Aus der Abteilung für Tropenmedizin, Infektionskrankheiten und Nephrologie des Zentrums für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

Tuberkulose-Ausbruch in einer norddeutschen Gemeinschaftsunterkunft für Geflüchtete von 2017 bis 2020

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

an der medizinischen Fakultät

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Lisa Fee Blank, geboren am 20.01.1997 in Ribnitz-Damgarten

wohnhaft in Augsburg

Januar 2023

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger, MBA

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004465

Tuberkulose-Ausbruch in einer norddeutschen Gemeinschaftsunterkunft für Geflüchtete von 2017 bis 2020

Gutachter:

Professor Dr. E. Reisinger, Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Professor Dr. J. C. Virchow, Direktor der Abteilung Pneumologie und Interdisziplinäre Internistische Intensivmedizin der Universität Rostock

Professor Dr. R. Diel, Professor am Institut für Epidemiologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Jahr der Einreichung: 2023

Jahr der Verteidigung: 2023

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis VI
Tabellenverzeichnis VII
Abkürzungsverzeichnis VIII
I. Einleitung 1
1.1 Tuberkulose 1
1.1.1 Erreger und Infektion 1
1.1.2 Erkrankung 2
1.1.3 Diagnostik 4
1.1.3.1 Radiologische Nachweismethoden 4
1.1.3.2 Mikrobiologische Nachweismethoden 5
1.1.3.3 Genotypisierung 7
1.1.3.4 Immunologische Nachweismethoden 8
1.1.4 Therapie 9
1.1.5 Tuberkulose bei Geflüchteten und Asylsuchenden 10
1.2 Ausbruchsgeschehen und Infektionsschutzgesetz 11
1.3 Prinzip und Ablauf einer Umgebungsuntersuchung bei Tuberkulose 12
1.4 Prophylaktische und präventive Therapie 12
1.5 Hintergrund und Fragestellung 13
II. Patient*innen, Kontaktpersonen, Material und Methoden 15
2.1 Studiendesign 15
2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Patient*innen und Kontaktpersonen 15
2.3. Nachweismethoden 16
2.3.1 Radiologische Verfahren 16
2.3.2 Mikrobiologische Verfahren 16
2.3.3 Immunologische Verfahren 17
2.4 Therapieformen 17
2.4.1 Antituberkulöse Therapie 17
2.4.2 Chemoprophylaxe 18
2.4.3 Chemoprävention 18
2.5 Votum der Ethikkommission 19
2.6 Statistische Methodik 19
III. Ergebnisse 20
3.1 Übersicht 20
3.2 Patient*innen mit gesicherter Lungentuberkulose 22
3.2.1 Chronologie und allgemeine Patient*innen-Charakteristika 22
3.2.2 Radiologische Diagnostik 24

3.2.3 Zuordnung zum Ausbruchsgeschehen 33
3.2.4 Symptome 34
3.2.5 Antituberkulöse Therapie 34
3.2.6 Quantiferon-Test Ergebnisse bei Patient*innen mit aktiver Tuberkulose 36
3.2.7 Sputumkonversion 37
3.3 Erwachsene Kontaktpersonen mit LTBI 38
3.3.1 Übersicht 38
3.3.2 Symptome 40
3.3.3 Quantiferon Ergebnisse der Immunologischen Untersuchung 41
3.3.4 Chemoprävention 42
3.4 Kontaktpersonen – Kinder und Jugendliche 45
3.5 Grundriss der Unterkunft – Transmission 46
3.6 Personen mit negativem QFT-Plus 48
3.7 Nicht untersuchte Personen 48
3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse 49
IV. Diskussion 50
4.1 Transmission 50
4.2 Epidemiologie der Tuberkulose - Ausbrüche 51
4.3 Immunität 54
4.4 Nebenwirkungen der antituberkulösen Therapie 55
4.5 Sensitivität und Spezifität von IGRA bei aktiver TB 55
4.6 Chemoprävention 58
4.6.1 Regime und Nutzen der Chemoprävention 58
4.6.2 Nebenwirkungen der Chemoprävention 62
4.6.3 Risikostratifizierung bei der Verschreibung der Chemoprävention 63
4.7 Kosten der Behandlung einer Tuberkulose 64
4.8 Empfehlung eines LTBI Screenings 65
4.8.1 TB und LTBI Screening bei Geflüchteten und Asylsuchenden 65
4.8.2 LTBI Screening bei Personen aus Niedrig-Prävalenz-Umgebungen 66
4.9 Einfluss der Umgebungsuntersuchung 67
4.9.1 Vorteil der aktiven Fallfindung 67
4.9.2 Bedeutung der Sputum-Untersuchung in der Umgebungsuntersuchung 69
4.9.3 Epidemiologische Bedeutung der Gensequenzierung der *M. tuberculosis* Isolate 69
4.9.4 Nicht-assoziierte Erkrankungen während des Ausbruchsgeschehen 70
4.10 Umgang mit aktiven Tuberkulosefällen und LTBIs in einem Niedrigprävalenz-Land wie Deutschland 71
4.11 Einordnen eines Ausbruchsgeschehen 71
4.12 Ausblick: Tuberkulose in Zeiten von COVID-19 73

4.13 Aktuelle Impfstoffe gegen Tuberkulose 74
V. Zusammenfassung 75
VI. Thesen 77
Literaturverzeichnis I
Anhang VII
Wissenschaftlicher Lebenslauf X
Danksagung XI
Eidesstattliche Versicherung XII

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Flowchart der Umgebungsuntersuchung 21
Abbildung 2: Röntgen des Thorax in p.a. Strahlengang vom 04.12.2017, erste Patientin (w, 28): Verschattung im linken Oberfeld (Pfeil) sowie verplumpte Hilusregion links 24
Abbildung 3: Röntgen Thorax in p.a. Strahlengang vom 20.12.2017; 29-jähriger Indexpatient: Flächige Verschattung des rechten Ober- und Mittelfeldes mit Kavernen (Pfeilspitzen) sowie vereinzelte Verschattungsherde im linken Mittel- und Unterfeld (Pfeil) 25
Abbildung 4: Röntgen Thorax in p.a. Strahlengang vom 18.01.2018; 29-jähriger Indexpatient nach etwa einem Monat Therapie: Flächige Verschattungen bilateral (Pfeil) mit nun deutlicher erkennbarer Kavernen (Pfeilspitze) im rechten Oberfeld. 26
Abbildung 5: CT des Thorax transversal im Lungenfenster vom 01.02.2018; 29-jähriger Indexpatient: Große Kaverne (Pfeilspitze) im rechten apikalen Oberlappen mit angrenzendem Infiltrat (Pfeile) 26
Abbildung 6: CT des Thorax sagittal im Lungenfenster vom 01.02.2018; 29-jähriger Indexpatient: Infiltrat (Pfeile) im rechten Oberlappen 26
Abbildung 7: CT des Thorax sagittal im Lungenfenster vom 01.02.2018; 29-jähriger Indexpatient: Große Kaverne (Pfeilspitze) im rechten apikalen Oberlappen mit angrenzendem Infiltrat (Pfeil) 26
Abbildung 8: Röntgen Thorax in p.a. Strahlengang vom 02.03.2018; 29-jähriger Indexpatient, nach ca. 2,5 Monaten Therapie – Regredienz der Infiltrate (Pfeil) und der Kaverne im rechten Oberfeld (Pfeilspitze). 27
Abbildung 9 und Abbildung 10: Röntgen Thorax des 29-jähriger Indexpatienten in zwei Ebenen vom 12.12.2020: residuelle narbige Verdichtung (gestrichelter Pfeil) im rechten Lungenapex. 27
Abbildung 11: Röntgen-Thorax in p.a. Strahlengang vom 09.01.2018, 18-jährige Patientin: als unauffällig befundet, links verplumpter Hilus. 28
Abbildung 12: Röntgen-Thorax in zwei Ebenen vom 26.02.2018, 18-jährige Patientin: neu aufgetretene, suspekte Verschattung im linken Oberlappen. 28
Abbildung 13: Röntgen Thorax in a.p. Strahlengang vom 17.03.2018, fünfmonatiges Mädchen: pathologische Hilusvergrößerung links (Pfeil). 29
Abbildung 14: Röntgen des Thorax in p.a. Strahlengang vom 23.03.2018, 23-jährige Mutter des fünfmonatigen Kindes mit Lungentuberkulose: Verdichteter linker Hilus (Pfeil) und feinfleckige Verschattung im linken Mittelfeld (Kreis). 29
Abbildung 15: Röntgen des Thorax in p.a. Strahlengang vom 19.04.2018, 39-jähriger Mann: feinfleckige Verdichtungen im rechten Oberfeld (Pfeil) 30
Abbildung 16 und Abbildung 17: CT des Thorax vom 20.04.2018, von M, 39 (Patient mit der INH-Resistenz) im Lungenfenster in transversaler Schnittführung: Kleinfleckiges Infiltrat mit Kavernen (exemplarischer Pfeil) im rechten apikalen Oberlappen. Nebenbefund: Lobus venae azygos. 31
Abbildung 18 und Abbildung 19: CT des Thorax vom 20.04.2018, von M, 39 (Patient mit der INH-Resistenz) im Lungenfenster in sagittaler Schnittführung: Kleinfleckiges Infiltrat (gestrichelter Pfeil) mit Kavernen (Pfeil) im rechten apikalen Oberlappen. 31
Abbildung 20: Röntgen Thorax in p.a. Strahlengang vom 15.02.2018, 29-jähriger Patient: Prominenter rechter Hilus 32
Abbildung 21: Röntgen Thorax in p.a. Strahlengang vom 25.05.2018, 29-jähriger Patient: Weiterhin etwas prominenter rechter Hilus 32
Abbildung 22: Röntgen Thorax in p.a. Strahlengang vom 20.06.2018, 29-jähriger Patient; rot eingekreist der suspekt verplumpte Hilus rechts. 33
Abbildung 23: CT des Thorax vom 21.06.2018, 29-jähriger Patient, transversal im Weichteilfenster; die roten Pfeile markieren die mediastinale und perihiläre Lymphadenopathie. 33
Abbildung 24: CT des Thorax vom 21.06.2018, 29-jähriger Patient, transversal im Lungenfenster .. 33
Abbildung 25: Vergrößerung aus der CT des Thorax, 29-jähriger Patient: Kaverne hinter dem rechten Hauptbronchus. 33
Abbildung 26: Ergebnisse der MIRU VNTR - Analyse mit Angabe der Anzahl der Wiederholungen der bestimmten Genloci. Dabei zeigen sieben der acht Proben identische Repeats. 34
Abbildung 27: Übersicht über symptomatische Zeit, stationären Aufenthalte und Therapie der acht von Dezember 2017 bis Oktober 2018 diagnostizierten Tuberkulose-Patient*innen 35
Abbildung 28: Dauer der mikrobiologischen Konversion der 2017 bis 2018 behandelten Patient*innen in Tagen. Bei den Erwachsenen wurde Sputum untersucht, bei dem Säugling Magensaft. 37

Abbildung 29: Sputumverlauf des Indexpatienten M, 29, Y-Achse zeigt die Menge der ausgeschiedenen und mikroskopisch bzw. kulturell nachgewiesenen Bakterien als Mittelwerte (Referenzangaben siehe Anhang.). Die X-Achse zeigt die Daten der vier aufeinanderfolgenden Proben, deren Mittelwert berechnet wurde. 38
Abbildung 30: Übersicht über die Geburtsländer der erwachsenen Kontaktpersonen mit LTBI 39
Abbildung 31: Übersicht über die Jahre, in denen die erwachsenen Kontaktpersonen mit LTBI (UMR) nach Deutschland kamen. 40
Abbildung 32: Gegenüberstellung der Symptome der TB-Patient*innen und der erwachsenen Kontaktpersonen mit LTBI, welche an der UMR behandelt wurden**.** 41
Abbildung 33: INF-ɣ- Werte abzüglich des Leerwertes (nil) in IU/ml der erwachsenen Kontaktpersonen mit LTBI sowie aller TB-Patient*innen mit Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung und des Cut-Off-Wertes (gepunktete Linie bei 0,35 IU/ml). Stand Oktober 2018. 42
Abbildung 34: Ergebnisse der MIRU-VNTR-Analyse mit Angabe der Anzahl der Wiederholungen der bestimmten Genloci. Die Erregerstämme des Indexpatienten und der 2020 diagnostizierten Patient*innen zeigen dabei die identische Anzahl an Repeats. 44
Abbildung 35: Herkunftsländer der 34 Kinder und Jugendlichen unter den Kontaktpersonen. 45
Abbildung 36: Grundriss des Erdgeschosses der Gemeinschaftsunterkunft mit Markierung der Zimmer, in denen aktiv TB Erkrankte lebten, Zimmer mit positiv getesteten Kindern/ Jugendlichen im Dezember 2017 sowie Zimmer mit einem an geschlossener TB erkrankten Kindes im November 2018. 47
Abbildung 37: Grundriss des Obergeschosses der Gemeinschaftsunterkunft mit Markierung der Zimmer, in denen aktiv TB Erkrankte lebten und Zimmer mit einem positiv getesteten Kind im November 2018. 47
Abbildung 38: Geburtsländer aller Kontaktpersonen. 48
Abbildung 39: Anteil der mit Ausbruchsgeschehen assoziierten Tuberkulosefällen im Vergleich zu den Gesamttuberkulosefällen in Deutschland für die Jahre 2013- 2020[12,13,49–52,63,64] 51
Abbildung 40: Anzahl der Tuberkuloseausbrüche in Deutschland und der Anteil der Ausbrüche mit 5 oder mehr (bzw. 2017: 7 oder mehr) assoziierten Erkrankungen für die Jahre 2013 - 2020[12,13,49–52,63,64]. 52
Abbildung 41: Lebenslanges Risiko einer Reaktivierung einer Tuberkulose, nachdem sich eine kürzliche Konversion im THT zeigte, nach Horsburg et al.[6] 60
Abbildung 42: Eigene zusammenfassende Darstellung der in Deutschland möglichen Strategien zur Kontrolle der Tuberkulosezahlen. 71

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Erstlinienmedikamente zur Therapie sensibler pulmonaler Tuberkulose bei Erwachsenen laut S2k Leitlinie: Tuberkulose bei Erwachsenen[24] 17
Tabelle 2: Erstlinienmedikamente zur Therapie sensibler pulmonaler Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen laut Sk2-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter[57] 17
Tabelle 3: Empfohlene Chemoprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen laut Sk2 Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter[57] 18
Tabelle 4: Empfohlene Chemoprävention bei Erwachsenen laut Sk2-Leitlinie: Tuberkulose bei Erwachsenen[24] 18
Tabelle 5: Empfohlene Chemoprävention bei Kindern und Jugendlichen laut Sk2 Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter[57] 18
Tabelle 6: Übersicht der Kontaktpersonen, die initial eine Chemoprävention hätten beginnen können. 43
Tabelle 7: Risikofaktoren des Indexfalles für eine Transmission nach Lohmann et al.[65]. 53
Tabelle 8: Positives Sputum des Indexfalles und relative Risiken für eine Entwicklung einer aktiven TB unter den Kontaktpersonen bei Auswertung von 255 Indexpatienten und 6999 Kontaktpersonen nach Lohmann et al.[65]. 53
Tabelle 9: Risikofaktoren für falsch-negative QFT-Tests bei aktiver Tuberkulose[77,79,84,86] 57

Tabelle 10: Risikofaktoren für einen falsch negativen QFT-Test bei aktiver Tuberkulose nach einem systematischen Review von Yamasue et al.[86] 57
Tabelle 11: Regime der Chemoprävention nach Empfehlungen der World Health Organization [2018][87] und des deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung von Tuberkulose e.V. [2022][24] 58
Tabelle 12: Empfohlene Therapieregimes laut WHO[87] und DZK[24] mit ihren OR für Effektivität und Hepatotoxizität laut Zenner et al.[88]. In Klammern jeweils das 95% Konfidenzintervall. 59
Tabelle 13: Anzahl der aktiven TBs bei eingenommener und nicht eingenommener Chemoprävention nach Diel et al. [2008][93], Diel et al. [2011][94], Geerdes-Fenge et al. [2011][92] und Zenner et al. [2017][96]61
Tabelle 14: Odds Ratio für das Auftreten hepatotoxischer Nebenwirkungen der unterschiedlichen Chemoprävention-Regimes im Verlgeich[88]. 63
Tabelle 15: Durch Tuberkulose verursachte Kosten in Deutschland nach Diel et al [2012].[99]..... 64

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

95KI	95 % Konfidenzintervall
Abs.	Absatz
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CFP-10	culture filtrate protein 10
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMB	Ethambutol
ESAT-6	early secretory antigen
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
i.v.	intravenös
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IGRA	Interferon-γ-Release-Assays
INF-γ	Interferon-γ
INH	Isoniazid
IRIS	inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom, englisch: Immune Reconstitution inflammatory Syndrome
IS6110 RFLP	IS6110 – Restriktions-Fragmentions-Längenpolymoprhismus
IU	international unit
LTBI	Latent tuberkulöse Infektion
m	männlich
Mon.	Monate
MDR	multidrug resistance; Multiresistenz
MIRU	mycobacterial interspersed repetive units
NAT	Nukleinsäureamplifikations-Technik
NNT	Number needed to treat
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PZA	Pyrazinamid
QFT-Plus	QuantiFERON-Tb®-Gold Plus
RMP	Rifampicin
RPT	Rifapentin
RöTh	Röntgen des Thorax
SD	Standardabweichung
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung
TB	Tuberkulose
THT	Tuberkulin-Hauttest

TNF-α	Tumornekrosefaktor α
UMR	Universitätsmedizin Rostock
VNTR	variable number of tandem repeats
w	weiblich
XDR	extensive drug resistance; Extensive Resistenz
ZNS	Zentrales Nervensystem

I. EINLEITUNG

1.1 TUBERKULOSE

1.1.1 ERREGER UND INFEKTION

Die Tuberkulose ist eine Infektionskrankheit, die den Menschen schon lange begleitet und die derzeit jährlich etwa 1,5 Millionen Menschen das Leben kostet[1]. 1882 entdeckte Robert Koch den Erreger der Tuberkulose. Dabei handelt es sich um Erreger des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes, der eine Reihe langsam wachsender, stäbchenförmiger, säurefester Mykobakterien-Spezies wie: *Mycobacterium tuberculosis, M. africanum, M. bovis, M. microti, M. canetti* umfasst[2].

