

Wie diagnostiziere ich 2008 eine Tuberkulose?

Otto Brändli

Privatpraxis, Wald ZH



Quintessenz

- Bei Husten länger als zwei bis drei Wochen, unklarem Gewichtsverlust oder Fieber sowie verdächtigem Röntgenbefund an Tuberkulose denken! Sputum dreimal auf Tuberkulose untersuchen lassen, am besten Morgensputum in einem Referenzlabor.
- Bei bereits früher durchgeführter Tuberkulosebehandlung oder Herkunft aus einem Land mit hoher Inzidenz zwingend Resistenzprüfung und, wenn möglich, Gensonden-Nachweis von Rifampicinresistenz (zum Ausschluss einer MDR-Tuberkulose mit Resistenz auf mindestens die beiden wichtigsten Tuberkulosemedikamente Isoniazid und Rifampicin) verlangen. Die Behandlung vorgängig mit einem Spezialisten besprechen.
- Nach Meldung an den Kantonsarzt Familienmitglieder und bei positivem Befund auch andere enge Kontaktpersonen von Tuberkulosekranken auf Ansteckung (latente Tuberkulose) mittels Haut- (Tuberkulin-) und/oder Bluttest (Interferon-Gamma-Release-Assay, IGRA) untersuchen lassen, eventuell unter Mithilfe der Tuberkuloseverantwortlichen der Lungenliga.
- Die neuen Bluttests (IGRA) eignen sich nicht zum Nachweis oder Ausschluss einer aktiven Tuberkulose. Sie sind jedoch unbeeinflusst von einer BCG-Impfung, fordern nur eine einmalige Blutentnahme und verursachen keinen Booster-Effekt. Sie eignen sich insbesondere für Screening-Untersuchungen bei Stellenantritt von Mitarbeitenden im Gesundheitswesen und im Strafvollzug.

Summary

Diagnosing tuberculosis in 2008

- *Cough persisting for more than 2–3 weeks, unexplained weight loss or fever, plus suspect x-ray findings, strongly suggest tuberculosis. Sputum tests for tuberculosis should be carried out three times, preferably on morning sputum in a reference laboratory.*
- *In patients with a previous history of treated tuberculosis or originating from a high-incidence country, resistance testing and, if possible, gene probe detection of rifampicin resistance are mandatory (to rule out MDR tuberculosis with resistance to at least the two most important tuberculosis drugs isoniazid and rifampicin). Treatment should be discussed beforehand with a specialist.*
- *After notification of the cantonal health authorities, family members and, if the result is positive, other close contacts of tuberculosis patients should be screened for infection (latent tuberculosis) by skin (tuberculin) testing and/or blood tests (interferon gamma release assay, IGRA), if necessary with assistance from the local Lung association.*
- *The new blood tests (IGRA) are unable to detect or rule out active tuberculosis. They are however uninfluenced by BCG vaccination, require only one blood sample and cause no booster effect. They are particularly suitable for screening of job entrants in the healthcare and prisons sector.*

Warum die jahrtausendealte Krankheit noch immer ein Thema ist

Obwohl in der Schweiz heute kaum mehr jemand an Tuberkulose (Tb) stirbt, sind auch letztes Jahr noch knapp 500 Menschen daran erkrankt, vor allem Asylsuchende (bis 300 pro 100 000 Erwachsene), in der Schweiz lebende Ausländer (14 pro 100 000), aber auch Schweizer (3,6 pro 100 000). Deshalb muss das Wissen über Tb trotz abnehmender Inzidenz aufrechterhalten bleiben. Weltweit ist es leider trotz international koordinierter Bemühungen noch nicht zu einem Rückgang der auf 8,5 Millionen geschätzten Zahl der jährlichen Neuerkrankungen und der 1,8 Millionen Todesfälle an Tb gekommen [1]. Erschwerter Zugang zu adäquater medizinischer Hilfe und Versorgungsengpässe für essentielle Medikamente, die Einwanderung aus Hochinzidenzländern, die HIV-Epidemie, der Abbau der Präventivmassnahmen und ungenügende Forschungsunterstützung sind auch für uns Grund zur Besorgnis. Zudem verlieren mit dem Auftreten von resistenten Tuberkulosebakterien die demnächst 40jährigen Tuberkulosemedikamente ihre Wirksamkeit, und neue Medikamente sind noch nicht in Sicht.

