

# Tbc – weltweit verbreitet

Die Tuberkulose ist eine der Infektionserkrankungen, die – global gesehen – am meisten Menschenleben fordert. Über die Verbreitung dieser Erkrankung – auch in Hamburg – sowie aktuelle Standards der Diagnostik und Therapie berichtet das ifi-Institut.

Von Dr. Urs Eehalt, Dr. Albrecht Stoehr, Dr. Peter Buggisch, Prof. Dr. Jörg Petersen, Dr. Thore Lorenzen, Prof. Dr. Gerd-Dieter Burchard, Prof. Dr. Andreas Plettenberg

Abb. 1: Herkunftsländer der Patienten mit Tbc am ifi-Institut

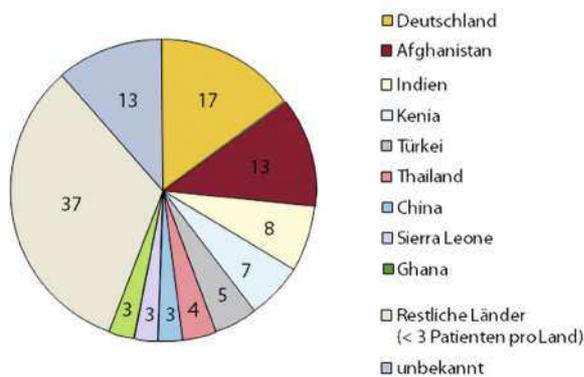
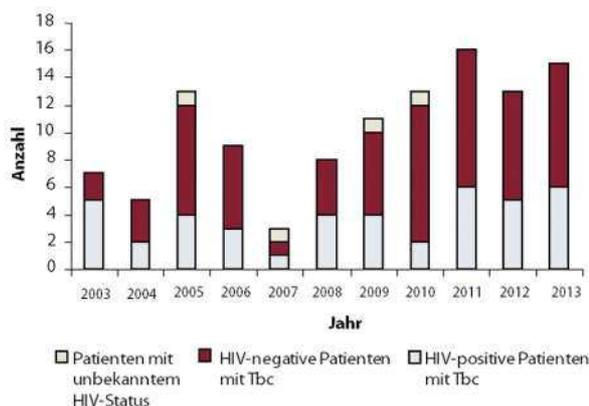


Abb. 2: Tuberkulose / HIV-Koinfektionen am ifi-Institut 2003 bis 2013



Das Vorkommen von HIV/Tbc-Koinfektionen lässt sich für Deutschland nur schwer beziffern, da die Melde- und Übermittlungswege für HIV und Tbc aus Datenschutzgründen vollständig voneinander getrennt sind. Die HIV-Prävalenz unter Tbc-Patienten für den Zeitraum von 2002 bis 2009 wurde auf 4,5 Prozent geschätzt – somit deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung (< 0,1 Prozent). Eine Auswertung der ClinSurv-HIV-Kohorte zeigte, dass 59 Prozent der HIV/Tbc-Patienten eine ausländische Herkunft hatten und vorwiegend aus Subsahara-Afrika kamen.

Eine Multiresistenz trat 2012 laut RKI in Deutschland in 65 Fällen auf (2,3 Prozent), im Vorjahr bei 54 (1,8 Prozent). Jegliche Resistenz (gegen Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin) konnte in 12,7 Prozent der Fälle beobachtet werden. Der Anteil an einer MDR-Tbc war bei Patienten, die in einem Nachfolgestaat der Sowjetunion geboren worden waren, mit Abstand am höchsten (12,2 Prozent vs. 1 Prozent bei in Deutschland geborenen Patienten).