Die Bezeichnung *säurefest* ist in der Färbeeigenschaft der Bakterien begründet: So lassen sie sich oftmals nicht durch eine Gramfärbung einfärben, behalten jedoch einmal aufgenommenen Farbstoff auch nach dem Auswaschen mit saurem Alkohol[3].

Der relevanteste Tuberkulose-auslösende Vertreter ist *M. tuberculosis*, der im Jahr 2020 für 96,7% aller typisierten Tuberkulosen in Deutschland verantwortlich war[2].

Die Infektion mit den genannten Bakterien ist meist durch direkten Kontakt bedingt und erfolgt dann aerogen (durch das Einatmen der Erreger). Eine Schmierinfektion, Inokulation oder perorale Übertragung sind ebenfalls möglich[4].

Erreichen die Mykobakterien den Alveolarraum, kommt es zu deren Aufnahme durch nicht-aktivierte Alveolarmakrophagen. Tuberkulosebakterien verfügen über Virulenzfaktoren, welche die Phagolyse inhibieren. So verbleiben die Bakterien in Makrophagen, ohne eliminiert zu werden, und entgehen zeitgleich der humoralen Immunantwort[3]. Der Cord-Faktor als ein Virulenzfaktor ist ein Lipid, welches von *M. tuberculosis* produziert wird und an der Zelloberfläche liegt. Er dient der Verhinderung der Phagosom-Lysosom-Verschmelzung sowie der Produktion von inflammatorischen Mediatoren und der Antigen-Präsentation[5]. Durch die Hemmung der Phagolyse bekommen die Bakterien Gelegenheit, sich intrazellulär zu vermehren, bis es zur Zerstörung des Makrophagen kommt. Dabei werden verschiedene Mediatoren freigesetzt, die zur Rekrutierung weiterer nicht-aktivierter Makrophagen und dendritischer Zellen beitragen. Letztere wandern in Lymphknoten ein, um dort die Antigene zu präsentieren. Es beginnt eine in der Regel symptomfreie Initialphase. Es folgt ein Zusammenspiel aus T-Zell vermittelter Makrophagen-Aktivierung und Gewebezerstörung, um *M. tuberculosis* zu eliminieren[3].

Gelingt dies nicht, kommt es durch die Anhäufung der aktivierten Makrophagen und T-Lymphozyten zu Granulombildung. Bei einer Erstinfektion befinden sich diese meist subpleural, an der Lungenbasis und in peripheren Abschnitten[4].

Die Bakterien können zwar im Granulom bzw. Tuberkulom überleben, es kommt aber zu einem langsameren Wachstum, bedingt durch Nekrose im Zentrum und damit einhergehendem Sauerstoffmangel sowie konsekutiver pH-Absenkung. Es kann sowohl zur Ausheilung als auch

zur Ausdehnung der Herde kommen. Letztere geht zunächst mit der Verflüssigung der Nekrose, dann mit Zerstörung des Lungenparenchyms und Kavernenbildung einher. Aufgrund des Anschlusses der Kavernen an das Bronchialsystem ergeben sich für die Bakterien zum einen aerobe Lebensbedingungen, zum anderen ideale Ausbreitungsmöglichkeiten sowohl in die Umgebung der infizierten Person als auch innerhalb der Atemwege meist mit Ansiedlung der aus einem primären Granulom verschleppten Tuberkulosebakterien in den apikalen oder dorsal gelegenen Lungenabschnitten[3,4].

Das individuelle Risiko, sich im Laufe eines Lebens mit Tuberkulose zu infizieren, ist durch die Expositionswahrscheinlichkeit bedingt. Hauptrisiko stellt dabei der Kontakt zu Infizierten dar. Es gibt Risikogruppen, die sich deutlich häufiger infizieren als andere. Zu ihnen zählen Kontaktpersonen zu Menschen mit nachgewiesener Tuberkulose, Wohnungslose, Inhaftierte und i.v.-Drogenabhängige[6].

Die Tuberkulose ist weltweit ungleich verteilt, sodass sich Hochprävalenz- und Niedrigprävalenz-Länder ergeben. Bei Ersteren wird unter anderem ein Zusammenhang zwischen steigenden TB Inzidenzen und Konflikten und Auseinandersetzungen und damit bedingtem Zusammenbruch der medizinischen Versorgung angegeben[7]. So lag beispielsweise in Somalia im Jahr 2021 bei geschätzt 250 je 100.000 Personen eine Tuberkulose vor, in Afghanistan bei geschätzt 189 je 100.000 Personen und in Mauretanien bei geschätzt 81 je 100.000 Personen[8]. Aber auch in Deutschland lag nach dem zweiten Weltkrieg eine erhöhte Tuberkulose-Inzidenz von geschätzt 100 bis 150 pro 100.000 Einwohner*innen vor[9], im Jahr 1949 erkrankten 344 von 100.000 Personen in Deutschland an einer Tuberkulose[10].

Zu den Niedrigprävalenzländern zählen gut strukturierte Industrienationen wie z.B. Deutschland mit Inzidenzen < 20 TB-Diagnosen auf 100.000 Einwohner*innen[11]. Dabei lag die Inzidenz in Deutschland im Jahr 2018 bei 6,5 pro 100.000 Einwohner*innen und im Jahr 2020 bei 5,0 pro 100.000 Einwohner*innen[12,13].

1.1.2 Erkrankung

Ob es nach dem Einatmen von Erregern zu einer aktiven Tuberkulose kommt oder nicht wird vor allem durch endogene Faktoren, vorrangig durch die Immunkompetenz des Menschen bestimmt.

Werden auf dem Weg in die terminalen Atemwege genügend Bakterien eliminiert, kann eine Infektion verhindert werden[14].

Übersteigen die aufgenommenen Erreger die Clearance des Immunsystems, kommt es zur Primärinfektion. Im Kindesalter tritt daraufhin häufig eine pulmonale Tuberkulose auf, wobei sich diese durch eine geringere Infektiosität auszeichnet, jedoch mit schweren Verläufen und Dissemination einhergehen kann[3].

1.1.2 Erkrankung

Die meisten Infektionen im Erwachsenenalter verlaufen primär asymptomatisch[4], da das Immunsystem in der Lage ist, die Erreger in Schach zu halten. Es kommt zur Bildung eines Primärkomplexes, bestehend aus einem Primärherd, also einem Granulom, Lymphangitis und regionaler Lymphadenitis. Innerhalb dieses Primärkomplexes verbleiben einige Erreger, die überdauern und im Verlauf zu einer aktiven Tuberkulose führen können[14].

Solange die Erreger jedoch vom Immunsystem eingedämmt werden, spricht man von einer latenten tuberkulösen Infektion (LTBI). Je nach Risikofaktoren einer infizierten Person kommt es im Schnitt bei 2-10% zu einer Reaktivierung persistierender Erreger[4], die als sekundäre oder postprimäre Tuberkulose bezeichnet wird und die meist infektiöser ist als die primäre Infektion[3], da es zur Bildung von Kavernen kommen kann. Diese können dann Anschluss an das Bronchialsystem und damit auch die Umwelt finden und erregerhaltiges Aerosol kann nach außen transportiert werden. Dabei spricht man von einer offenen und damit ansteckungsfähigen Lungentuberkulose[14]. Im Jahr 2020 waren 71,4 % der Tuberkuloseerkrankungen in Deutschland Lungentuberkulosen, davon 85,9% offene Lungentuberkulosen[2]. Die Tuberkulose manifestiert sich also in der überwiegenden Anzahl der Fälle als Lungentuberkulose[2], es kann aber auch zu einer extrapulmonalen Tuberkulose kommen, da eine Dissemination über die Lymph- und Blutbahn möglich ist[3]. Die extrapulmonale Tuberkulose kann jedes Organ und Gewebe befallen. Zu den häufigen extrapulmonalen Manifestationen zählen insbesondere die Lymphknoten und die Pleura, aber auch das Gastrointestinalsystem, die Knochen, der Urogenitaltrakt und das ZNS. Auch ein disseminierter Befall mehrerer Organsysteme ist möglich[2].

Die Empfänglichkeit für eine Tuberkulose-Infektion ist von Mensch zu Mensch unterschiedlich. Dabei spielt die Genetik eine wichtige Rolle, indem beispielsweise durch Aberrationen in einzelnen Genen monogen vererbte Suszeptibilitäten für Mykobakteriosen (engl. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease – MSDM) ausgelöst werden können[15,16]. Dabei entsteht aufgrund beeinträchtigter INF-ɣ-Rezeptoren eine höhere Anfälligkeit für *M. tuberculosis* und sogar eine höhere Anfälligkeit für wenig-virulente Mykobakterien wie z.B. den BCG-Impfstoff[17]. Auch die Entwicklung einer TB aus einer LTBI (postprimäre TB) kann durch genetische Faktoren beeinflusst werden[16].

Neben genetischen Prädispositionen für eine Tuberkulose-Erkrankung existieren weitere Risikofaktoren, die eine Immunsuppression des Menschen bedingen. So haben vor allem HIV-Infizierte, Transplantatempfänger*innen und Patient*innen unter Glucocorticoid-Dauertherapie oder TNF-α-Inhibitoren, wie Infliximab, ein höheres Risiko nach Infektion eine aktive TB zu entwickeln. Zu den Risikogruppen zählen auch kürzlich Infizierte und Patient*innen, die bereits eine Lungentuberkulose hatten, Patient*innen mit chronischem Nierenversagen, mit schlecht eingestelltem Diabetes mellitus, nach Gastrektomie, außerdem mit Silikose oder mit Untergewicht[6,18].

Zu den Symptomen der pulmonalen Tuberkulose gehört Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Husten, der sich meist von einem trockenen zu einem Sputum produzierenden entwickelt.
Unbehandelt führt eine Lungentuberkulose in ca. 20% bei kulturell positiver bzw. in ca. 70% bei mikroskopisch positiver Tuberkulose zum Tod[19]. In Deutschland lag die Sterblichkeit einer behandelten Tuberkulose im Jahr 2020 bei 2,7%[2].

1.1.3 DIAGNOSTIK

1.1.3.1 RADIOLOGISCHE NACHWEISMETHODEN

Da eine pulmonale TB mit Veränderungen des Lungenparenchym einhergehen kann, spielt die radiologische Diagnostik eine wichtige Rolle. Der Verdacht auf eine Lungentuberkulose, welcher bestätigt oder ausgeschlossen werden soll, ist die rechtfertigende Indikation für eine Röntgenuntersuchung des Thorax (RöTh) oder für eine Computertomographie des Thorax (CT-Thorax), die vor der Verwendung ionisierender Strahlung § 119 der Strahlenschutzverordnung zu prüfen ist[20]. Dabei kann die Bildgebung eine Diagnosestellung ermöglichen, auch wenn der labordiagnostische Nachweis noch nicht positiv ausgefallen ist oder negativ bleibt. Eine verdächtige Bildgebung erfordert aber immer die mikrobiologische Abklärung des Verdachts[4].
Radiologisch kann sich eine pulmonale Tuberkulose unterschiedlich präsentieren und ist dabei zum einen abhängig vom Alter der Patient*innen: bei Kindern treten häufig mediastinale bzw. hiläre Lymphadenopathien auf, bei Säuglingen und Kleinkindern sind das häufig die einzigen Pathologien. Zum anderen variieren die Befunde zwischen Infektionen nach dem erstmaligen Erregerkontakt (meist bei Kindern, primäre TB) und bei Reaktivierung oder Reinfektion (postprimäre TB). Eine Tuberkulose nach Erstkontakt geht typischerweise mit hilärer und/oder mediastinaler Lymphadenopathie, Konsolidierungen und zentrilobulären Noduli, bevorzugt in mittleren und unteren Lungenabschnitten, einher, seltener auch mit Kavernenbildung. Pleuraergüsse können auftreten, diese bevorzugt einseitig. Eine TB durch Reaktivierung oder Reinfektion präsentiert sich ebenfalls mit Konsolidierungen, häufiger treten dabei auch Kavernen auf, bevorzugt in den apikalen und posterioren Oberlappen- sowie den superioren bzw. apikalen Unterlappensegmenten. In wenigen Fällen kommen auch Tuberkulome vor, hierbei handelt es sich um noduläre Läsionen, die meist einzeln oder zusammen mit kleinen Satellitenherden auftreten. Durch die Entzündung und Nekrose füllen sich die Bronchiolen und erzeugen mit vielen kleinen zentrilobulären Noduli in der CT-Bildgebung das Bild eines Baumes mit Knospen, auch als *tree-in-bud Sign* bezeichnet. Pleurale Beteiligung und Pleuraergüsse treten bei Reaktivierung und Reinfektion seltener auf. Eine abgeheilte Tuberkulose kann mit fibrotisch-narbigen Veränderungen, Bronchiektasen und Architekturstörungen einhergehen. Häufig bleiben auch verkalkte Granulome oder verkalkte

Lymphknoten zurück. Typisch für eine abgeheilte Lungentuberkulose ist die Kombination aus Parenchymnarbe und einem oder mehreren verkalkten Lymphknoten, ein sogenannter Ghon-Komplex. Kavernen können nach Abheilung ebenfalls persistieren[21,22].

1.1.3.2 MIKROBIOLOGISCHE NACHWEISMETHODEN

Der sichere Nachweis einer ansteckungsfähigen pulmonalen Tuberkulose ist mikrobiologisch möglich. Zur Diagnosesicherung werden die Proben in ein Labor zur Mikroskopie, Kultur und Polymerase-Kettenreaktion (PCR) eingesandt.

In der Regel werden zur mikroskopischen und kulturellen Untersuchung an drei aufeinanderfolgenden Tagen Sputen à 2-10ml gesammelt und zur Diagnostik verwendet. Wenn kein Sputum abzuhusten ist, kann auch durch eine Bronchoskopie Material mittels Bronchoalveolärer Lavage (BAL) gewonnen werden[23,24]. Nach einer Bronchoskopie empfiehlt es sich, direkt im Anschluss Sputum abhusten zu lassen, da postbronchoskopisches Sputum häufig eine höhere Positivrate als die BAL selbst hat. Besonders bei Patient*innen ohne mikrobiologischen Nachweis in initialen Sputumproben und bei klinischem Verdacht auf eine aktive TB kann der Bakteriennachweis so gelingen[25].

Insbesondere bei jüngeren Kindern kann die direkte Gewinnung von Sputum schwierig sein, sodass verschlucktes Sputum durch die Gewinnung von Magenspülwasser oder Magensaft gewonnen und untersucht werden kann. Bei Verdacht auf eine extrapulmonale Tuberkulose kann jedes gewonnene Material eingesandt und untersucht werden, so zum Beispiel Pleura- oder Aszitespunktat, Morgenurin, aber auch Gewebeproben, die beispielsweise durch Biopsie eines Lymphknotens gewonnen wurden[23].

Die **Mikroskopie** ist besonders beim Verdacht auf eine Lungentuberkulose die schnellste und preiswerteste Nachweismethode. Die Grenze der Nachweisbarkeit liegt bei 10^4 Bakterien/ml. Die Sensitivität steigt mit der Anzahl der Keime pro Milliliter, sodass erst ab einer Keimzahl von 10^6/ml mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ein positives Ergebnis zu erwarten ist. Bei Vorliegen einer pulmonalen TB gelingt ungefähr bei der Hälfte der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen[23].

Eine häufig gewählte und bei höherem Probenaufkommen geeignete Methode der mikroskopischen Diagnostik ist die Fluoreszenzmikroskopie mit Auraminfärbung. Dabei werden bei 150-400-facher Vergrößerung 300 Gesichtsfelder durchmustert. Die angefärbten Mykobakterien stellen sich dann hell leuchtend, grün-gelblich dar. Bei der kostengünstigeren, aber zeitaufwändigeren Lichtmikroskopie werden bei 1000-facher Vergrößerung die nach Ziehl-Neelsen Methode angefärbten säurefesten Stäbchen in mindestens 3 x 100 Gesichtsfeldern gesucht. Sie präsentieren sich als rotgefärbte Stäbchen. Beide mikroskopischen Verfahren erlauben keine eindeutige Identifizierung als

Tuberkulosebakterien, weshalb im Befund die Angabe "(Kein) Nachweis säurefester Stäbchen" verwendet wird. Die Bakteriendichte im Präparat wird von + bis ++++ angegeben, wobei es sich um festgelegte Zahlen pro Gesichtsfeld handelt[23]. Die nachgewiesenen Bakterien müssen weiter differenziert werden, da sich auch atypische Mykobakterien in der Mikroskopie darstellen lassen, welche in den letzten Jahren zunehmend Erkrankungen verursacht haben[23,24,26]. Lässt sich nach mikroskopischem Nachweis säurefester Stäbchen auch die DNA eines zum *M. tuberculosis* Komplex gehörigen Keims nachweisen, so handelt es sich um eine aktive und mikroskopisch offene Lungentuberkulose[2].

Der **kulturelle Nachweis** ist der aktuelle Goldstandard. Eine positive Kultur in Kombination mit der passenden klinischen Symptomatik ist beweisend für eine Tuberkulose[23]. Die Nachweisgrenze liegt dabei bei 10-100 Erregern pro ml[23,27].

Die Medien der Kultur lassen sich in Fest- und Flüssigmedien unterscheiden, wobei die Kultur auf Flüssigmedien im Durschnitt ein bis zwei Wochen früher ein positives Ergebnis zeigt als die Kultur auf Festmedien. Die Beurteilung des Wachstums erfolgt mindestens wöchentlich bei festen Kulturmedien. Die Bebrütungszeit beträgt regelhaft mindestens acht Wochen. Die Beurteilung des Wachstums auf Flüssigmedien kann dabei teilweise teilautomatisiert erfolgen. Flüssigmedien werden in der Regel sechs Wochen lang bebrütet. Bei festen und flüssigen Medien kann die Bebrütungszeit auf zwölf Wochen ausgeweitet werden, wenn der mikroskopische Befund positiv war oder der DNA-Nachweis gelang (ohne antituberkulöse Therapie) oder weiterhin der starke klinische Verdacht einer Tuberkulose besteht, vor allem wenn es sich um Proben mit vermutlich geringer Keimzahl handelt. Wächst nach acht bzw. zwölf Wochen nichts, ist der kulturelle Nachweis als negativ zu betrachten. Positive Kulturen werden einer mikroskopischen Nachweismethode unterzogen, um sicherzustellen, dass es sich um säurefeste Stäbchen handelt. Bei erfolgreicher kultureller Anzucht müssen die Erstisolate einer Resistenztestung gegen die Erstrangmedikamente, bei Resistenz gegen jene auch gegen Zweitrangmedikamente unterzogen werden. Dabei erfolgt zwingend die phänotypische Resistenzbestimmung. Da die Ergebnisse der phänotypischen Testung mehr Zeit beanspruchen, sollte insbesondere bei Patient*innen mit einem erhöhten Risiko für Resistenzen auch die genotypische Resistenztestung durchgeführt werden, um mögliche Resistenzen schnell zu erkennen[23].

