diesem Grund werden als Vergleich auch jeweils die von den Behörden erfassten Raten an Kindern und Jugendlichen mit Geburtsland außerhalb der Schweiz, Österreichs bzw. Deutschlands angegeben, obwohl beispielsweise das RKI mittlerweile auch das Geburtsland der Eltern mit erfasst (*Brodhun et al. 2018*). Lediglich in der englischsprachigen Version des Fragebogens war von „migrant background“ die Rede, jedoch wurde diese Version nur von einem Teilnehmenden bearbeitet. Dennoch lässt die in den persönlichen Gesprächen geäußerte Unsicherheit, welche Patienten mit der Frage gemeint seien, die Vermutung zu, dass der Anteil deswegen etwas höher eingeschätzt wurde als vom Studienteam intendiert. Es wäre für zukünftige Erhebungen mit ähnlichem Fokus daher wünschenswert, diesen auch politisch unterschiedlich definierten Begriff genauer zu spezifizieren und notfalls zu ersetzen. Darüber hinaus handelt es sich lediglich um Schätzungen der Teilnehmenden, die zudem in relativ große Intervalle eingeordnet werden sollten, sodass die über den Fragebogen generierten Zahlen zum Zusammenhang von TB und Migration sicherlich nicht zu stark gewichtet werden sollten. Andererseits könnte man auch argumentieren, dass sich der Fragebogen an ein Kollektiv richtete, das die betreffenden Patienten in seiner täglichen Arbeit sieht. Somit haben die Teilnehmenden oft sehr genaue Kenntnisse über deren persönlichen Hintergrund, auch wenn sie möglicherweise nicht in den offiziellen Statistiken auftauchen, wenn sie etwa die diagnostischen Meldekriterien nicht erfüllen.

In jedem Fall liegen die Bevölkerungsanteile zugewanderter Menschen insgesamt in allen drei Ländern deutlich niedriger als die Teilnehmenden den Anteil an Migranten unter ihren Patienten einschätzten, und auch niedriger als in den Zahlen der Gesundheitsbehörden zur TB-Krankheitslast (*Bundesamt für Gesundheit 2019; Schoch et al. 2019; Indra et al. 2017; Brodhun et al. 2018*). 2017 betrug ihr Anteil an der Gesamtbevölkerung in der Schweiz 29,9% (*Bundesamt für Statistik 2020*), in Österreich 16,9% (*Statistik Austria 2020*) und in Deutschland 16,1% (*Statistisches Bundesamt 2018*). Diese Diskrepanz verdeutlicht die Vulnerabilität dieser Gruppe und unterstreicht die Notwendigkeit von Anstrengungen zu ihrem bestmöglichen Schutz, etwa durch konsequentes Screening. Gerade Kinder aus TB-Endemiegebieten sollten aufgrund ihres hohen Erkrankungsrisikos unbedingt auf TB und LTBI untersucht und gegebenenfalls behandelt werden (*Both 2020; World Health Organization (WHO) 2014*).

Das Management von Infektionskrankheiten, gerade auch einer so wichtigen wie der Tuberkulose, gehört jedoch definitiv zu den wichtigsten Herausforderungen in Zusammenhang mit der Globalisierung und der wohl auch in Zukunft starken Migration in Staaten und Gesundheitssysteme des globalen Nordens. Gerade weil die Europa erreichenden Migranten oft jünger sind als der Bevölkerungsschnitt in ihren Zielgesellschaften, ist es wichtig, auch das Infektionsgeschehen und mögliche Therapien bei Kindern und Jugendlichen genau zu untersuchen bzw. zu verbessern.

Weniger als zwei Drittel der Teilnehmenden (61%) gaben an, in ihrem Arbeitsumfeld Zugang zu Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen zum Thema pädiatrische TB und LTBI zu haben. Diese relativ geringe Quote kann zu einer Diskussion darüber anregen, ob solche Veranstaltungen zukünftig intensiviert oder seitens der Fachgesellschaften und Arbeitgeber stärker beworben werden können. Regelmäßige und niedrigschwellige Angebote sind besonders wichtig, um das Problembewusstsein gegenüber Tuberkulose zu schärfen und die Behandlungsqualität zu verbessern, gerade weil Kinder und Jugendliche hier eine besonders vulnerable Patientengruppe darstellen. Dies gilt in besonderem Maße für Niedriginzidenzländer, da hier die Tuberkulose im klinischen Alltag lange Zeit weniger präsent war und die klinische Erfahrung vieler Behandelnder somit geringer ist (*Ritz und Curtis 2014*).

Dass dem so ist, wird auch durch die insgesamt als eher niedrig eingeschätzte Prävalenz von Konsultationen im Zusammenhang mit TB in der täglichen Praxis der Teilnehmer unterstrichen. Sowohl im ÖGD als auch in Krankenhäusern oder Arztpraxen sieht ein relevanter Anteil der Befragten weniger als zehn pädiatrische TB-, LTBI- oder TB-exponierte Patienten, über 85% sehen maximal 50 solcher Patienten pro Jahr. Diese Diversifikation der pädiatrischen TB-Versorgung erschwert es dem einzelnen Arzt, auf dem aktuellen wissenschaftlichen Stand zu bleiben und für die Versorgung einer besonders vulnerablen Patientengruppe wichtige klinische Erfahrungen zu sammeln. Umso wichtiger

ist ein offener und möglicherweise geförderter Zugang zu Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen, die beispielsweise von staatlicher Seite oder aber den universitären Zentren der pädiatrischen TB-Versorgung angeboten werden könnten.

4.9 Der Öffentliche Gesundheitsdienst – Eine Säule der TB-Bekämpfung

4.9.1 Die Rolle des ÖGD im TB-Management in Deutschland und Österreich

In Deutschland und Österreich ist die TB wie auch in der Schweiz eine meldepflichtige Erkrankung. Während die Abläufe in der Schweiz als Ergebnis meiner Recherche bereits in Kapitel 3.6 erläutert wurden, sollen hier zum Vergleich die Schritte nach Diagnose eines TB-Indexfalls in Deutschland und Österreich beleuchtet werden. Die Organisation und Durchführung der Umgebungsuntersuchung ist in Deutschland im Infektionsschutzgesetz geregelt, hierbei handelt es sich um ein Bundesgesetz, das über evtl. abweichenden Gesetzen zum Öffentlichen Gesundheitsdienst in den einzelnen Bundesländern steht (*Diel et al. 2011*). In Österreich regelt das ebenfalls auf Bundesebene gültige Tuberkulosegesetz Indikation und Ablauf einer Umgebungsuntersuchung (*Hirtl et al. 2016*). In beiden Ländern wird bei Auftreten und Meldung einer TB-Erkrankung der zuständige Amtsarzt informiert. Dieser steht in Österreich einer Gesundheitsbehörde auf Bezirksebene vor, in Deutschland gibt es für jeden Landkreis ein Gesundheitsamt. Es obliegt in beiden Ländern den Gesundheitsbehörden, daraufhin über die Notwendigkeit einer Umgebungsuntersuchung zur Aufdeckung der Infektionsquelle oder zur Verhinderung weiterer Ansteckungen zu entscheiden (*Diel et al. 2011*). Ihnen kommt die Aufgabe zu, eine Verbreitung der TB in der Bevölkerung zu verhindern. In beiden Ländern sind es Mitarbeitende der Gesundheitsbehörden, die sich mit der Indexperson in Verbindung setzen und gemeinsam mit ihr eine Liste jener Kontaktpersonen erstellen, die im Rahmen der Umgebungsuntersuchung prioritär gescreent werden sollen. Hierbei gilt das sogenannte *stone in the pond*-Prinzip, das die Personen nach Enge und Intensität des Kontakts in mehreren konzentrischen Kreisen anordnet, von denen zuerst die Personen im inneren Kreis in die Untersuchung einzubeziehen sind (*Hirtl et al. 2016*). In beiden Ländern und auch in der Schweiz wird angestrebt, möglicherweise infizierte Kinder zu einem möglichst frühen Zeitpunkt in die Umgebungsuntersuchung aufzunehmen, da eine Infektion bei ihnen mit einem höheren Risiko eines komplizierten Krankheitsverlaufs einhergeht als bei Erwachsenen (*Hirtl et al. 2016; Marais et al. 2004*). Trotz der grundsätzlich verpflichtenden Kooperation des Indexpatienten bei der Erstellung seiner Kontaktliste wie auch den weiteren diagnostischen und therapeutischen Schritten im Verlauf der Umgebungsuntersuchung wird in den Empfehlungen aller drei Länder die große Bedeutung

eines vertrauensvollen Verhältnisses zwischen dem Indexpatienten und den ihn betreuenden Mitarbeitenden der Gesundheitsbehörden betont. Dies kann durch adäquate Information, ggfs. auch in der Sprache des Patienten, gemeinsame Besprechung der Kontaktliste sowie auch Hausbesuche erreicht werden (*Hirtl et al. 2016*). Wird im Rahmen der Umgebungsuntersuchung eine TB-Infektion entdeckt, empfiehlt die den Prozess betreuende Gesundheitsbehörde die Durchführung einer Chemoprävention. Es obliegt üblicherweise einem Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Erfahrung in der Behandlung von TB und LTBI, diese zu begleiten; sobald sie beendet ist, erhält die Behörde darüber Nachricht. Gleiches gilt, sollte die Behandlung abgebrochen werden oder der Patient zu vereinbarten Folgeterminen nicht erscheinen (*Hirtl et al. 2016*). Ebenso wie die Schweizer Lungenligen haben die Gesundheitsbehörden in Deutschland und Österreich also das Recht und die Verpflichtung, über den Abschluss oder das Scheitern der eingeleiteten präventiven Therapie informiert zu werden und diese Informationen notfalls auch einzufordern. Während die Mitarbeit der Patienten bei der Therapie einer manifesten TB in beiden Ländern verpflichtend ist, gilt dies bei der LTBI nicht, sodass weder der betreuende Arzt noch die Gesundheitsämter bzw. TB-Fürsorgestellen im Zweifelsfall ein Scheitern der Chemoprävention verhindern können. Die berufliche Position des behandelnden Arztes ist in Österreich und Deutschland nicht eindeutig festgelegt, auch in der Schweiz gibt es je nach Kanton unterschiedliche Absprachen zwischen Lungenliga und Ärzteschaft. Meistens findet die Chemoprävention jedoch in einer kinderärztlichen Praxis, womöglich auch mit besonderem Schwerpunkt auf der Behandlung von Lungen- oder Infektionskrankheiten, oder in einer großen Kinderklinik bzw. ihrer entsprechenden Ambulanz statt. Selten ist hingegen die Vereinbarung von Kontroll- und Folgeterminen im Gesundheitsamt bzw. bei der Lungenliga. Tauchen in einem deutschen Gesundheitsamt Fragen zu Prävention, Früherkennung oder dem Ablauf und den Konsequenzen einer Umgebungsuntersuchung auf, kann das eigens dafür eingerichtete „Beratungsnetzwerk Tuberkulose des Arbeitskreises Tuberkulose im Fachausschuss Infektionsschutz des BVÖGD“ konsultiert werden. Der Bundesverband der Ärztinnen und Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (BVÖGD) vereint darin seit dem Jahr 2000 Ärztinnen und Ärzte in verschiedenen Gesundheitsämtern und Lungenfachkliniken in ganz Deutschland, die telefonischen oder schriftlichen Rat zum TB-Management erteilen können und sich regelmäßig auf kollegialer Ebene austauschen. In dringenden Fällen steht die Beratungskompetenz des Netzwerks auch Ärzten in angestellter oder selbstständiger Tätigkeit zur Verfügung. In Österreich ist der Vollzug des bundesweit gültigen TB-Gesetzes dezentral geregelt, das Bundesland Oberösterreich etwa löst diese Aufgabe über TB-Fürsorgeteams, welche jeweils aus einem Lungenfacharzt und einer Pflegefachkraft bestehen und auf Bezirksebene tätig sind. Diese können für die behandelnden Ärzte wie auch Kollegen in den Gesundheitsämtern ähnliche Funktionen übernehmen.

4.9.2 Besonderheiten im TB-Management der Schweiz

Dennoch ist hervorzuheben, dass speziell die Lungenliga in der Schweiz ab dem Zeitpunkt der ersten positiven Testung auf TB stets eng in den Fall eingebunden bleibt. So verfügt jede kantonale Lungenliga über speziell geschulte TB-Fachbetreuer, die nicht nur mit den Indexpatienten in Kontakt treten und die Umgebungsuntersuchungen organisieren, sondern auch den Kontakt zu den weiterbehandelnden Kinderärzten aufrechterhalten und nach Abschluss oder Scheitern der Therapie auch die entsprechenden Berichte anfordern können. Außerdem besteht für die Lungenligen die Möglichkeit, bei Sorgen um die Compliance der Patienten oder ihrer Eltern oder bei sprachlichen Kommunikationsbarrieren eine Directly Observed Therapy (DOT) zu initiieren und so eine Einnahme der Medikamente in den gewünschten Intervallen und Dosierungen zu ermöglichen. Und auch für die Patienten sind die TB-Fachbetreuer oft erste Ansprechpartner bei Fragen oder Problemen in Bezug auf die Infektion, sie können Hilfsangebote vermitteln und kompetent Auskunft zu Infektiosität, Erkrankungsrisiko und Warnzeichen erteilen. Aus diesem Grund ermöglichen sie gerade bei TB, einer bis heute mit großen Ängsten und Stigmatisierungen verbundenen Diagnose, eine behutsame, zielgerichtete und für die Patienten bedarfsgerechte Betreuung und sichern gleichzeitig gemeinsam mit den behandelnden Ärzten eine effektive Durchführung des kantonalen TB-Managements. Die im Vergleich zum deutschen und österreichischen ÖGD etwas anders strukturierte Aufgabe der Lungenligen wurde mir erst im Laufe meiner Reise klar. Der Fragebogen wurde in den Lungenligen meist von Pflegefachkräften ausgefüllt, da diese oft erste Ansprechpersonen bei Fragen rund um TB sind und die meisten Bemühungen in der Prävention koordinieren. Dennoch entscheiden sie nicht selbst über Diagnostik und Therapie, ihre Aufgaben liegen eher bei den epidemiologischen Aspekten sowie bisweilen der Überwachung der Therapie im Rahmen einer DOT. Meist wurden jene Fragen im Survey, die sich auf rein ärztliche Aufgaben beziehen, daher von ihnen übersprungen, bisweilen aber auch nach bestem Wissen und Gewissen ausgefüllt. Numerisch fallen diese Antworten kaum ins Gewicht. Andersherum geben diese Aussagen dem Datensatz auch eine besondere Aussagekraft; unterstreichen sie doch, dass in der Schweiz Pflegefachkräfte sehr viel intensiver mit LTBI- und Tuberkulose-Patienten in Kontakt stehen als in den anderen Ländern und oftmals für behandelnde Ärzte wie auch Patienten vorrangige Ansprechpartner sind. Aus diesem Grund wurde auch entschieden, die Antworten bei der Auswertung dieser ursprünglich für Ärzte konzipierten Umfrage unbedingt zu berücksichtigen.