Die über 100 Jahre alten Diagnosemethoden werden zwar langsam abgelöst durch neue Entwicklungen als Folge der Entschlüsselung des Genoms des Mykobakteriums durch Cole 1998 [2] und der Identifizierung der genetischen Unterschiede zwischen verschiedenen Mykobakterien. Das macht das Gebiet heute wieder hochinteressant.

Auch das Krankheitsstadium der «latenten Tuberkulose» kann heute besser diagnostiziert werden: Mykobakterien können in den alveolären Makrophagen und Granulomen in der menschlichen Lunge Jahre und Jahrzehnte überleben («dormant» oder schlafende Mykobakterien; latente Tuberkulose genannt), bevor sie sich vermehren und zu einer aktiven Tuberkulose führen. Sie werden durch die tuberkulosespezifischen T-Zellen in einem dynamischen Gleichgewicht gehalten, welche beim 100 Jahre alten Tuberkulintest oder Mantouxstest nach intrakutaner Injektion von Tuberkulin die kleine Hautquaddel verursachen. Diese spezifische Immunreaktion kann heute neu

auch direkt im Blut mit den sogenannten *Interferon-Gamma-Release-Tests (IGRA)* quantitativ bestimmt werden. Nimmt die zelluläre Immunabwehr zum Beispiel wegen einer HIV-Infektion, wegen einer Behandlung mit TNF-Hemmern oder in höherem Lebensalter ab, können sich die Mykobakterien wieder vermehren. Wird eine sogenannte präventive Chemotherapie mit Isoniazid durchgeführt, sterben sie wieder ab. Ohne Chemotherapie erkrankt jeder zehnte Infizierte mit latenter Tuberkulose im Verlaufe seines Lebens an einer aktiven Tuberkulose. Bei AIDS-Kranken ist die Wahrscheinlichkeit viel höher, bis zu 8% pro Jahr nach erfolgter Infektion.

Die Bekämpfungsstrategie für hochentwickelte Länder wie die Schweiz ist deshalb heute primär die raschere Diagnose und Therapie der aktiven Tuberkulosen, dann die Suche nach Kontaktpersonen mit latenter Tuberkulose und präventive Chemotherapie der Infizierten und schliesslich das Screening von Risikopopulationen.

Aktive Tuberkulose

Auch bei der Labordiagnostik der aktiven Tuberkulose gibt es neue Entwicklungen: Sie ist dank molekularer Methoden schneller und präziser geworden und kann auch frühzeitig Medikamentenresistenzen feststellen. Das Wichtigste bei der Tuberkulosedagnostik bleibt aber nach wie vor: Der Arzt muss daran denken! Die Symptome (Husten seit mehr als zwei bis drei Wochen, Müdigkeit, Fieber) und die klinischen Zeichen (Gewichtsverlust, selten Auskultationsbefunde) sind so wenig charakteristisch, dass oft einzig das Herkunftsland, die Familien- und Reiseanamnese und die längere Dauer der Symptome einen Hinweis geben [3]. Schon bei geringem Verdacht angefertigte Röntgenbilder mit pathologischen Befunden sind oft das erste Verdachtsmoment. Dann müssen unbedingt drei Sputumproben, die erste gleich in der Praxis, zwei weitere von zuhause aus an den beiden folgenden Morgen, auf Tuberkulose untersucht werden. Falls der Patient kein Sputum produziert, kann dieses durch Inhalation von 3% NaCl-Lösung provoziert werden, was allerdings für den danebenstehenden Untersucher ein grosses Infektionsrisiko bedeutet, genauso wie auch eine bronchoskopische Sekretentnahme.

Wohin soll man das Untersuchungsmaterial schicken und was ankreuzen?

Wir empfehlen die Zusammenarbeit mit einem qualitativ hochstehenden Labor, welches breite Erfahrung mit den weiteren Abklärungsschritten wie Identifizierung und Resistenzprüfung hat [4]. Dies betrifft nicht nur die spezielle Aufarbeitung des Sputums (Dekontamination) und die Beurteilung der Direktpräparate auf säurefeste Stäbchen (heute meist mit Fluoreszenzmikroskopie). Auch der Kulturnachweis ist heute dank Flüssigmedien

(z.B. Bactec-460- oder Bactec-MGIT-960-Systemen) innert 3–20 Tagen möglich geworden.

