

Tb-Exposition im Kindesalter: Diagnostik und präventive Maßnahmen

Cornelia Feiterna-Sperling

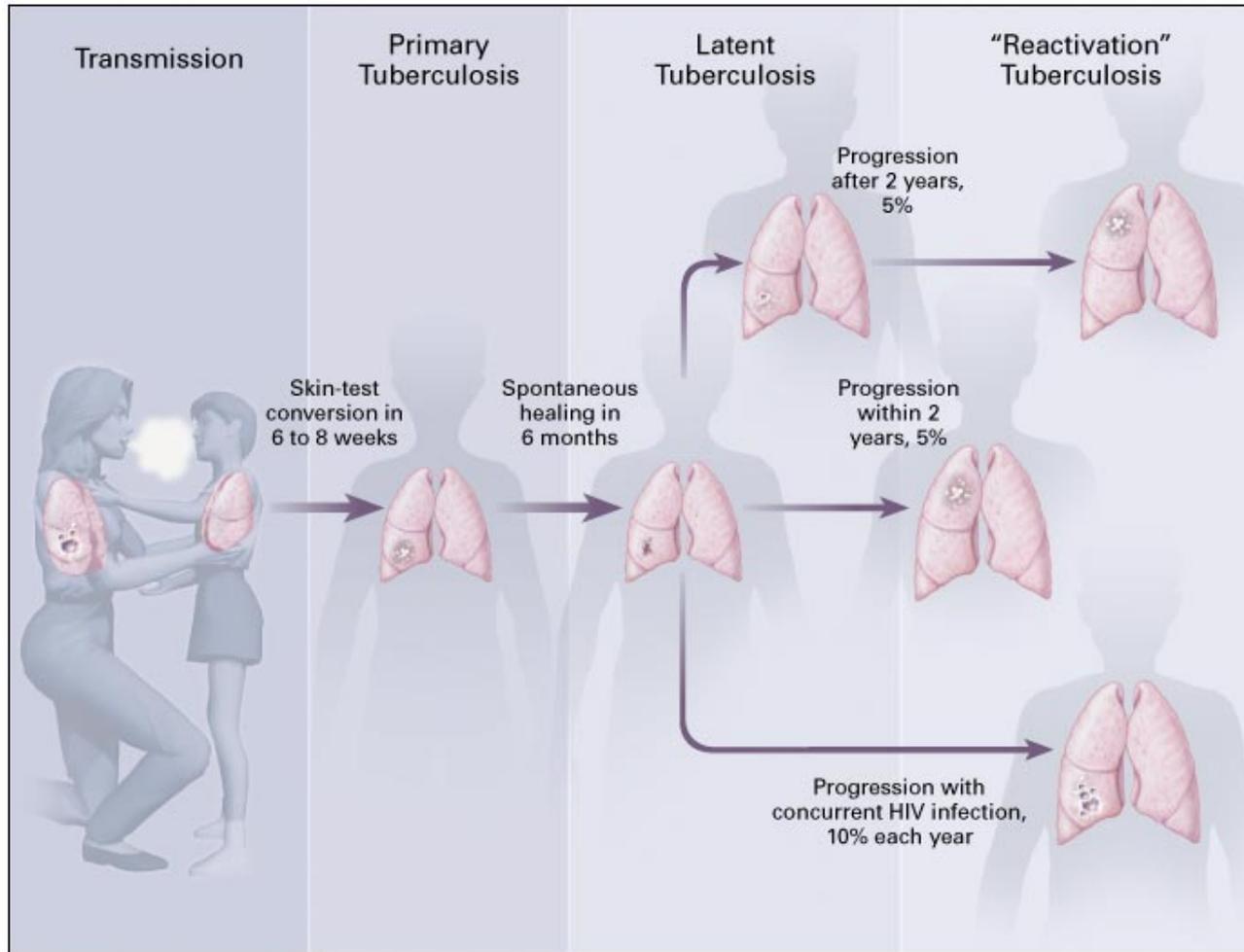
Klinik für Pädiatrie m. S.