Die auf kantonaler Basis operierenden Lungenligen handhaben die Durchführung einer Umgebungsuntersuchung wie auch die Kooperation mit niedergelassenen Kinderärzten und großen Kantons- und Universitätsspitalern jeweils etwas unterschiedlich, dies wurde im Kapitel 3.6 bereits thematisiert. Die Differenzen liegen sicher zum Einen in der grundsätzlich sehr föderalen Struktur der Schweiz mit großer Eigenständigkeit der 26 Kantone begründet. Zum Anderen wurde in den persönlich geführten Gesprächen auch oft das

Vorhandensein einer großen Klinik mit spezialisierter TB-Ambulanz oder -Station als Grund für die Überweisung der Patienten genannt, die in anderen Kantonen vielleicht eher bei niedergelassenen Kinderärzten weiterbetreut werden. In Lausanne, Genf und Bern führen die jeweiligen Universitätskinderspitäler sogar schon die Umgebungsuntersuchungen meist selbst durch. Der Grund hierfür liegt darin, dass dadurch eine nahtlose Weiterversorgung der in der Umgebungsuntersuchung auffällig gewordenen Patienten gewährleistet wird. Zudem bündeln die Universitätskinderspitäler Kompetenz und ein hohes Maß an Erfahrung auch mit komplizierteren Verläufen der Erkrankung.

Nachteilig kann sich ein so föderalisiertes System auswirken, wenn einzelne Lungenligen und die mit ihnen kooperierenden Kinderärzte teilweise über Jahre hinweg keine TB-Patienten betreuen und dadurch die Erfahrung mit der Erkrankung und aktuell empfohlenen Therapieregimen verloren geht. So führte ich in mehreren Kantonen kein persönliches Interview in der Lungenliga, weil dort schon sehr lange kein pädiatrischer TB- oder LTBI-Fall mehr behandelt worden war, etwa im Jura, in Graubünden oder Schaffhausen. Die fehlende Erfahrung kann sich dann nachteilig auswirken, wenn die Beteiligten doch einmal mit einem TB-Ausbruch konfrontiert sind und nicht auf die eingespielten Strukturen jener Kantone zurückgreifen können, die auch aufgrund ihrer Bevölkerungszahl und -struktur bereits gezwungen waren, funktionierende Abläufe zur Fallfindung und Therapie zu etablieren. Eine weitere Schwäche der Schweizer TB-Prävention ist die Tatsache, dass in den meisten Kantonen ankommende Flüchtlinge und Migranten anders als in den anderen beiden Ländern kein Röntgenbild der Lunge und auch keinen immunologischen TB-Test erhalten. Stattdessen wird mit ihnen nur ein Fragebogen ausgefüllt, der relativ grob die Symptome der TB abfragt und die Probanden dazu anhält, sich bei derlei Symptomen bei ihrer Betreuungsperson zu melden (s. Anhang D). Durch dieses Verfahren können bei Einreise in die Schweiz allerdings keine asymptomatischen Träger der Infektion im Sinne einer LTBI aufgedeckt werden. Auch ist es vorstellbar, dass aufgrund einer noch milden Symptomatik oder von Verständigungsproblemen TB-Patienten nicht entdeckt werden, wie es mit einem Röntgenbild möglich wäre. Als Grund für dieses verkürzte Screening wurden mir auf meiner Reise mehrfach ökonomische Aspekte genannt.

4.9.3 Der ÖGD als elementarer Baustein der TB-Prävention

In letzter Zeit wird immer stärker versucht, das Gesundheitssystem in möglichst vielen Bereichen von einem kurativen hin zu einem präventiven Dienstleistungssektor zu entwickeln. Die Motivation hierfür liegt zuallererst in der effektiven Verhinderung von Krankheiten und damit Leid für die Betroffenen. Das Verhindern als primäre Prävention spielt dabei eine ebenso große Rolle wie das möglichst frühzeitige Entdecken einer Pathologie als sekundäre Prävention, beides erspart den Patienten aufwändige oder invasive Behandlungen und verbessert ihre Lebenserwartung bei vielen Krankheiten erheblich. Nebenbei werden so auch die Kosten für alle Träger der Sozialversicherung und somit

die Gesellschaft als Ganzes erheblich gesenkt. Prominente Beispiele für die gelungene Implementierung präventiver Leistungen in den Katalog der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland sind die alle drei Jahre angebotenen Gesundheits-Check-Ups für Frauen und Männer ab 35 Jahren, aber auch ganz zielgerichtete Untersuchungen wie die digital-rektale Tastuntersuchung oder das zweijährliche Hautkrebsscreening. Natürlich müssen solche Angebote von der Bevölkerung auch wahrgenommen werden, wobei zum Einen den Krankenkassen, vor allem aber der Ärzteschaft eine wichtige Rolle in der Vermittlung und Information über den Nutzen und potenzielle Risiken, wie beispielsweise beim Einsatz von Röntgenstrahlung bei der Mammographie, zukommt. Auch bei der Bekämpfung der TB sind präventive Maßnahmen von großer Bedeutung. Eine angemessene und zielgerichtete Informationspolitik kann helfen, Patienten zu identifizieren und beispielsweise im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung möglichst alle potenziell infizierten Kontaktpersonen dem Screening zuzuführen. So ist es wichtig, die TB als Erkrankung zu entstigmatisieren, gleichzeitig aber über ihre hohe Infektiosität, ihren oft langwierigen und komplikationsreichen Verlauf und die teilweise sehr lange Inkubationszeit zu informieren. Beim Auftreten von TB-Fällen etwa in Gemeinschaftsunterkünften für Asylbewerber ist es zudem wichtig, die Patienten in ihrer Landessprache zu erreichen und ihnen Vertrauen in das hiesige Gesundheitssystem und die Unabhängigkeit von Bleiberechtsentscheidungen von medizinischen Diagnosen zu geben. Auch aufseiten der einheimischen Bevölkerung gilt es, Vorurteile abzubauen, das Vertrauen in die Arbeit der Gesundheitsbehörden und Lungenligen zu stärken und über die tatsächlichen Erkrankungszahlen zu informieren. Genauso wichtig ist auch die Aufklärung über Ansteckungswege der TB sowie über Arbeitsbereiche und Berufe, die möglicherweise mit einem erhöhten Ansteckungsrisiko einhergehen, zuvorderst natürlich der Gesundheitssektor. Hier sind regelmäßige Unterweisungen der Mitarbeiter in Fragen des Arbeitsschutzes und der Hygiene von großer Bedeutung, außerdem muss in sensiblen Bereichen eine ausreichende Ausstattung mit Schutzkleidung, Masken und Isolierzimmern gewährleistet sein. Es sind dabei die vom Gesetzgeber etwa in der Biostoffverordnung vorgegebenen Leitgedanken, die, von den Arbeitgebern umgesetzt und von den Gesundheitsämtern kontrolliert, zu einem möglichst effektiven Schutz vor Ansteckung führen sollen. Bei solchen Kontrollen können die Gesundheitsbehörden auf Missstände hinweisen und Anleitung zum besseren Schutz von Mitarbeitern und Patienten geben.

Im Fall der TB gibt es neben den beschriebenen Maßnahmen zur Primärprävention, also zum Schutz vor der Infektion, auch eine elementare sekundärpräventive Intervention. Mit den vom ÖGD organisierten Umgebungsuntersuchungen sollen infizierte Personen identifiziert und nach Möglichkeit einer präventiven Chemotherapie zugeführt werden. So kann nach erfolgter Ansteckung ein Ausbrechen der TB-Erkrankung bzw. das Fortschreiten der Infektion in diese Richtung effizient verhindert werden. Der Nutzen für den individuellen Patienten wie auch für die Gemeinschaft ist groß, da ein Patient mit LTBI nicht

kontagiös ist und durch eine konsequent durchgeführte und begleitete Chemoprävention möglichen schweren Verläufen der TB wie auch einer offenen pulmonalen Erkrankung entgegengewirkt wird. An dieser Stelle kommt dem ÖGD die wichtige Aufgabe zu, präventiv tätig zu werden und infizierte Personen zuverlässig zu identifizieren und an eine Klinik oder Praxis zur präventiven Behandlung zu vermitteln. Der Schutz von Kontaktpersonen eines Infizierten dient darüber hinaus der Gesundheit möglichst vieler Menschen und kann so als Präventionsaufgabe im Sinne einer Public Health-Maßnahme verstanden werden. Hierzu passt die Definition von Public Health, welche die WHO ausgearbeitet hat, wonach es sich um eine Wissenschaft zur Verhinderung von Krankheiten und Förderung der Gesundheit durch organisierte Anstrengungen der Gemeinschaft handelt (*Dragano et al. 2016*). Gerade am Beispiel der Umgebungsuntersuchungen wird deutlich, dass Public Health dann am besten funktioniert, wenn der ÖGD und die Akteure verschiedener Lebenswelten synergistisch zusammenarbeiten (*Dragano et al. 2016*). Das können in diesem Fall je nach Umfeld der Untersuchung etwa die Schul- und Kindergartenleitung, der betriebsärztliche Dienst oder die Leitung einer Gemeinschaftsunterkunft sein, außerdem gehören zu dieser Kooperation auch die ambulante und stationäre Krankenversorgung sowie Entscheidungsträger in der Politik. Gerade bei einer Erkrankung, gegen die es derzeit keine dauerhaft wirksame Impfung gibt und die in besonderem Maße auch junge Kinder betreffen kann, ist es wichtig, die vorhandenen Möglichkeiten zur Prävention zu nutzen. Hier kommt dem ÖGD als Initiator und Koordinator der einzelnen Untersuchungs- und Behandlungsschritte eine wichtige Aufgabe zu, die durch die Einrichtung eigener TB-Einheiten in den Lungenligen der Schweiz, die TB-Fürsorgeteams in manchen österreichischen Bundesländern oder auch durch das „Beratungsnetzwerk Tuberkulose“ der deutschen Gesundheitsämter noch besonders hervorgehoben wird. Aus diesem Grund kann die Bedeutung niedrigschwellig zugänglicher Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen zur Tuberkulose gerade auch im ÖGD nicht genug betont werden. Erstaunlicherweise gaben nur 26% der dort tätigen Teilnehmenden an, regelmäßig Zugang zu solcherlei Kursen zu haben.

5. Limitationen

Wie bereits punktuell erwähnt, weist die durchgeführte Umfrage einige Schwachstellen auf. Die Konzeption als online oder auf Papier auszufüllender Fragebogen, der hauptsächlich aus Multiple Choice-Fragen bestand, erschwert die Darstellung und Diskussion anderer diagnostischer oder therapeutischer Strategien, die nicht durch die angebotenen Optionen abgedeckt werden. Wollten die Teilnehmenden eine solche Antwort geben, mussten sie dafür das Freitextfeld nutzen, welches jedoch nicht zu jeder Frage angeboten wurde. Andererseits ist es für die statistische Auswertung und Vergleichbarkeit der Antworten von großer Wichtigkeit, sich auf Multiple- oder Single-Choice-Fragen stützen zu können, da nur so klare Präferenzen und Mehrheitsmeinungen dargestellt werden können.

Leider waren manche Formulierungen für die Teilnehmenden nicht ganz eindeutig. Neben den bereits erwähnten Unklarheiten über den Begriff „Migranten“ bzw. „migrant background“ betrifft das die Frage, ob Patienten nach Beendigung der Chemoprävention nochmals zu einem Follow-Up gesehen würden; hier wird nicht genauer erklärt, ob damit ein Zeitpunkt direkt nach Einnahme der letzten Medikamentendosis oder ein Kontrolltermin beispielsweise sechs oder 12 Monate später gemeint ist, wie ihn Fournier et al. in ihrer Studie an TB-Kontaktpersonen testeten (*Fournier et al. 2015*). Im Abschnitt zur Diagnostik einer TB-Infektion lässt die Antwortoption „Rö-Thorax nur, wenn IGRA und/oder TST positiv ausfallen“ offen, ob die Teilnehmenden eher einen IGRA oder einen TST oder sogar beide Tests zur immunologischen Testung durchführen, bevor sie die Entscheidung über ein Röntgenbild treffen. Da in den ersten Wochen der Umfrage im Online-Tool zudem die Mehrfachauswahl auch bei jenen Fragen nicht funktionierte, bei denen dies vorgesehen war, waren die Teilnehmenden gezwungen, das Freitextfeld zu nutzen, wenn sie mehrere der zur Auswahl gestellten Antworten als zutreffend erachteten.

Die Angabe der Häufigkeit pädiatrischer TB-Fragestellungen wie auch des Anteils an Patienten mit Migrationshintergrund über relativ große Prozentintervalle macht einen Vergleich mit offiziellen, von den Gesundheitsbehörden der drei Länder erhobenen Zahlen schwierig. Hier können die Ergebnisse der Umfrage nur im Lichte dieser Zahlen betrachtet und allenfalls leichte Tendenzen festgestellt werden. Andererseits sollte von den Teilnehmenden auch nicht verlangt werden, ad hoc die genaue Anzahl an Konsultationen wegen pädiatrischer TB binnen eines Jahres oder den Prozentsatz an Migranten zu benennen, zumal Zahlen zur Inzidenz der LTBI seitens der Gesundheitsbehörden gar nicht vorliegen und hier somit auch kein Vergleich möglich wäre.

Die Hilfe etablierter Fachgesellschaften der pädiatrischen Infektiologie und Pneumologie sowie auch der Zugang zu wichtigen Kontaktdaten und Mailinglisten des Öffentlichen Gesundheitsdienstes haben sehr dazu beigetragen, die Umfrage publik zu machen und möglichst viele der gewünschten Adressaten auch zu erreichen. Dennoch ist es vorstellbar, dass Ärzte, die zwar viele pädiatrische TB- und LTBI-Patienten behandeln, aber in

keinem der genannten Netzwerke organisiert sind, von der Umfrage nicht erfahren haben und deshalb auch nicht teilnehmen konnten. Bedauerlich ist zudem, dass manche Kantone und Bundesländer im Teilnehmerkollektiv nicht vertreten sind (vgl. Grafik 1), was sicher zum Teil an den dort niedrigen Fallzahlen liegt, aber dennoch die Erstellung eines kompletten Bildes erschwert. Nur wenige Fragen wurden zudem von allen 173 Teilnehmenden beantwortet und es liegen umgekehrt auch nur wenige komplette Datensätze mit Antworten auf alle 44 Fragen vor. Dennoch zeichnet die Studie mit ihren zahlreichen Teilnehmenden aus verschiedenen Ländern und Institutionen und den zahlreichen untersuchten Aspekten ein umfangreiches und detailliertes Bild zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der pädiatrischen LTBI in Deutschland, Österreich und der Schweiz.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Um eine überall gleichsam effektive und durchführbare Strategie gegen Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter zu etablieren, ist es besonders wichtig, konsistente Schritte zur Diagnostik, Therapie und zum Follow-Up festzulegen. Unsere Umfrage zeigte, dass dies noch nicht überall der Fall ist und es in jedem Stadium der Konfrontation mit LTBI neben viel Konsens auch zum Teil deutlich abweichende Ansätze gibt. Die 2017 kurz nach Durchführung dieser Umfrage erschienene AWMF-S2k-Leitlinie kann hier einen wichtigen Beitrag zur Harmonisierung leisten. Vor diesem Hintergrund wird es sehr interessant sein, möglicherweise in wenigen Jahren erneut eine ähnliche Umfrage durchzuführen und die Ergebnisse zu vergleichen.