Ist der mikroskopische Nachweis negativ, der kulturelle jedoch positiv, handelt es sich ebenfalls um eine offene Lungentuberkulose, die jedoch eine geringere Infektiosität erwarten lässt, da die Nachweisgrenze der Kultur geringer ist[2,28]. Bleibt der kulturelle Nachweis aus, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Ansteckungsgefahr vor[3].

Die DNA von *M. tuberculosis* lässt sich mittels einer **Nukleinsäureamplifikations-Technik** (NAT) wie der PCR amplifizieren und nachweisen. Dies ist von Vorteil, da das Ergebnis schneller vorliegt als das endgültige Ergebnis der Kultur[24]. Die PCR hat eine Nachweisgrenze

ab ca. 100 Bakterien/ml, manche Vertreter wie der Xpert MTB/RIF Ultra von Cepheid erbrachten in Studien bereits ab ca. 15 Koloniebildenden Einheiten/ml ein positives Ergebnis[29,30]. Indiziert ist der Nachweis der *M. tuberculosis*-DNA, wenn die mikroskopischen Ergebnisse negativ sind und ein dringender Verdacht auf eine Infektion vorliegt, wie z.B. AIDS-Patient*innen oder bei Kindern. Die PCR eignet sich ferner auch zur Differenzierung mikroskopisch nachgewiesener säurefester Bakterien zwischen NMT und *M. tuberculosis*[23]. Mittels PCR ist es auch möglich, in kurzer Zeit eine RMP-Resistenztestung durchzuführen, die nach Herstellerangabe im Falle des oben genannten Xpert MTB/ RIF Ultra weniger als 80 Minuten beansprucht[31]. Die PCR ist zur Initialdiagnostik geeignet, jedoch nicht als Verlaufsdiagnostik, da die PCR nicht zwischen lebensfähigen und bereits abgetöteten Bakterien unterscheiden kann[23].

1.1.3.3 GENOTYPISIERUNG

Zur Genotypisierung steht unter anderem die IS6110 Fingerprintanalyse (IS6110 RFLP: Restriktions-Fragmentions-Längenpolymorphismus) zur Verfügung. Die Grundlage des Verfahrens ist das Vorhandensein des Insertionselements IS6110 in fast allen *M. tuberculosis* Stämmen. Dabei liegen zwischen einer und etwa 20 Kopien des Elements vor, wobei die genaue Anzahl und die Verteilung im Gesamtgenom von Stamm zu Stamm variiert. Dadurch erhält man diverse unterschiedliche Bandenmuster, die sich miteinander vergleichen lassen[32].
Eine andere und in unserer Studie genutzte Form der Genotypisierung ist die Analyse der Anzahl der aufeinander folgenden Wiederholungen definierter Sequenzen im Genom: *variable number of tandem repeats* (VNTRs). Bei dem *Mycobacterium tuberculosis* Komplex handelt es sich bei den definierten Sequenzen um sogenannte *mycobacterial interspersed repetive units* (MIRUs), welche im Genom der Bakterien vorhanden und meist kürzer als 200 Basenpaare sind[33,34].
Diese Form der Genotypisierung ist im Vergleich zur IS6110 RFLP weniger arbeits- und zeitaufwändig, da sie mit weniger DNA-Menge nach kürzerer kultureller Bebrütungszeit auskommt. Die Analyse lässt sich automatisiert durchführen und ist daher an hohe Durchlaufzahlen anpassbar[33].
Zunächst wurden 12 Loci Sets angewandt, schließlich wurden weitere sich wiederholende Genabschnitte gefunden, sodass sich bis zu 24 Abschnitte vergleichen lassen. Es wird die Verwendung der 15 Loci und 24 Loci Sets für die MIRU-VNTR Analyse empfohlen [33,35]. Die MIRU-VNTR Genotypisierung erweist sich gegenüber der IS6110 RFLP Analyse im Hinblick auf die Beurteilung der Transmission als gleichwertig[33].
Zum Vorgehen: nach der Isolation der DNA, beispielsweise aus einer Kultur folgt die Amplifikation der gesuchten Genabschnitte unter Verwendung einer PCR mit Primern, die an

die gesuchten VNTR-Abschnitte angrenzen. Die so amplifizierten Genabschnitte werden durch eine Elektrophorese aufgetrennt und deren Größe wird dann mithilfe des GeneScans bestimmt[36,37]. Die Ergebnisse werden in Form eines numerischen Codes präsentiert, wobei zu jedem Genabschnitt (Locus) die entsprechende Anzahl an Wiederholungen aufgetragen wird[36]. Zum Vergleich der erhobenen Daten existieren Websites, wie zum Beispiel MIRU-VNTR*plus*, die eine Referenz-Datenbank enthält[38].

1.1.3.4 IMMUNOLOGISCHE NACHWEISMETHODEN

Neben den mikrobiologischen Nachweismethoden gibt es auch die Möglichkeit, eine Immunantwort des Körpers auf Tuberkulosebakterien nachzuweisen. Dazu zählen der Tuberkulin-Hauttest (THT) sowie Interferon-γ-Release-Assays (IGRA)[24] wie der QuantiFERON-Tb®-Gold Plus (QFT-Plus) oder der T-SPOT.TB®-Test. Diese Tests weisen direkt oder indirekt eine Interferon-ɣ (INF-ɣ)-Sekretion von stimulierten spezifischen T-Lymphozyten nach, wenn diese zuvor mit Tuberkulose-Antigenen stimuliert wurden. Diese Immunantwort gibt jedoch keinen Hinweis darauf, ob es sich um eine frische oder eine durchgemachte Infektion handelt, sondern nur darauf, dass der Organismus bereits Kontakt zu Tuberkuloseerregern hatte[4].

Der THT war vor Entwicklung der IGRAs der Goldstandard der immunologischen Diagnostik, heute wird er im Kindes- und Jugendalter bis 15 Jahren durchgeführt[4,39]. Beim THT wird Tuberkulin, bestehend aus Antigenen des *M. tuberculosis*, intrakutan appliziert. Es kommt bei stattgehabtem Kontakt eines Menschen zu *M. tuberculosis* zu einer Hypersensitivitätsreaktion vom verspäteten Typ, welche sich mit Ausbildung einer Induration präsentiert. 48 bis 72 Stunden nach Applikation kann die Ausdehnung der Induration ausgemessen werden. Der Cut-off Wert des THT kann entsprechend dem individuellen Risiko angepasst werden und liegt bei Personen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer TB bei ≥ 5 mm. Bei Personen mit einem geringeren Risiko kann der Cut-off Wert auf ≥ 10 mm angehoben werden. Es ist wichtig zu wissen, dass positive Resultate beim THT nicht nur bei einer Infektion mit *M. tuberculosis* auftreten, sondern auch bei Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien oder bei Patient*innen, die eine Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) -Impfung erhielten[39,40]. Ergebnisse eines IGRA hingegen werden nicht durch eine vorangegangene BCG-Impfung oder Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien beeinflusst [41–43].

Im Folgenden wird der im Rahmen der Studie verwendete QFT-Plus als Vertreter eines IGRA erläutert: Grundlegend für die Entwicklung eines solchen Verfahrens war unter anderem die Entdeckung spezifischer Antigene, die *M. tuberculosis* zuzuordnen sind, da sie in dessen Genom vorkommen, bei den meisten atypischen Mykobakterien und BCG-Stämmen aber nicht. Aufgrund von Deletionen bei den BCG-Stämmen konnten durch den Vergleich mit dem

Genom von *M. tuberculosis* so genannte *Regions of difference* bei *M. tuberculosis* nachgewiesen werden. Dabei kodieren diese Regionen eine Reihe von Antigenen wie das *early secretory antigen (ESAT-6)* und das *culture filtrate protein (CFP-10),* die für die Virulenz von *M. tuberculosis* eine wichtige Rolle spielen[24,44–46]. CD4+ Zellen, die bereits mit diesen tuberkulosespezifischen Antigenen in Kontakt gekommen sind, sezernieren Zytokine wie Interferon-γ nach erneuter Präsentation.

Gemäß der herstellereigenen Gebrauchsanweisung wird der Test folgendermaßen durchgeführt: Es wird Vollblut direkt in zwei heparinisierte Röhrchen abgenommen (Tb 1 und Tb 2). Die Wände dieser Röhrchen sind mit den o.g. Antigenen bedeckt. Es werden zusätzlich zwei Kontrollröhrchen abgenommen: eine Mitogen- und eine nil-Kontrolle. Die Mitogen-Kontrolle dient als Positiv-Kontrolle und prüft, ob sich im Blut stimulierbare T-Zellen befinden und ob die Inkubation adäquat durchgeführt wurde. Die nil-Kontrolle dient als Negativkontrolle. Nach Inkubation und Zentrifugation der Proben wird die Konzentration des INF-γ im Plasma mittels ELISA bestimmt. Es wird von der INF-γ-Konzentration aus dem Tb1- bzw. Tb2-Röhrchen der Nil-Wert abgezogen und man erhält die Ergebnisse TB1 und TB2. Der Test gilt als positiv, wenn zwischen dem Nil-Kontroll- und dem Probenröhrchen ein Unterschied von mindestens 0,35 IU zu finden ist und die Immunantwort der Probe um mindestens 25% stärker ausfällt als in der Nil Kontrolle. Als nicht auswertbar gilt der Test, wenn entweder die Positiv-Kontrolle zu wenig INF-γ (≤0,5 IU) oder die Negativ- Kontrolle zu viel INF-γ beinhaltet (>8 IU)[44]. Werden Personen nach Exposition wiederholt getestet, kann sich eine Konversion zeigen, indem aus zuvor negativen Ergebnissen positive werden[47].

1.1.4 THERAPIE

Bei der Therapie der Tuberkulose handelt es sich aufgrund des langsamen Wachstums der Erreger um eine lang andauernde Therapie, die sowohl eine gute Compliance der Patient*innen als auch eine gewissenhafte Nachsorge ärztlicherseits erfordert. Bei einer pulmonalen Tuberkulose wird leitliniengerecht eine sechsmonatige Standardtherapie empfohlen. Dabei handelt es sich in den ersten zwei Monaten, der Initialphase, um eine Vierfachtherapie bestehend aus Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Ethambutol (EMB) und Pyrazinamid (PZA), gefolgt von vier Monaten, der Kontinuitätsphase, mit einer Zweifachtherapie aus INH und RMP. Um auf eventuelle Nebenwirkungen der Medikamente schnell reagieren zu können, empfehlen sich labordiagnostische und augenärztliche Verlaufskontrollen, sowie mikrobiologische und radiologische Kontrollen, um den Therapieerfolg einschätzen zu können[24].

Die extrapulmonale Tuberkulose wird bei Befall der Pleura, der Lymphknoten, des Urogenital- oder Abdominalsystems sowie im Hals-Nasen-Ohrenbereich mit dem gleichen Regime

behandelt wie die pulmonale Tuberkulose. Bei Befall des Perikards kann je nach individueller Situation auch eine adjuvante Glucocorticoidtherapie durchgeführt werden. Bei Befall der Knochen oder Gelenke ist eine verlängerte Erhaltungstherapie bestehend aus INH und RMP für sieben Monate indiziert, bei miliarer TB und bei Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) sogar für zehn Monate, wodurch sich die Gesamttherapiedauer auf neun bzw. zwölf Monate verlängert. Bei Befall des ZNS wird die Glucocorticoidtherapie empfohlen[24].

Eine zunehmende Herausforderung in der Therapie sind resistente TB-Erreger, die nach Anzahl der Resistenzen in Mono- oder Polyresistenzen (bei Monoresistenzen gegen eines, bei Polyresistenzen gegen mehrere Erstrangmedikamente, aber *nicht* gegen INH *und* RMP), sowie Multiresistenzen bzw. multidrug resistance (MDR)-TB mit Resistenz mindestens gegen INH und RMP. In der aktuellen Leitlinie zur Tuberkulose im Erwachsenenalter wird bei Vorliegen einer Monoresistenz gegen RMP von einer Behandlungssituation wie bei einer MDR-TB ausgegangen. Eine Extensive Resistenz bzw. extensive drug resistance (XDR)-TB liegt vor, wenn eine MDR-TBs zusätzlich eine Resistenz gegen mindestens ein Flourchinolon sowie ein Medikament der WHO Gruppe A (Bedaquilin, Levofloxacin oder Moxifloxacin, Linezolid) aufweist[24]. Bei Resistenzen oder bei Unverträglichkeiten muss auf andere Regime ausgewichen werden. Dementsprechend unterschiedlich gestalten sich die angewandten Regimes in ihrer Zusammensetzung der Medikamente und der Therapiedauer. Die Therapie sollte bei nicht pan-sensiblen Tuberkulosen in einem spezialisierten Zentrum begonnen und überwacht werden[24].

1.1.5 Tuberkulose bei Geflüchteten und Asylsuchenden

Wenn es zu Konflikten in einem Land kommt, kann für die Bevölkerung weniger bis keine Sicherheit mehr gewährleistet werden. Bereits vor einer Flucht herrscht dementsprechend ein verringertes medizinisches Angebot und eine schlechtere Versorgung mit Medikamenten[7].

Auch die Flucht, die Monate bis Jahre in Anspruch nehmen kann, ist von vielen Gefahren geprägt. So bietet die Unterbringung in großen Sammellagern nur unzureichende hygienische Bedingungen: Patient*innen berichten von überfüllten und sanitär unzureichend ausgebauten Sammellagern. Es wächst das Risiko, Kontakt zu Menschen mit offenen Lungentuberkulosen zu haben und sich selbst zu infizieren[18].

Zum anderen erschwert die Flucht den Zugang zu medizinischer Versorgung. Selbst nach der Ankunft in einem sicheren Land ist die Anstrengung nicht vorüber, und es bleibt zu vermuten, dass die Belastung der Flucht für viele Fliehende andere Prioritäten setzt als ihre eigene Gesundheit. Überdies bietet ein meist fremdes Land mit einer fremden Sprache eine weitere Hürde auf dem Weg zu medizinischer Versorgung[48].

Bei Immigration in Niedrigprävalenzländer besteht bei Geflohenen in den ersten Jahren ein erhöhtes Risiko sowohl für eine Reaktivierung als auch für eine Neuinfektion und sie erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit entsprechend der Tuberkulose-Inzidenz ihrer Ursprungsländer[18].

1.2 Ausbruchsgeschehen und Infektionsschutzgesetz

Um einen Tuberkuloseausbruch handelt es sich, wenn eine an aktiver Tuberkulose erkrankte Person mikrobiologisch oder epidemiologisch nachweisbar mindestens eine weitere Person infiziert und diese dadurch ebenfalls eine Tuberkulose entwickelt. Dabei sind in Deutschland jährlich ca. 5 % der aktiven Tuberkulose-Fälle mit Ausbrüchen asooziiert[12,13,49–52].

Um Ausbrüche zu vermeiden bzw. die Anzahl der mit einem Tuberkuloseausbruch assoziierten Fälle so gering wie möglich zu halten, schafft das in Deutschland geltende Infektionsschutzgesetzt (IfSG) die rechtlichen Rahmenbedingungen. Es dient allgemein der Verhütung von Infektionen und der Reduktion der Ausbreitung gewisser Krankheiten bzw. deren epidemiologischer Überwachung. Das Gesetz legt dabei fest, welche Informationen wann und in welchem Umfang an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet werden müssen. Dabei gibt es Listen mit Erkrankungen, deren Verdacht, Erkrankung und Tod, sowie Listen mit Erregern, deren mikrobiologischer Verdacht oder Nachweis meldepflichtig ist. Nach § 6 Abs. 1 IfSG ist zum einen die Erkrankung bzw. der Tod an einer behandlungswürdigen Tuberkulose und zum anderen nach § 7 Abs. 1 IfSG der mikrobiologische Nachweis des *M. tuberculosis*-Komplexes namentlich meldepflichtig[53].

Geht eine solche Meldung beim Gesundheitsamt ein, prüft dieses den vorliegenden Fall auf Notwendigkeit bzw. Umfang einer Umgebungsuntersuchung[4].

Im Rahmen einer solchen Umgebungsuntersuchung wird nach § 25 Abs. 3 IfSG dem Gesundheitsamt das Recht zugesprochen, Kontaktpersonen zu untersuchen und wenn nötig diagnostischen Verfahren wie Blutentnahmen, Sputumproben und radiologischer Bildgebung zu unterziehen. Personen, die zweckdienliche Angaben machen können, sind nach § 16 Abs. 2 IfSG verpflichtet, die Fragen des Gesundheitsamtes zu beantworten. Ist dies nicht möglich besteht nach § 25 Abs. 2 IfSG das Recht, Informationen über dritte Personen, insbesondere das behandelnde ärztliche Personal, zu erhalten[53].

Trotz der umfassenden rechtlich gesicherten Berechtigung des Gesundheitsamtes ist es oft zielführender, eine vertrauensvolle Basis zwischen Patient*innen und den Mitarbeitenden des Gesundheitsamtes zu schaffen, anstatt sich nur auf die gesetzliche Absicherung zu berufen[4].

Im Fall einer Gemeinschaftsunterkunft für Geflüchtete wird nach § 36 Abs. 4 IfSG vor Aufnahme ein ärztliches Attest zum Ausschluss einer Lungentuberkulose gefordert, bei nicht schwangeren Personen über 15 Jahren ist zusätzlich die Anfertigung eines Röntgenbild des Thorax notwendig[53].