Der molekularbiologische Direktnachweis einer Tuberkulose aus klinischem Untersuchungsmaterial (Sputum, Urin usw.) mittels PCR oder anderen Verfahren hat sich vor allem für die mikroskopisch positiven Untersuchungsmaterialien bewährt. Bei Tuberkulosekranken aus einem Land mit hoher Resistenzhäufigkeit (osteuropäische Länder und Russland, Asien, Afrika) und/oder nach bereits früher durchgeführter Tuberkulosebehandlung kann die direkte Bestimmung des für eine Resistenz auf Rifampicin (RMP) verantwortlichen Gens (*rpoB*-Gen) innert weniger Stunden den entscheidenden Hinweis auf resistente Mykobakterien liefern (INNO-LiPA Rif.TB; Innogenetics, Belgien; Hain Lifescience, Nehren, Deutschland). Da eine RMP-Resistenz meist mit einer Isoniazid (INH)-Resistenz einhergeht, kann die Verdachtsdiagnose MDR (multi-drug-resistente, auf INH und RMP resistente) Tuberkulose frühzeitig gestellt und eine Behandlung mit Reserveantibiotika eingeleitet werden.

In der Schweiz ist es möglich, von jedem erstmals isolierten Tuberkuloseerreger eine Resistenzprüfung auf die hauptsächlich verwendeten Medikamente (INH, RMP, Pyrazinamid und Ethambutol) durchzuführen. Resistenzen sind die Folge von einer oder von mehreren schrittweise erworbenen Punktmutationen, welche für alle Haupt- und leider auch schon mehrere Reservemedikamente beschrieben sind [5]. Technisch einfachere molekulare Nachweismethoden dieser Resistenzgene mit DNA-Sonden direkt aus klinischem Material sind eine der grossen Hoffnungen für die Zukunft. Sie sind leider im Routinelabor heute noch nicht praktikabel [6].

Bisherige Versuche, mit serologischen Tests pulmonale und extrapulmonale Tuberkulosen zu diagnostizieren, sind noch nicht praktikabel [7], ebensowenig elektronische «Nasen» oder die Gaschromatographie zum «Riechen» der Mykobakterien direkt aus dem Sputum [8, 9].

Sofortmassnahmen:

Behandlungsbeginn, eventuell Isolationsbehandlung und Umgebungsuntersuchung

Wenn im Sputum oder Bronchialsekret im Direktpräparat oder in der Kultur Mykobakterien nachweisbar sind, spricht man von einer «offenen» Tuberkulose. Gleichzeitig mit dem sofortigen Therapiebeginn müssen die entsprechenden Isolations- oder Umgebungsmaßnahmen durchgeführt werden. Bei Unklarheiten helfen die Tuberkulose-Fachpersonen der Lungenligen, die Kantonsärzte, Pneumologen und Infektiologen gerne weiter. Die Lungenliga Schweiz hat dafür eine Hotline für Ärzte unter Telefon 0800 388 388 eingerichtet und zusammen mit dem Bundesamt für Gesundheit ein Handbuch erarbeitet [13]. Es wäre wünschenswert, dass die Behandlung aller Tuberkulose-Neuerkrankungen in der Schweiz vorgängig

mit einem auch in der Behandlung komplexer Fälle erfahrenen Facharzt besprochen oder der Patient zur Isolation und Therapieeinleitung auf eine Spezialabteilung eingewiesen würde.

Die Tuberkulose ist eine meldepflichtige Krankheit für den Arzt und das Labor. Der Kantonsarzt delegiert die Suche nach weiteren Ansteckungsfällen in der näheren Umgebung des Erkrankten, die sogenannte Umgebungsuntersuchung, meist an die Tuberkulose-Verantwortlichen der Lungenligen. Auch mit der meist sehr zeitraubenden Orientierung von begreiflicherweise verängstigten Kontaktpersonen kann die Lungenliga beauftragt werden.

Zusätzlich können mittels molekularem Genotyping (Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus, RFLP) die Tuberkulosestämme von verschiedenen Patienten miteinander verglichen werden [10]. So kann der Übertragungsweg viel exakter eruiert werden als mit der alleinigen Befragung des Erkrankten.