Bei der Diagnostik der TB-Infektion wie auch der manifesten Erkrankung fehlen nach wie vor sichere und für das Kindesalter adaptierte Verfahren. Hier bleibt die sicherlich vielversprechende Entwicklung der Thorax-Sonographie abzuwarten, während die im untersuchten Kollektiv ebenfalls verbreitet eingesetzte Computertomographie angesichts ihrer hohen Strahlenbelastung in Niedriginzidenzländern eher kritisch zu sehen ist. Der jeweilige Stellenwert der beiden derzeit verfügbaren immunologischen Tests gerade bei jüngeren Kindern ist nach wie vor unsicher, hier wäre eine klare Einordnung auf Basis wissenschaftlicher Daten wünschenswert.

Als erfreulich ist zu bewerten, dass die nun erstmals für den deutschsprachigen Raum als gleichwertig zur neunmonatigen INH-Monotherapie empfohlene drei- bis viermonatige Kombinationstherapie aus INH und RMP bereits weit verbreitet eingesetzt wird. Problematisch bleibt jedoch für beide Therapieregimen, dass sie häufig mit zu niedrigen Dosierungen oder über einen zu kurzen Zeitraum durchgeführt werden und das Follow-Up unter Therapie sehr uneinheitlich stattfindet, sodass mögliche Nebenwirkungen leicht übersehen werden können. Die Notwendigkeit einer Röntgenaufnahme nach Abschluss der Chemoprävention ist im untersuchten Kollektiv umstritten.

Fort- und Weiterbildungsangebote für Ärzte zum Themenkomplex pädiatrische Tuberkulose sollten niedrigschwellig und gerade auch im Öffentlichen Gesundheitsdienst angeboten werden, da dieser in allen drei Ländern unmittelbar mit der Detektion und Kontrolle von TB-Erkrankungen und -Ausbrüchen befasst ist. Damit kann auch gewährleistet werden, dass der ÖGD, eine entsprechende personelle Besetzung vorausgesetzt, mit seinem Wissen und dem engen Kontakt zur behandelnden Ärzteschaft eine wesentliche Rolle in der Prävention der TB erfüllen kann. In der Bevölkerung sollte die TB entstigmatisiert und das Bewusstsein für die Möglichkeit einer effektiven Prävention gegen die Erkrankung gestärkt werden.

Tuberkulose bleibt die tödlichste Infektionskrankheit der Welt, geschätzt ein Drittel der Weltbevölkerung ist mit dem Erreger infiziert und gerade die Niedriginzidenzländer Mit-

teleuropas mit ihren gut ausgestatteten Gesundheitssystemen sollten diese Herausforderung, welche sicher auch mit einer Globalisierung der Medizin verbunden ist, annehmen und offensiv gestalten.

Anhang A: Fragebogen

Management der latenten tuberkulösen Infektion (LTBI) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, Österreich und der Schweiz

1 - Angaben zur Institution

1.1 Ihre Institution / Ihr Tätigkeitsbereich:

- Universitätsklinikum
- Zentrumsklinik / Lehrkrankenhaus
- Städtisches Krankenhaus
- Private Klinik
- Niedergelassen / Praxis
- Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) / Praxisgemeinschaft
- Gesundheitsamt (Tuberkulosefürsorge)

1.2 Land: Deutschland / Österreich / Schweiz (Drop Down-Menü)

1.3 Bundesland / Kanton: Drop Down-Menü für Bundesländer und Kantone

1.4 Ihre berufliche Position?

- Oberarzt/Abteilungsleiter
- Facharzt
- Assistenzarzt
- Amtsarzt
- Andere: _____

1.5 Wie viele Kinder mit der (Verdachts-)Diagnose Tuberkulose (TB-Exposition, aktive Erkrankung oder LTBI) betreuen Sie (ungefähr) in einem Jahr?

- <10
- 10-50
- 50-200
- >200

Anhang A: Der verwendete Fragebogen in deutscher, englischer und französischer Sprache.

1.6 Wie häufig ist Ihnen, schätzungsweise, bei Kindern mit der Verdachtsdiagnose Tuberkulose (TB) ein Indexpatient bzw. eine Exposition gegenüber einer Person / Personen mit TB bekannt?

- Immer (>90%)
- >50-90% der Fälle
- <50% der Fälle

1.7 Wie häufig ermitteln Sie Informationen (z.B. Herkunftsland, Infektiosität, Erreger-Resistenz-Profil) bezüglich des vermuteten Index-Falls?

- Immer (>90%)
- 50-90% der Fälle
- <50% der Fälle

2 - Welche Verfahren nutzen Sie routinemäßig zur Diagnosestellung einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* bei Kindern und Jugendlichen von 0-15 Jahren?

2.1 Tuberkulin Haut Test (THT)?

- Ja
- Nein

2.2 Interferon Gamma release assays (IGRA)?

- Ja
- Nein

2.3 Falls „Ja“ in Frage 2.2.: Welchen IGRA verwenden Sie?

- Quantiferon-GOLD / Quantiferon-GOLD PLUS (Qiagen)
- T-Spot TB (Oxford Immunotech)
- beide

2.4 War Ihre Praxis / Institution vom Lieferengpass von SSI PPD RT23 betroffen?

- Ja
- Nein

2.5 Wenn 2.4 mit „ja“ beantwortet wurde, haben Sie alternativ ein anderes Tuberkulinpräparat verwendet?

- Nein
- Ja
- Wenn ja, welches? _____

3 - Welche Verfahren nutzen Sie routinemäßig zum Ausschluss einer aktiven TB?

3.1 Radiologie/Bildgebende Verfahren:

3.1.1 Röntgen-Thorax?

- Ja
- Nein

3.1.2 CT-Thorax?

- Ja
- Nein

3.1.3 Sonografie?

- Ja
- Nein

3.2 Mikrobiologie:

3.2.1 Sputum / Magensaft Mikroskopie?

- Ja
- Nein

3.2.2 Sputum / Magensaft Kultur?

- Ja
- Nein

3.3 PCR-basierte Techniken an Sputum / Magensaft / geeigneten Materialien (z.B. GeneXpert MTB/RIF (Cepheid))?

- Ja
- Nein

4 - Diagnosestellung der LTBI

4.1 Bitte skizzieren Sie Ihr diagnostisches Vorgehen bei **Kindern > 5 Jahren** mit Verdacht auf LTBI (Hinweise in der Anamnese bzw. einer eindeutigen Exposition bei klinisch gesundem Kind):

- Nur THT
- THT + Rö-Thorax gleichzeitig bei Erstvorstellung
- Nur IGRA
- IGRA + Rö-Thorax gleichzeitig bei Erstvorstellung
- THT+IGRA
- THT+IGRA+Rö-Thorax gleichzeitig bei Erstvorstellung
- Rö-Thorax nur, wenn IGRA und / oder THT positiv ausfallen
- Unbekannt
- Sonstige Alternative (bitte erläutern): _____

4.2 Wählen Sie ein unterschiedliches diagnostisches Vorgehen bei **Kindern < 5 Jahren**?

- Ja
- Nein
- unbekannt

4.3 Falls JA zu Frage 4.2, dann skizzieren Sie bitte Ihr Vorgehen bei **Kindern < 5 Jahren**:

- Nur THT
- THT + Rö-Thorax gleichzeitig bei Erstvorstellung
- Nur IGRA
- IGRA + Rö-Thorax gleichzeitig bei Erstvorstellung
- THT+IGRA
- THT+IGRA+Rö-Thorax gleichzeitig bei Erstvorstellung
- Rö-Thorax nur, wenn IGRA und / oder THT positiv ausfallen
- Unbekannt
- Sonstige Alternative (bitte erläutern): _____

5 - Präventive Chemotherapie bei LTBI

5.1 Was ist Ihre erste Wahl zur präventiven Chemotherapie bei LTBI und Vorliegen eines Index Falles mit „sensibler“ TB (keine Resistenzen) bzw. fehlenden anamnestischen

Hinweisen auf eine Exposition gegenüber einer resistenten TB (mehrere Antworten möglich)?

- Nur Isoniazid (INH)
- Nur Rifampicin (RMP)
- INH + RMP
- Andere Alternative (bitte erläutern): _____
- unbekannt

5.2 Für wie lange behandeln Sie Kinder mit einer INH Mono-Chemoprävention?

- 3 Monate
- 4 Monate
- 6 Monate
- 9 Monate
- Anderer Zeitraum (_____ Monate)
- Nicht zutreffend

5.3 Für wie lange behandeln Sie Kinder mit einer RMP Mono-Chemoprävention?

- 3 Monate
- 4 Monate
- 6 Monate
- 9 Monate
- Anderer Zeitraum (_____ Monate)
- Nicht zutreffend

5.4 Für wie lange behandeln Sie die Kinder mit einer Kombinations-Chemoprävention (INH + RMP)?

- 3 Monate
- 4 Monate
- 6 Monate
- 9 Monate
- Anderer Zeitraum (_____ Monate)
- Nicht zutreffend

5.5 Wie häufig geben Sie die entsprechende antituberkulöse Medikation?

- Täglich
- 2 x / Woche

- 3 x / Woche
- Andere Alternative (_____/Woche)

5.6 In welcher Dosierung verwenden Sie Isoniazid (INH)?

- ~ 5 mg/kg/Tag (3-7mg/kg/Tag)
- ~10mg/kg/Tag (7-12mg/kg/Tag)
- ~15mg/kg/Tag (>12 mg/kg/Tag)
- Andere Alternative _____ mg/kg/Tag
- _____ mg/kg bei einer Gabe 2 x / Woche
- _____ mg/kg bei einer Gabe 3 x / Woche

5.7 In welcher Dosierung verwenden Sie Rifampicin (RMP)?

- ~10mg/kg/Tag
- ~15mg/kg/Tag
- >15mg/kg/Tag (genau verwendete Dosis (mg/kg/Tag):_____)
- Andere Alternative _____ mg/kg/Tag
- _____ mg/kg bei einer Gabe 2 x / Woche
- _____ mg/kg bei einer Gabe 3 x / Woche

5.8 Führen Sie bei Therapie mit Isoniazid (INH) eine Vitamin B6-Substitution durch?

- Ja
- Nein
- Ja, unter folgenden Bedingungen:

5.9 Welche Labordiagnostik führen Sie routinemäßig **vor Beginn** einer präventiven Chemotherapie durch (mehrere Antworten möglich)?

- Blutbild
- Leberwerte (z.B. GPT, GOT, Bilirubin, Gamma GT)
- Elektrolyte (z.B. Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Ph²⁺)
- Kreatinin
- CRP
- Zusätzliche Blutuntersuchungen (wenn ja, welche? _____)
- Keine

5.10 Welche Labordiagnostik führen Sie routinemäßig **unter laufender** präventiver Chemotherapie durch (mehrere Antworten möglich)?

- Blutbild
- Leberwerte (z.B. GPT, GOT, Bilirubin, Gamma GT)
- Elektrolyte (z.B. Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Ph²⁺)
- Kreatinin
- CRP
- Zusätzliche Blutuntersuchungen (wenn ja, welche? _____)
- Keine

5.11 Wie häufig bestellen Sie die Kinder unter präventiver Chemotherapie bei LTBI routinemäßig (wenn keine klinischen Auffälligkeiten auftreten) wieder ein (Erstvorstellung ausgenommen)?

- Nach Erstvorstellung erfolgt keine weitere routinemäßige Kontrolle
- 1 x am Ende der Therapie
- 1-2x unter Therapie sowie am Ende der Therapie
- 3-4x unter Therapie sowie am Ende der Therapie
- > 4 x unter Therapie sowie am Ende der Therapie
- unbekannt

5.12 Wie überprüfen Sie die regelmäßige Medikamenteneinnahme unter präventiver Chemotherapie (mehrere Antworten möglich)?

- Gar nicht
- Ich frage nach
- Kontrolle der verbliebenen Tabletten-Anzahl
- Routine Urin-Proben zum Farb-Check (bei RMP)
- Routine Urin-Proben zu Untersuchung auf Metaboliten (bei RMP, INH)
- Medikamenten-Spiegel im Speichel (bei INH)
- Medikamenten-Spiegel im Plasma / Serum (bei INH, RMP)
- unbekannt
- Andere Untersuchungen: _____

5.13 Fertigen Sie nach Beendigung der präventiven Chemotherapie immer eine Röntgen-Thorax Aufnahme an?

- Ja

- Nein
- Unbekannt

5.14 Sehen Sie Kinder nach Beendigung der präventiven Chemotherapie routinemäßig nochmals zu einem Follow-up?

- Ja
- Nein
- Unbekannt

5.15 Falls „Ja“ in Frage 5.14, wie häufig bzw. wie viele Monate nach Ende der präventiven Chemotherapie erfolgt ggf. eine weitere routinemäßige Wiedervorstellung (mehrere Antworten möglich)?

- 6 Monate nach Therapie-Ende
- 12 Monate nach Therapie-Ende
- 24 Monate nach Therapie-Ende
- _____ Monate nach Therapie-Ende

5.16 Wann leiten Sie bei Exposition eines Kindes gegenüber multiresistenter TB (MDR-TB = Resistenz gegen mind. INH und RMP) aber fehlenden Hinweisen für eine Infektion (THT und IGRA neg.) und Erkrankung eine **Chemoprophylaxe** entsprechend der Resistenztestung des Isolates des vermuteten Index-Falles ein?

- Immer
- immer bei Kindern < 5J
- Nur bei hohem Infektionsrisiko (hohe Infektiosität Indexfall, sehr enger Kontakt)
- Nur bei hohem Infektionsrisiko und Kind < 5Jahren
- Unbekannt
- Nie (watch and wait)
- Immer Weiterleitung/Konsultation eines Spezialisten

5.17 Wann leiten Sie bei Hinweisen für eine Infektion nach Exposition eines Kindes gegenüber multiresistenter TB eine Chemoprävention entsprechend der Resistenztestung des Isolates des vermuteten Index-Falles ein?

- Immer
- Immer bei Kindern <5J

- Individuelle Abwägung (Sicherheitsbedürfnis des Patienten/Eltern, abhängig von den noch zur Verfügung stehenden Medikamenten, etc.)
- Unbekannt
- Nie (watch and wait)
- Immer Weiterleitung/Konsultation eines Spezialisten

6 – Institutionsspezifische Fragen

6.1 Wie hoch, schätzen Sie, ist der Anteil an Migranten an all Ihren Patienten, die sich zur Abklärung bezüglich einer Tuberkulose (Erkrankung, LTBI, Exposition) vorstellen?

- 0%
- < 20%
- 20-50%
- 50-80%
- > 80%

6.2 Gibt es in Ihrem Umfeld Fort – und Weiterbildungsveranstaltungen hinsichtlich der pädiatrischen TB / LTBI?

- Ja
- Nein
- unbekannt

6.3 Betreuen Sie Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen (HIV, Immundefekte, Patienten vor / unter Biologika-Therapie)?

- Ja
- Welche genau? (Freitext)
- Nein

6.4 Wie häufig führen Patienten bei Ihnen die Therapie bis zum geplanten Ende durch?

- Immer (> 90%)
- Sehr häufig (70-90% der Fälle)
- Häufig (50-70% der Fälle)
- Selten (< 50% der Fälle)

6.5 Inwiefern berücksichtigen Sie das familiäre oder außenstehende Umfeld des Patienten (mehrere Antworten möglich)?

- Einbestellung und Untersuchung nahestehender Personen
 - Wenn ja, welche genau? _____
- Information des nahestehenden Umfeldes hinsichtlich der Risiken und Warnsymptome einer TB, jedoch keine individuelle Einbestellung
- Keine routinemäßige Berücksichtigung

6.6 An welchen medizinisch/fachlichen Leitlinien orientieren Sie sich bei dem Management der LTBI im Kindes- und Jugendalter?