## Vorkommen in Hamburg

Im Jahre 2012 erkrankten nach Erhebungen des Instituts für Hygiene und Umwelt in Hamburg 142 Menschen. Damit lag die Inzidenz in Hamburg bei 7,8 pro 100.000 Einwohner, 2011 betrug sie noch 8,9. Der Abwärtstrend in der Hansestadt setzte sich weiter fort und ist im Vergleich zum Bund bzw. anderen Bundesländern ausgeprägter. Jedoch verglichen mit anderen Bundesländern belegt Hamburg bezüglich der Inzidenz nach Berlin den zweiten Platz und liegt deutlich über der bundesweiten Zahl der Neuerkrankungen (5,2 pro 100.000 Ew.), im Vergleich zu anderen deutschen Großstädten nahm Hamburg den achten Rang ein. Auch innerhalb Hamburgs finden sich Unterschiede, die Inzidenzen sind im Bezirk Harburg und Hamburg-Mitte am höchsten. Nach Alter und Geschlecht aufgeteilt bestand die höchste Inzidenz in Hamburg in der Gruppe der über 70-jährigen Männer (16,4 pro 100.000 Einwohner). Ein zweiter Gipfel war bei

den 30- bis 39-jährigen Männern zu sehen (15,3 pro 100.000 Ew.). Daten zum Anteil von Personen mit Migrationshintergrund wurden für Hamburg nicht veröffentlicht, es liegen auch keine Angaben zur Häufigkeit der HIV-Koinfektion vor.

2012 wurden in Hamburg 8 Fälle einer Einfachresistenz nachgewiesen (4 Fälle mit Isoniazid-Resistenz, 1 Fall mit Pyrazinamid-Resistenz, 3 Fälle mit Streptomycin-Resistenz). Mehrfachresistenzen gegen Isoniazid und Streptomycin wiesen 5 Fälle auf, MDR-Stämme wurden in Hamburg nicht nachgewiesen.

## Häufigkeit und Manifestationsformen der Tuberkulose bei Patienten im ifi-Institut

Das ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin ist ein MVZ mit Schwerpunkt Infektiologie und führt infektiologische Konsile für 14 Krankenhäuser der Metropolregion Hamburg durch. In der Zeit von 2003 bis 2013 wurden vom ifi-Institut 113 Patienten mit Tbc behandelt. (Falldefinition: Es wurde die Indikation für eine tuberkulostatische Therapie gesehen). Die retrospektive Analyse ergab, dass 62 der Patienten (55 Prozent) Männer waren, 51 (45 Prozent) Frauen. Die meisten Patienten (95 Patienten, 84 Prozent) waren bei Diagnosestellung zwischen 20 und 59 Jahre alt.

Die überwiegende Anzahl der Patienten hatte einen Migrationshintergrund (83 Patienten, 73 Prozent). Nur 17 Patienten stammten aus Deutschland, bei 13 Patienten blieb das Herkunftsland unbekannt (Abb. 1). Nach Deutschland waren Afghanistan, Indien, Kenia und die Türkei die häufigsten Herkunftsländer.

Insgesamt hatten 42 Patienten eine HIV-Infektion (35 Prozent). Der HIV-Status war allerdings nicht bei allen Patienten bekannt. Der Anteil war über die Jahre ansteigend (Abb. 2). Die Mehrzahl der HIV-positiven Patienten (74 Prozent) hatte bereits einen fortgeschrittenen Immundefekt mit einer CD4-Zahl < 200/µl, 10 Patienten hatten eine CD4-Zahl von 200-499/µl, bei einem Patienten lag die CD4-Zahl

Abb. 4: Bilaterale Lungentuberkulose im Röntgen-Bild



Abb. 3: Organmanifestationen bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten mit Tuberkulose am ifi-Institut 2003 bis 2013