Pneumologie und Immunologie

110. Jahrestagung der DGKJ, Leipzig

11.09.2014

Exposition, Infektion und Erkrankung *M. tuberculosis*



Small P and Fujiwara P. *N Engl J Med* 2001;345:189-200

Erkrankungsrisiko nach Infektion mit *M. tuberculosis*

- Erwachsene 5-10 %
- Säuglinge 43 %
- Kleinkinder (1- 5 Jahre) 24 %
- Adoleszente (11-15 Jahre) 15 %

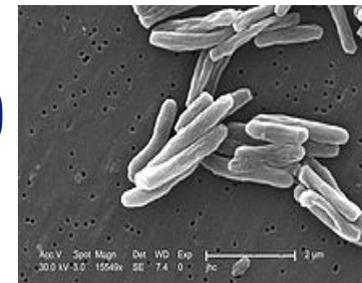
R. F. Jacobs: Pediatric Tuberculosis in: Tuberculosis, M. D. Rossman, R. R. MacGregor (eds.), 1995

Vorgehen nach Tb-Exposition

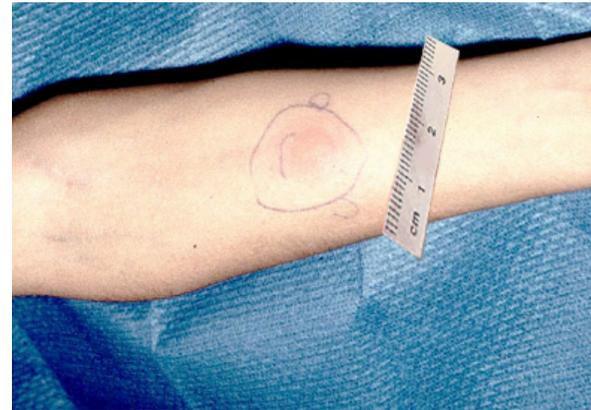
- **Anamnese**
 - ✓ **Beurteilung des Expositionsrisikos**
 - ✓ **Individuelles Erkrankungsrisikos**
- **Identifizierung des Indexpatienten**
- **Infektionsdiagnostik**
- **Prävention / Therapie**

Tuberkulose - Diagnostik

- Infektionsanamnese / körperliche Untersuchung
- Tuberkulinhauttest (nach Mendel Mantoux)
- ggf. IGRA (Interferon- γ Release Assay)
- Röntgen-Thorax
- ggf. bakteriologische Untersuchungen:
Magensaft bzw. Sputum (provoziert)
Bronchoalveoläre Lavage (Bronchoskopie)



Tuberkulintestung nach Mendel-Mantoux



Intrakutantest (RT 23, 2 TU)

Beurteilung des Testergebnisses nach (48-) 72 h

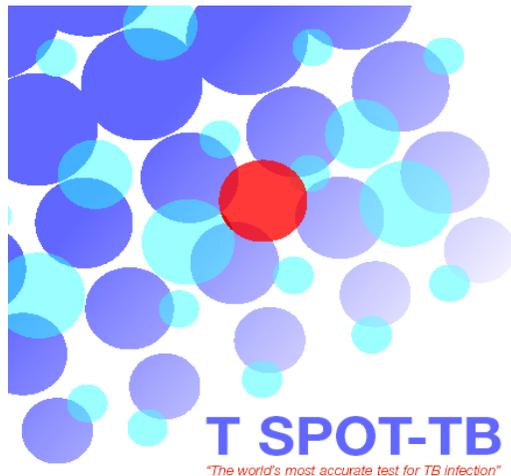
bei Tb-exponierten Kindern positiv bei >5 mm

Indurationsdurchmesser

Interferon- γ Tests (IGRAs)

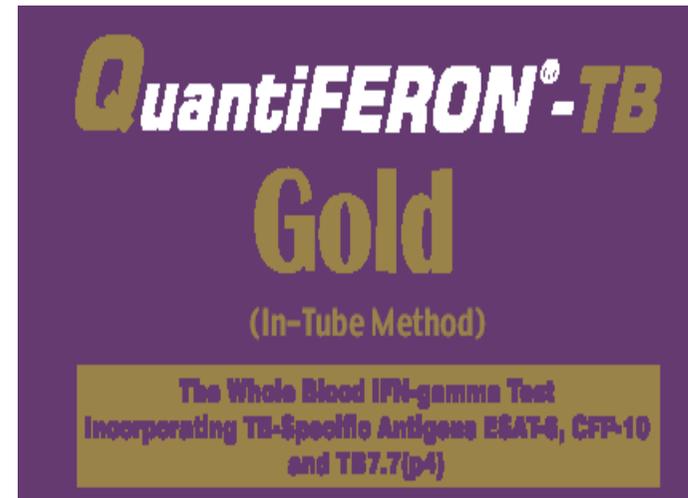
Immunologische in vitro Testverfahren:

- QuantiFERON[®] TB-Gold In-Tube (ELISA)
- T-Spot[®].TB (EliSpot^{PLUS})



AG: ESAT6, CFP10, Rv3879C

Zählung spezif. IFN- γ -produzierender T-Zellen **Positiv: > 5 Spots**



AG: ESAT6, CFP10, TB7.7

Messung von IFN- γ
Positiv: > 0,35 IU/l

Davinder PS, et al. (2008) Improved Diagnostic Evaluation of Suspected Tuberculosis; Ann Intern Med 148: 325-336

Diagnostik – TST und IGRA im Vergleich

Variable	TST	IGRA
Kreuzreaktion mit BCG	ja	nein
Kreuzreaktion mit NTM**	ja	selten*
Sensitivität	55-83%	52%-94%
Spezifität	70-92%	90-100%
Erforderliche Vorstellungen	2	1
Kosten	niedrig	hoch
Trainiertes Personal	ja	weniger
Risiko der Boosterung	ja	nein
Diskriminierung aktiver vs. LTBI	nein	nein

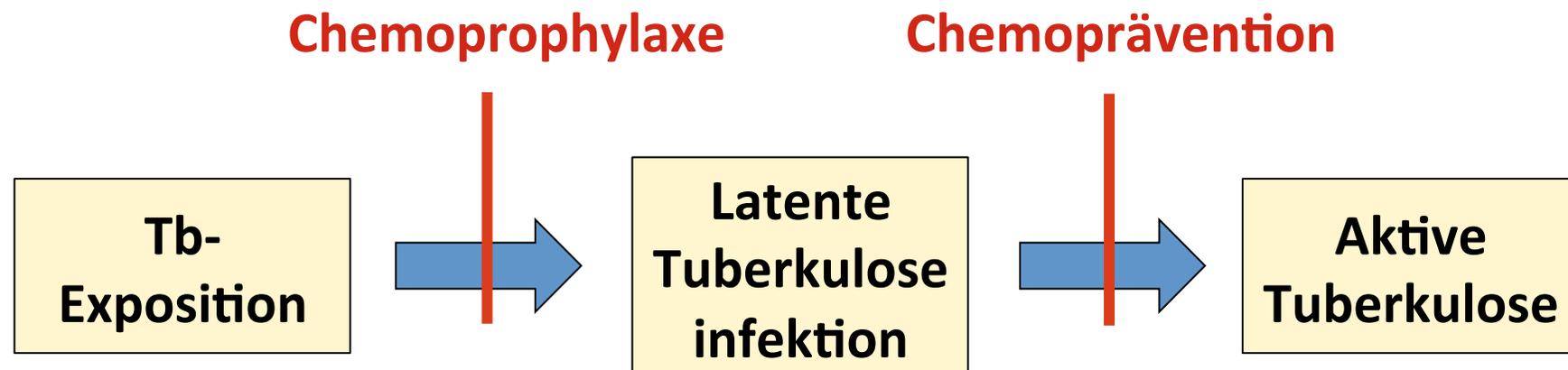
**NTM: Nichttuberkulöse Mykobakterien

*mögliche Kreureaktionen mit:

M. kansasii, M. szulgai, M. marinum, M. flavescens

modifiziert nach: Cruz AT et al. Curr Opin Pediatr 2014, 26:106-113

Interventionsmöglichkeiten



Tuberkulin-Hauttest
Interferon- γ Release Assays (IGRA)



Ausschluss aktiver Tb

Welche Leitlinien stehen zur Verfügung?



Deutsches Zentralkomitee zur
Bekämpfung der Tuberkulose DZK
(2012)

ATS (American Thoracic Society)

World Health Organization
(WHO 2014)

Therapieempfehlungen



T. Schaberg, T. Bauer, S. Castell, K. Dalhoff, A. Detjen, R. Diel, U. Greinert, B. Hauer, C. Lange, K. Magdorf, R. Loddenkemper. Pneumologie 2012; 66: 133-71

Chemoprophylaxe im Kindesalter

Prophylaktische Therapie nach Exposition (*M. tuberculosis*)

Kinder < 5 Jahre (wegen hohem Krankheitsrisiko)