- DZK „Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose“ (2011)
- DZK „Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter“ (2012)
- DGPI Handbuch
- TB-Handbuch (CH)
- Internationale / Europäische Leitlinien (z. B. WHO)
- andere
- Keine bekannt

Wir danken Ihnen für Ihre Teilnahme und die Unterstützung dieser Umfrage!

**Management of latent tuberculous infection (LTBI) in children and adolescents in
Germany, Austria and Switzerland**

1- Details of participating center

1.1 Your institution:

- University hospital
- Central hospital / Teaching hospital
- District general hospital (DGH)
- Private hospital
- Private Practice
- Shared practice or large medical care center
- Public Health Service or Tuberculosis Care Center

1.2 Country: Germany – Austria - Switzerland (Drop Down-Menü)

1.3 Federal state or canton: Drop Down-Menü für Bundesländer und Kantone

1.4 Your professional position?

- Senior physician/Head of department
- Specialist (i.e. ID, pulmonology, other)
- Resident physician
- Public health officer
- Other: _____

1.5 How many paediatric / adolescent TB cases (disease, LTBI, exposure) do you manage every year approximately?

- <10
- 10-50
- 50-200
- >200

1.6 How often is an index patient or an exposition to a person infected with TB known to you in suspected TB cases?

- Always (>90%)
- >50-90% of cases
- <50% of cases

1.7 How often do you retrieve information (country of origin, infectiousness, resistance profile of the germ) about the most likely index case?

- Always (>90%)
- >50-90% of cases
- <50% of cases

2- What resources do you routinely use for Mycobacterium tuberculosis TB diagnostics in children and youth from 0 to 15 years of age at your institution?

2.1 Tuberculin Skin test (TST)?

- Yes
- No

2.2 Interferon Gamma release assays (IGRA)?

- Yes
- No

2.3 If yes, which IGRA do you use?

- Quantiferon-GOLD/Quantiferon-GOLD PLUS (Qiagen)
- T-Spot TB (Oxford Immunotech)
- Both

2.4 Has the recent shortage of PPD/RT23 had an impact on your ability to care for children with TB / LTBI?

- Yes
- No

2.5 If yes, did you use another tuberculine preparation instead?

- No
- Yes
- If yes, which one? _____

3-Which approaches do you routinely use to exclude active tuberculosis?

3.1 Radiology/Imaging Techniques:

3.1.1 Chest X-Ray (CXR)?

- Yes
- No

3.1.2 Chest CT scan?

- Yes
- No

3.1.3 Ultrasound/Sonography?

- Yes
- No

3.2 Microbiology:

3.2.1 Sputum / Gastric acid microscopy?

- Yes
- No

3.2.2 Sputum / Gastric acid culture?

- Yes
- No

3.3 PCR-based techniques with sputum / gastric acid / appropriate material (e.g. Gen-eXpert MTB/RIF (Cepheid)?

- Yes
- No

4-Diagnosis of LTBI

4.1 Your diagnostic work up for if LTBI is suspected due to patient history and/or exposure (multiple answers possible):

- TST alone
- TST + CXR performed initially
- IGRA alone
- IGRA + CXR performed initially
- TST+IGRA
- TST+IGRA+CXR performed initially
- CXR only if TST and/or IGRA positive
- Unknown
- Other _____

4.2 Do you use a different approach for **children < 5 years?**

- Yes
- No
- Unknown

4.3 If **yes**:

- TST alone
- TST + CXR performed initially
- IGRA alone
- IGRA + CXR performed initially
- TST+IGRA
- TST+IGRA+CXR performed initially
- CXR only if TST and/or IGRA positive
- Unknown
- Other _____

5-Preventive chemotherapy of LTBI

5.1 What's your first line preventive therapy in case of an index case with drug susceptible TB or missing anamnestic hints pointing at exposure to drug resistant TB?

- Isoniazid (INH) alone
- Rifampicin (RMP) alone
- INH/RMP combination therapy
- Other _____
- Unknown

5.2 For how long do you treat a child with INH monotherapy?

- 3 months
- 4 months
- 6 months
- 9 months
- Other (_____months)
- Unknown / Not applicable

5.3 For how long do you treat a child with RMP monotherapy?

- 3 months
- 4 months
- 6 months
- 9 months
- Other (_____months)
- Unknown / Not applicable

5.4 For how long do you treat a child with an INH/RMP combination therapy?

- 3 months
- 4 months
- 6 months
- 9 months
- Other (_____months)
- Unknown / Not applicable

5.5 Dosing of anti-TB agents:

- Daily
- 2 x / week
- 3 x / week
- other _____/week

5.6 What dose do you use for INH?

- ~ 5 mg/kg/day (3-7mg/kg)
- ~10mg/kg/day (7-12mg/kg)
- ~15mg/kg /day (>12 mg/kg)
- Other _____ mg/kg/day
- _____ mg/kg/day in case of 2x weekly application
- _____ mg/kg/day in case of 3x weekly application

5.7 What dose do you use for RMP?

- ~10mg/kg/day
- ~15mg/kg/day
- >15mg/kg/day (dose used: _____)
- Other _____ mg/kg/day
- _____ mg/kg/day in case of 2x weekly application
- _____ mg/kg/day in case of 3x weekly application

5.8 Do you usually conduct vitamin B6 substitution therapy in case of INH treatment?

- Yes
- No
- Yes, under the following conditions: _____

5.9 What **laboratory** parameters do you routinely screen for in children **before** preventive therapy (multiple answers possible)?

- Full blood count
- LFTs (ALAT, ASAT, Bilirubine, γ -GT)
- Electrolytes (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, P²⁺)
- Creatinine
- CRP

- Additional blood test: _____
- none

5.10 What **laboratory** parameters do you routinely screen for in children **on** preventive therapy (multiple answers possible)?

- Full blood count
- LFTs (ALAT, ASAT, Bilirubine, γ -GT)
- Electrolytes (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, P²⁺)
- Creatinine
- CRP
- Additional blood test: _____
- none

5.11 How often do you conduct routine clinical follow-ups during preventive therapy (initial presentation excluded)?

- There is no routine follow-up after the first visit
- 1 x at the end of treatment
- 1-2x during therapy and at end of treatment
- 3-4x during therapy and at end of treatment
- > 4 x during therapy and at end of treatment y
- unknown

5.12 How do you monitor compliance during treatment phase? (Multiple answers possible)

- Not at all
- Interrogation
- Check number of tablets left
- Routine urine samples inspecting colour (RMP)
- Routine urine samples to screen for metabolites (RMP, INH)
- Drug levels in saliva (INH)
- Plasma / serum drug levels (INH, RMP)
- Unknown
- Other _____

5.13 Do you always take a chest X-ray at end of treatment?

- Yes
- No
- Unknown

5.14 Do you routinely see patients again for follow-up after end of treatment?

- Yes
- No
- Unknown

5.15 If yes, when does this routine follow-up take place? (Multiple answers possible)

- 6 months after end of therapy
- 12 months after end of therapy
- 24 months after end of therapy
- _____ after end of therapy

5.16 When would you start chemoprophylaxis in a child exposed to a case of multi-drug-resistant TB (MDR-TB) and not showing any clinical signs of infection or active disease (TST and IGRA negative), provided a drug-sensitivity testing from presumed index case is available?

- Always
- Always in children < 5 years
- Only when the risk for infection is very high (close contact or high infectiousness of the index patient)
- Only when the risk for infection is very high and a child younger than 5 years
- Unknown
- Never (watch & wait)
- I always consult or forwarding to a TB specialist

5.17 When do you start chemoprophylaxis according to resistance profile in a child exposed to multi-drug-resistant TB (MDR-TB) and now showing signs of infection?

- Always
- Always in children < 5 years
- Individual decision (depending on patient's or parents' desire for safety, availability of suitable medication, etc)

- Unknown
- Never (watch & wait)
- I always consult or forwarding to a TB specialist

6 – Specific questions concerning your institution

6.1 How would you estimate the percentage of patients presenting for presumed TB (active disease, LTBI, exposition) being of migrant background?

- 0%
- 0 - <20%
- 20 - <50%
- 50 - <80%
- > 80%

6.2 Are there any further educational / teaching events on paediatric TB or LTBI close to where you work?

- Yes
- No
- Unknown

6.3 Do you also care for patients with relevant comorbidities (HIV, patients on biologicals, immune deficiencies)?

- Yes
- Which ones? _____
- No

6.4 How often do your patients started on preventive chemotherapy for LTBI finish the complete treatment course?

- Always (>90%)
- Very often (70-90%)
- Often (50-70%)
- Rarely (< 50%)

6.5 To what extent do you take into account the social (Family, friends) or further environmental factors of a patient (more than one answer possible)?

- Seeing and examining close contacts
 - Which ones? _____
- No individual appointment or examination, but information on risks and early symptoms of TB given to close contacts
- No special focus on this issue

6.6 What guidelines do you turn to for advice on LTBI management in children and adolescents? (more than one answer is possible)

- DZK „New Recommendations for environmental examination in case of tuberculosis“ (2011)
- DZK „Recommendations on therapy, chemotherapy and chemoprophylaxis of tuberculosis in adults and children“ (2012)
- DGPI handbook
- TB handbook (CH)
- International / European Guidelines (z. B. WHO)
- Other _____
- unknown

*We thank you very much for your participation
and for supporting this survey!*

La gestion de l'infection tuberculeuse latente (ITBL) chez les enfants et les adolescents en Allemagne, en Autriche et en Suisse

1 – Informations sur votre institution

1.1 Votre institution / votre domaine de travail:

- Centre hospitalier universitaire (CHU)
- Hôpital principal / Hôpital d'enseignement
- Hôpital municipal
- Hôpital privé
- Cabinet privé
- Centre de soins médicales / cabinet commun
- Service de santé publique

1.2 Pays: Allemagne / Autriche / Suisse (Drop Down-Menü)

1.3 État fédéré / canton: Drop Down-Menü für Bundesländer und Kantone

(französischsprachig: Wallis = Valais, Neuenburg = Neuchâtel, Waadt = Vaud, Genf = Genève, Freiburg = Fribourg)

1.4 Votre position professionnelle?

- Chef de clinique / Chef de clinique-adjoint
- Médecin spécialiste
- Interne
- Médecin dans le service de santé publique
- Autres: _____

1.5 Environ combien d'enfants et d'adolescents avec la diagnose (soupçonnée) de tuberculose (exposition, maladie active ou ITBL) est-ce que vous traitez pendant une année?

- <10
- 10-50
- 50-200
- >200

1.6 Chez les enfants et les adolescents portant la diagnose soupçonnée de TB, combien de fois vous est connu environ un patient index ou une exposition vers une personne ayant la tuberculose?

- Toujours (>90%)
- >50-90% des cas
- <50% des cas

1.7 Combien de fois est-ce que vous cherchez des informations (p.ex. pays d'origine, infectiosité, profile de résistances du germe) pour le cas index?

- Toujours (>90%)
- 50-90% des cas
- <50% des cas

2 – Quelles méthodes est-ce que vous utilisez de routine pour diagnostiquer une infection au *Mycobacterium tuberculosis* chez les enfants et les adolescents de 0 à 15 ans ?

2.1 Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)?

- Oui
- Non

2.2 Test de détection de l'interféron γ (IGRA)?

- Oui
- Non

2.3 Si oui: Quel IGRA est-ce que vous utilisez?

- Quantiferon-GOLD / Quantiferon-GOLD PLUS (Qiagen)
- T-Spot TB (Oxford Immunotech)
- Les deux

2.4 Est-ce que votre cabinet ou institution a été affecté par le manque du tuberculine PPD/RT23?

- Oui
- Non

2.5 Si oui, est-ce que vous avez utilisé une autre préparation tuberculine?

- Non
- Oui
- Si oui, laquelle? _____

3 – Quelles méthodes utilisez-vous de routine pour exclure la forme active de tuberculose?

3.1 Radiologie/Imagerie:

3.1.1 Radio Thorax?

- Oui
- Non

3.1.2 Scanner Thorax?

- Oui
- Non

3.1.3 Échographie?

- Oui
- Non

3.2 Microbiologie:

3.2.1 Microscopie du crachat / de l'acide gastrique?

- Oui
- Non

3.2.2 Culture cyto bactériologique du crachat (ECBC) / de l'acide gastrique?

- Oui
- Non

3.3 Techniques basés sur la réaction en chaîne par polymérase (PCR) comme le GeneXpert MTB/RIF (Cepheid)?

- Oui
- Non

4 – Diagnostique de l'ITBL

4.1 S'il-vous-plaît, indiquez vos procédures diagnostiques chez les **enfants de plus de 5 ans** ayant une ITBL soupçonnée (indications dans l'anamnèse ou exposition explicite chez un enfant en bonne santé):

- Uniquement IDR
- IDR + radio thorax en même temps lors de la première consultation
- Uniquement IGRA
- IGRA + radio thorax en même temps lors de la première consultation
- IDR+IGRA
- IDR+IGRA+ radio thorax en même temps lors de la première consultation
- Radio thorax seulement si IDR et/ou IGRA sont positives
- Je ne sais pas
- Autre alternative (indiquez-la, s'il-vous-plaît): _____

4.2 Choisissez-vous une autre procédure pour les **enfants de moins de 5 ans** ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

4.3 Si oui, indiquez-la, s'il-vous-plaît:

- Uniquement IDR
- IDR + radio thorax en même temps lors de la première consultation
- Uniquement IGRA
- IGRA + radio thorax en même temps lors de la première consultation
- IDR+IGRA
- IDR+IGRA+ radio thorax en même temps lors de la première consultation
- Radio thorax seulement si IDR et/ou IGRA sont positives
- Je ne sais pas
- Autre alternative (indiquez-la, s'il-vous-plaît): _____

5 – Chimiothérapie préventive de l'ITBL

5.1 Quel est votre premier choix pour la chimiothérapie préventive de l'ITBL et en présence d'un cas index atteint d'une tuberculose sensitive aux médicaments (pas de résistances) ou en absence d'indications anamnestiques pour une exposition à la tuberculose résistante ? (plusieurs réponses possibles)

- Uniquement l'Isoniazide (INH)
- Uniquement le Rifampicine (RMP)
- INH + RMP
- Autre alternative (indiquez-la, s'il-vous-plaît): _____
- Je ne sais pas

5.2 Pendant combien de temps est-ce que vous traitez les enfants avec une Isoniazide (INH) mono-chimiothérapie?

- 3 mois
- 4 mois
- 6 mois
- 9 mois
- Une autre période (_____ mois)
- Je n'utilise pas l'INH

5.3 Pendant combien de temps est-ce que vous traitez les enfants avec une Rifampicine (RMP) mono-chimiothérapie?

- 3 mois
- 4 mois
- 6 mois
- 9 mois
- Une autre période (_____ mois)
- Je n'utilise pas le RMP

5.4 Pendant combien de temps est-ce que vous traitez les enfants avec une thérapie de combinaison entre l'INH et le RMP?

- 3 mois
- 4 mois
- 6 mois
- 9 mois

- Une autre période (_____ mois)
- Je n'utilise pas cette combinaison

5.5 Quelle fréquence est-ce que vous choisissez pour la prise de la médication?

- Tous les jours
- 2 x / semaine
- 3 x / semaine
- Autre alternative (_____ / semaine)

5.6 Quel dosage est-ce que vous utilisez pour l'Isoniazide (INH)?

- ~ 5 mg/kg/jour (3-7mg/kg/jour)
- ~10mg/kg/jour (7-12mg/kg/jour)
- ~15mg/kg/jour (>12 mg/kg/jour)
- Autre alternative _____ mg/kg/jour
- _____ mg/kg pour une prise 2 x / semaine
- _____ mg/kg pour une prise 3 x / semaine

5.7 Quel dosage est-ce que vous utilisez pour le Rifampicine (RMP)?

- ~ 10 mg/kg/jour
- ~15 mg/kg/jour
- > 15mg/kg/jour
- Autre alternative _____ mg/kg/jour
- _____ mg/kg pour une prise 2 x / semaine
- _____ mg/kg pour une prise 3 x / semaine

5.8 Est-ce que vous faites une thérapie de substitution de vitamine B6 en cas d'utilisation de l'Isoniazide (INH)?

- Oui
- Non
- Oui, sous certaines conditions: _____

5.9 Quelles diagnostics laboratoires faites-vous régulièrement **avant** le début d'une chimiothérapie préventive?

- Numération formule sanguine (NFS)
- Paramètres du foie (p.ex. TGP, TGO, Bilirubine, γ -GT)

- Électrolytes (p.ex. Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Ph²⁺)
- Créatinine
- PCR
- Analyses du sang additionnels (si oui, lesquelles? _____)
- Aucunes

5.10 Quelles diagnostics laboratoires faites-vous régulièrement **pendant** une chimiothérapie préventive?

- Numération formule sanguine (NFS)
- Paramètres du foie (p.ex. TGP, TGO, Bilirubine, γ -GT)
- Électrolytes (p.ex. Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Ph²⁺)
- Créatinine
- PCR
- Analyses du sang additionnels (si oui, lesquelles? _____)
- Aucunes

5.11 Combien de fois est-ce que vous vous faites de contrôles de routine chez vos patients sous chimiothérapie préventive (en cas d'absence d'évènements inattendus et sans compter la première consultation)?