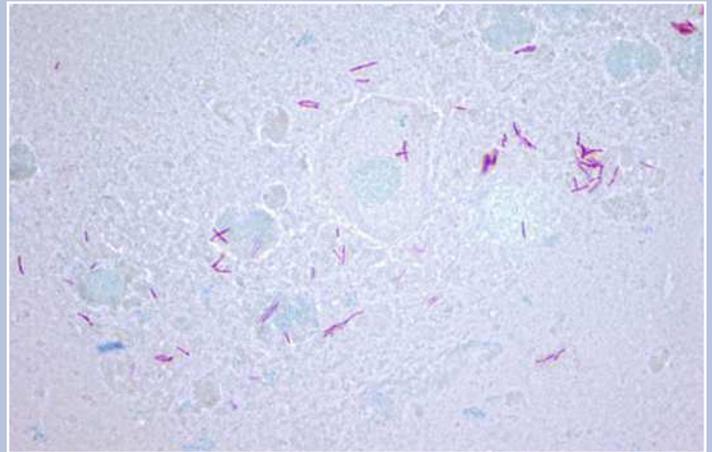
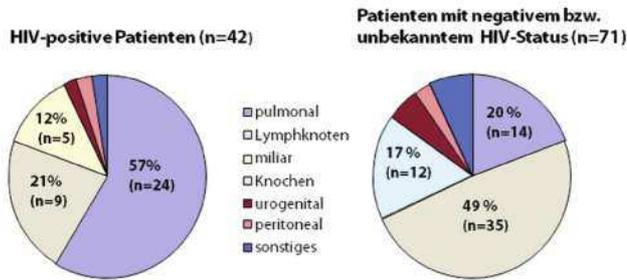


Abb. 5: Säurefeste Stäbchen im mikroskopischen Präparat. Foto: PD Dr. Elvira Richter, Forschungszentrum Borstel

über 500/µl. 16 der 42 HIV-positiven Patienten wurden bereits länger als sechs Monate vor der Tbc-Diagnose mit ART behandelt, bei 13 Patienten wurde eine ART innerhalb von sechs Monaten vor Tbc-Diagnose begonnen, bei 11 Patienten erst nach Tbc-Diagnose (nur zwei Patienten erhielten weder vor noch nach Tbc-Diagnosestellung eine ART, was nicht mehr den aktuellen Leitlinien entspricht). Eine relativ hohe Tbc-Inzidenz in den ersten Monaten nach Beginn einer ART könnte auf eine späte HIV-Diagnose oder eine bessere Überwachung in Hinblick auf Tbc zurückzuführen sein.

Vergleichbar gering, wie in Hamburg insgesamt, war im Kollektiv des ifi-Institutes das Auftreten von Resistenzen. Einzelresistenzen gegen Isoniazid bzw. Streptomycin gab es in zwei Fällen. Eine Mehrfachresistenz bestand einmal gegen Isoniazid und Streptomycin und einmal gegen Isoniazid, Streptomycin und Protionamid. Es wurde allerdings eine MDR-Tbc gesehen bei einem HIV-negativen 49-jährigen aus Russland, der bereits 1988 an einer Lungen-Tbc erkrankt war und 2006 erneut an einer offenen pulmonalen Tbc erkrankte.

## Klinik der Tuberkulose

Tbc manifestiert sich bei circa 80 Prozent der Erkrankten als Lungentuberkulose. Die wichtigsten Symptome sind: andauernder Husten, Gewichtsabnahme, vermehrtes Schwitzen, Appetitmangel, Müdigkeit und erhöhte Temperaturen. Die extrapulmonalen Organtuberkulosen zeigen jeweils organbezogene Symptome; auch hierbei gibt es aber keine spezifischen Symptome. Da die Krankheitszeichen weniger ausgeprägt sind und auch die Erregerlast oft geringer ist, kann die Diagnose erschwert und verzögert sein.