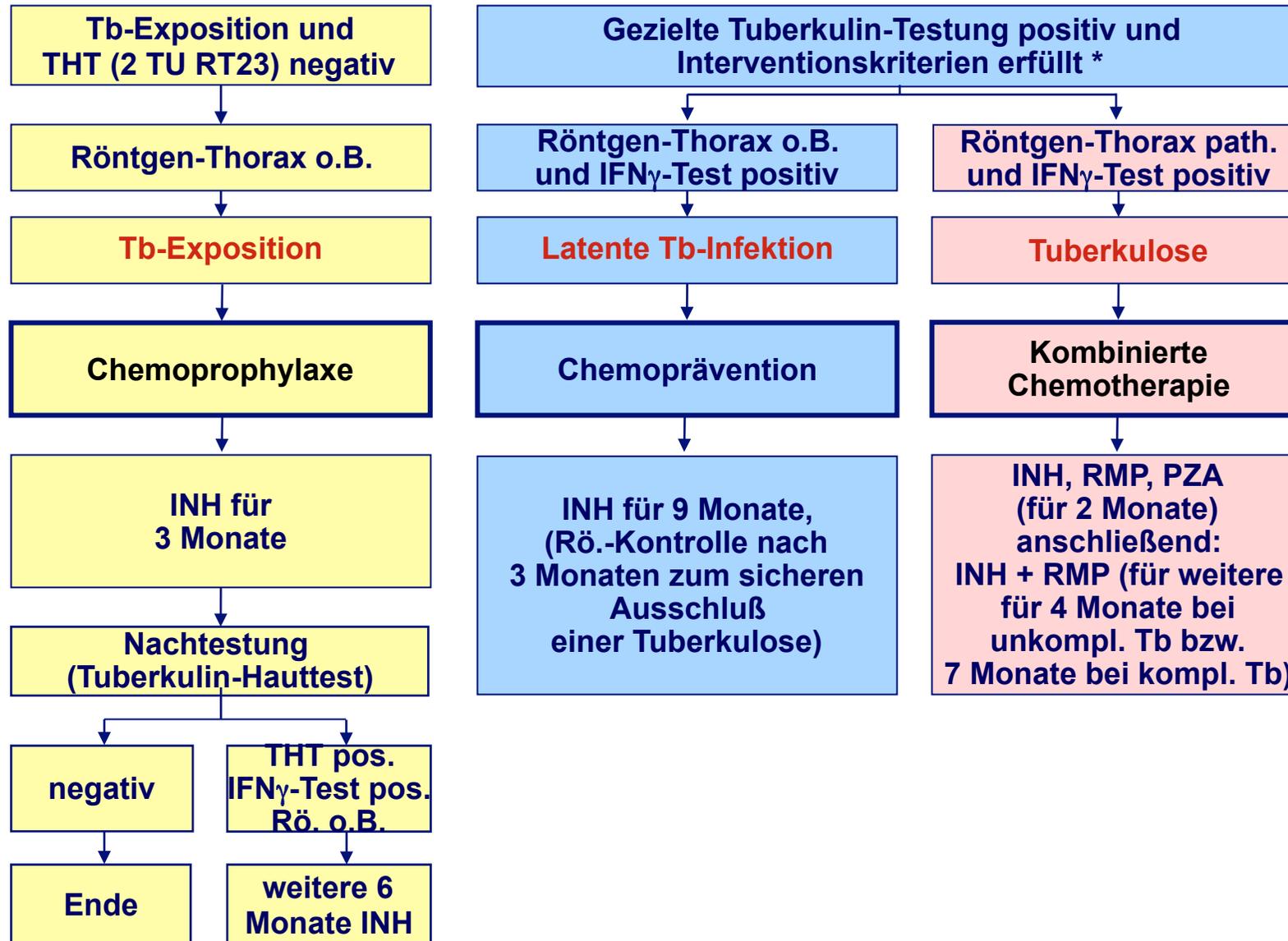
Isoniazid: 3 Monate 1 x tgl.

Ziel:

Erreger-Eliminierung (Verhinderung der Infektion)

Verhinderung der Krankheitsprogression (im Falle einer Infektion)

TB-Diagnostik und Intervention bei Kindern



Chemoprävention bei LTBI im Kindesalter

Isoniazid (evidenzbasiert)

Therapiedauer: 9 Monate (ATS, AAP, CDC)

6 Monate (WHO)

Rifampicin bei INH-Unverträglichkeit mit INH-Resistenz des Index-Pat.