1.3 Prinzip und Ablauf einer Umgebungsuntersuchung bei Tuberkulose

Bei einer Umgebungsuntersuchung unterscheidet man zwei Richtungen. Zum einen gibt es die zentripetale Richtung, bei der die Quelle gesucht wird, die einst den Indexfall infizierte. Zum anderen gibt es die zentrifugale Richtung, bei der sich das Augenmerk auf die Kontaktpersonen richtet, die möglicherweise durch den Indexfall infiziert wurden. Dabei muss man Kontakte nach ihrer Intensität und kumulativen Dauer bewerten, da diese Kriterien die Wahrscheinlichkeit einer Infektion beeinflussen[4]. Des Weiteren spielt bei der Auswahl der Kontaktpersonen die Umgebung und die Infektiosität des Indexfalls eine Rolle[3]. Das Ansteckungsrisiko steigt mit der Kontaktdauer zu einem an Tuberkulose erkrankten Menschen. Dabei ist eine kumulative Kontaktzeit von mindestens acht Stunden zu Patient*innen mit positiver Mikroskopie mit einer Wahrscheinlichkeit für eine Infektion verbunden, die eine Umgebungsuntersuchung rechtfertigt[4,54]. Patient*innen mit einer mikroskopisch negativen, aber kulturell positiven TB sind ca. 20 % so ansteckend wie Patient*innen mit mikroskopisch gesicherter Tuberkulose[55]. Daher wird eine länger erforderliche Kontaktzeit von 40 Stunden in einem geschlossenen Raum postuliert, um das Risiko der Ansteckung für so wahrscheinlich zu erachten, dass eine Umgebungsuntersuchung gerechtfertigt ist[4,56]. Nicht nur die Expositionsdauer ist relevant, sondern auch die Art des Kontaktes. So kann es auch bei kurzen, aber intensiven Kontakten, zum Beispiel im Rahmen einer Intubation, Reanimation oder Obduktion, zu einer Übertragung kommen[4]. Die Kontaktpersonen werden dann entsprechend ihres Alters untersucht und gegebenenfalls therapiert, dies wird im folgenden Absatz näher erläutert. Wenn ein immunologischer Test (THT oder IGRA) acht Wochen nach letztem Kontakt zu einer infektiösen Person negativ ist, kann davon ausgegangen werden, dass es nicht zu einer Infektion gekommen ist[4].

1.4 Prophylaktische und präventive Therapie

Chemoprophylaxe und Chemoprävention unterscheiden sich in ihrer Zielsetzung voneinander: Während durch die Chemoprophylaxe die Infektion verhindert werden soll, ist das Ziel einer Chemoprävention, bei schon erfolgter Infektion die Erkrankung zu verhindern[24]. Beide Therapien richten sich vor allem an Risikogruppen. So ist in der Nutzen-Kosten-Abwägung eine Chemoprophylaxe für allem für Kontaktpersonen unter fünf Jahren und Immungeschwächte wie HIV-Positive günstig. Bei einer Chemoprävention trifft ein günstiges Nutzen-Kosten Verhältnis vor allem auf junge Menschen und Patient*innen mit Risikofaktoren wie unter Punkt *1.1.2 Erkrankung* aufgelistet zu[18].

Der im Folgenden geschilderte Ablauf der Untersuchung mit der entsprechenden Empfehlung der Prophylaxe bzw. der Prävention richtet sich entsprechend den „Neuen Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose“ des Deutschen Zentralkomitees zur

Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) nach dem Alter der Kontaktpersonen. Bei der Anwendung der immunologischen Tests bei den Kontaktpersonen können prinzipiell alle Kontaktpersonen bis einschließlich 15 Jahre sowohl mit einem THT als auch mit einem IGRA getestet werden. Personen, die älter als 15 Jahre sind, werden mit einem IGRA getestet.

Kontaktpersonen, die jünger als fünf Jahre sind, werden sofort chemoprophylaktisch behandelt. Ergeben Röntgenthorax und die Erreger-Diagnostik einen positiven Befund, wird sofort auf eine antituberkulöse Therapie umgestellt. Sind Röntgenthorax und Erreger-Diagnostik unauffällig, erfolgt ein immunologischer Test. Ergeben sich dabei positive Werte, stellt man die Chemoprophylaxe auf eine Chemoprävention um. Ist auch der immunologischen Test negativ, wiederholt man ihn nach acht Wochen. Bleibt er auch dann negativ, kann die Chemoprophylaxe beendet werden. Eine Infektion wurde verhindert.

Kontaktpersonen zwischen fünf und 15 Jahren können beim Vorliegen von Risikofaktoren ebenfalls chemoprophylaktisch behandelt werden. In jedem Fall unterziehen sich die Kontaktpersonen einer klinischen Untersuchung sowie einem immunologischen Test. Ist das Ergebnis positiv, erfolgt die radiologische Bildgebung. Je nach deren Ergebnis wird die mikrobiologische Diagnostik angefügt und bei entsprechendem Ergebnis eine antituberkulöse Therapie begonnen. Ist bei Vorliegen positiver immunologischer Tests die radiologische Bildgebung unauffällig und die mikrobiologische Diagnostik negativ, wird eine Chemoprävention empfohlen. Sind auch die immunologischen Tests negativ, werden sie nach acht Wochen wiederholt. Bei erneutem negativen Ergebnis ist davon auszugehen, dass keine Infektion stattgefunden hat. Bei positivem Ergebnis wird eine Chemoprävention empfohlen.

Kontaktpersonen, die älter als 15 Jahre sind, erhalten einen immunologischen Test (IGRA), sofern der letzte Kontakt zum ansteckungsfähigen Indexfall länger als acht Wochen zurückliegt[4]. Bei negativem Ergebnis ist eine Infektion unwahrscheinlich. Bei positivem Ergebnis muss durch körperliche Untersuchung, radiologische Bildgebung und mikrobiologische Diagnostik eine Tuberkulose ausgeschlossen werden. In diesem Fall kann eine Chemoprävention begonnen werden, um das Risiko einer Erkrankung zu minimieren. Für die Entscheidung über eine Chemoprävention sind das individuelle Risiko einer Erkrankung und mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu berücksichtigen[4].

1.5 Hintergrund und Fragestellung

Am 07.12.2017 erfolgte die stationäre Aufnahme einer 28-jährigen Patientin aus Somalia auf die Infektiologische und Tropenmedizinische Station im Zentrum für Inneren Medizin der Universitätsmedizin Rostock (UMR). Bei ihr wurde eine Lungentuberkulose diagnostiziert. Zunächst ging man von einer Reaktivierung einer im Herkunftsland erworbenen Infektion aus.

Während des Aufenthaltes der ersten Patientin wurde ein zweiter Patient auf dieselbe Station aufgenommen. Auch bei diesem Patienten konnte eine Lungentuberkulose diagnostiziert werden. Dem behandelnden Ärzteteam fiel die gleiche Adresse auf. Die Genotypisierung zeigte, dass die Erreger beider identisch waren. Das Gesundheitsamt bat um die Zusammenarbeit bei der Untersuchung der Kontaktpersonen, sodass sich daraus der Anlass zu einer Studie ergab. Das Ziel war dabei, den Ausbruch zu analysieren, Infektionswege zu beschreiben und zu untersuchen, ob durch die Zusammenarbeit von Gesundheitsamt, niedergelassenen Ärzten und Ärztinnen (Pneumologie und Pädiatrie) sowie der infektiologischen und pädiatrischen Abteilungen der UMR eine leitliniengerechte präventive Therapie bei Kontaktpersonen mit einer LTBI effizient umgesetzt werden kann und Folgeinfektionen verhindert werden können. Zu diesem Zweck wurde in der UMR eine Tuberkuloseambulanz eingerichtet.

II. Patient*innen, Kontaktpersonen, Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, nicht interventionelle, beobachtende Studie eines Tuberkuloseausbruches in einer Gemeinschaftsunterkunft für Geflüchtete. Die Patient*innen wurden leitliniengerecht von Ärztinnen des Gesundheitsamtes sowie Ärztinnen und Ärzten der UMR versorgt. Es wurden in pseudonymisierter Form demographische Daten, QFT-Plus- und Labor-Ergebnisse, radiologische Bilder sowie Daten zu stationärer und ambulanter Versorgung inklusive Informationen über die Nachbehandlung ausgewertet.

Mit Bekanntwerden des zweiten Tuberkulosefalls in der Gemeinschaftsunterkunft begann das zuständige Gesundheitsamt mit der Umgebungsuntersuchung in der Gemeinschafts-unterkunft. Dabei wurden die Kinder umgehend zur Untersuchung und Testung mittels THT und QFT-Plus zur pädiatrischen Ambulanz der UMR bzw. an niedergelassene Pädiater*innen überwiesen. Bei den Erwachsenen begann die Untersuchung und Testung leitliniengerecht zwei Monate später im Februar 2018. Es erfolgten eine symptomorientierte Befragung und eine QFT-Plus Untersuchung sowie die Anordnung, ein Röntgenbild des Thorax anfertigen zu lassen. Da im April und Juni weitere Patient*innen mit einer aktiven TB diagnostiziert wurden, begann das Gesundheitsamt eine erneute Umgebungsuntersuchung von Juni bis September 2018, da die später diagnostizierten Patient*innen erneut eine Ansteckungsgefahr darstellten.

2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Patient*innen und Kontaktpersonen

Gemäß § 25 IfSG erfolgten die Untersuchungen der Kontaktpersonen in der Gemeinschaftsunterkunft für Geflüchtete durch das zuständige Gesundheitsamt. Die Studie erfasste Daten von Patient*innen, die im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen Umgebungsuntersuchung durch das zuständige Gesundheitsamt erhoben wurden, sowie Daten, die im Rahmen der weiteren Behandlung durch die weiterbehandelnden Ärzte und Ärztinnen erhoben wurden. Diese betrafen ausschließlich Blutentnahmen, radiologische Untersuchungen und Sputumuntersuchungen, die zur Erfüllung des gesetzlichen Auftrags bzw. im Rahmen der leitliniengerechten Therapie durchgeführt werden. Die Erfassung, Speicherung und weitere Verarbeitung erfolgte pseudonymisiert. In die Studie wurden alle Personen eingeschlossenen, die durch das Gesundheitsamt untersucht wurden. Ausgeschlossen wurden Personen, die in der Gemeinschaftsunterkunft gemeldet waren, jedoch keine oder keine relevante Zeit dort verbrachten, um sich infizieren zu können. Ärztinnen des Gesundheitsamtes befragten und untersuchten die Personen und entnahmen Blutproben für einen QFT-Plus. Personen mit einem positiven Testergebnis wurden zur weiteren Diagnostik an niedergelassene Pneumolog*innen und Pädiater*innen oder an die UMR überwiesen. In der Tuberkulose-Ambulanz der Abteilung für Infektiologie und

Tropenmedizin der UMR wurden die Anamneseerhebung, eine körperliche Untersuchung, eine Blutentnahme und eine Röntgenuntersuchung des Thorax durchgeführt. Die Untersuchten wurden um die Sammlung des Morgensputums in den drei aufeinanderfolgenden Tagen vor Wiedervorstellung in der Ambulanz gebeten.
Je nach Klinik und in Zusammenschau mit den Ergebnissen des QFT-Plus und anderen Untersuchungen wurden diese Personen als negative getestete Kontaktpersonen, Kontaktpersonen mit LTBI und in aktiv an TB erkrankte Personen eingeteilt. Die Kinder und Jugendlichen wurden ebenfalls in negativ getestete, Kinder mit LTBI und Kinder mit aktiver TB gruppiert.
Die Patient*innen mit aktiver TB wurden zur Initiierung der antituberkulösen Therapie stationär aufgenommen. Die weitere ambulante Versorgung der aktiv an TB Erkrankten sowie der erwachsenen und minderjährigen Kontaktpersonen mit LTBI wurde entweder über niedergelassene Pneumolog*innen, niedergelassene Pädiater*innen oder über die Tuberkulose-Ambulanz bzw. die pädiatrische Ambulanz der UMR gesichert. Die antituberkulöse sowie die präventive und gegebenenfalls prophylaktische Therapie wurde durch regelmäßige Einbestellungen mit klinischen, laborchemischen (Blutbild und Leberwerte) und radiologischen Kontrollen überwacht.

2.3. Nachweismethoden

2.3.1 Radiologische Verfahren

Standardmäßig erfolgte bei allen Kontaktpersonen mit einem positiven QFT-Plus, sowie bei den Kindern vor und nach prophylaktischer und präventiver Therapie eine Röntgenuntersuchung des Thorax, in einzelnen Fällen erfolgte eine Computertomographie des Thorax. Die Bilder wurden entweder in radiologischen oder pneumologischen Praxen oder im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Kinder- und Neuroradiologie der UMR angefertigt. Sowohl Radiologen und Radiologinnen als auch Internisten und Internistinnen bewerteten die Bilder.

2.3.2 Mikrobiologische Verfahren

Die mikrobiologische Untersuchung der Proben der Patient*innen und der Kontaktpersonen, bestehend aus Morgensputen, bei Kindern vorwiegend aus Magensaft, wurde im Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene der UMR durchgeführt. Dabei wurden folgende Untersuchungsmethoden angewandt: Die Mikroskopie nach fluoreszenzmikroskopischer Färbung, der kulturelle Ansatz mit einer Langzeitbebrütung von bis zu 12 Wochen, sowie der DNA-Nachweis mittels MTB Komplex Real-time PCR. Das Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene der UMR führte phänotypische und

molekularbiologische Resistenztestungen durch. Die erweiterte phänotypische und molekularbiologische Resistenztestung sowie die Genotypisierung der Isolate erfolgten im Nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien im Forschungszentrum Borstel.

2.3.3 Immunologische Verfahren

Der in unserer Studie verwendete Vertreter der INF-ɣ-Release Assays war der QuantiFERON-Tb®-Gold Plus. Dieser Test wurde sowohl durch das zuständige Gesundheitsamt, das Landesamt für Gesundheit und Soziales als auch das Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene der UMR durchgeführt und ausgewertet.
Bei Kindern und Jugendlichen wurde zusätzlich der THT in der Kinderklinik der UMR sowie von niedergelassenen Pädiater*innen durchgeführt und abgelesen.

2.4 Therapieformen

2.4.1 Antituberkulöse Therapie

Die antituberkulöse Therapie wurde leitliniengerecht nach folgendem Schema für die erwachsenen Patient*innen durchgeführt.

Tabelle 1: Erstlinienmedikamente zur Therapie sensibler pulmonaler Tuberkulose bei Erwachsenen laut S2k Leitlinie: Tuberkulose bei Erwachsenen[24]

Substanz	Dauer (Monate)	Phase	Dosis (mg/kg KG)	Dosisbereich (mg/kg KG)	Minimal- und Maximaldosis (mg)
Isoniazid [A] *(INH)*	2 + 4	Initialphase + Kontinuitätsphase	5	4-6	200/300
Rifampicin [A] (*RMP*)	2 + 4	Initialphase + Kontinuitätsphase	10	8-12	450/600
Pyrazinamid [A] *(PZA)*	2	Initialphase	25	20-30	1500/2500
Ethambutol [B] *(EMB)*	2	Initialphase	15	15-20	800/1600
[A] empfohlene Einnahme: auf nüchternen Magen, 30 Minuten vor dem Frühstück [B] empfohlene Einnahme: unabhängig von den Mahlzeiten					

Das folgende Schema wurde bei der Therapie von Kindern angewandt:

Tabelle 2: Erstlinienmedikamente zur Therapie sensibler pulmonaler Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen laut Sk2-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter[57]

Substanz	Dauer (Monate)	Phase	Dosis (mg/kg KG)	Dosisbereich (mg/kg KG)	Maximaldosis (mg)
Isoniazid [A] *(INH)*	2 + 4	Initialphase + Kontinuitätsphase	10	7-15	300
Rifampicin [A] (*RMP*)	2 + 4	Initialphase + Kontinuitätsphase	15	10-20	600

Pyrazinamid [A] *(PZA)*	2	Initialphase	35	30-40	2000
Ethambutol [B,] *(EMB)*	2	Initialphase	20	15-25	2000
Therapieregime: 2 Monate Dreifachtherapie mit: INH, RMP und PZA, 4 Monate Doppeltherapie mit INH und RMP [C]					
[A] empfohlene Einnahme: auf nüchternen Magen, 30 Minuten vor dem Frühstück[24] [B] empfohlene Einnahme: unabhängig von den Mahlzeiten [24] [C] bei unbekannter Sensibilitätslage und/ oder einer komplizierten Tuberkulose, sollte initial mit einer Vierfachtherapie: INH, RMP, PZA, EMB therapiert werden					

2.4.2 CHEMOPROPHYLAXE

Die Chemoprophylaxe der Kontaktpersonen mit LTBI erfolgte im Kindes- und Jugendalter gemäß den Empfehlungen der entsprechenden Leitlinie nach dem in Tabelle 3 beschriebenem Schemata.

Tabelle 3: Empfohlene Chemoprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen laut Sk2 Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter[57]

Substanz	Dauer	Dosis (mg/kg KG)	Dosisbereich (mg/kg KG)	Maximaldosis (mg/d)
Isoniazid (INH) [A]	bis zur erneuten Testung [B]	10	7-15	300
[A] sofern Indexfall INH sensibel [B] erneute Testung: acht Wochen nach dem letzten Kontakt; bei Neugeborenen und Säuglingen nach dem vollendeten dritten Lebensmonat. Bleibt der Test negativ, kann die Chemoprophylaxe beendet werden. Bei Testkonversion und Ausschluss einer Tuberkulose erfolgt der Umstieg auf eine Chemoprävention (siehe Tabelle 4).				

2.4.3 CHEMOPRÄVENTION

Die Chemoprävention bei Kontaktpersonen mit LTBI wurde bei Erwachsenen als auch im Kindes- und Jugendalter gemäß den Empfehlungen der entsprechenden Leitlinien durchgeführt wie in Tabelle 4 und Tabelle 5 dargelegt.

Tabelle 4: Empfohlene Chemoprävention bei Erwachsenen laut Sk2-Leitlinie: Tuberkulose bei Erwachsenen[24]

Substanz/ -en	Dauer	Dosis (mg/kg KG)	Maximaldosis (mg/d)
Isoniazid INH [A]	9 Monate	5	300
Isoniazid INH+ Rifampicin RMP [A]	3 Monate	5	300
		10	600
Rifampicin RMP	4 Monate		600
[A] wenn Indexfall INH und ggf. RMP sensibel			

Tabelle 5: Empfohlene Chemoprävention bei Kindern und Jugendlichen laut Sk2 Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter[57]

Substanz	Dauer (Monaten)	Dosis (mg/kg KG)	Maximaldosis (mg/d)
Isoniazid (INH)[A]	9	10	300
[A] wenn Indexfall INH sensibel			

2.5 Votum der Ethikkommission

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der UMR vorgelegt.