- Il n'y a pas de contrôle routine après la première consultation
- Une fois après la fin de la thérapie
- 1-2x pendant la thérapie et à la fin
- 3-4x pendant la thérapie et à la fin
- > 4 x pendant la thérapie et à la fin
- Je ne sais pas

5.12 Comment est-ce que vous surveillez la prise régulière des médicaments de chimiothérapie préventive? (plusieurs réponses possibles)?

- Pas du tout
- Je demande à mes patients
- Contrôle du nombre de comprimés restants
- Analyse des urines pour contrôler la couleur (sous RMP)
- Analyse des urines pour examiner des métabolites (sous RMP, INH)
- Taux du médicament dans les salives (sous INH)
- Taux sérique / Taux dans le plasma des médicaments (sous INH, RMP)
- Je ne sais pas

Autres analyses: _____

5.13 Est-ce que vous faites toujours une radio thorax après la fin de la thérapie préventive?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

5.14 Est-ce que vous revoyez les patients après la fin de la chimiothérapie préventive encore une fois pour une contrôle finale?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas
- Dans des situations spécifiques (indiquez-les, s'il-vous-plaît)-

5.15 Si oui, combien de fois ou combien de mois après la fin de la chimiothérapie préventive est-ce qu'il y a une reconsultation de vos patients chez vous? (plusieurs réponses possibles)

- 6 mois après la fin de la thérapie
- 12 mois après la fin de la thérapie
- 24 mois après la fin de la thérapie
- _____ mois après la fin de la thérapie

5.16 Un enfant a été exposé à un cas de tuberculose multi-résistante (TB MDR = résistance contre au moins INH et RMP). Il n'y a pas de symptômes de la maladie chez l'enfant et les tests IDR et IGRA sont négatives. Dans quelles situations est-ce que vous commencez une **chimio prophylaxe** suivant l'analyse des résistances de la culture microbiologique du patient index ?

- Toujours
- Toujours chez les enfants de moins que 5 ans
- Uniquement en cas de risque d'infection élevé (infectiosité forte du patient index, contact intensif)
- Uniquement chez les enfants de moins que 5 ans et / ou risque d'infection élevé
- Je ne sais pas
- Jamais, je le surveillerais

- Je consulterai un spécialiste ou enverrais le patient chez un spécialiste

5.17 Un enfant a été exposé à un cas de tuberculose multi-résistante (TB MDR = résistance contre au moins INH et RMP). Dans ce cas-là, il y a des signes d'infection active. Dans quelles situations est-ce que vous commencez une **chimio prophylaxe** suivant l'analyse des résistances de la culture microbiologique du patient index ?

- Toujours
- Toujours chez les enfants de moins que 5 ans
- Décision individuelle (dépendant du désir de sécurité du patient / des parents, des médicaments disponibles, etc.)
- Je ne sais pas
- Jamais, je le surveillerais
- Je consulterai un spécialiste ou enverrais le patient chez un spécialiste

6 – Questions spécifiques concernant votre institution

6.1 Pourriez-vous estimer la proportion de migrants parmi vos patients se présentant pour déterminer une tuberculose (maladie active, ITBL, exposition) ?

- 0%
- < 20%
- 20-50%
- 50-80%
- > 80%

6.2 Y a-t-il dans votre milieu des cours de formation continue concernant la tuberculose / ITBL pédiatrique?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

6.3 Traitez-vous des patients atteints d'antécédents importants (VIH, déficits immunitaires, patients avant ou sous thérapie biologique („biologicals“)?

- Oui
- Lesquelles? _____

- Non

6.4 Dans combien de cas est-ce que vos patients suivent la thérapie jusqu'à la fin planifiée?

- Toujours (> 90% des cas)
- Très souvent (70-90% des cas)
- Souvent (50-70% des cas)
- Rarement (< 50% des cas)

6.5 Comment est-ce que vous concernez le milieu familial ou externe du patient? (plusieurs réponses possibles)

- Convocation et examen des personnes proches du patient
 - Si oui, lesquelles? _____
- Information du milieu proche du patient concernant les risques et les symptômes d'alarme de TB, mais pas de convocation individuelle
- Pas de prise en compte routinière

6.6 Quels lignes de conduite utilisez-vous pour vous orienter dans la gestion de l'ITBL chez les enfants et les adolescents?

- DZK „Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose“ (2011)
- DZK „Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter“ (2012)
- DGPI Handbuch
- Manuel TB (CH)
- Lignes de conduite européennes / internationales (p.ex. OMS)
- autres
- Je ne sais pas

Nous vous remercions pour votre participation et le soutien de ce sondage!

Anhang B: DGPI-Newsletter



Übersicht

1. Vorwort
 2. Neuer DGPI-Vorstand
 3. Rückblick JT Dresden und Preisträger
 4. Ankündigung IIK 2017, München
 5. Lieferengpässe für Piperacillin/Tazobactam und Ampicillin/Sulbactam
 6. Umfrage zu TBC: Ihre Teilnahme ist gefragt
 7. ESPED Studie zu Patienten mit Fieber unklarer Genese
- Impressum

Liebe Mitglieder der DGPI,

unser dritter Newsletter soll Sie wieder über Aktuelles aus unserer Fachgesellschaft informieren.

zunächst möchte ich Ihnen mitteilen, dass meine vierjährige Amtszeit als Vorsitzender der DGPI zu Ende satzungsgemäß gegangen ist. Auf unserer Mitgliederversammlung am 9. Juni in Dresden wurde ein neuer Vorstand gewählt. Ich möchte mich bei Ihnen allen für Ihr Vertrauen in den vergangenen Jahren bedanken! Es war für mich eine große Ehre, diese lebendige und vielfältige Fachgesellschaft in den letzten Jahren führen zu dürfen. Mein besonderer Dank gilt allen Vorstandsmitgliedern, die mich dabei immer und unermüdlich unterstützt haben.

Ich freue mich, dass wir einen hervorragenden neuen Vorstand gewählt haben, und übergebe die Leitung der DGPI an Professor Johannes Hübner (München), der ja bereits unseren Ausschuss Antibiotic Stewardship in der Pädiatrie koordiniert und den ersten ABS-Kurs der DGPI in München erfolgreich organisiert hat. Neu gewählt in den Vorstand wurden zusätzlich Professor Arne Simon, Homburg als zweiter Vorsitzender und Frau Dr. Feilterna-Sperling, Berlin, als Beirätin.

Rückblickend auf die vier Jahre freue ich mich besonders, dass die DGPI auf über 600 Mitglieder angewachsen ist, und dass viele junge Kolleginnen und Kollegen Mitglied geworden sind.

Ich würde mich besonders freuen, wenn Sie sich in unserer Fachgesellschaft einbringen und diese in Zukunft mitgestalten! Nutzen Sie dafür die Initiative "Young DGPI", die sich erneut in Dresden getroffen hat.

Eine fundierte infektiologische Aus- und Weiterbildung wird als eine der häufigsten Gründe für die Mitgliedschaft

in der DGPI angegeben. Es ist daher unsere Aufgabe den Weg hin zu einer Vertiefung der Zusatzweiterbildung "Infektiologie" zu gestalten und in Zukunft endlich auch eine Facharztausbildung für Pädiatrie mit Infektiologie als Schwerpunktdisziplin zu erreichen. Hierfür wird sich die DGPI gemeinsam mit anderen Fachgesellschaften in den nächsten Jahren besonders einsetzen. Die dringenden, jetzt auch von der Politik wahrgenommenen infektiologischen Fragen und Probleme lassen diese Ziele erstmals nach vielen Jahren auch realistisch erscheinen.

Mit herzlichen Grüßen

Prof. Dr. Johannes G. Liese, MSc

2. Die DGPI hat einen neuen Vorstand!

In der DGPI-Mitgliederversammlung am 09.06.2017 im Rahmen der 25. DGPI Jahrestagung in Dresden wurde Herr Prof. Dr. med. Johannes Hübner, München, zum neuen 1. Vorsitzenden der DGPI gewählt. Neuer 2. Vorsitzender ist Herr Prof. Dr. med. Arne Simon, Homburg. Neu im Beirat ist Frau Dr. Cornelia Feilterna-Sperling, Berlin. Herr Prof. Dr. med. Tobias Tenenbaum, Mannheim (bisher Schriftführer) und Frau Prof. Dr. med. Martina Prelog, Würzburg (bisher Beirätin) scheidern satzungsgemäß aus dem Vorstand aus. Herr Prof. Dr. med. Johannes Liese, MSc wird als bisheriger Vorsitzender dem Vorstand für ein Jahr als kooptiertes Mitglied angehören.

Damit setzt sich der DGPI Vorstand wie folgt zusammen:

- 1. Vorsitzender:** Prof. Dr. med. Johannes Hübner, München
- 2. Vorsitzender:** Prof. Dr. med. Arne Simon, Homburg
- Schatzmeister:** Prof. Dr. med. Markus Knuf, Wiesbaden
- Beirat:** Dr. med. Ulrich von Both, München
- Beirätin:** Dr. med. Cornelia Feilterna-Sperling, Berlin
- Beirat:** PD Dr. med. Nikolaus Rieber, München
- Ehemalige Vorsitzender:** Prof. Dr. Johannes G. Liese, MSc, Würzburg

<http://dgpi.de/ueber-uns/vorstand>

3. Rückblick auf die 25. Jahrestagung der DGPI in Dresden

Vom 08.–10. Juni 2017 fand im Internationalen Congress Center Dresden die 25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI) gemeinsam mit der 43. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI) und der 29. Jahrestagung des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Kinderanästhesie der DGA e. V. (WAKKA) statt. Professor Reinhard Berner erstellte für die DGPI ein vielfältiges und interessantes Programm, das seinem Motto "den Blick über den Tellerrand wagen" gerecht wurde. Insgesamt besuchten 1600 Teilnehmer die Tagung, darunter über 200 Teilnehmer die Tagung der DGPI. Mit 17 wissenschaftliche Symposien, 78 eingereichten Abstracts und 67 eposter und Fallpräsentationen wurden vielfältige Themen aus Forschung und Klinik in der pädiatrischen Infektiologie dargestellt. Am Festabend im Deutschen Hygienemuseum Dresden wurde die Ehrenmitgliedschaft der DGPI an Professor Reinhard Roos, München, verliehen, der sich in herausragender Weise sowohl für die Entwicklung der pädiatrischen Infektiologie sowie auch als Neonatologie verdient gemacht hat. Auf der DGPI Jahrestagung wurden 5 Posterpreise und 1 Vortragspreis sowie 6 Reisespenden vergeben. Die DGPI gratuliert allen Preisträgern zu Ihren hervorragenden Präsentationen!

Preisträger der DGPI-Jahrestagung 2017 in Dresden

Posterpreise

PD Dr. med. Christian Dohna-Schwake, Essen
"Die schwere akute virale Bronchiolitis - Vergleich zweier Regionen mit unterschiedlicher Versorgung"

Anna Eichinger, München
"Enterovirus-Meningitiden bei Säuglingen in einer retrospektiven Analyse nach Einführung der Multiplex-PCR-Diagnostik des Liquors in die klinische Routine"

Marco Hübsch, Dresden
"Mikrobiologische Atemwegsflora bei Kindern mit Mukoviszidose im ersten Lebensjahr"

Posterpreise Fallpräsentation

Dr. med Ines Pilz-Klement, Berlin
"Seltene (?) Ursache eines Medulla oblongata Infarktes"

Laura Schlemmer, München
"Komplizierte Malaria tropica mit multipler Organbeteiligung"

Vortragspreis

Dr. med. Cihan Papan, Mannheim
"Assessment of the multiplex PCR based assay Univero Pneumonia application for detection of bacterial pathogens and antibiotic resistance genes in children and neonates."

Reisespenden

Hanna Rippel-Rex, Tübingen
Daniel Wurnitsch, Innsbruck (Österreich)
Paul Menge, Wuppertal
Frauke Borgans, Mainz
Philipp Koliopoulos, Florian Huth, Mainz

4. Ankündigung IIK Kurs München

Sie sind herzlich zur Teilnahme am 20. Infektiologischen Intensivkurs (IIK) der DGPI vom 12.-14. Oktober 2017 nach München eingeladen.

Der Kurs ist zur Weiterbildung niedergelassener sowie klinisch tätiger Ärztinnen und Ärzte geeignet. Es erwartet Sie ein ausgewogenes Programm, das ganz auf aktuelle und praxisnahe Themen der Pädiatrischen Infektiologie ausgelegt ist. Der IIK stellt auch das komplementäre Modul zum Kurs 'ABS in der Pädiatrie' der Weiterbildung zum 'Antibiotika-beauftragten Arzt DGPI' dar. Weitere Informationen hierzu finden Sie unter:

<http://dgpi.de/ueber-uns/ausschuesse/arbeitsgruppe-abs>

In diesem Jahr werden erneut praktische Workshops zu Beginn des Kurses angeboten. Die Teilnehmerzahl dafür ist jeweils auf 20 Personen begrenzt.

Seien Sie neugierig auf drei Tage aktuelle pädiatrische Infektiologie!

Kurs-Website: <http://dgpi-iiik2017.de>

5. Lieferengpässe für Piperacillin/Tazobactam und Ampicillin/Sulbactam: was sind die Alternativen?

Seit mehreren Monaten gibt es Produktionsprobleme bei der Herstellung von Piperacillin/Tazobactam und Ampicillin/Sulbactam. Jetzt ist es zu weiteren Engpässen der Rohstoffhersteller gekommen, so dass die Lieferengpässe wohl zumindest bis Ende des Jahres andauern werden. Dies kann bedeuten, dass alternative Antibiotika eingesetzt werden müssen. Empfehlungen hierzu wurden aktuell durch die Art-Kommission am Robert-Kochinstitut gemeinsam mit infektiologischen Fachgesellschaften (DGPI, DGI, DGHM, DGKH,) erstellt und im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht (Deutsches Ärzteblatt, Jg. 114, Heft 9, 3. März 2017 und Heft 25, 23. Juni 2017).