Kulturnegative Tuberkulose und extrapulmonale Tuberkulose

Mykobakterien sind normalerweise im Direktpräparat erst dann nachweisbar, wenn mehr als 10 000 säurefeste Stäbchen pro Milliliter Sputum vorhanden sind. Die viel sensitivere Sputumkultur hat zwar eine tiefere untere Nachweisgrenze von etwa 100 Mykobakterien. In einzelnen Fällen, vor allem auch bei Kindern, muss die Tuberkulose-diagnose ohne positiven Kulturnachweis allein aus der Kombination von auf Tuberkulose verdächtigen Röntgenbefunden, positivem Tuberkulinhaut- oder allenfalls -bluttest und einer passenden Anamnese ohne Ansprechen auf unspezifische antibiotische Therapie gestellt werden. Für die unspezifische Therapie sollten Fluorochinolone nicht verwendet werden, da sie auch gegen Mykobakterien wirksam sind und ein Ansprechen die weitere Diagnostik verzögern könnte (Tab. 1 ). Auch bei negativen Kulturen muss gleichzeitig mit dem Beginn einer spezifischen Therapie mit vier (bei Kindern drei) Tuberkulosemedikamenten eine Umgebungsuntersuchung durchgeführt werden,

da trotzdem eine Ansteckung möglich ist und die Infektionsquelle gesucht werden muss. Der weitere Verlauf zeigt dann, ob die Verdachtsdiagnose richtig war und die Therapie konsequent für sechs Monate weitergeführt werden muss.

Extrapulmonale Tuberkulosen kommen bei uns vor allem bei Kindern und bei Erwachsenen im höheren Alter vor und sind schwierig zu diagnostizieren. Wegen ihrer ungenügenden Sensitivität können hier die neuen IGRA-Bluttests nicht zum Ausschluss einer aktiven Tuberkulose eingesetzt werden, sondern es muss allein auf die Kultur-ergebnisse und auf die oft sehr langsam progrediente Klinik abgestellt werden.

Latente Tuberkulose

Haut- oder Bluttest?

Der Nachweis einer latenten Tuberkulose oder Tuberkuloseinfektion ohne Tuberkulosekrankheit ist frühestens acht bis zehn Wochen nach erfolgter Ansteckung möglich. Bisher war der Tuberkulin-Hauttest (auch Mantoux-Test genannt) die einzige Möglichkeit festzustellen, ob jemand mit Tuberkuloseerregern infiziert ist. Alle bisherigen Daten über Infektionsrate, Erkrankungshäufigkeit und präventive Behandlung beruhen auf diesem Test. Tuberkulose-spezifische T-Zellen produzieren dabei nach Kontakt mit einem Tuberkuloseantigen (Tuberkulin) das Zytokin Interferon Gamma. Dieses kann im Tuberkulin-Hauttest innert drei bis sieben Tagen eine Quaddel am Vorderarm bewirken. Der Querdurchmesser der Induration – nicht der Rötung! – wird dabei in Millimetern gemessen.

Neu kann jetzt Interferon Gamma mit einem IGRA-Test aus frisch entnommenem Blut im Labor innert 24 Stunden photometrisch (QuantiFERON-TB-Gold-Test; Cellestis, Australien) oder als Anzahl antigenspezifischer Zellen (T-Spot-TB-Test; Oxford Immunotec, Grossbritannien) quantitativ bestimmt werden. Nachteile sind die höheren Kosten und die Notwendigkeit, das Vollblut entweder sofort zu zentrifugieren oder innert zwölf Stunden ins Labor bringen zu müssen. Die Bluttests bleiben jedoch im Gegensatz zum Hauttest auch nach BCG-Impfung negativ und reagieren auch nicht auf nichttuberkulöse Mykobakterien, mit Ausnahme von *M. kansasii*, *M. marinum* und *M. szulgai*. Sie haben auch keinen Booster-Effekt zur Folge wie der Hauttest und können deshalb problemlos wiederholt werden. Ob sich diejenigen Infizierten, welche später an Tuberkulose erkranken werden, damit besser identifizieren lassen als mit dem Hauttest, muss in prospektiven Studien erst noch untersucht werden.

Wegen des einfacheren Vorgehens mit nur einer Konsultation zur Blutentnahme und der wesentlich höheren Spezifität sind sie beim Screening von gefährdeten Populationen wie Spitalpersonal trotz der höheren Kosten dem Hauttest vorzuziehen.

Tabelle 1. Internationale Standards für die Tuberkulosedagnostik [11].