Therapiedauer: 4 Monate (ATS), 6 Monate (AAP)

*Menzies D, et al. Ann Intern Med 2008

Isoniazid + Rifampicin

Therapiedauer: 3 Monate**

**Bright-Thomas R, et al. Arch Dis Child 2010

Anwendung: 1 x tägliche Gabe

American Thoracic Society: Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection Am J Respir Crit Care Med 2000, 161 Suppl. 4 Part 2

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 23

Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection

Timothy R. Sterling, M.D., M. Elsa Villarino, M.D., M.P.H., Andrey S. Borisov, M.D., M.P.H., Nong Shang, Ph.D.,
Fred Gordin, M.D., Erin Bliven-Sizemore, M.P.H., Judith Hackman, R.N., Carol Dukes Hamilton, M.D.,
Dick Menzies, M.D., Amy Kerrigan, R.N., M.S.N., Stephen E. Weis, D.O., Marc Weiner, M.D., Diane Wing, R.N.,
Marcus B. Conde, M.D., Lorna Bozeman, M.S., C. Robert Horsburgh, Jr., M.D., Richard E. Chaisson, M.D.,
for the TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team*

N Engl J Med 2011;365:1508-18

Rifapentin + Isoniazid zur Therapie der LTBI

Methode/Studiendesign:

Randomisierte Studie, Patienten ab 12 Jahre mit LTBI (2-11 Jahre)

Isoniazid (900 mg) + Rifapentin (900 mg) **1 x / Woche für 3 Monate** vs.
Isoniazid (300 mg) **1 x tgl. für 9 Monate**

Ergebnisse:

Vergleichbare Wirksamkeit der Regime (Prävention einer aktiven Tb)

Höhere Rate an Therapieabschluss unter Kombinationstherapie

	INH+RPT	INH	P
Aktive Tb (n/n)	7 / 3986	15 / 3745	n.s.
Therapie beendet	82.1%	62.0%	<0.001
Hepatotoxizität	0.4%	2.7%	<0.001



Isoniazid + Rifapentin als
Therapieoption ab 12 Jahren
(CDC) MMWR 2011

Sterling TR, et al. Three months of rifapentine and Isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2011;
365:2155-2166

Prävention der MDR*-Tuberkulose im Kindesalter

International keine Therapiestandards für die Chemoprophylaxe
MDR-exponierter Kinder *oder* Chemoprävention der LTBI

Empfehlung der WHO:

Klin. follow-up alle 2 – 3 Mon. nach Exposition für 6 Mon.
danach ½-jährlich (- 2 Jahre nach Exposition)

Entscheidung über Therapie nach individuellem Risiko:

- Alter des Kindes
- Ausmaß der Exposition, etc.
- Resistenzprofil des Index-Pat.

MDR-Tb: Resistenz gegenüber Isoniazid + Rifampicin

Preventive Therapy for Child Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Prospective Cohort Study

James A. Seddon,^{1,3,4} Anneke C. Hesselink,¹ Heather Finlayson,^{2,5} Katherine Fielding,⁶ Helen Cox,⁷ Jennifer Hughes,⁷ Peter Godfrey-Faussett,³ and H. Simon Schaaf^{1,5}

¹Desmond Tutu Tuberculosis Centre and ²Department of Paediatrics and Child Health, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Tygerberg, South Africa; ³Department of Clinical Research, Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, and ⁴Department of Paediatric Infectious Diseases, Imperial College London, United Kingdom; ⁵Tygerberg Children's Hospital, Tygerberg, South Africa; ⁶Department of Infectious Disease Epidemiology, Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, United Kingdom; and ⁷Médecins Sans Frontières, Cape Town, South Africa

CID 2013;57:1676-84

Präventive Therapie nach MDR-Tb Exposition

Methode/Studiendesign:

Prospektive Studie (Südafrika),

Einschluss von Kindern <5 Jahre oder HIV-inf. < 15 Jahre mit Tb-Exposition (MDR-Tb des Index-Pat., sens. gegenüber Ofloxacin),

Ausschluss aktiver Tb, TST-Ergebnis ohne Relevanz

Therapie:

Ofloxacin (15-20 mg/kg/die)
+ Isoniazid (15-20 mg/kg/die) ↑
+ Ethambutol (20-25 mg/kg/die) } 6 Monate

Ergebnisse:

Einschluss von 186 Kindern (medianes Alter 34 Mon.)

Therapie gut verträglich, Outcome gut, wenn Pat. adhärent

Seddon JA, et al. Preventive Therapy for Child Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Prospective Cohort Study. CID 2013;57:1676-84