6. Umfrage zu TBC: Ihre Teilnahme ist gefragt!

Drei-Länder-Umfrage:

„Management der Latenten tuberkulösen Infektion (LTBI) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, Österreich und der Schweiz“

Trotz der im weltweiten Vergleich nach wie vor niedrigen Inzidenz der Tuberkulose (TB) in Deutschland, Österreich und der Schweiz, ist die Anzahl für Erkrankungen mit *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) während der letzten Jahre wieder gestiegen. Einen Grund hierfür stellen unter anderem die global zunehmenden Migrationsbewegungen dar. Obwohl die aktive Fallfindung und Therapie der Tuberkuloseerkrankung im Vordergrund stehen, spielt zur langfristigen Elimination der Tuberkulose die optimale Diagnostik der latenten tuberkulösen Infektion (LTBI) sowie die Reduktion der Progressionsraten zur aktiven TB durch eine präventive Chemotherapie eine wesentliche Rolle. Während Erwachsene nach Infektion mit MTB ein generelles Lebenszeitrisko von 5-10% haben, an Tuberkulose zu erkranken, ist dies bei Kindern erhöht und beträgt im Säuglings- und Kleinkindalter bis zu 50%. Parallel ist in dieser Altersgruppe auch das Risiko für schwere Erkrankungsformen, wie die Meningitis tuberculosa und Miliar-TB, erhöht.

Mittels einer elektronischen Umfrage, die nicht mehr als 15-20 Minuten in Anspruch nehmen sollte, wird angestrebt, ein Bild zur Verfahrensweise bei Diagnostik, Therapie und Nachbetreuung von Kindern und Jugendlichen mit LTBI zu erhalten. Angesprochen sind in der Klinik, im Gesundheitsdienst oder ambulant tätige Ärzte und Ärztinnen, die sich in ihrem beruflichen Alltag mit der Fragestellung Tuberkulose bzw. LTBI auseinandersetzen.

Die Umfrage wird federführend von Dr. Ulrich von Both (München) und Frau Dr. Stephanie Thee (Berlin) in Kooperation mit Frau Dr. Folke Brinkmann (Bochum), Dr. Bodo Königstein (Erding), Frau PD Dr. Nicole Ritz (Basel, CH) und Dr. Matthias Bogyi (Wien, A), durchgeführt.

Der Studienerfassungszeitraum ist bis Ende September 2017 geplant. Wir hoffen, dass möglichst viele von Ihnen die Zeit finden werden, sich an dieser wichtigen Umfrage zu beteiligen. Das Studien-Team bedankt sich sehr herzlich für Ihre Unterstützung.

- Bitte nehmen Sie unter
<https://www.surveymonkey.de/r/X625MNT>
am Survey teil!

7. ESPED Studie zu Patienten mit Fieber unklarer Genese

Das Fieber unklarer Genese (FuG) ist eine seltene Entität, wobei bisher weder Prävalenz- noch Inzidenzdaten erhoben wurden. Naturgemäß wird bei diesen Kindern und Jugendlichen die Diagnose der zugrundeliegenden, häufig oligosymptomatisch verlaufenden Grunderkrankung, spät gestellt.

Aufgrund der Vielzahl an zugrunde liegenden Differenzialdiagnosen lässt sich beim Fieber unklarer Genese bisher kein definitiver Handlungsalgorithmus formulieren. Ziel der aktuell laufenden ESPED-Erhebung zum FuG ist es diese Wissenslücken zu schließen um Leitlinien zu entwickeln, welche eine zielgerichtete, rationale Diagnostik und Therapie empfehlen.

<http://www.esped.uni-duesseldorf.de/esped/erkrankungen>

<http://www.esped.uni-duesseldorf.de/esped/resources/files/Expose%20-%20FieberUG%20ExposeII%202017%2005%2010%20Kopiervorlage%20-%20Kopie.pdf>

Impressum

Redaktion: Prof. Dr. med. Johannes Liese, Wolfgang Seel
Wir freuen uns über Kritik und Anregungen zum Newsletter; bitte schicken Sie diese an: info@dgpi.de
V.i.S.d.P.: Prof. Dr. med. Johannes Liese, UK Würzburg
Geschäftsstelle DGPI e.V.
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGPI)
www.dgpi.de
Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin |
Tel. +49 (30) 28 04 68 05 | Fax +49 (30) 28 04 68 06

Anhang C: Anschreiben an die Lungenligen

Sehr geehrte Damen und Herren,

Mein Name ist Philipp Gerlach, ich bin Medizinstudent an der Ludwig Maximilians Universität (LMU) München.

Unter Leitung von Dr. Ulrich von Both (Pädiatrische Infektiologie am Dr. von Haunerschen Kinderspital in München), und in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Nicole Ritz (Pädiatrische Infektiologie, Universitäts-Kinderspital beider Basel) führe ich eine Befragung zum Management der latenten tuberkulösen Infektion (LTBI) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, Österreich und der Schweiz durch. Diese Erhebung hat zum Ziel, diagnostische und therapeutische Wege im Umgang mit LTBI zu erkunden und zu vergleichen sowie Informationen über die betroffenen Patientenpopulationen in den drei o.g. Ländern zu gewinnen.

In der Schweiz wird diese Studie bereits von der SGPP (Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie) und der PIGS (Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland) unterstützt. Mit Unterstützung durch Jean-Marie Egger, Leiter Kompetenzzentrum Tuberkulose der Lungenliga Schweiz, ist es uns nun auch möglich, die kantonalen Lungenligen zu kontaktieren.

Sehr gerne würde ich in einem persönlichen Gespräch mit Ihnen oder einem Ihrer Kolleginnen und Kollegen den kurzen Studien-Fragebogen durchgehen. Dieses Gespräch und das Komplettieren des Fragebogens wird nicht mehr als ca. 30-45 Minuten in Anspruch nehmen und sollte **zwischen 14. August und 01. September 2017** stattfinden. Wenn Sie mir einen oder zwei Termine nennen könnten, die für Sie in diesem Zeitraum günstig wären, wäre ich Ihnen sehr dankbar.

Ich freue mich sehr auf Ihre Antwort und verbleibe mit freundlichen Grüßen,

Philipp Gerlach

Anhang C: Dreisprachiges Anschreiben, welches per E-Mail an die Leiter der kantonalen Lungenligen in der Schweiz und ihre jeweiligen TB-Fachberater versandt wurde.

Dear Ladies and Gentlemen,

My name is Philipp Gerlach and I am a medical student at Ludwig Maximilians University (LMU) in Munich.

Led by Dr. Ulrich von Both MD (Department of Paediatric Infectiology, Dr. von Haunersches Children's Hospital, Munich) and in close collaboration with PD Nicole Ritz MD (Department of Paediatric Infectiology, University Children's Hospital Basel) I aim at conducting a web-based survey on the management of latent tuberculosis infection (LTBI) in children and adolescents in Germany, Austria and Switzerland. The goal of this survey is to learn about and to compare different diagnostic and therapeutic approaches followed when caring for children and adolescents with LTBI. In addition, we will collect data on the affected patient collective in the three countries mentioned above.

In Switzerland, this study is supported by SGPP-SSPP (Schweizerische Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie / Société Suisse de la Pneumologie Pédiatrique / Società Svizzera di Pneumologia Pediatrica) and PIGS (Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland). Special thanks to Mr. Jean-Marie Egger, head of the Tuberculosis Competence Centre of the Swiss lung association, for his great support enabling us to contact the cantonal Lung Leagues.

I would be very pleased to meet you or one of your colleagues for a short personal conversation about survey and the various aspects it covers. This will not take more than 30-45 minutes and should ideally take place between **August 14th and September 1st, 2017**. I would appreciate if you were able to propose one or two options (date & time) for us to meet during this period.

I am looking forward to your reply and would like to thank you in advance!

Kind regards

Philipp Gerlach

Mesdames, Messieurs,

Je m'appelle Philipp Gerlach et je suis étudiant de médecine à l'Université Ludwig Maximilian (LMU) de Munich.

Sous les auspices de Dr. Ulrich von Both (Infectiologie pédiatrique, Dr. Von Haunersches Hôpital des Enfants, Munich) et en coopération intense avec Mme. Nicole Ritz MD (Infectiologie Pédiatrique, Hôpital pédiatrique universitaire des deux Bâle), je suis en train d'effectuer une enquête qui est basée sur un questionnaire sur les stratégies et l'approche concernant l'infection tuberculeuse latente (ITBL) chez les enfants et les adolescents en Allemagne, en Autriche et en Suisse. Avec cette enquête, je vise à connaître et comparer les différentes stratégies contre la ITBL et de gagner des informations sur les collectives de patients dans les trois pays mentionnés.

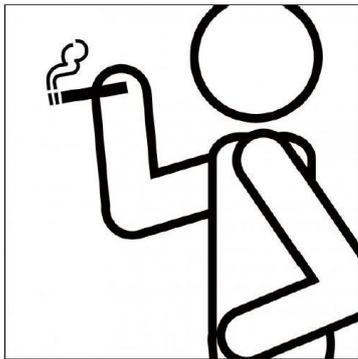
En Suisse, la recherche est soutenue par la SSPP (Société Suisse de la Pneumologie Pédiatrique) et par la PIGS (Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland). Grâce au soutien de M. Jean-Marie Egger, Responsable du Centre de Compétence Tuberculose de la Ligue pulmonaire suisse, on a maintenant aussi la possibilité de contacter les Ligues Pulmonaires cantonales.

J'aimerais beaucoup rencontrer vous ou un de vos collègues pour un rendez-vous d'environ 30-45 minutes. A cette occasion, on va parler du questionnaire de l'étude et le remplir ensemble. Ça serait très bien si vous me proposiez une ou deux dates pour ce rendez-vous **entre le 14 août et le 1^{er} septembre 2017**. Je serais très reconnaissant de vous rencontrer pendant ces trois semaines-là et je vous remercie d'avance!

Salutations distinguées

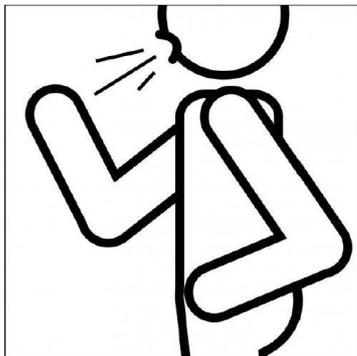
Philipp Gerlach

Anhang D: Schweizer Screening-Fragebogen



Rauchen Sie?

- Ja ✓
- Nein ✗



Haben Sie Husten?

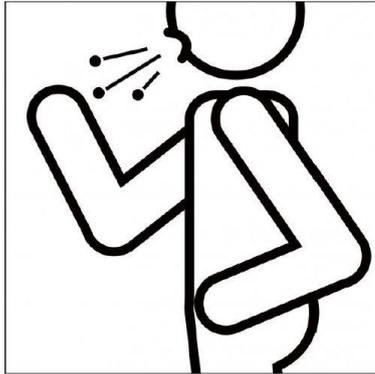
- Ja ✓
- Nein ✗



Wenn ja, seit wann?

- Seit mehr als 3 Wochen ✓
- Seit weniger als 3 Wochen ✗
- Weiss nicht ?

Anhang D: Screening-Fragebogen des Schweizer BAG auf TB für neu ankommende Flüchtlinge und Asylbewerber. Der Fragebogen ist in 32 Sprachen verfügbar. Die Probanden bekommen je nach Herkunftsland und dort vorliegender TB- und MDR-TB-Inzidenz unterschiedlich viele Punkte, außerdem werden die einzelnen Fragen unterschiedlich stark gewichtet. So ergibt sich ein Gesamtwert, der das Risiko für das Vorliegen einer pulmonalen TB quantifizieren soll (*Lungenliga Schweiz und Bundesamt für Gesundheit 2017*). Modifiziert nach (*Bundesamt für Gesundheit*).



Haben Sie Auswurf?

- Ja ✓
- Nein ✗
- Weiss nicht ?



Haben Sie in den letzten 3 Monaten Gewicht verloren?

- Ja ✓
- Nein ✗
- Weiss nicht ?



Schwitzen Sie in der Nacht?

- Ja ✓
- Nein ✗
- Weiss nicht ?



Die Tuberkulose ist eine Krankheit, bei der die Erkrankten viele Wochen husten, Fieber haben und an Gewicht verlieren. Sie wird durch Bakterien übertragen, die von Erkrankten aus ihrer Lunge in die Luft ausgehustet werden. Durch das Einatmen dieser Luft können gesunde Menschen erkranken.

Die Tuberkulose ist heilbar. Die Behandlung besteht aus Medikamenten, die jeden Tag während 6 bis 8 Monaten geschluckt werden müssen.

Falls jemand in Ihrem Schlafraum solche Beschwerden hat, melden Sie dies der Betreuungsperson. Dadurch kann die Person auf Tuberkulose untersucht werden und Sie werden nicht angesteckt.

 Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun Svizra



Wurden Sie schon einmal wegen Tuberkulose behandelt? Hatten Sie schon einmal Tuberkulose?

- Ja ✓
- Nein ✕
- Weiss nicht ?

 Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun Svizra



Hat jemand aus Ihrer Familie jemals Tuberkulose gehabt?

- Ja ✓
- Nein ✕
- Weiss nicht ?

 Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun Svizra



Fühlen Sie sich im Moment krank?

- Ja ✓
- Nein ✕
- Weiss nicht ?

 Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun Svizra



Allgemeiner Eindruck des Gesundheitszustands

- Gut ✓
- Schlecht ✕

Danksagung

Die Durchführung dieser Umfrage und Erstellung meiner Dissertation ist das Ergebnis großartiger Teamarbeit, alleine hätte ich eine solche Studie nicht durchführen können. Besonders bedanken möchte ich mich bei...

Herrn PD Dr. med. Ulrich von Both, der schon im Vorstellungsgespräch erkannt hat, dass dies das richtige Projekt für mich sein könnte, obwohl ich mich eigentlich auf ein anderes beworben hatte.

Herrn Prof. Dr. med. Johannes Hübner, der mich als mein ursprünglich verantwortlicher Doktorvater in dem Projekt bestärkt und mir jegliche Unterstützung, auch für meine berufliche Zukunft, angeboten hat.

Frau PhD Dr. med. Stephanie Thee, die mir vor meinem Vortrag beim DGPI-Kongress in Köln 2018 noch viele wertvolle Tipps gegeben hat und gemeinsam mit PD Dr. von Both den Survey maßgeblich entworfen hat.

Frau PD Nicole Ritz, die mir enorm geholfen hat, das anfangs für mich sehr komplexe System der öffentlichen Gesundheitsversorgung in der Schweiz zu verstehen und die Lungenligen zu kontaktieren und die mich im UKBB sehr nett empfangen und mir eine der modernsten Kinderkliniken Europas in einer Privatführung gezeigt hat.