1.	Bei nicht anders erklärbarem Husten länger als 2–3 Wochen an Tuberkulose denken!
2.	Immer mindestens 2, besser 3 Sputumproben auf Tuberkulose einschicken, mindestens eine davon aus Morgensputum.
3.	Bei Verdacht auf extrapulmonale Tuberkulose Präparat nicht nur für Zytologie/Histologie, sondern auch für Tuberkulosekultur entnehmen.
4.	Bei tuberkuloseverdächtigem Thoraxröntgenbild immer Sputumkulturen auf Tuberkulose veranlassen.
5.	Die Verdachtsdiagnose Tuberkulose soll auch bei negativem Sputumdirektpräparat bei verdächtigem Röntgenbild und Nichtansprechen auf eine antibiotische Therapie während 1–2 Wochen (nicht mit Fluorochinolonen!) aufrechterhalten und eine Tuberkulosetherapie eingeleitet werden, insbesondere bei HIV/AIDS-Patienten.
6.	Bei Kindern mit positivem Tuberkulosehaut- oder allenfalls -bluttest und/oder Expositionsanamnese und Röntgenbefunden Kultur aus Sputum, Magensaft oder Bronchialsekret veranlassen.

Bei gezielten Umgebungsuntersuchungen wird in der Schweiz vorerst noch das kostengünstigere zweistufige Vorgehen mit zuerst einem Hauttest für alle und der Überprüfung einzig der positiven Hautteste mit dem Bluttest vor Beginn einer präventiven Chemotherapie vorgeschlagen [12, 13]. Der T-Spot.TB-Test ist bei Immunsupprimierten dem QuantiFERON-Test möglicherweise überlegen, da er für die verminderte Zahl von T-Zellen korrigiert und weniger unklare («indeterminate») Resultate liefert. Bei Kindern unter fünf Jahren ist die Datenlage noch unklar, so dass hier der Hauttest weiter empfohlen wird. Die Bluttests erlauben auch bei Kindern nicht, zwischen einer Tuberkuloseinfektion und einer aktiven Tuberkulose zu unterscheiden oder eine aktive Tuberkulose definitiv auszuschliessen.

Indikation

Ein Haut- oder Bluttest soll nur dann durchgeführt werden, wenn dem Patienten bei positivem Ergebnis auch eine präventive Chemotherapie vorgeschlagen werden kann! Dies ist ohne Zweifel der Fall bei Umgebungsuntersuchungen nach frischem, engem Kontakt zu einer Person mit ansteckender Tuberkulose. Dies insbesondere dann, wenn es sich dabei um Kinder oder Jugendliche mit höherem Krankheitsrisiko handelt. Bei Erwachsenen ist mit zunehmendem Alter die Nebenwirkungsrate des meist verordneten INH limitierend, so dass über einem Alter von 35 Jahren wohl auf eine präventive Behandlung verzichtet werden soll. Eine weitere unbestrittene Indikation sind Personen mit Immunschwäche und vor immunsuppressiver Behandlung insbesondere heute mit TNF-Hemmern. Ein generelles Screening wird nicht mehr empfohlen, auch nicht in Schulen oder bei Lehrpersonen. Einzig bei Gesundheits- und Strafvollzugsmitarbeitenden kann durch einen Screenigetest ihre Gesundheit je nach Risikosituation besser überwacht und die Umgebungsuntersuchung bei einem späteren Tuberkulosekontakt erleichtert werden.

Aufgrund des jetzigen Kenntnisstands darf der Bluttest weder zur Diagnose noch zum Ausschluss einer aktiven Tuberkulose eingesetzt werden, da er insbesondere bei fortgeschrittenen Tuberkulosen auch falschnegativ ausfallen kann!

Risikopopulationen

Therapie mit

Tumor-Necrosis-Factor(TNF)-Hemmern

Da TNF als Zytokin eine Rolle bei der Einkapselung von Mykobakterien in Granulomen spielt, kann die Behandlung mit den 1998 eingeführten monoklonalen Antikörpern gegen TNF wie Infliximab, Etanercept oder Adalimumab zum Aufklappen einer latenten Tuberkulose führen. Eine vorgängige Untersuchung mittels Haut- oder Bluttest und die Durchführung der präventiven Chemo-

therapie ist deshalb zwingend, um zum Teil sehr schwere und oft extrapulmonale Tuberkuloseverlaufsformen zu vermeiden [14, 15]. TNF ist für die Symptome der Tuberkulose mitverantwortlich, und seine Blockade kann den Krankheitsausbruch verschleiern und leichter übersehen lassen. Es wird deshalb empfohlen, die präventive Chemotherapie mindestens einen Monat vor Einsatz der TNF-Hemmer zu beginnen.