Bei den im ifi-Institut betreuten Patienten lag bei den HIV-negativen Patienten in 80 Prozent der Fälle ein extrapulmonaler Befall vor, am häufigsten ein Lymphknotenbefall, gefolgt von einem Knochenbefall (Abb. 3). Dies erklärt sich aus der speziellen Situation des ifi-Institutes, dem aus ganz Norddeutschland Patienten mit un-

klarer infektiologischer Symptomatik überwiesen werden. Patienten, bei denen der radiologische Verdacht auf eine (insbesondere offene) Lungentuberkulose besteht, werden in der Regel direkt in Krankenhäusern oder von ambulanten Pneumologen betreut. Ein Teil der Patienten im ifi-Institut rekrutiert sich aus den unfallchirurgischen und HNO-Abteilungen der Asklepios Kliniken. Bei den HIV-positiven Patienten lag der pulmonale Befall (24 Patienten, 57 Prozent der HIV-positiven Patienten) vor dem Lymphknotenbefall (9 Patienten, 21 Prozent). Es folgte die Miliartuberkulose (5 Patienten, 12 Prozent); bei jeweils einem Patienten (2 Prozent) trat eine Urogenital- bzw. Peritoneal-Tbc auf. Dieses entspricht in etwa den Angaben in der Literatur.

## Diagnostik der Tuberkulose

Eine Röntgen-Thorax-Untersuchung kann einen Primärkomplex, Spitzenherde, Frühinfiltrate, natürlich ausgedehnte Infiltrationen oder die für die Tbc typischen kavernösen Veränderungen erkennen lassen und zur Verdachtsdiagnose einer Tuberkulose führen (Abb. 4). Ein CT ist hinsichtlich kleiner Läsionen sensitiver. CT- und MRT-Untersuchungen sind zur Erfassung extrapulmonaler Tuberkulosemanifestationen geeignet.

Immunologische Tests detektieren eine stattgefunden Infektion durch den Nachweis einer Sensibilisierung der T-Lymphozyten auf M. tuberculosis-Komplex Antigene. Der Tuberkulinhauttest nach der Mendel-Mantoux-Methode nutzt hierfür die Hautreaktion auf intrakutan injiziertes steriles Kulturextrakt, das Tuberkulin. Die Interferon-γ-Release assays (IGRAs) detektieren freigesetztes Interferon γ bzw. die Zahl der Interferon-γ-produzierenden peripheren mononukleären Zellen – diese immunologischen Tests sind zur Diagnose einer akuten behandlungsbedürftigen Tuberkulose nicht geeignet und sollten hierfür nicht eingesetzt werden (sondern nur zur eventuellen Diagnose einer latenten Tbc).

## Das ifi-Institut

Das **ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin** ist eine eigenständige Einrichtung mit dem Schwerpunkt Infektiologie auf dem Gelände der Asklepios Klinik St. Georg. Es ist von der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie als „Zentrum Infektiologie“ akkreditiert. Neun der elf dort tätigen Ärzte sind Infektiologen. Die **klinische Patientenversorgung** erfolgt durch das MVZ-Hamburg sowie die Tagesklinik HIV/Infektiologie, die zur Asklepios Klinik St. Georg gehört und vom ifi-Institut betrieben wird. Das ifi-Institut führt für 14 Krankenhäuser der Metropolregion Hamburg infektiologische Konsile durch. Weitere Schwerpunkte sind das Leberzentrum Hamburg und **eine Studienzentrale**, die klinische Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit neu entwickelter Medikamente und Therapiekonzepte für die Indikationsgebiete HIV sowie Hepatitis B und C und zu anderen Infektions- oder zu Lebererkrankungen durchführt.