Herrn Dr. med. Bodo Königstein, der nicht nur mit seinem breiten Netzwerk im deutschen ÖGD maßgeblich zur guten Rücklaufquote in diesem Arm der Studie beigetragen hat, sondern mir auch mit seinem Wissen, vor allem aber seiner herzlichen und zuvorkommenden Art enorm bei der Durchführung der Umfrage geholfen hat. Leider ist er während der Auswertung der Daten überraschend verstorben und kann so nicht mehr Anteil an den Ergebnissen nehmen, die ihn sicher sehr interessiert hätten.

Herrn Dr. Matthias Bogyi, der die Umfrage unter seinen Kollegen in Österreich bekannt gemacht und mir die Adressen im ÖGD seines Landes zur Verfügung gestellt hat.

Frau Dr. med. Folke Brinkmann, die ebenso wie Frau PD Ritz, Herr Dr. Königstein und Herr Dr. Bogyi an der finalen Gestaltung der Umfrage mitgewirkt hat.

Der DGPI für die großzügige Gewährung eines Reisestipendiums für den KIT in Köln 2018, die Bereitstellung des Accounts auf www.surveymonkey.com für unsere Umfrage und Prof. Dr. med. Johannes Liese für die Publikation der Einladung zur Umfrage im Newsletter der DGPI.

Der LMU München für die großzügige Erstattung meiner Reisekosten und einer zusätzlichen Unterstützung in Höhe von 1000€ für meine Recherchereise durch die Schweiz im Rahmen des iFo MeCuM.

Herrn Jean-Marie Egger, der mir die Kontaktdaten der Schweizer Lungenligen zur Verfügung gestellt und mich immer wieder beraten hat, auf welchem Wege wir die besten Antwortquoten erreichen können.

Herrn Dr. med. Daniel Pieroth, der den Survey online gestellt und die damit erhobenen Daten zur Auswertung mittels MS Excel[®] aufbereitet hat.

Herrn MSc Philipp Probst, der mit mir kostenlos im Rahmen der Promotionsberatung des IBE über die statistischen Fragestellungen meiner Dissertation gesprochen hat.

Allen Teilnehmenden, die mit ihren Antworten dazu beigetragen haben, ein umfangreiches und Bild der pädiatrischen TB- und LTBI-Versorgung in Mitteleuropa zu erstellen, auf dem nun wirksam aufgebaut werden kann.

Herrn Dr. med. Mathias Wendeborn, bei dem ich nicht nur eine tolle Famulatur absolvieren durfte, die mich endgültig für die Pädiatrie begeistert hat, sondern der mir mit seiner Empfehlung auch geholfen hat, mein vorheriges wie auch das jetzt endende Promotionsvorhaben zu bekommen. Mit seinem Engagement für die Benachteiligten in unserer Gesellschaft und eine menschliche Kindermedizin ist er für mich ein großes Vorbild.

Natürlich möchte ich mich nicht zuletzt auch bei meiner Familie und meiner Freundin für ihre große Unterstützung bedanken.

Affidavit



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Gerlach, Philipp Gerhard
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Management der latenten tuberkulösen Infektion (LTBI) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, Österreich und der Schweiz“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Wismar, 13.01.2023

Ort, Datum
Doktorand

Philipp Gerlach
Unterschrift Doktorandin bzw.

7. Literaturverzeichnis

Amlabu, V.; Mulligan, C.; Jele, N.; Evans, A.; Gray, D.; Zar, H. J. et al. (2014): Isoniazid/acetyli-soniazid urine concentrations: markers of adherence to isoniazid preventive therapy in children. In: *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 18 (5), S. 528–530. DOI: 10.5588/ijtld.13.0730.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF): AWMF-Regelwerk Leitlinien: Graduierung der Empfehlungen. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Online verfügbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-graduierung-der-empfehlungen.html>, zuletzt geprüft am 26.11.2020.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF): Klassifikation S2-Leitlinien. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Online verfügbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-stufenklassifikation/klassifikation-s2e-und-s2k.html>, zuletzt geprüft am 26.11.2020.

Assefa, Yibeltal; Assefa, Yalemzewod; Woldeyohannes, Solomon; Hamada, Yohhei; Getahun, Haileyesus (2018): 3-month daily rifampicin and isoniazid compared to 6- or 9-month isoniazid for treating latent tuberculosis infection in children and adolescents less than 15 years of age: an updated systematic review. In: *The European respiratory journal* 52 (1). DOI: 10.1183/13993003.00395-2018.

Auer, Herbert; Forstner, Anneliese; Fröhlich, Christine; Grois, Nicole; Huemer, Martina; Kasper, David et al.: Medizinische Maßnahmen bei immigrierenden Kindern und Jugendlichen. Empfehlungen des Referates für Transkulturelle Pädiatrie, der Arbeitsgruppe Pädiatrische Infektiologie der ÖGKJ und der Arbeitsgruppe Flüchtlingskinder der Politischen Kindermedizin. ÖGKJ; Universität Wien; Politische Kindermedizin. Online verfügbar unter <https://expy-doc.com/doc/8953740/medizinische-ma%C3%9Fnahmen-bei-immigrierenden-kindern-und>, zuletzt geprüft am 24.08.2020.

Bamrah, S.; Brostrom, R.; Dorina, F.; Setik, L.; Song, R.; Kawamura, L. M. et al. (2014): Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. In: *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 18 (8), S. 912–918. DOI: 10.5588/ijtld.13.0028.

Barben, Jürg; Berger, Christoph; Böttger, Erik C.; Egger, Jean-Marie; Helbling, Peter; Janssens, Jean-Paul et al. (2014): Tuberkulose in der Schweiz. Leitfaden für Fachpersonen des Gesundheitswesens. Hg. v. Lungenliga Schweiz und Bundesamt für Gesundheit. Lungenliga Schweiz; Bundesamt für Gesundheit. Bern.

Bélar, Sabine; Heller, Tom; Orié, Viyanti; Heuvelings, Charlotte C.; Bateman, Lindy; Workman, Lesley et al. (2017): Sonographic Findings of Abdominal Tuberculosis in Children With Pulmonary Tuberculosis. In: *The Pediatric infectious disease journal* 36 (12), S. 1224–1226. DOI: 10.1097/INF.0000000000001590.

- Bélar, Sabine; Heuvelings, Charlotte C.; Banderker, Ebrahim; Bateman, Lindy; Heller, Tom; Andronikou, Savvas et al. (2018): Utility of Point-of-care Ultrasound in Children With Pulmonary Tuberculosis. In: *The Pediatric infectious disease journal* 37 (7), S. 637–642. DOI: 10.1097/INF.0000000000001872.
- Bolursaz, Mohammad Reza; Mehrian, Payam; Aghahosseini, Farahnaz; Lotfian, Ferial; Khalilzadeh, Soheila; Baghaie, Nooshin et al. (2014): Evaluation of the relationship between smear positivity and high-resolution CT findings in children with pulmonary tuberculosis. In: *Polish journal of radiology* 79, S. 120–125. DOI: 10.12659/PJR.889749.
- Both, Ulrich von (2020): Children on the move—a call for active screening in migrants. In: *The Lancet. Child & adolescent health* 4 (3), S. 174–175. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30406-7.
- Both, Ulrich von; Gerlach, Philipp; Ritz, Nicole; Bogyi, Matthias; Brinkmann, Folke; Thee, Stephanie (2021): Management of childhood and adolescent latent tuberculous infection (LTBI) in Germany, Austria and Switzerland. In: *PloS one* 16 (5), e0250387. DOI: 10.1371/journal.pone.0250387.
- Brodhun, Bonita; Altmann, Doris; Hauer, Barbara; Fiebig, Lena; Haas, Walter (2014): Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2014. Hg. v. Robert Koch-Institut (RKI). Robert Koch-Institut (RKI). Berlin. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2014.pdf;jsessionid=8D188944FDFF-BDFF6ACF247F3025E473.internet052?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 09.09.2020.
- Brodhun, Bonita; Altmann, Doris; Hauer, Barbara; Fiebig, Lena; Haas, Walter (2017): Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2016. Hg. v. Robert Koch-Institut (RKI). Berlin. Online verfügbar unter <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3676/2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, zuletzt geprüft am 24.08.2020.
- Brodhun, Bonita; Altmann, Doris; Hauer, Barbara; Haas, Walter (2018): Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2017. Hg. v. Robert Koch-Institut (RKI). Berlin. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2017.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 24.08.2020.
- Brodhun, Bonita; Altmann, Doris; Hauer, Barbara; Haas, Walter (2019): Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2018. Hg. v. Robert Koch-Institut (RKI). Berlin. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2018.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 24.08.2020.
- Bundesamt für Gesundheit: TB-Screeningformular Schweiz. Hg. v. Bundesamt für Gesundheit und Schweizerische Eidgenossenschaft. Online verfügbar unter <https://www.tbinfo.ch/wissenszentrum/migration/tb-screen.html>, zuletzt geprüft am 25.08.2020.
- Bundesamt für Gesundheit (2019): Zahlen zu Infektionskrankheiten - Tuberkulose. Hg. v. Schweizerische Eidgenossenschaft. Online verfügbar unter <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-zu-infektionskrankheiten.exturl.html/aHR0cHM6Ly9tZWxkZXN5c3Rlb-WUuYmFnYXBwcy5jaC9pbmZyZX/BvcnRpbmVZGF0ZW5kZXRhWxzL2QvdHVlZXJrd-Wxvc2UuaHRt/bD93ZWJncmFpPWlnbm9yZQ==.html>, zuletzt aktualisiert am 28.08.2019, zuletzt geprüft am 11.09.2020.
- Bundesamt für Gesundheit; Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit; Abteilung Übertragbare Krankheiten (2015): Tuberkulose in der Schweiz 2014: mehr Fälle von Multiresistenz. In: *Bundesamt für Gesundheit Bulletin* 46, S. 850–854.

Bundesamt für Statistik (2020): Bevölkerung nach Migrationsstatus. Hg. v. Schweizerische Eidgenossenschaft und Bundesamt für Statistik. Bundesamt für Statistik. Online verfügbar unter <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/bevoelkerung/migration-integration/nach-migrationsstatuts.html>, zuletzt geprüft am 09.12.2020.

Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (17.07.2017): Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG). IfSG, S. 1–49.

Covi, Burkhard; Horak, Elisabeth; Eigentler, Angelika; Gschwendtner, Andreas; Jamnig, Herbert; Rossi, Robert et al.: Leitlinie zur Tuberkulosebekämpfung in Tirol. Landessanitätsdirektion für Tirol; Ärztekammer für Tirol. Online verfügbar unter <https://www.tirol.gv.at/fileadmin/themen/gesundheit-vorsorge/lds-sanitaetsdirektion/downloads/Infektionskrankheiten/tbcleitlinie-19-08-2004.pdf>, zuletzt geprüft am 24.08.2020.

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI (2013): DGPI Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Unter Mitarbeit von Johannes Forster, Ralf Bialek und Michael Borte. Stuttgart: Thieme.

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI (2018): DGPI Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Unter Mitarbeit von Reinhard Berner, Ralf Bialek, Johannes Forster, Christoph Härtel, Ulrich Heininger, Hans-Iko Huppertz et al. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme.

Diel, R.; Loytved, G.; Nienhaus, A.; Castell, S.; Detjen, A.; Geerdes-Fenge, H. et al. (2011): Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 65 (6), S. 359–378. DOI: 10.1055/s-0030-1256439.

Diel, Roland; Loddenkemper, Robert; Meywald-Walter, Karen; Niemann, Stefan; Nienhaus, Albert (2008): Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 177 (10), S. 1164–1170. DOI: 10.1164/rccm.200711-1613OC.

Dietrich-Daum, Elisabeth (2007): Die "Wiener Krankheit". Eine Sozialgeschichte der Tuberkulose in Österreich. Wien, München: Böhlau; R. Oldenbourg.

d-maps.com: Landkarten Europa. Online verfügbar unter https://d-maps.com/continent.php?num_con=5&lang=de, zuletzt geprüft am 03.11.2020.

Donald, Peter R. (2011): Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. In: *Pediatric reports* 3 (2), e16. DOI: 10.4081/pr.2011.e16.

Dragano, N.; Gerhardus, A.; Kurth, B-M; Kurth, T.; Razum, O.; Stang, A. et al. (2016): Public Health – mehr Gesundheit für alle. In: *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 78 (11), S. 686–688. DOI: 10.1055/s-0042-116192.

Egger, Jean-Marie (20.02.2020): Import von Tuberkulin in die Schweiz. Bern. Online verfügbar unter https://www.tbinfo.ch/fileadmin/user_upload/4News/Tuberkulin_20.02.2020.pdf, zuletzt geprüft am 25.08.2020.

Eysenbach, Gunther (2004): Improving the quality of Web surveys: the Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). In: *Journal of medical Internet research* 6 (3), e34. DOI: 10.2196/jmir.6.3.e34.

- Feiterna-Sperling, C.; Brinkmann, F.; Adamczick, C.; Ahrens, F.; Barker, M.; Berger, C. et al. (2017): S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 71 (10), S. 629–680. DOI: 10.1055/s-0043-116545.
- Ferebee, S. H. (1970): Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. In: *Bibliotheca tuberculosea* 26, S. 28–106.
- Fournier, A.; Antoun, F.; Charlois Ou, C.; Muller, G.; Ezri, L.; Morin, P. et al. (2015): Longitudinal follow-up of contact subjects of cases of tuberculosis in Paris. In: *Revue des maladies respiratoires* 32 (7), S. 705–714. DOI: 10.1016/j.rmr.2014.06.031.
- Gaensbauer, James; Gonzales, Bryn; Belknap, Robert; Wilson, Michael L.; O'Connor, Mary E. (2018): Interferon-Gamma Release Assay-Based Screening for Pediatric Latent Tuberculosis Infection in an Urban Primary Care Network. In: *The Journal of pediatrics* 200, S. 202–209. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.04.034.
- Gómez-Pastrana, D.; Carceller-Blanchard, A. (2007): ¿Debe realizarse una tomografía computarizada torácica a los niños con infección tuberculosa sin enfermedad aparente? In: *Anales de Pediatría* 67 (6), S. 585–593. DOI: 10.1016/S1695-4033(07)70809-3.
- Guerra, Renata L.; Conde, Marcus B.; Efron, Anne; Loredó, Carla; Bastos, Gisele; Chaisson, Richard E.; Golub, Jonathan E. (2010): Point-of-care Arkansas method for measuring adherence to treatment with isoniazid. In: *Respiratory medicine* 104 (5), S. 754–757. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.02.001.
- Haidl, Paul: MDR-TB im Kindesalter. Wilhelminenspital Wien. Online verfügbar unter https://www.ages.at/fileadmin/AGES2015/Service/AGES-Akademie/2015-03-24_Welttuberkulosestag_2015/6_MDR-TB_im_Kindesalter_HAIDL.pdf, zuletzt geprüft am 24.08.2020.
- Haraus, Elizabeth P.; Garcia-Prats, Anthony J.; Law, Stephanie; Schaaf, H. Simon; Kredo, Tamara; Seddon, James A. et al. (2018): Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. In: *PLoS medicine* 15 (7), e1002591. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002591.
- Haustein, Thomas; Ridout, Deborah A.; Hartley, John C.; Thaker, Urvashi; Shingadia, Delane; Klein, Nigel J. et al. (2009): 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. In: *The Pediatric infectious disease journal* 28 (8), S. 669–673. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181a16394.
- Helbling, Peter (2016): Migration und Tuberkulose in der Schweiz. Münchenwiler Symposium. Bundesamt für Gesundheit, 17.03.2016. Online verfügbar unter https://www.tbinfo.ch/fileadmin/user_upload/1wissenszentrum/Weiterbildung/TB-Symposium/2016/4_Helbling_Migration_und_TB_in_der_Schweiz.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2020.
- Hermansen, Thomas Stig; Thomsen, Vibeke Østergaard; Lillebaek, Troels; Ravn, Pernille (2014): Non-tuberculous mycobacteria and the performance of interferon gamma release assays in Denmark. In: *PloS one* 9 (4), e93986. DOI: 10.1371/journal.pone.0093986.
- Herrera, Victor; Perry, Sharon; Parsonnet, Julie; Banaei, Niaz (2011): Clinical application and limitations of interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 52 (8), S. 1031–1037. DOI: 10.1093/cid/cir068.