HIV/AIDS

Die Co-Infektion mit HIV und Tuberkulose ist weltweit eines der grössten Gesundheitsprobleme. Eine HIV-Infektion erschwert die Diagnose, weil die Tuberkulose häufiger extrapulmonal ist und mit atypischem Thorax-Röntgenbild mit Verschattungen meist in den Unterfeldern, weniger Kavernen und schwierigerem Bakteriennachweis einhergeht [16]. Sie führt auch zur rascheren Progression der Tuberkulose und höheren Mortalität. Untersuchungen der Schweizer HIV-Kohortenstudie haben gezeigt, dass Tuberkulinhauttest-Positive auch bei uns eine 25fach höhere Erkrankungsrate an Tuberkulose aufwiesen, wenn sie nicht mit präventiver Chemotherapie behandelt wurden [17]. Deshalb sollte auch bei jedem Tuberkulosepatienten ein HIV-Test durchgeführt werden, da die Tuberkulose oft eine Erstmanifestation von AIDS ist.

Kinder

Besonders in den ersten beiden Lebensjahren zeigen Kleinkinder eine hohe Ansteckungsrate von bis zu 80%, wenn sie bei mit einer sputumpositiven Kontaktperson zusammenleben. Sie zeigen eine raschere Progredienz der Tuberkulose mit überwiegend disseminierten Formen und Meningitis. Die Diagnose wird oft erst im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung gestellt und beruht auf positivem Hauttest, selten auf Röntgenbefunden oder Bakteriennachweis in Sputum oder Magensaft. Das Erscheinungsbild ist anders als bei Erwachsenen. Kinder haben häufiger Erkrankungen der Lymphknoten, meist einseitige Hilusvergrößerungen und seltener meist rechtsseitige Lungenparenchymverschattungen mit Pleurabeteiligung.

Immigranten

Da das Risiko, an Tuberkulose zu erkranken, in den ersten ein bis fünf Jahren nach Einreise erhöht ist, können durch Screening der Einreisenden aus Hochinzidenzländern (Ländern mit mehr als 50 Neuerkrankungen auf 100 000 Einwohner pro Jahr, Abb. 1) Tuberkulosen mit wenigen oder noch gar keinen Symptomen vorzeitig diagnostiziert und behandelt werden. Die seit 1992 durchgeführten grenzsanitären Untersuchungen mit Thoraxröntgen und anschliessender Abklärung der Verdachtsfälle wurde leider 2006 aus Kostengründen sistiert, obwohl sie auch medikamentenresistente Fälle frühzeitig entdecken liess [18]. Da die seither praktizierte Erfassung mit

Ein Folgeartikel von O. Brändli mit dem Titel «Wie behandle ich 2008 eine Tuberkulose?» wird in einer späteren Ausgabe des Schweizerischen Medizin-Forums erscheinen.

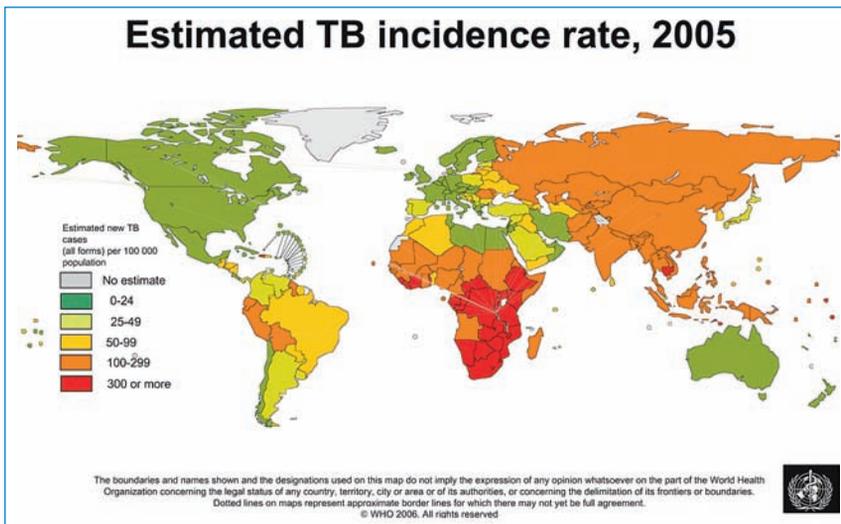


Abbildung 1

Geschätzte Tuberkuloseinzidenz 2005 weltweit, gelb, orange und rot markiert die Hochrisikoländer (World Health Organization. WHO report: Global tuberculosis control. 2006 fig. 3).

einem Fragebogen auf Symptome lückenhaft bleibt, wird ein selektiveres Screening je nach Herkunftsland wieder zur Diskussion gebracht.