Die Ethikkommission stimmte der Studie unter der Registriernummer A 2018-0071 zu und ermöglichte die Erhebung demographischer und anamnestischer Daten, Ergebnisse der QFT-Plus-Testungen, der radiologischen Bildgebungen, der mikrobiologischen und laborchemischen Ergebnisse sowie deren Verlaufskontrollen, Daten zu Therapie und gegebenenfalls der Nachbeobachtung durch das zuständige Gesundheitsamt.

2.6 Statistische Methodik

Die von Patient*innen und Kontaktpersonen erhobenen Daten wurden pseudonymisiert in eine Excel-Tabelle eingetragen. Die statistischen Werte: Mittelwert, Median, Spannweite (Minimum-Maximum) wurden mit Excel berechnet. In der Gruppe der Tuberkulose-Patient*innen wurde bei kleiner Fallzahl häufig auf den Mittelwert zu Gunsten des Medians verzichtet.

Prüfung auf Normalverteilung erfolgte im Statistik-Programm SPSS Software IBM® SPSS® Statistics (Version 28, IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) über den Kolmogorow-Smirnow-Test und den Shapiro-Wilk Test. Prüfung auf Signifikanz erfolgte bei normalverteilten Stichproben mit t-Test für unabhängige Stichproben, bei nicht-normalverteilten Stichproben mittels Mann-Whitney-U Test bei zwei zu vergleichenden Gruppen, bei nicht-normalverteilten Stichproben mit mehr als zwei zu vergleichenden Gruppen über den Kruskal-Wallis-Test. Beide Tests wurden ebenfalls mit SPSS® durchgeführt.

Die Überprüfung auf statistisch signifikante Unterschiede kategorialer Variablen zweier Gruppen erfolgte über den Chi-Quadrat-Test mit SPSS®.

Die Erstellung von Diagrammen erfolgte entweder mittels Excel oder GraphPad Prism (Version 8 für Windows, GraphPad Software, San Diego, USA).

III. ERGEBNISSE

3.1 ÜBERSICHT

Zum Zeitpunkt 02.02.2018 waren in der Gemeinschaftsunterkunft 162 Menschen gemeldet, wobei insgesamt 17 Personen nicht im Rahmen der Umgebungsuntersuchung untersucht wurden, da sie entweder in der fraglichen Zeit nicht oder kaum anwesend waren (14/162) oder bereits zu Beginn der Untersuchung verzogen waren (3/162).

Einschließlich der beiden Indexpatienten entwickelten sieben Personen bis Mitte 2018 eine aktive Tuberkulose (7/145, 4,8 %) mit dem Ausbruchsstamm, darunter ein Säugling im Alter von fünf Monaten. Im weiteren Verlauf der Untersuchung entwickelten ein von Dezember 2017 bis März 2018 prophylaktisch behandelter 3-jähriger Junge Ende 2018 eine geschlossene Tuberkulose ohne Erregernachweis und eine nicht präventiv behandelte 51-jährige Frau Mitte 2020 eine offene Tuberkulose mit dem Ausbruchsstamm. In der folgenden Abbildung 1 sind diese Daten dargestellt.

3.1 Übersicht

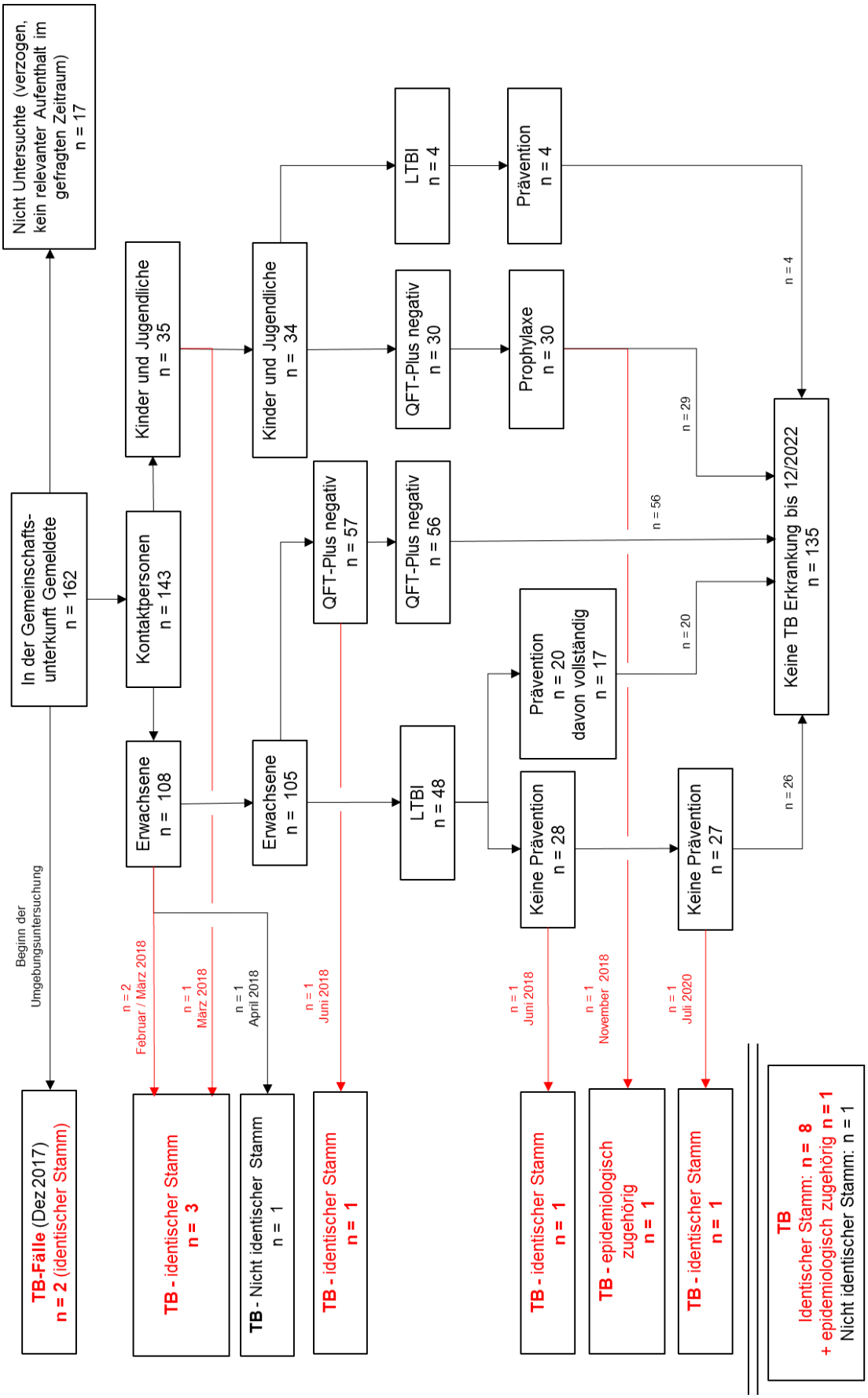


Abbildung 1: Flowchart der Umgebungsuntersuchung

3.2 Patient*innen mit gesicherter Lungentuberkulose

3.2.1 Chronologie und allgemeine Patient*innen-Charakteristika

Im Dezember 2017 wurden die ersten beiden Patient*innen aufgenommen. Die erste Patientin (W, 28) stammte aus Somalia und lebte seit ihrem 7. Lebensjahr in Syrien. Sie wurde am 07.12.2017 bei positivem Erregernachweis und somit diagnostizierter Tuberkulose zur Therapieeinleitung stationär aufgenommen. Sie klagte seit circa zwei Wochen über Husten linksthorakale Schmerzen, Nachtschweiß und erhielt zunächst eine kalkulierte Antibiotikatherapie mit Amoxicillin, darunter zeigte sich keine Besserung. Im ambulant durchgeführten Röntgen des Thorax (Abb. 2) ergab sich ein zu einer pulmonalen TB passender Befund. Während ihres stationären Aufenthaltes wurde ein zweiter Patient zur Abklärung eines pathologischen Röntgenbildes aufgenommen. Dieser Indexpatient (M, 29) stammte aus Mauretanien. Er klagte bei seiner Aufnahme Ende Dezember 2017 über bereits seit sechs Monaten andauernden Husten. Die Typisierung der beiden Patient*innen ergab den identischen Erregerstamm. Beide Patient*innen verneinten einen direkten Kontakt zueinander.
Im Rahmen der Umgebungsuntersuchung, die durch das Gesundheitsamt bei allen Personen innerhalb der Gemeinschaftsunterkunft für Geflüchtete erfolgte, wurden alle Kinder unter 5 Jahren leitliniengerecht sofort chemoprophylaktisch behandelt. Sehr enge Kontaktpersonen wurden bereits im Januar geröntgt, bei allen erfolgte 8 Wochen nach letztem Kontakt ein QuantiFERON-Test bzw. bei Kindern ein THT (siehe Abschnitt 1.4 und 2.2).
Bei einer 18-jährigen weiblichen Kontaktperson aus war der QFT-Plus war Mitte Februar positiv, das Röntgenbild zeigte einen suspekten Befund (siehe Abb. 12), und es erfolgte die stationäre Einweisung zur weiteren Diagnostik. Mittels BAL gelang die kulturelle Anzucht von *M. tuberculosis* , die Typisierung ergab den identischen Ausbruchsstamm. Im Nachhinein hatte sich bereits bei der initialen Röntgenuntersuchung im Januar der linke Hilus als vergrößert dargestellt (siehe Abb. 11).
Im März 2018 zeigte die Abschlussröntgenkontrolle nach dreimonatiger Chemoprophylaxe bei einem weiblichen, fünfmonatigen in Deutschland geborenen Säugling eine floride Tuberkulose. Daraufhin wurde auch die Mutter stationär aufgenommen. Das Röntgenbild der aus Eritrea stammenden Mutter war ebenfalls vereinbar mit einer Tuberkulose, und bei beiden Patientinnen gelang der kulturelle Nachweis des ebenfalls identischen *M. tuberculosis*-Stamm. Bei beiden Patientinnen wurde die antituberkulöse Therapie eingeleitet. Im Nachhinein bestand der Verdacht, das Kind habe die Medikamente zur Prophylaxe nicht richtig verabreicht bekommen bzw. die Einnahme verweigert. Zur Sicherung der antituberkulösen Therapie wurde nun eine Magensonde gelegt.
Bei einem 39-jährigen Bewohner aus Ägypten mit positivem QFT-Plus zeigte sich im Röntgen des Thorax im April 2018 das Bild einer pulmonalen Tuberkulose. Die kulturelle Anzucht aus dem Sputum gelang. Bereits die Resistenztestung zeigte bei Vorliegen einer INH-Resistenz,

dass es sich nicht um denselben Erregerstamm des Ausbruchs handeln konnte. Dies wurde durch die Genotypisierung bestätigt.

Bei einem 29-jährigen Bewohner aus Eritrea mit ebenfalls positivem QFT-Plus im Februar 2018 zeigte sich im initialen Röntgenbild des Thorax ein fraglich suspekter Lungenhilus rechts (Abb. 20), dabei wurde zunächst nicht von einer aktiven TB ausgegangen, sodass ihm bei Vorliegen einer LTBI eine Chemoprävention angeboten, welche abgelehnt wurde. Der Bewohner stellte sich zu den Kontrolluntersuchungen vor und gab Ende Mai 2018 Sputumproben ab, aus welchen Mitte Juni 2018 der kulturelle Nachweis von *M. tuberculosis* gelang. Auch hier war die Typisierung identisch mit dem Ausbruchsstamm. In der nachfolgenden CT des Thorax (Abb. 23-25) zeigte sich hinter dem rechten Hauptbronchus eine kleine Kaverne.

Ein 56-jähriger Bewohner mit negativem QFT-Plus im April 2018 verzog Mitte Juni 2018 nach Schleswig-Holstein und wurde kurz darauf dort stationär bei offener Lungentuberkulose behandelt. Der nachgewiesene Erreger stellte sich als identisch mit dem Ausbruchskeim heraus. Als Vorerkrankung war bei ihm ein pankreopriver Diabetes mellitus bekannt. Nach langer Behandlung wurde er Ende Dezember 2019 nach Rückkehr nach MV abschließend in der UMR behandelt.

In der Folge wurden zwei weitere Kontaktpersonen mit einer Tuberkulose diagnostiziert.

Im November 2018 wurde ein dreijähriger Junge mit einer geschlossenen Lungentuberkulose diagnostiziert und behandelt. Nach der ersten Untersuchungsreihe der Kinder im Dezember 2017 erhielt der Junge eine dreimonatige prophylaktische Therapie. Bei weiteren Infektionen in der Gemeinschaftsunterkunft erfolgte bei den Kindern eine erneute Testung beginnend ab Juni 2018. Das Kleinkind wurde im November 2018 getestet, sowohl THT als auch der QFT-Plus Test waren positiv. Radiologisch konnte eine Tuberkulose nachgewiesen werden, der Erregernachweis gelang nicht, sodass eine geschlossene Lungentuberkulose diagnostiziert wurde. Ein Kontakt der Mutter zu der aktiv an TB erkrankten 23-jährigen Frau war bekannt.

Mitte 2020 wurde eine 51-jährige Frau aus der Ukraine, die im Verlauf innerhalb Mecklenburg-Vorpommerns verzogen war, mit einer aktiven TB diagnostiziert, diese Patientin hatte im Rahmen der Umgebungsuntersuchungen 2018 im April und im Juli positive QFT-Plus Ergebnisse bei unauffälligem Röntgen des Thorax, sie lehnte eine präventive Therapie ab. Die Genotypisierung ergab den identischen Erreger des Ausbruchsgeschehens.

Die von Dezember 2017 bis Juni 2018 erkrankten acht Patient*innen aus der Gemeinschaftsunterkunft wurden stationär behandelt. Bei stationärer Aufnahme waren diese acht Patient*innen im Mittel 27,8 Jahre alt (+/- 16,1 Jahre SD). Die jüngste Patientin war dabei fünf Monate alt, der älteste Patient 56 Jahre. Die Vorstellung bzw. die Einweisung erfolgte bei vier Patient*innen aufgrund von Symptomen, wobei ein Patient initial in einem anderen Haus behandelt wurde. Der BMI der sieben erwachsenen Patient*innen, die sich von 2017 bis 2018

in stationärer Behandlung befanden, lag im Mittel bei 21,4 kg/m² (+/- 1,3 kg/m² SD; Bereich von 19,5 bis 22,8kg/m²; Median = 21,6 kg/m²). Der Säugling lag mit dem Gewicht auf der 98. Perzentile.

3.2.2 Radiologische Diagnostik

Es liegen die radiologischen Bilder, welche in der Radiologie der UMR sowie den pneumologischen Praxen angefertigt wurden, vor[1].

Patientin 1: Das Röntgenbild (Abb. 2) der 28-jährigen Patientin, die zuerst eingewiesen wurde, zeigte eine hiläre Verdichtung links sowie streifige Zeichnungsvermehrungen im linken Oberfeld, passend zu einer pulmonalen Tuberkulose:

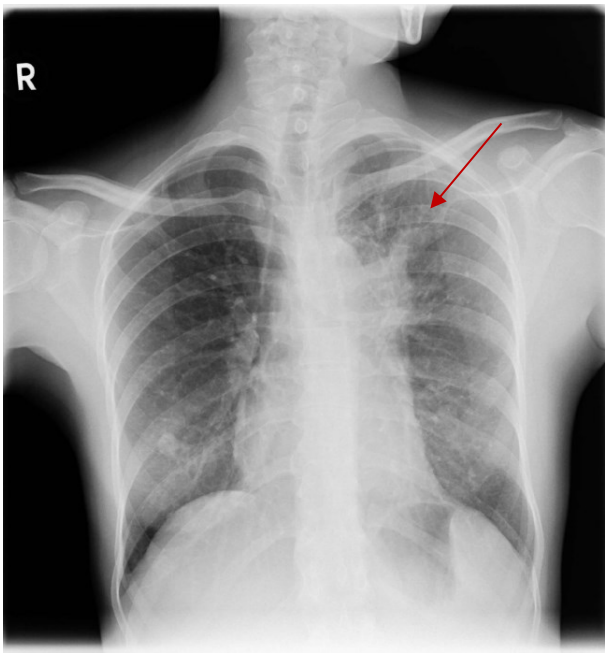


Abbildung 2: Röntgen des Thorax in p.a. Strahlengang vom 04.12.2017, erste Patientin (w, 28): Verschattung im linken Oberfeld (Pfeil) sowie verplumpte Hilusregion links

[1] Die Verwendung und Abbildung der radiologischen Bilder erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Instituts für interventionelle und diagnostische Radiologie der UMR und der pneumologischen Praxen.

Patient 2: Der zweite eingewiesene Patient (m, 29), der sich im Nachhinein als Indexpatient erwies und der anamnestisch seit mehr als einem halben Jahr vor Aufnahme in der UMR über Symptome wie Husten klagte, präsentierte eindrückliche Befunde. Im Röntgenbild des Thorax vom 20.12.2017 (Abb. 3) zeigt sich ein deutliches Infiltrat im rechten Ober- und Mittelfeld mit Kavernenbildung sowie einzelne Herde im linken Mittel- und Unterfeld. Nach knapp einem Monat Therapie (Abb. 4) wird im rechten Oberfeld die Kaverne deutlicher erkennbar, die linksseitigen Infiltrate sind progredient. Die zwei Wochen später durchgeführte CT des Thorax (Abb. 5-7) bestätigt die Diagnose einer kavernösen Lungentuberkulose eindrücklich.