Hirsch-Moverman, Y.; Daftary, A.; Franks, J.; Colson, P. W. (2008): Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. In: *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*.

Hirtl, Thomas; Rendi-Wagner, Pamela; Benka, Bernhard (2016): Österreichische Empfehlungen zur Durchführung der Umgebungsuntersuchung. Unter Mitarbeit von Matthias Bogyi, Edda Haggel, Jean-Paul Klein, Rudolf Rumetshofer, Kunrad Wolf, Ursula Karnthaler und Beatrix Schmidgruber. Bundesministerium für Frauen und Gesundheit. Wien. Online verfügbar unter file:///C:/Users/Philipp/AppData/Local/Temp/Leitlinie_Tuberkulose_Umgebungsuntersuchung-1.pdf, zuletzt geprüft am 24.08.2020.

Indra, Alexander; Schmid, Daniela (2011): Nationale Referenzzentrale für Tuberkulose Jahresbericht 2011.

Indra, Alexander; Schmid, Daniela (2015): Nationale Referenzzentrale für Tuberkulose Jahresbericht 2015.

Indra, Alexander; Schmid, Daniela (2016): Nationale Referenzzentrale für Tuberkulose Jahresbericht 2016.

Indra, Alexander; Schmid, Daniela (2018): Nationale Referenzzentrale für Tuberkulose Jahresbericht 2018.

Indra, Alexander; Schmid, Daniela; Richter, Lukas (2017): Nationale Referenzzentrale für Tuberkulose - Jahresbericht 2017.

Jain, Sanjay K.; Andronikou, Savvas; Goussard, Pierre; Antani, Sameer; Gomez-Pastrana, David; Delacourt, Christophe et al. (2020): Advanced imaging tools for childhood tuberculosis: potential applications and research needs. In: *The Lancet Infectious Diseases*. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30177-8.

Karow, Thomas; Lang-Roth, Ruth (2020): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2021. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis. 29. Aufl.: Thomas Karow.

Kay, Alexander W.; Islam, Shamim M.; Wendorf, Kristen; Westenhoe, Janice; Barry, Pennan M. (2018): Interferon- γ Release Assay Performance for Tuberculosis in Childhood. In: *Pediatrics* 141 (6). DOI: 10.1542/peds.2017-3918.

Kazakov, K. S.; Zakharova, R. I.; Absadykova, F. T. (1990): Clinico-laboratory diagnosis of adverse reactions in children to antitubercular drugs in different combinations. In: *Problemy tuberkuleza* (9), S. 40–42.

Koch, Robert (1882): The etiology of tuberculosis. In: *Berliner Klinische Wochenschrift*, S. 221–230. Online verfügbar unter <http://materiais.dbio.uevora.pt/Micro/Classicos.pdf>, zuletzt geprüft am 24.11.2020.

Koch, Robert (1891): A further communication on a remedy for tuberculosis. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2208430/>, zuletzt geprüft am 26.11.2020.

Landessanitätsdirektion für Tirol (2014): Österreichische Leitlinie zur Tuberkulose Umgebungsuntersuchung Festlegung der Vorgangsweise für Tirol. Hg. v. Landessanitätsdirektion für Tirol.

Lewinsohn, David M.; Leonard, Michael K.; LoBue, Philip A.; Cohn, David L.; Daley, Charles L.; Desmond, Ed et al. (2017): Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of

America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 64 (2), e1-e33. DOI: 10.1093/cid/ciw694.

LONNROTH, Knut; Battista Migliori, Giovanni; Raviglione, Mario; World Health Organization (WHO) (2014): Towards TB Elimination. An action framework for low-incidence countries. Geneva. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391660/>, zuletzt geprüft am 27.08.2020.

Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Medizinische Fakultät, Ethikkommission: Wann ist ein Forscher beratungspflichtig bzw. nicht beratungspflichtig? Unter Mitarbeit von Ethikkommission. Hg. v. Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU). Online verfügbar unter <https://www.med.uni-muenchen.de/ethik/beratungspflicht/index.html>, zuletzt geprüft am 14.12.2020.

Lungenliga Schweiz (20.12.2017): Versorgungsengpass für Tuberkulin dauert an. Bern. Egger, Jean-Marie, Lungenliga Schweiz; Kompetenzzentrum Tuberkulose; Chutzenstraße 10; 3007 Bern. Online verfügbar unter https://www.tbinfo.ch/fileadmin/user_upload/4News/Tuberkulin_D_20.12.2017.pdf, zuletzt geprüft am 24.08.2020.

Mandalakas, A. M.; Detjen, A. K.; Hesselning, A. C.; Benedetti, A.; Menzies, D. (2011): Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. In: *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 15 (8), S. 1018–1032. DOI: 10.5588/ijtld.10.0631.

Mann, Thomas (1924): Der Zauberberg. Berlin: S. Fischer.

Marais, Ben J.; Gie, Robert P.; Schaaf, H. Simon; Hesselning, Anneke C.; Obihara, C. C.; Starke, J. J. et al. (2004): The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. In: *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, S. 392–402.

Meier, Noëmi R.; Volken, Thomas; Geiger, Marc; Heining, Ulrich; Tebruegge, Marc; Ritz, Nicole (2019): Risk Factors for Indeterminate Interferon-Gamma Release Assay for the Diagnosis of Tuberculosis in Children-A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Frontiers in pediatrics* 7, S. 208. DOI: 10.3389/fped.2019.00208.

Menzies, Dick; Long, Richard; Trajman, Anete; Dion, Marie-Josée; Yang, Jae; Al Jahdali, Hamdan et al. (2008): Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. In: *Annals of internal medicine* 149 (10), S. 689–697. DOI: 10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00003.

Moser, Ulrike (2018): Schwindsucht. Eine andere deutsche Gesellschaftsgeschichte. Berlin: Matthes & Seitz.

Pfeil, Johannes; Kobbe, Robin; Trapp, Stefan; Kitz, Christa; Hufnager, Markus (2016): Versorgung von Flüchtlingen. Diagnostik und Prävention im Kindes- und Jugendalter. In: *Deutsches Ärzteblatt* 113 (4).

Porter, Roy (2004): Geschöpft und zur Ader gelassen. Eine kurze Kulturgeschichte der Medizin. Zürich: Dörlemann.

- Ritz, Nicole; Curtis, Nigel (2014): Novel concepts in the epidemiology, diagnosis and prevention of childhood tuberculosis. In: *Swiss medical weekly* 144, w14000. DOI: 10.4414/smw.2014.14000.
- Robert Koch-Institut (RKI); Scharlach, Martina; Wagner, Doris (2013): Epidemiologisches Bulletin 12/2013 (12).
- Schaaf, H. Simon; Gie, Robert P.; Kennedy, Magdalene; Beyers, Nulda; Hesselning, Peter B.; Donald, Peter R. (2002): Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. In: *Pediatrics* 109 (5), S. 765–771. DOI: 10.1542/peds.109.5.765.
- Schaberg, T.; Bauer, T.; Castell, S.; Dalhoff, K.; Detjen, A.; Diel, R. et al. (2012): Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 66 (3), S. 133–171. DOI: 10.1055/s-0031-1291619.
- Schatz, Albert; Waksman, Selman A. (1944): Effect of Streptomycin and Other Antibiotic Substances upon Mycobacterium tuberculosis and Related Organisms. In: *Experimental Biology and Medicine*. Online verfügbar unter <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-57-14769>, zuletzt geprüft am 26.11.2020.
- Schoch, Otto D.; Barben, Jürg; Berger, Christoph; Böttger, Erik C.; Egger, Jean-Marie; Fenner, Lukas et al. (2019): TBHandbuch_Schweiz 2019. Tuberkulose in der Schweiz. Leitfaden für Fachpersonen des Gesundheitswesens. Hg. v. Lungenliga Schweiz und Bundesamt für Gesundheit. Bern. Online verfügbar unter <https://www.tbinfo.ch/wissenszentrum/publikationen/handbuch-tuberkulose.html>, zuletzt geprüft am 25.08.2020.
- Schönfeld, Nicolas (2016): Tuberkulose bei Geflüchteten — was Sie beachten sollten. In: *Pneumo News* 8 (S7), S. 45–48. DOI: 10.1007/s15033-016-0490-y.
- Seddon, James A.; Godfrey-Faussett, Peter; Hesselning, Anneke C.; Gie, Robert P.; Beyers, Nulda; Schaaf, H. Simon (2012): Management of children exposed to multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. In: *The Lancet Infectious Diseases* 12 (6), S. 469–479. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70366-8.
- Seddon, James A.; Hesselning, Anneke C.; Finlayson, Heather; Fielding, Katherine; Cox, Helen; Hughes, Jennifer et al. (2013): Preventive therapy for child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 57 (12), S. 1676–1684. DOI: 10.1093/cid/cit655.
- Spyridis, Nikos P.; Spyridis, Panayotis G.; Gelesme, Anna; Sypsa, Vana; Valianatou, Mina; Metsou, Flora et al. (2007): 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. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 45 (6), S. 715–722. DOI: 10.1086/520983.
- Statistik Austria (2020): Bevölkerung mit Migrationshintergrund seit 2008. Hg. v. Bundesanstalt Statistik. Online verfügbar unter file:///C:/Users/Philipp/AppData/Local/Temp/bevoelkerung_mit_migrationshintergrund_seit_2008.pdf, zuletzt geprüft am 09.12.2020.

- Statistisches Bundesamt (2018): Bevölkerung mit Migrationshintergrund 2017 um 4,4 % gegenüber Vorjahr gestiegen. Hg. v. Statistisches Bundesamt. Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2018/08/PD18_282_12511.html, zuletzt geprüft am 09.12.2020.
- Sterling Timothy R.; Villarino M. Elsa; Borisov Andrey S.; Shang Nong; Gordin Fred; Bliven-Sizemore Erin et al. (2011): Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. In: *The New England Journal of Medicine* (365).
- Tebruegge, M.; Buonsenso, D.; Brinkmann, F.; Noguera-Julian, A.; Pavić, I.; Arbore, A. Sorete et al. (2016): European shortage of purified protein derivative and its impact on tuberculosis screening practices. In: *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 20 (10), S. 1293–1299. DOI: 10.5588/ijtld.15.0975.
- Tebruegge, Marc; Bogyi, Matthias; Soriano-Arandes, Antoni; Kampmann, Beate (2014a): Shortage of purified protein derivative for tuberculosis testing. In: *The Lancet* 384 (9959), S. 2026. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62335-7.
- Tebruegge, Marc; Ritz, Nicole; Koetz, Karsten; Noguera-Julian, Antoni; Seddon, James A.; Welch, Steven B. et al. (2014b): Availability and use of molecular microbiological and immunological tests for the diagnosis of tuberculosis in europe. In: *PloS one* 9 (6), e99129. DOI: 10.1371/journal.pone.0099129.
- Tersigni, Chiara; Venturini, Elisabetta; Cordola, Chiara; Piccini, Paola; Bianchi, Leila; Montagnani, Carlotta et al. (2018): Latent tuberculosis in childhood: tolerability of two different therapeutic approaches. In: *Expert review of anti-infective therapy* 16 (4), S. 359–365. DOI: 10.1080/14787210.2018.1441025.
- Thee, S.; Detjen, A.; Wahn, U.; Magdorf, K. (2009): Rifampicin serum levels in childhood tuberculosis. In: *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*.
- Thee, S.; Seddon, J. A.; Donald, P. R.; Seifart, H. I.; Werely, C. J.; Hesselning, A. C. et al. (2011): Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55 (12), S. 5560–5567. DOI: 10.1128/AAC.05429-11.
- Thee, Stephanie; Detjen, A. Anne; Wahn, Ulrich; Magdorf, Klaus (2010): Isoniazid pharmacokinetic studies of the 1960s: considering a higher isoniazid dose in childhood tuberculosis. In: *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 42 (4), S. 294–298. DOI: 10.3109/00365540903493731.
- Thee, Stephanie; Krüger, Renate; Bernuth, Horst von; Meisel, Christian; Kölsch, Uwe; Kirchnerberger, Valerie; Feiterna-Sperling, Cornelia (2019): Screening and treatment for tuberculosis in a cohort of unaccompanied minor refugees in Berlin, Germany. In: *PloS one* 14 (5), e0216234. DOI: 10.1371/journal.pone.0216234.
- UK Research and Innovation; NHS Health Research Authority: Is my study research? UK Research and Innovation; NHS Health Research Authority. Online verfügbar unter <http://www.hra-decisiontools.org.uk/research/>, zuletzt geprüft am 21.10.2019.
- Viollier AG (2020): Isoniazid (Urin; qualitativ). Allschwil. Online verfügbar unter <https://www.viollier.ch/de/analysis/13920>, zuletzt geprüft am 31.12.2020.

Welt-Atlas.de: Map of Switzerland, politically. Online verfügbar unter <https://www.welt-atlas.de/datenbank/karten/karte-1-179.gif>, zuletzt geprüft am 02.11.2020.

World Health Organization (WHO) (2010): WHO endorses new rapid tuberculosis test. A major milestone for global TB diagnosis and care. Hg. v. World Health Organization (WHO). London, Geneva. Online verfügbar unter https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_test_20101208/en/, zuletzt aktualisiert am 08.12.2010, zuletzt geprüft am 17.09.2020.

World Health Organization (WHO) (2014): Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second Edition. World Health Organization (WHO). Geneva. Online verfügbar unter https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf?sequence=1, zuletzt geprüft am 10.12.2020.

World Health Organization (WHO) (2015): Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. Unter Mitarbeit von Mario Raviglione, Alberto Matteelli, Haileyesus Getahun und et al. Geneva: World Health Organization. Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1910127>.

World Health Organization (WHO) (2016): WHO End TB Handout. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Hg. v. World Health Organization (WHO). Online verfügbar unter <https://www.who.int/tb/strategy/end-tb/en/>, zuletzt geprüft am 27.08.2020.

World Health Organization (WHO) (2017): Global Tuberculosis Report 2017. Geneva. Online verfügbar unter https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf, zuletzt geprüft am 27.08.2020.

World Health Organization (WHO) (2019): Global Tuberculosis Report 2019. Geneva. Online verfügbar unter https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, zuletzt geprüft am 01.09.2020.

World Health Organization (WHO) (2020): Tuberculosis. Key Facts. Hg. v. World Health Organization (WHO). World Health Organization (WHO). Online verfügbar unter <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>, zuletzt aktualisiert am 24.03.2020, zuletzt geprüft am 01.09.2020.

Zvada, Simbarashe P.; Denti, Paolo; Donald, Peter R.; Schaaf, H. Simon; Thee, Stephanie; Seddon, James A. et al. (2014): Population pharmacokinetics of rifampicin, pyrazinamide and isoniazid in children with tuberculosis: in silico evaluation of currently recommended doses. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 69 (5), S. 1339–1349. DOI: 10.1093/jac/dkt524.