Mitarbeitende im Gesundheitswesen und Institutionen des Strafvollzugs / Asylwesens

Je nach Risiko in der betreffenden Institution wird ein Tuberkulose-Bluttest (ohne Booster-Effekt!) beim Eintritt empfohlen. Er dient als Ausgangswert für die Wiederholung im Rahmen der Umgebungsuntersuchung nach einem Tuberkulosekontakt. Er kann bei hohem Risiko zusätzlich in grösseren zeitlichen Abständen wiederholt werden und dient so der epidemiologischen Überwachung.

Mit herzlichem Dank für die Durchsicht an Frau Prof. Gabriela Pfyffer, Kantonsspital Luzern, und Dr. Pieter Langloh, Zürich.

Der Autor ist Präsident der Lungenliga Zürich.

Primary Care

Bitte beachten Sie auch den Beitrag in PrimaryCare Heft 14/2008.

Literatur

- 1 Maher D, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. *Clin Chest Med.* 2005;26:167-82.
- 2 Cole ST, Brosch R, Parkhill J et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature.* 1998;393:537-44.
- 3 Brändli O. The clinical presentation of Tuberculosis. *Respiration.* 1998;65:97-105.
- 4 Brodie D, Schluger NW. The diagnosis of tuberculosis. *Clin Chest Med.* 2005;26:247-71.
- 5 Parsons LM, Somoskövi A, Urbanczik R, Salfinger M. Laboratory diagnostic aspects of drug resistant tuberculosis. *Frontiers in Bioscience* 2004;9:2086-105.
- 6 Perkins MD, Cunningham J. Facing the crisis: Improving the diagnosis of tuberculosis in the HIV era. *J Infect Dis.* 2007; 196:S15-S27.
- 7 Steingart KR, Henry M, Laal S, Hopewell PC, Ramsay A, et al. Commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *PLoS Med.* 2007;4:e202.
- 8 Fend R, Kolk AHJ, Bessant C, Buijtsels P, Klatser PR, Woodman AC. Prospects for the clinical application of electronic-nose technology to early detection of *M. tuberculosis* in culture and sputum. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2039-45.
- 9 Philipps M, Cataneo RN, Condos R, et al. Volatile biomarkers of pulmonary tuberculosis in the breath. *Tuberculosis.* 2006; 87:44-52.
- 10 Pfyffer GE, Strässle A, Rose N, Wirth R, Brändli O, Shang H. Transmission of tuberculosis in the metropolitan area of Zurich: a 3 year survey based on DNA fingerprinting. *Eur Respir J.* 1998;11:804-8.
- 11 Hopewell PC, Madhukar P, Mahler D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for Tuberculosis care. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:710-25.
- 12 Diel R, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Cost-effectiveness of IGRA testing for the treatment of latent tuberculosis in Switzerland. *Eur Resp J.* 2007;30:321-32.
- 13 Handbuch Tuberkulose. Hrsg. Lungenliga Schweiz und Bundesamt für Gesundheit, 2007; oder http://www.tbinfo.ch/uploads/media/Handbuch_Tuberkulose_d_140507.pdf
- 14 Schweiz. Ges. Rheumatologie: Empfehlungen Basistherapie TNF-Hemmer: Etanercept, Infliximab, Adalimumab; 5 2004.
- 15 Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile E, Kasznica J, et al. Tuberculosis associated with Infliximab. *N Eng J Med.* 2001; 345:1098-104.
- 16 Getahun H, Harrington M, O'Brian R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constraint settings. *Lancet.* 2007;369:2042-9.
- 17 Elzi L, Schlegel M, Weber R, Hirschel B, Cavassini M, et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis.* 2007;44: 94-102.
- 18 Laifer G, Widmer AF, Simcock M, Bassetti S, Trampuz A, et al. TB in a low-incidence country: differences between new immigrants, foreign-born residents and native residents. *Am J Med.* 2007;120:350-6.

Korrespondenz:

Dr. med. Otto Brändli
Hömelstrasse 15
CH-8636 Wald
braendli@swisslung.org