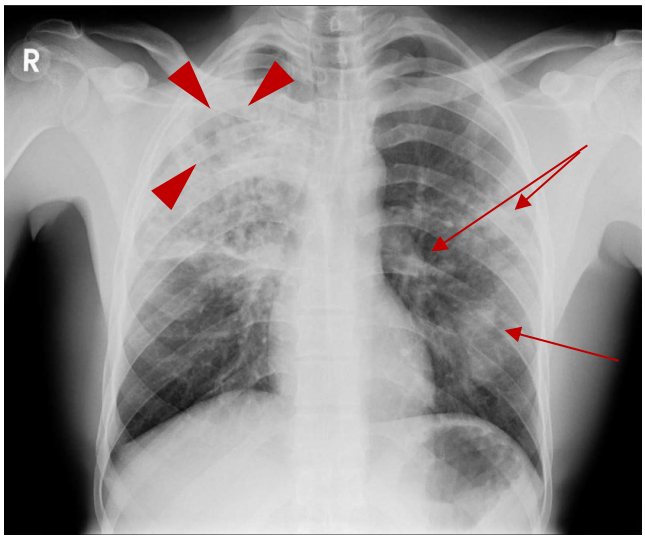


Abbildung 3: Röntgen Thorax in p.a. Strahlengang vom 20.12.2017; 29-jähriger Indexpatient: Flächige Verschattung des rechten Ober- und Mittelfeldes mit Kavernen (Pfeilspitzen) sowie vereinzelte Verschattungsherde im linken Mittel- und Unterfeld (Pfeil)

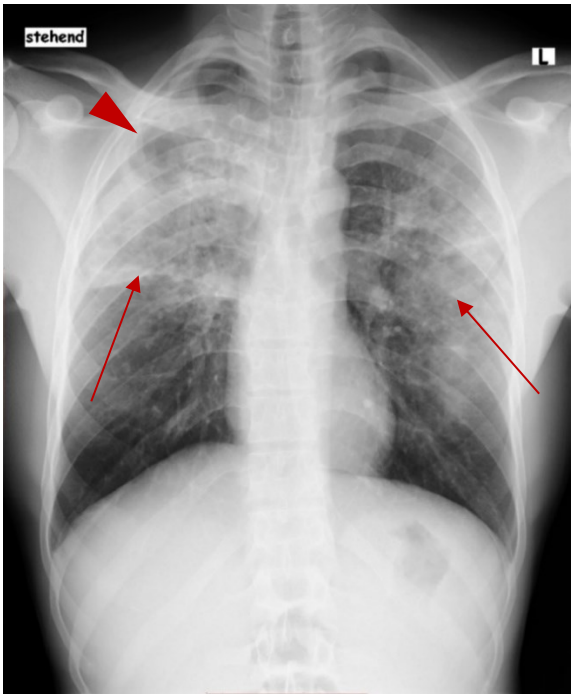


Abbildung 4: Röntgen Thorax in p.a. Strahlengang vom 18.01.2018; 29-jähriger Indexpatient nach etwa einem Monat Therapie: Flächige Verschattungen bilateral (Pfeil) mit nun deutlicher erkennbarer Kavernen (Pfeilspitze) im rechten Oberfeld.

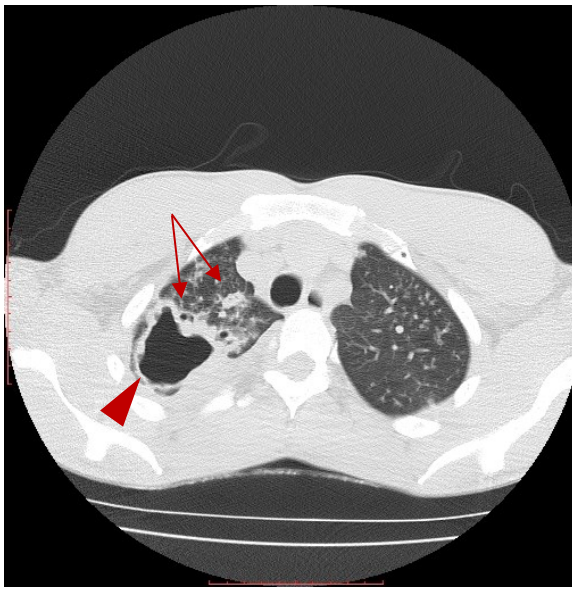


Abbildung 5: CT des Thorax transversal im Lungenfenster vom 01.02.2018; 29-jähriger Indexpatient: Große Kaverne (Pfeilspitze) im rechten apikalen Oberlappen mit angrenzendem Infiltrat (Pfeile)

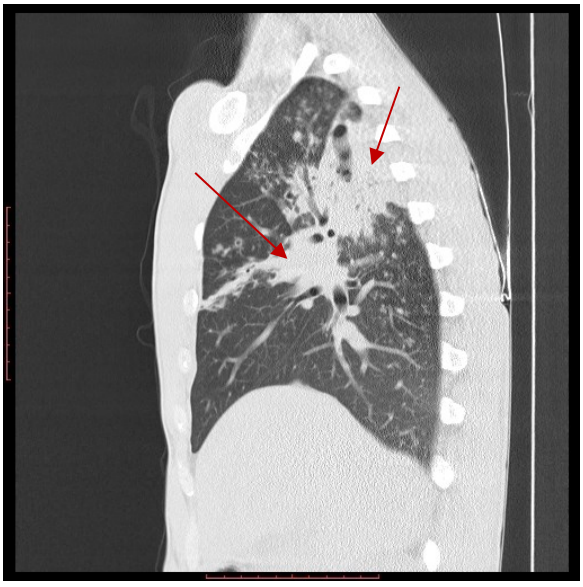


Abbildung 6: CT des Thorax sagittal im Lungenfenster vom 01.02.2018; 29-jähriger Indexpatient: Infiltrat (Pfeile) im rechten Oberlappen

Abbildung 7: CT des Thorax sagittal im Lungenfenster vom 01.02.2018; 29-jähriger Indexpatient: Große Kaverne (Pfeilspitze) im rechten apikalen Oberlappen mit angrenzendem Infiltrat (Pfeil)

Zwei Wochen vor Entlassung des Patienten zeigte sich nach 2,5 Monaten Therapie folgendes Röntgenbild des Thorax (Abb. 8):

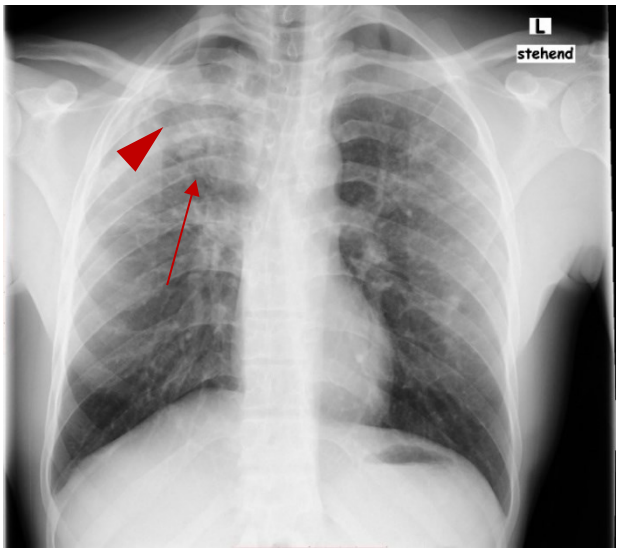
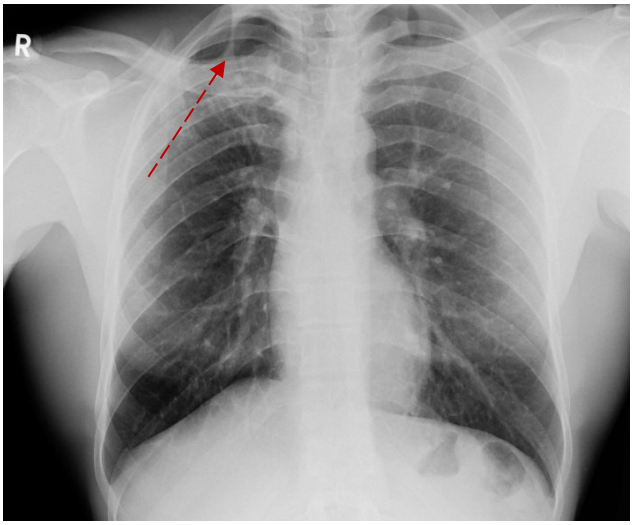


Abbildung 8: Röntgen Thorax in p.a. Strahlengang vom 02.03.2018; 29-jähriger Indexpatient, nach ca. 2,5 Monaten Therapie – Regredienz der Infiltrate (Pfeil) und der Kaverne im rechten Oberfeld (Pfeilspitze).

Die Verschattung im rechten Oberfeld war regredient, ebenso die noch im Januar 2018 deutlich zu erkennende Kaverne ebenfalls im rechten Oberfeld.

In der Abschlusskontrolle Ende 2020 präsentierte sich der Indexpatient mit folgenden Bildern (Abb. 9 und 10):



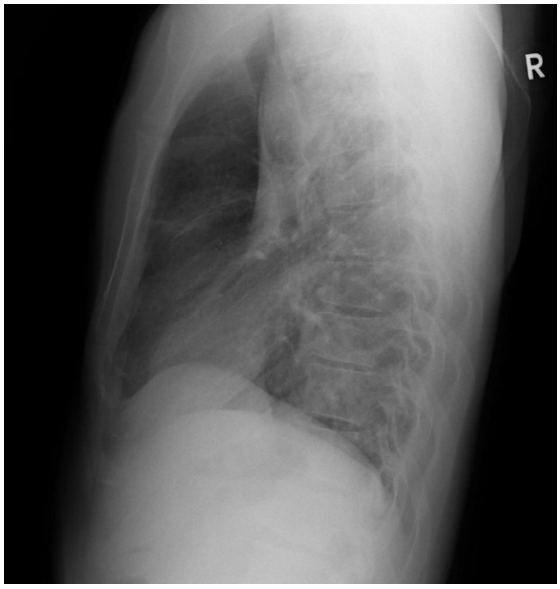


Abbildung 9 und Abbildung 10: Röntgen Thorax des 29-jähriger Indexpatienten in zwei Ebenen vom 12.12.2020: residuelle narbige Verdichtung (gestrichelter Pfeil) im rechten Lungenapex.

Patientin 3: Eine 18-jährige Bewohnerin präsentierte im Januar 2018 ein als unauffällig bewertetes Röntgenbild (Abb. 11), dabei war jedoch insbesondere in Retrospektion die suspekte Verplumpung des linksseitigen Lungenhilus zu sehen. Im Röntgenbild Ende Februar (Abb. 12) zeigte sich dann im linken Oberlappen eine neu aufgetretene Verschattung, daraufhin erfolgte eine BAL und der Erregernachweis mit Nachweis des Ausbruchsstamms gelang.

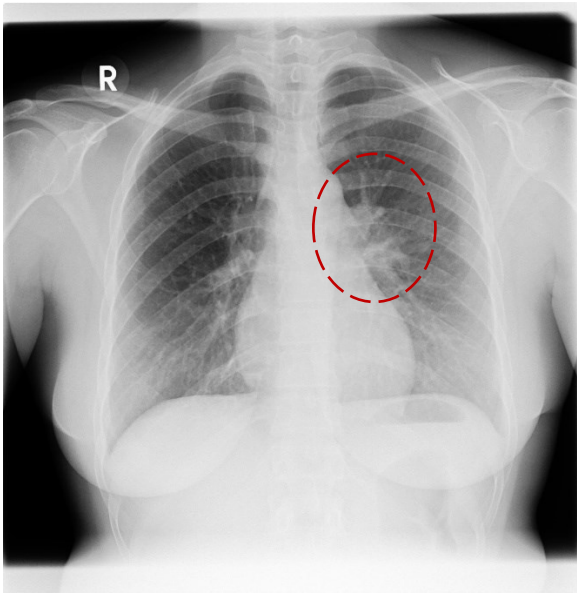
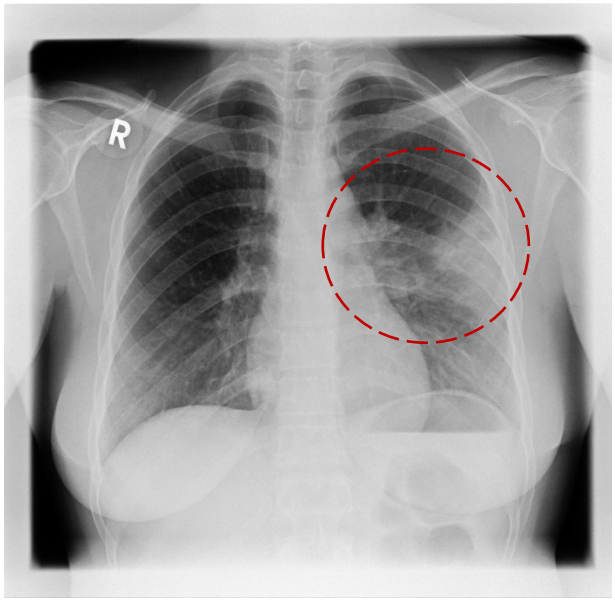


Abbildung 11: Röntgen-Thorax in p.a. Strahlengang vom 09.01.2018, 18-jährige Patientin: als unauffällig befundet, links verplumpter Hilus.



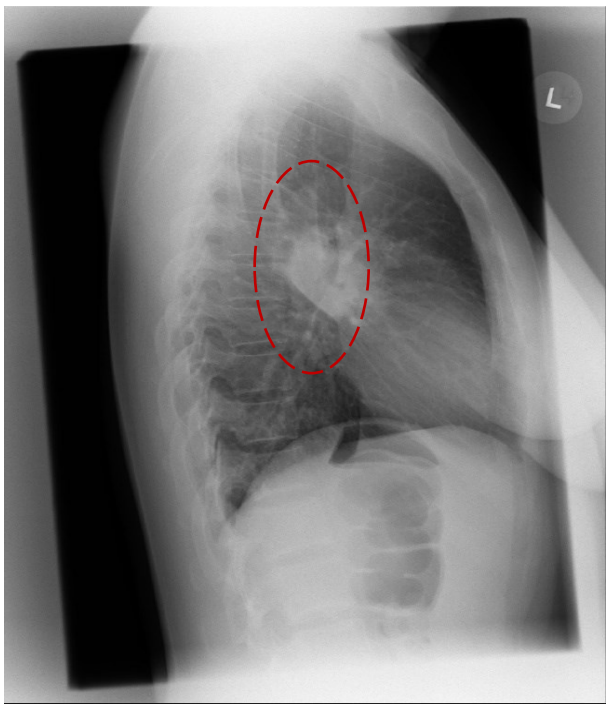


Abbildung 12: Röntgen-Thorax in zwei Ebenen vom 26.02.2018, 18-jährige Patientin: neu aufgetretene, suspekte Verschattung im linken Oberlappen.

Patientinnen 4 und 5: Bei einem fünfmonatigen weiblichen Säugling zeigte nach dreimonatiger Chemoprophylaxe die radiologische Abschlusskontrolle (Abb. 13) eine Verplumpung links perihilär, passend zu einer floriden Tuberkulose. Das Röntgenbild der Mutter (Abb. 14) zeigte eine pathologische Hilusregion links sowie feinfleckige Verschattungen im linken Mittelfeld.

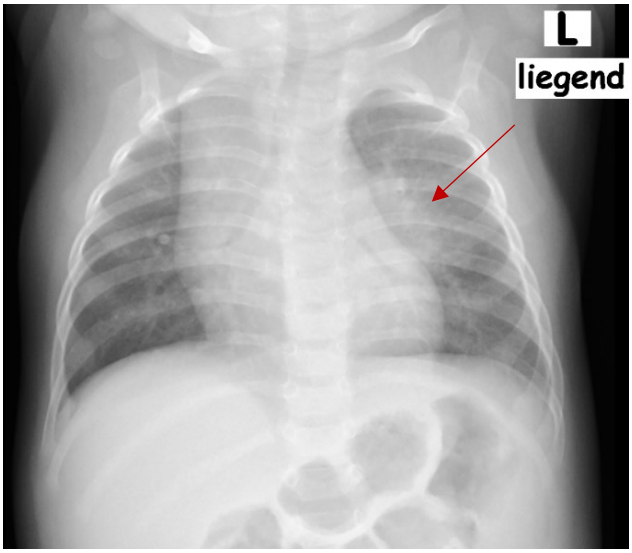


Abbildung 13: Röntgen Thorax in a.p. Strahlengang vom 17.03.2018, fünfmonatiges Mädchen: pathologische Hilusvergrößerung links (Pfeil).

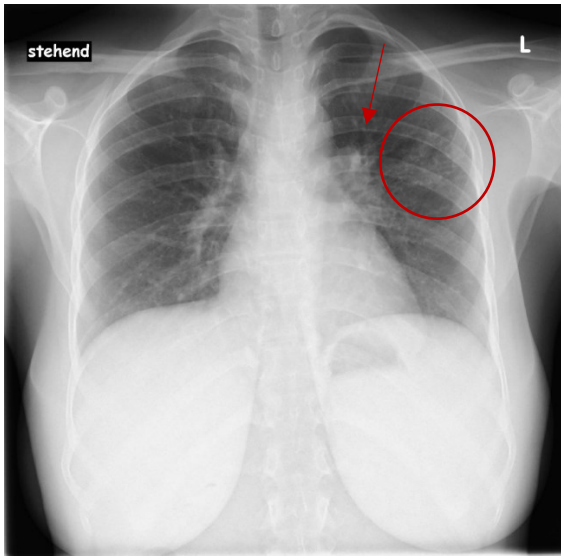


Abbildung 14: Röntgen des Thorax in p.a. Strahlengang vom 23.03.2018, 23-jährige Mutter des fünfmonatigen Kindes mit Lungentuberkulose: Verdichteter linker Hilus (Pfeil) und feinfleckige Verschattung im linken Mittelfeld (Kreis).

Patient 6: Ein 39-jähriger Bewohner aus Ägypten hatte in einem externen Röntgenbild (siehe Abb. 15) einen zu einer Lungentuberkulose passenden Befund. In der UMR durchgeführten CT des Thorax konnten kleinfleckige Infiltrate mit punctum maximum im rechten Oberlappen mit angrenzenden kleinen Kavernen abgegrenzt werden (Abb. 16-19). Er berichtete über Husten seit 4 Wochen und Gewichtsverlust. Bei diesem Patienten wurde ein INH-resistenter Stamm von *M. tuberculosis* nachgewiesen, so dass es sich hier nicht um den Ausbruchskeim, sondern einen anderen Erreger handelte, der zufällig anlässlich der Umgebungsuntersuchung gefunden wurde.