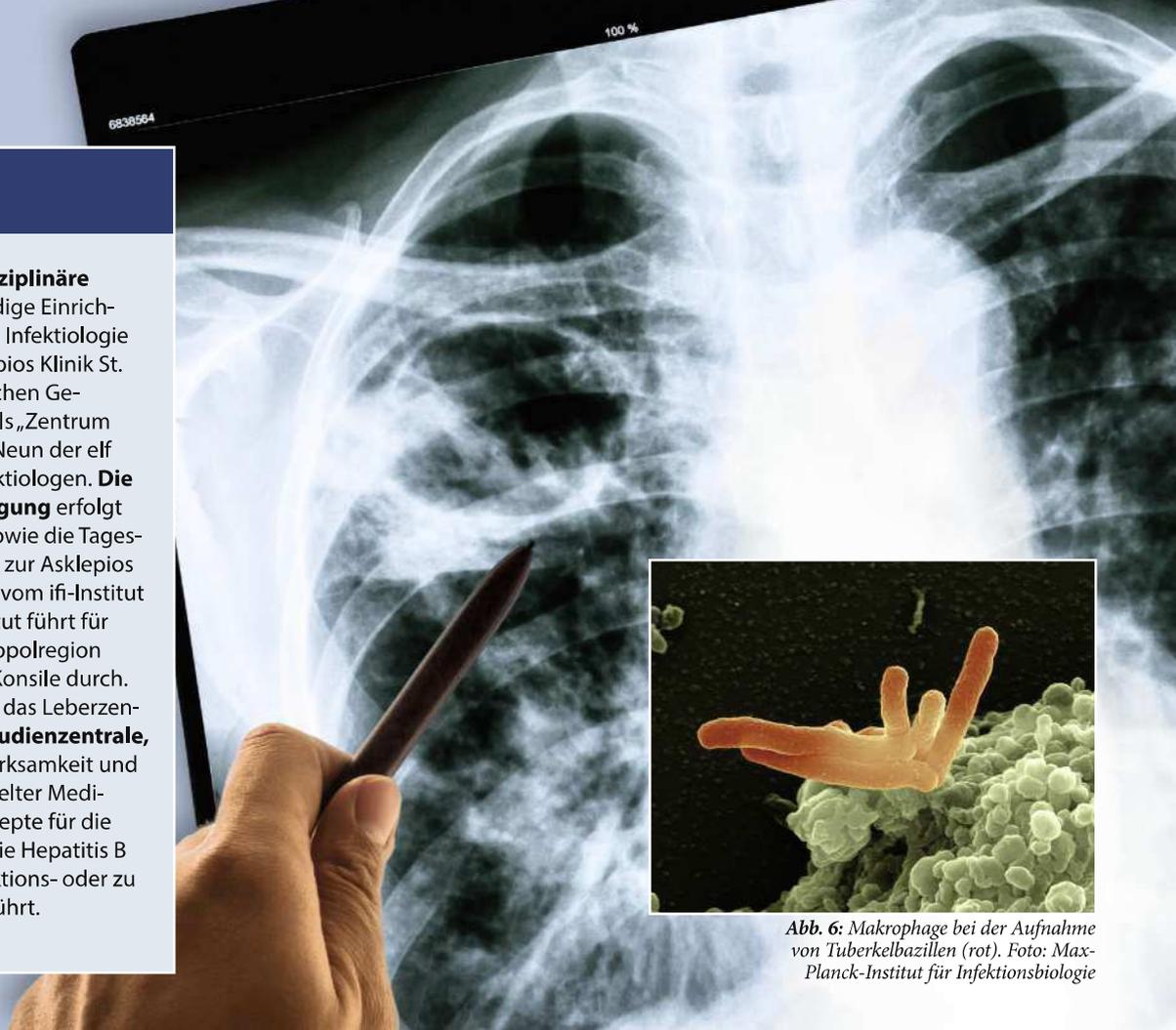


Abb. 6: Makrophage bei der Aufnahme von Tuberkelbazillen (rot). Foto: Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie

Der Beweis für eine Tuberkulose wird durch den Erregernachweis erbracht. Das einfachste Verfahren ist die Mikroskopie auf säurefeste Stäbchen (Abb. 5). Ein mikroskopisch positiver Befund korreliert mit der potenziellen Infektiosität und damit der Isolierungsbedürftigkeit der Patienten. Der kulturelle Erregernachweis ist nach wie vor Goldstandard der Tuberkulosedagnostik. Geeignete Materialien sind respiratorische Proben wie Sputum, Bronchialsekret oder bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit, möglich ist aber auch Magennüchternsekret, Biopsiematerial (z. B. von Lymphknoten, transbronchiale Biopsien), Punktate (z. B. Pleuraerguss, Liquor, Perikarderguss), Urin, Blut und Knochenmark. Der kulturelle Nachweis bringt den Vorteil, die Erreger im Verlauf auf Resistenzen testen zu können. Daneben gibt es molekularbiologische Nachweisverfahren, die zwar schneller, aber weniger sensitiv sind als die Kultur. Interessant sind neue Methoden wie der Nachweis volatiler Substanzen, detektiert durch Ratten, diese sind aber noch nicht wirklich praxistauglich.

## Therapie der Tuberkulose

Nach der aktuellen Leitlinie (Schaberg et al.) besteht die Standardtherapie nach wie vor aus einer Initialtherapie mit Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid über acht Wochen sowie anschließender Erhaltungstherapie mit Rifampicin und Isoniazid über vier Monate. Allerdings müssen Risikofaktoren für Resistenzen erfasst werden und folgende anamnestische Daten erhoben werden: Herkunftsland, Vorbehandlung, Kontakt mit einem resistenten Tbc-Fall.

Besteht der Verdacht auf eine Resistenz, sollten molekularbiologische Schnelltests in Hinblick auf Erregernachweis und Rifampicin- bzw. Isoniazid-Resistenzen angefordert werden. Hierfür stehen zwei gut evaluierte, kommerzielle Testsysteme (XpertMTb/RIF und GenoType MTBDRplus) zur Verfügung. Auch für die Therapieplanung bei HIV-positiven Patienten sind diese Verfahren hilfreich. Es ist aber immer eine phänotypische Resistenztestung mittels Kultur notwen-

dig, da nur so die anderen Medikamente getestet werden können. Blutbild, Nieren- und Leberfunktionswerte müssen nach zwei, vier und acht Wochen bestimmt werden, dann vierwöchentlich. Die häufigste therapielimitierende Nebenwirkung ist die Hepatotoxizität. Die mikroskopische Kontrolle des Sputums ist zweimal pro Monat bis zur mikroskopischen Konversion durchzuführen. Kulturuntersuchungen sollten vier, acht und zwölf Wochen nach Therapiebeginn angefordert werden. Für den Nachweis des Therapieerfolgs ist eine kulturelle Konversion am Ende der Initialtherapie und gegen Ende der Therapie notwendig. Bei pulmonaler Tbc sind Röntgenuntersuchungen nach vier und acht Wochen sowie eine Abschlussuntersuchung empfohlen, Verlaufskontrollen nach drei, sechs, zwölf und 24 Monaten.

Bei den 113 im ifi-Institut behandelten Patienten konnte die Therapie bei 87 Patienten erfolgreich abgeschlossen werden. Ein Patient verstarb nach Abschluss der Tbc-Therapie aufgrund seiner hämatologischen Grundkrankheit. Bei den anderen 25 Patienten ließ sich der weitere Verlauf nicht rekonstruieren.

Durch den hohen Anteil an HIV-positiven Patienten und die breite Zuweisung aus unterschiedlichen Einrichtungen erklärt sich das untypische Manifestationsspektrum der Erkrankung mit einem auffällig hohen Anteil an extrapulmonaler Tbc. Insbesondere bei Risikogruppen ist Tbc trotz niedriger Inzidenz in Hamburg weiterhin eine relevante Erkrankung. Gerade im Hinblick auf die weltweit zunehmende Resistenzproblematik der Tuberkelbakterien ist ein besonderes Augenmerk auf eine schnelle Diagnostik mit molekularbiologischem und kulturellem Nachweis zu richten.

*Literatur bei den Verfassern.*

**Dr. Urs Eehalt**  
ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin  
Zentrum Infektiologie  
E-Mail: [eehalt@ifi-medizin.de](mailto:eehalt@ifi-medizin.de)