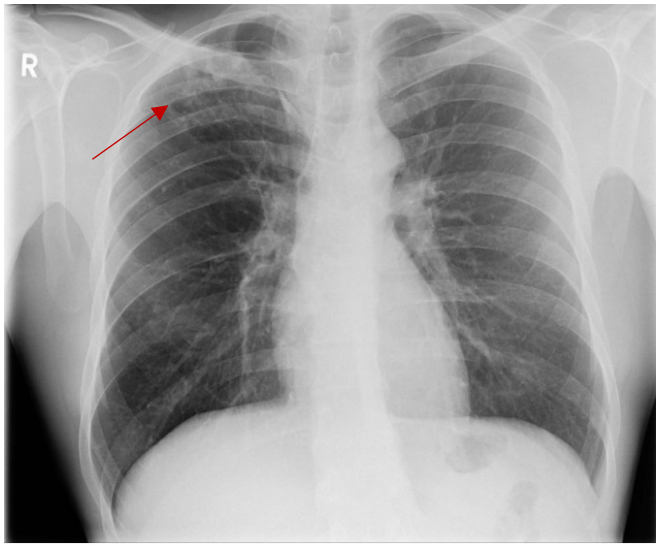


Abbildung 15: Röntgen des Thorax in p.a. Strahlengang vom 19.04.2018, 39-jähriger Mann: feinfleckige Verdichtungen im rechten Oberfeld (Pfeil)

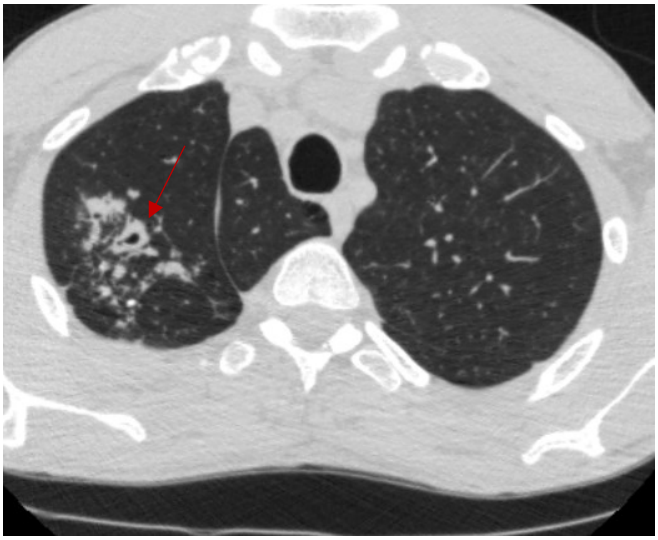


Abbildung 16 und Abbildung 17: CT des Thorax vom 20.04.2018, von M, 39 (Patient mit der INH-Resistenz) im Lungenfenster in transversaler Schnittführung: Kleinfleckiges Infiltrat mit Kavernen (exemplarischer Pfeil) im rechten apikalen Oberlappen. Nebenbefund: Lobus venae azygos.

Abbildung 18 und Abbildung 19: CT des Thorax vom 20.04.2018, von M, 39 (Patient mit der INH-Resistenz) im Lungenfenster in sagittaler Schnittführung: Kleinfleckiges Infiltrat (gestrichelter Pfeil) mit Kavernen (Pfeil) im rechten apikalen Oberlappen.

Patient 7: Ein 29-jähriger Bewohner aus Eritrea zeigte bei positivem QFT im Februar 2018 eine fragliche Verbreiterung des rechtsseitigen Hilus im Röntgen Thorax, die nicht sicher TB-verdächtig war (Abb.20). Bei weiteren Verlaufskontrollen im Mai 2018 zeigte sich der Hilus weiterhin verbreitert (Abb. 21). Das abgegebene Sputum vom 25.05.2018 war mikroskopisch negativ. Eine angebotene präventive Therapie lehnte der Bewohner ab. Nach 3-wöchiger Bebrütung des Sputums wurde kulturell *M. tuberculosis* nachgewiesen. Radiologisch zeigte sich der Hilus unverändert verbreitert (Abb. 22). In der CT des Thorax (Abb. 22-24) zeigte sich mediastinal und perihilär rechts ein Lymphknotenpaket mit einer kleinen Einschmelzung. Bronchoskopisch zeigte sich eine Bronchialschleimhauttuberkulose im Bereich des rechten Bronchialsystems. Der Erreger wurde genotypisch als Ausbruchskeim bestätigt.

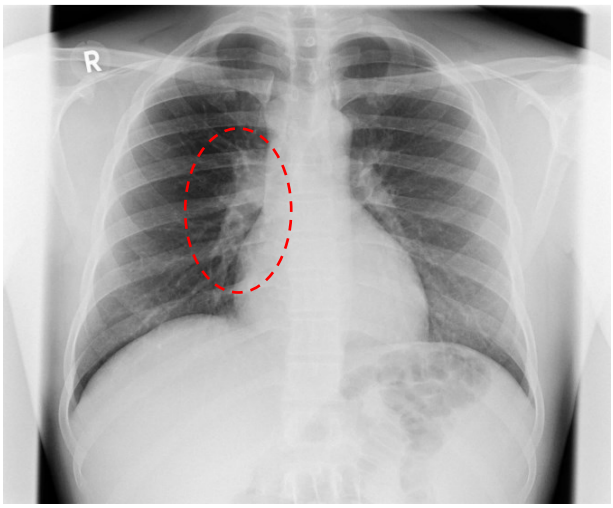


Abbildung 20: Röntgen Thorax in p.a. Strahlengang vom 15.02.2018, 29-jähriger Patient: Prominenter rechter Hilus

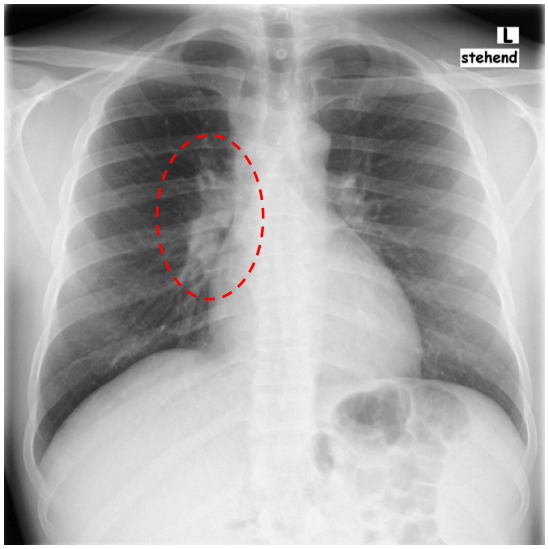


Abbildung 21: Röntgen Thorax in p.a. Strahlengang vom 25.05.2018, 29-jähriger Patient: Weiterhin etwas prominenter rechter Hilus

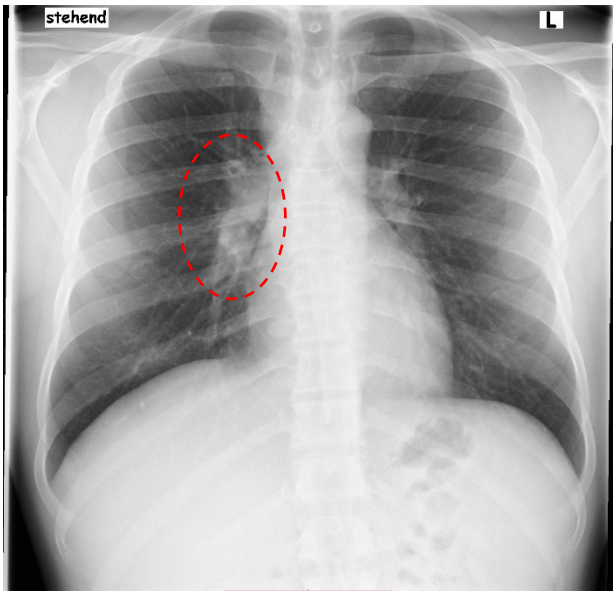


Abbildung 22: Röntgen Thorax in p.a. Strahlengang vom 20.06.2018, 29-jähriger Patient; rot eingekreist der suspekt verplumpte Hilus rechts.

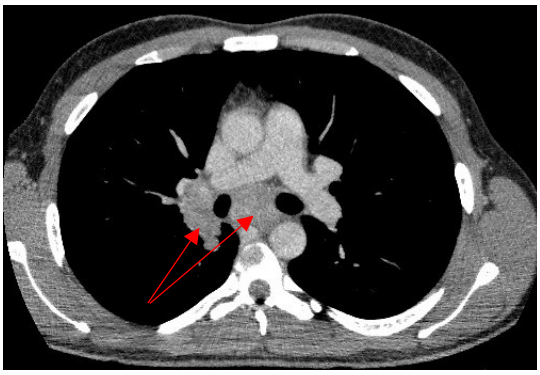


Abbildung 23: CT des Thorax vom 21.06.2018, 29-jähriger Patient, transversal im Weichteilfenster; die roten Pfeile markieren die mediastinale und perihiläre Lymphadenopathie.

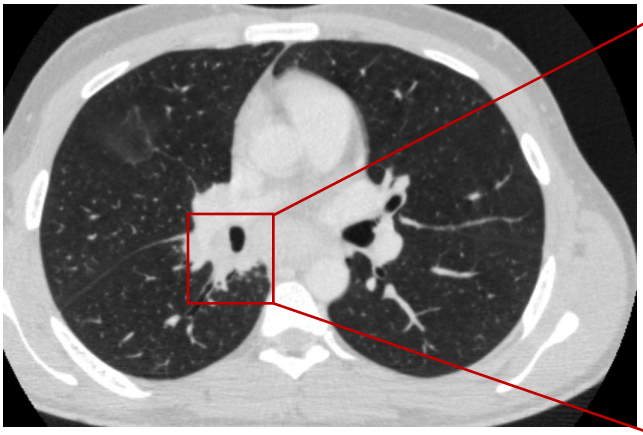


Abbildung 24: CT des Thorax vom 21.06.2018, 29-jähriger Patient, transversal im Lungenfenster

Abbildung 25: Vergrößerung aus der CT des Thorax, 29-jähriger Patient: Kaverne hinter dem rechten Hauptbronchus.

Von dem 56-jährigen Patienten (Patient 8), der fast ausschließlich in externen Krankenhäusern behandelt wurde und erst bei Therapiebeendigung in der UMR behandelt wurde, war keine initiale Bildgebung vorliegend.

3.2.3 Zuordnung zum Ausbruchsgeschehen

Durch die Genotypisierung der Proben mittels MIRU VNTR zeigte sich, dass bei den initial diagnostizierten acht Patient*innen bei sieben Patient*innen eine identische Anzahl der Repeats vorlag. Damit konnte bewiesen werden, dass es sich hier um einen Ausbruch handelte, der von einem Patienten ausging, der bereits seit sechs Monaten vor der Diagnose gehustet hatte. Bei einem der diagnostizierten Patienten zeigte sich, dass eine abweichende

Anzahl der Repeats vorlag. Dieser Patient konnte nicht vom Indexpatienten infiziert worden sein. Da bei dieser Kontaktperson nur aufgrund des positiven QFT ein Röntgenbild durchgeführt wurde und keine Symptome bestanden, konnte hier zufällig eine Tuberkulose in einem sehr frühen Stadium diagnostiziert werden, die noch nicht zu weiteren Infektionen geführt hatte.

	Mix1				Mix 2				Mix3				Mix4				Mix5				Mix6			
	580	2996	802	1955	960	2163b	3192	1644	424	577	2165	4052	154	2531	4348	2401	2059	2687	3007	4156	2347	2461	3171	3690
Indexpatient M, 29	2	4	1	3	3	4	3	2	1	4	2	4	2	6	2	1	2	1	3	2	4	1	5	2
W, 28	2	4	1	3	3	4	3	2	1	4	2	4	2	6	2	1	2	1	3	2	4	1	5	2
W, 18	2	4	1	3	3	4	3	2	1	4	2	4	2	6	2	1	2	1	3	2	4	1	5	2
W, 0 (5 Monate)	2	4	1	3	3	4	3	2	1	4	2	4	2	6	2	1	2	1	3	2	4	1	5	2
W, 23	2	4	1	3	3	4	3	2	1	4	2	4	2	6	2	1	2	1	3	2	4	1		2
M, 39	2			**2**	3			1	2	4	2	4	2	5	2	2			3	2	4	2	3	3
M, 56	2	4	1	3	3	4	3	2	1	4	2	4	2	6	2	1	2	1	3	2	4	1	5	2
M, 29	2	4	1	3	3	4	3	2	1	4	2	4	2	6	2	1	2	1	3	2	4	1	5	2

Abbildung 26: Ergebnisse der MIRU VNTR - Analyse mit Angabe der Anzahl der Wiederholungen der bestimmten Genloci. Dabei zeigen sieben der acht Proben identische Repeats.

3.2.4 SYMPTOME

Sieben Patient*innen gaben Husten als Symptom an, dabei klagte der Indexpatient seit mindestens sechs Monaten über Husten, zwei Patient*innen hatten seit mindestens zwei Monaten, zwei Patienten seit mindestens vier Wochen und eine Patientin seit mindestens zwei Wochen Husten. Die Dauer des Hustens des Säuglings blieb unklar. Über Gewichtsverlust klagten fünf Patient*innen, drei Patient*innen gaben Nachtschweiß an, drei Patient*innen gaben Fieber an. Insgesamt klagten sieben der acht Patient*innen über mindestens ein Symptom. Nur eine Patientin, die Mutter des Babys, hatte keine Symptome.

Der dreijährige Junge hatte keine Symptome, die nicht-präventiv behandelte Frau klagte beginnend im Juli 2019 über progredienten Husten, Anfang Juli 2020 wurde die Diagnose einer pulmonalen TB gestellt.

3.2.5 ANTITUBERKULÖSE THERAPIE

Alle von 2017 bis 2018 diagnostizierten Tuberkulose-Patient*innen wurden stationär aufgenommen. Dabei handelte es sich im Median um einen Aufenthalt von 13,5 d (Bereich: von 7 bis 83 d).

Die Gesamttherapiedauer lag im Median bei 183 d (Bereich von 175 bis 588 d). Dabei dauerte die Vierfachtherapie im Median 60,5 d (Bereich von 53 bis 156 d). Die anschließende Zweifachtherapie dauerte im Median 122,5 d (Bereich von 120 bis 506 d).

Vier Patient*innen inklusive des Säuglings erhielten die Standardkombination: Zwei Monate Vierfachkombination bestehend aus INH, RMP, PZA und EMB gefolgt von vier Monaten Zweifachkombination bestehend aus INH und RMP.

3.2.5 Antituberkulöse Therapie

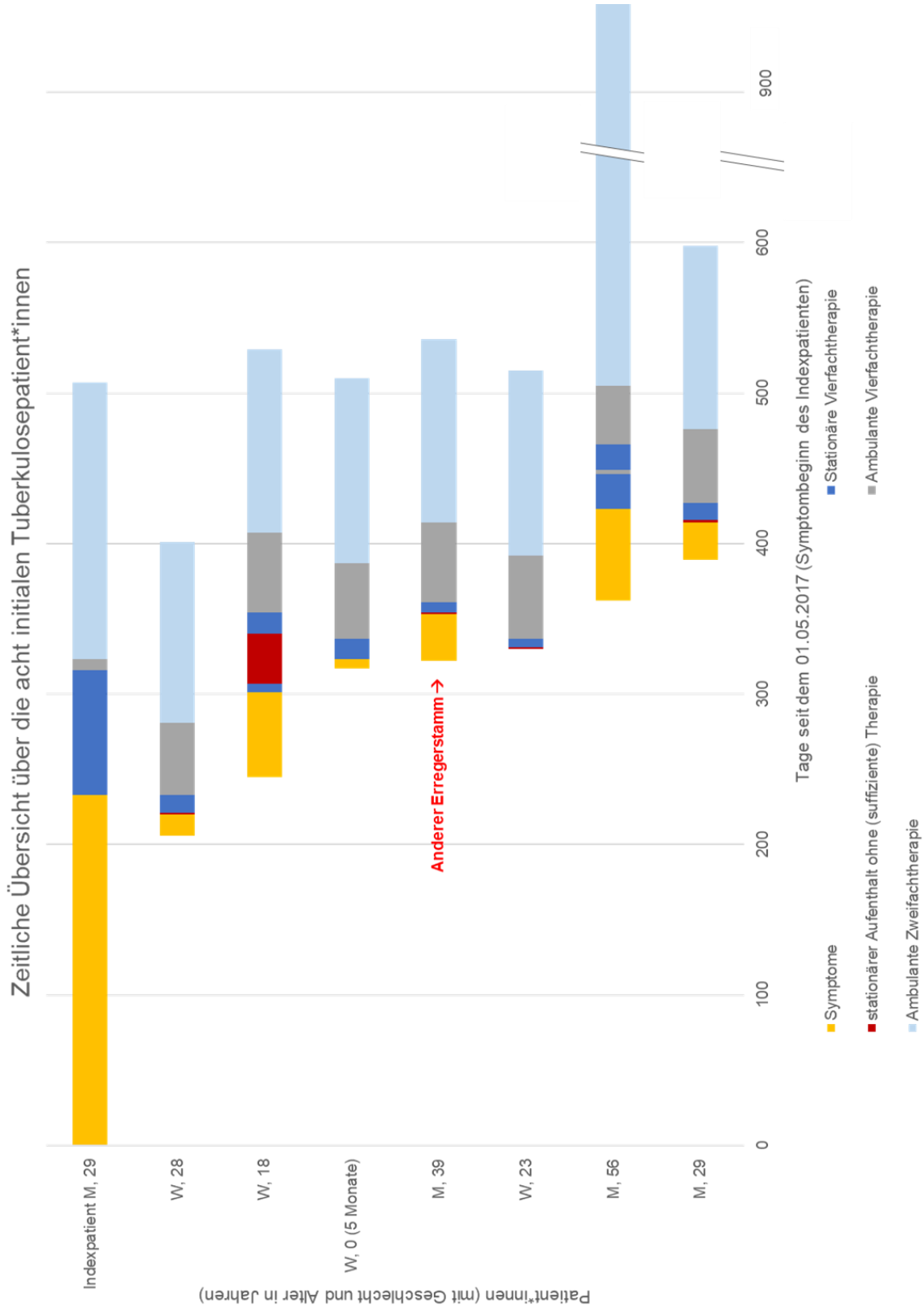


Abbildung 27: Übersicht über symptomatische Zeit, stationären Aufenthalte und Therapie der acht von Dezember 2017 bis Oktober 2018 diagnostizierten Tuberkulose-Patient*innen.

Bei vier Patient*innen war eine Veränderung des Therapieregimes notwendig. Der Indexpatient (m, 29) mit Standardkombination erhielt zusätzlich Moxifloxacin, da er unter Therapie weiterhin eine hohe Bakterienausscheidung zeigte.
Eine Patientin (w, 18) reagierte mit Transaminasenanstieg. Aufgrund dessen wurde die Therapie pausiert und nach Normalisierung der Transaminasen Medikament für Medikament wieder eingeschlichen, hierbei stellte sich heraus, dass die hepatotoxische Nebenwirkung durch PZA verursacht war, sodass darauf verzichtet wurde. Diese Patientin erhielt eine Kombination aus INH, RMP, EMB und Moxifloxacin anstelle des PZA. Unter dieser Kombination blieben die Transaminasen im Referenzbereich.
Ein Patient (m, 56) wurde mehrheitlich in einem anderen Bundesland und nicht über die UMR versorgt. Er erhielt knapp drei Monate (82 d) die Standardvierfach-Therapie, wobei PZA aufgrund einer Hepatopathie früher beendet wurde als EMB. Die Therapie wurde durch Moxifloxacin und Clofazimin ergänzt und bei gleichzeitigem Verdacht auf eine Superinfektion einen Monat lang zusätzlich mit Meropenem behandelt. Die Behandlung wurde nach mehr als 1,5 Jahren beendet.
Bei dem Patienten (m, 39) mit dem nicht identischen Stamm wurde eine INH-Resistenz festgestellt. Daher wurde die Medikation umgestellt und es erfolgte die Therapie mit Moxifloxacin, RMP, PZA, EMB für zwei Monate, gefolgt von vier Monaten Therapie mit Moxifloxacin und RMP.
Der dreijährige Junge wurde ab November 2018 für sechs Monate mit INH, RMP und PZA behandelt. Die Diagnostik und Therapie der nicht-präventiv behandelten Frau lief nicht über die UMR und detaillierte Informationen zur Therapie liegen uns nicht vor.

3.2.6 Quantiferon-Test Ergebnisse bei Patient*innen mit aktiver Tuberkulose

Von fünf der acht initialen Patient*innen mit einer aktiven Tuberkulose waren QFT-Plus-Testergebnisse verfügbar. Das Ergebnis des QFT-Plus lag bei allen fünf vor der Diagnose der Tuberkulose vor. Im Mittel lagen 46,8 Tage zwischen QFT-Plus-Datum und stationärer Aufnahme der von 2017 bis 2018 behandelten Patient*innen. Die zuerst aufgenommene Patientin sowie der Indexpatient waren der Auslöser für die Umgebungsuntersuchung und hatten folglich keinen QFT-Plus-Test. Die Mutter des Säuglings hatte ebenfalls keinen QFT-Plus, da ihre Diagnose gestellt wurde, bevor sie im Rahmen der Umgebungsuntersuchung getestet wurde.
Der im Verlauf erkrankte dreijährige Junge und die nicht-präventiv behandelte Frau hatten ebenfalls positive QFT-Plus Werte, sodass in Summe sieben der zehn TB-Patient*innen mit QFT-Plus getestet wurden, von diesen sieben hatten fünf Patient*innen ein positives Ergebnis.
Der 5-monatige Säugling hatte im Dezember 2017 vor Beginn der Chemoprophylaxe einen

negativen QFT-Plus, eine erneute Testung nach Beendigung der Chemoprophylaxe im März 2018 fand bei radiologisch gesicherter TB nicht statt. Auch ein 56-jähriger Patient hatte im April 2018 einen negativen QFT-Plus. Er zog Ende Juni von Mecklenburg-Vorpommern nach Schleswig-Holstein und wurde acht Tage später in der Nähe seines neuen Wohnortes bei Vorliegen einer aktiven TB stationär aufgenommen und behandelt. Gegen Ende seines Behandlungsverlaufes wurde der Patient in der UMR stationär behandelt.
Bei den vorliegenden QFT-Plus Daten berechnete sich der Mittelwert der Tb1 Probe auf 4,10 IU/ml, der Median auf 5,36 IU/ml, der Mittelwert der Tb2 Probe lag bei 4,11 IU/ml, der Median bei 5,13 IU/ml.

3.2.7 SPUTUMKONVERSION

Der Median der Sputumkonversion lag bei 9,5 d (Bereich von 2 bis 78 d, siehe Abb. 28).

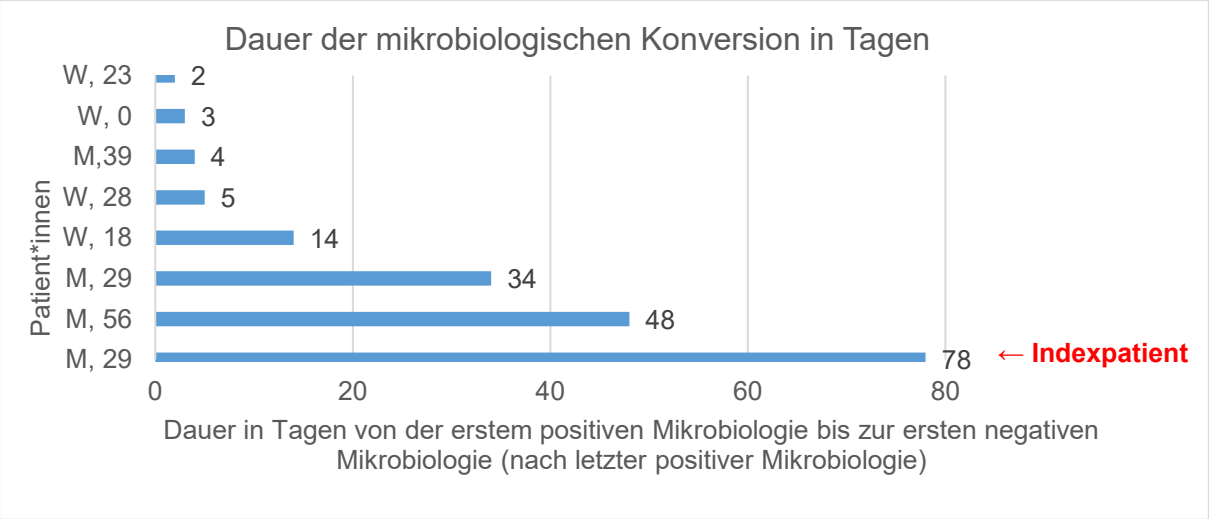


Abbildung 28: Dauer der mikrobiologischen Konversion der 2017 bis 2018 behandelten Patient*innen in Tagen. Bei den Erwachsenen wurde Sputum untersucht, bei dem Säugling Magensaft.

Der 29-jährige Indexpatient zeichnete sich dabei durch eine besonders lange Bakterienausscheidung aus. Die regelmäßig abgegebenen und untersuchten Sputumproben ergaben dabei folgende Befunde (Abb. 29):

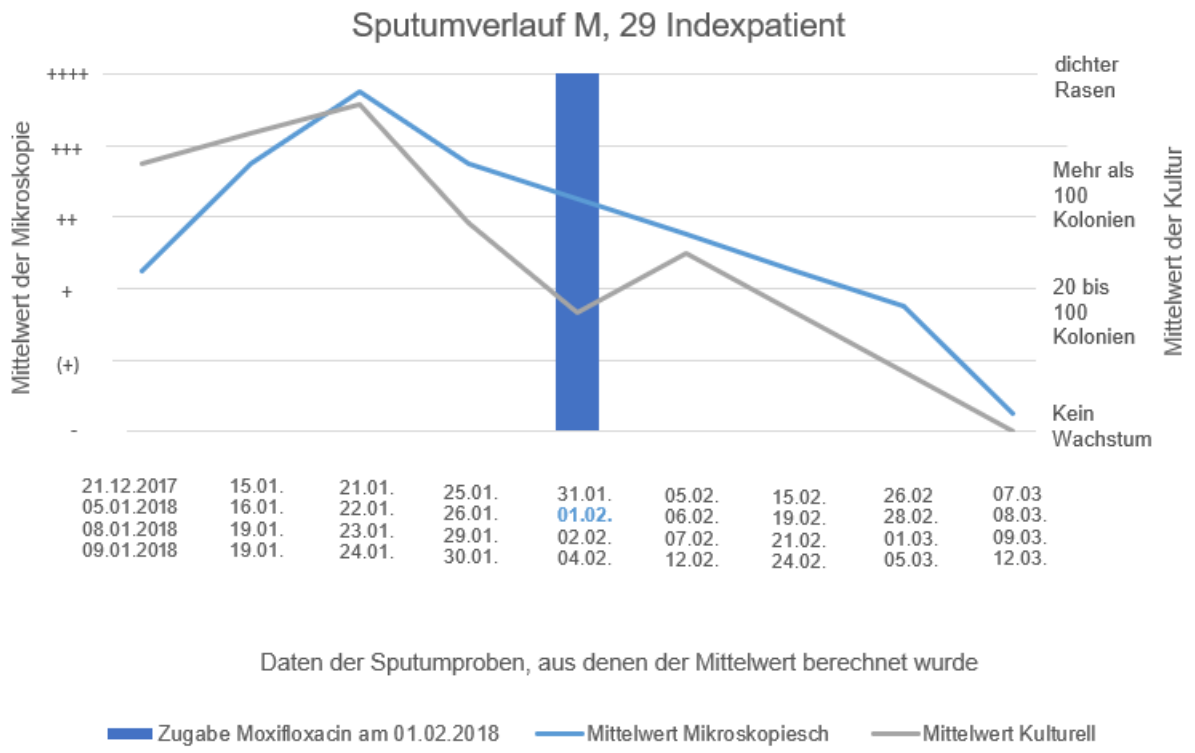


Abbildung 29: Sputumverlauf des Indexpatienten M, 29, Y-Achse zeigt die Menge der ausgeschiedenen und mikroskopisch bzw. kulturell nachgewiesenen Bakterien als Mittelwerte (Referenzangaben siehe Anhang.). Die X-Achse zeigt die Daten der vier aufeinanderfolgenden Proben, deren Mittelwert berechnet wurde.

3.3 Erwachsene Kontaktpersonen mit LTBI

3.3.1 Übersicht

Insgesamt wurde im Zeitraum von Januar bis August 2018 bei 47 erwachsenen Kontaktpersonen eine LTBI diagnostiziert. Davon waren 31 männlich und 16 weiblich. Das mittlere Alter lag bei 34,3 Jahren (+/- 12,4 Jahre SD). Es erfolgte die Überweisung von 14 Personen mit einem positiven QFT-Plus zum niedergelassenen Pneumologen und die Anbindung von 33 Personen an die Tuberkulose-Ambulanz der UMR. Es waren von 45 Personen die exakten positiven QFT-Plus Testergebnisse verfügbar. Bei zwei Patienten war das Ergebnis als positiv vermerkt, der genaue Wert wurde jedoch nicht mitgeteilt. Insgesamt ergab sich ein Mittelwert von 4,8 IU/ml bzw. 5,0 IU/ml für Tb1 bzw. Tb2 bei Betrachtung der positiven QFT-Plus Werte.

Die Geburtsländer der Kontaktpersonen setzten sich wie folgt zusammen:

3.3.1 Übersicht

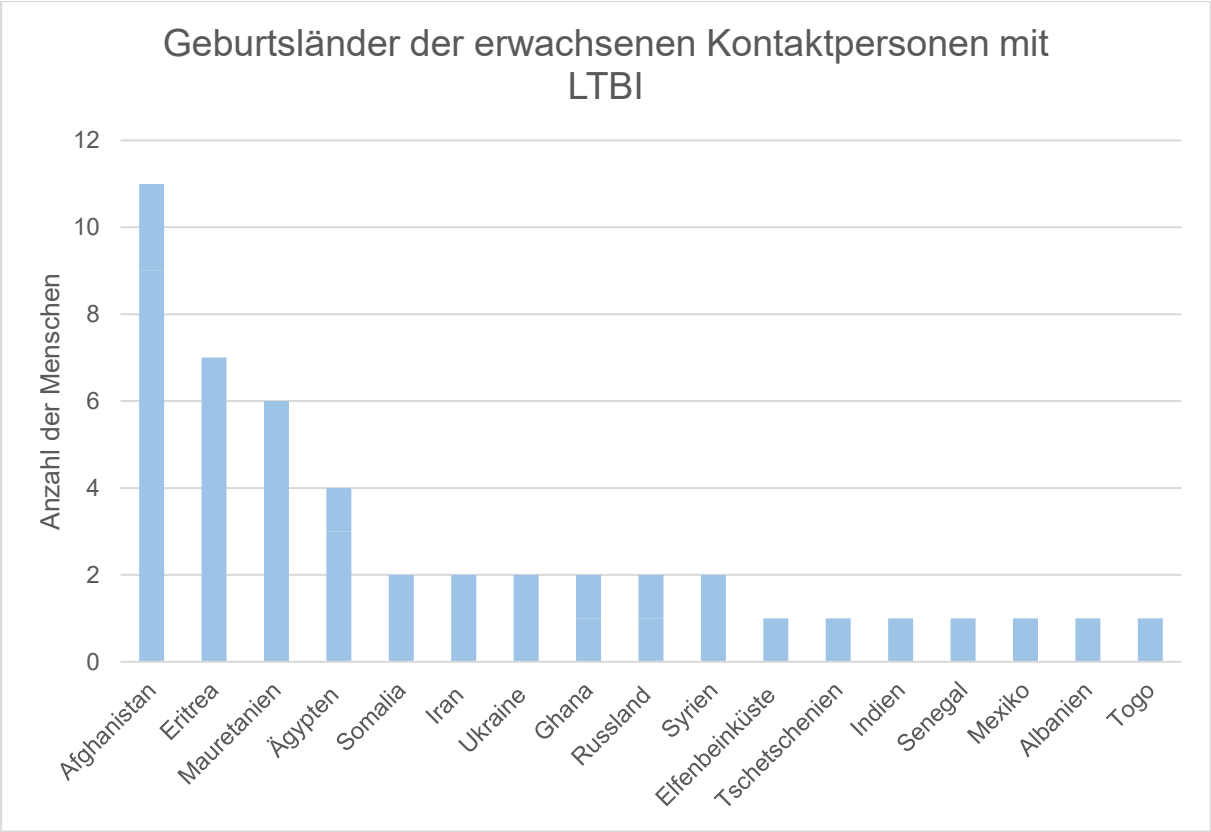


Abbildung 30: Übersicht über die Geburtsländer der erwachsenen Kontaktpersonen mit LTBI

Von den an der UMR behandelten Kontaktpersonen waren Informationen zum Zeitpunkt der Immigration verfügbar. Knapp zwei Drittel (20/33) der erwachsenen, an der UMR versorgten Personen mit LTBI kamen im Jahr 2015 und 2016 nach Deutschland.

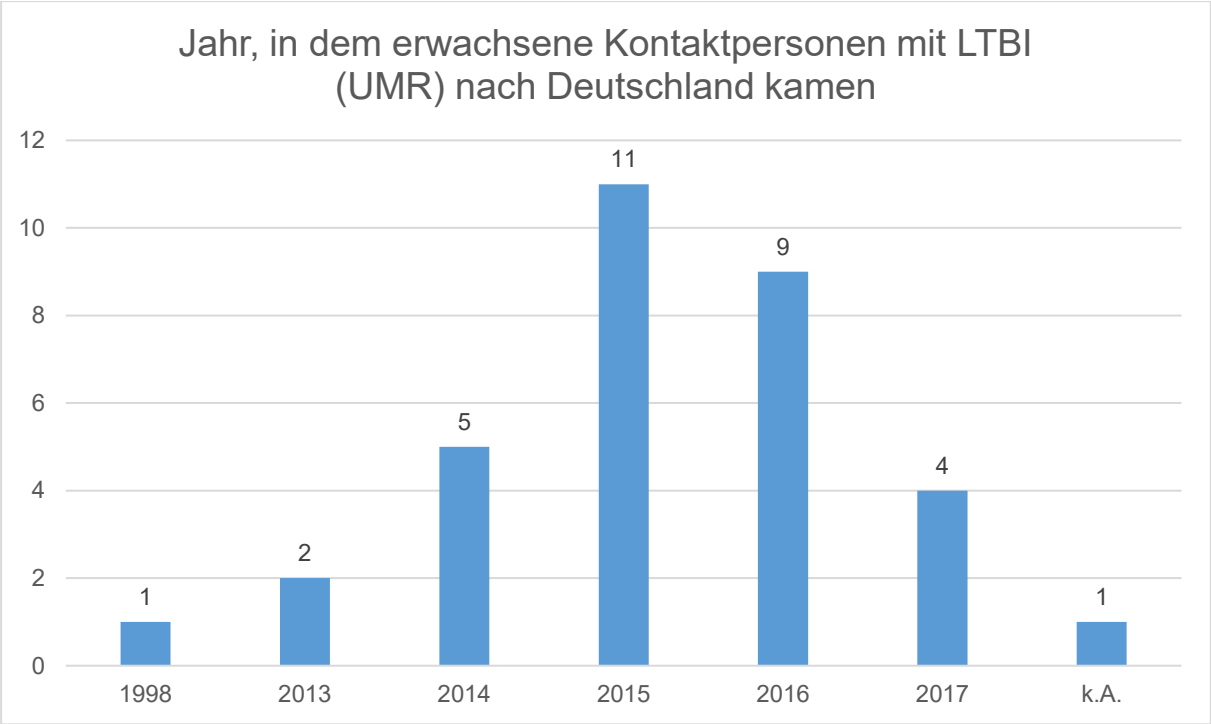


Abbildung 31: Übersicht über die Jahre, in denen die erwachsenen Kontaktpersonen mit LTBI (UMR) nach Deutschland kamen.

3.3.2 SYMPTOME

Informationen über Symptome lagen bei den durch die UMR behandelten Kontaktpersonen vor. Bei 32 der 33 Personen, denen eine Prävention angeboten wurde, waren Informationen über Symptome, die für eine Tuberkulose sprechen, verfügbar. Sieben Personen klagten über Husten, sieben Personen über Gewichtsverlust und zwei Personen über Nachtschweiß. Keiner der Befragten gab Fieber an. So hatten insgesamt 17 Personen keine Symptome, 13 Personen beklagten ein Symptom, eine Person klagte über zwei Symptome (Husten und Gewichtsverlust).

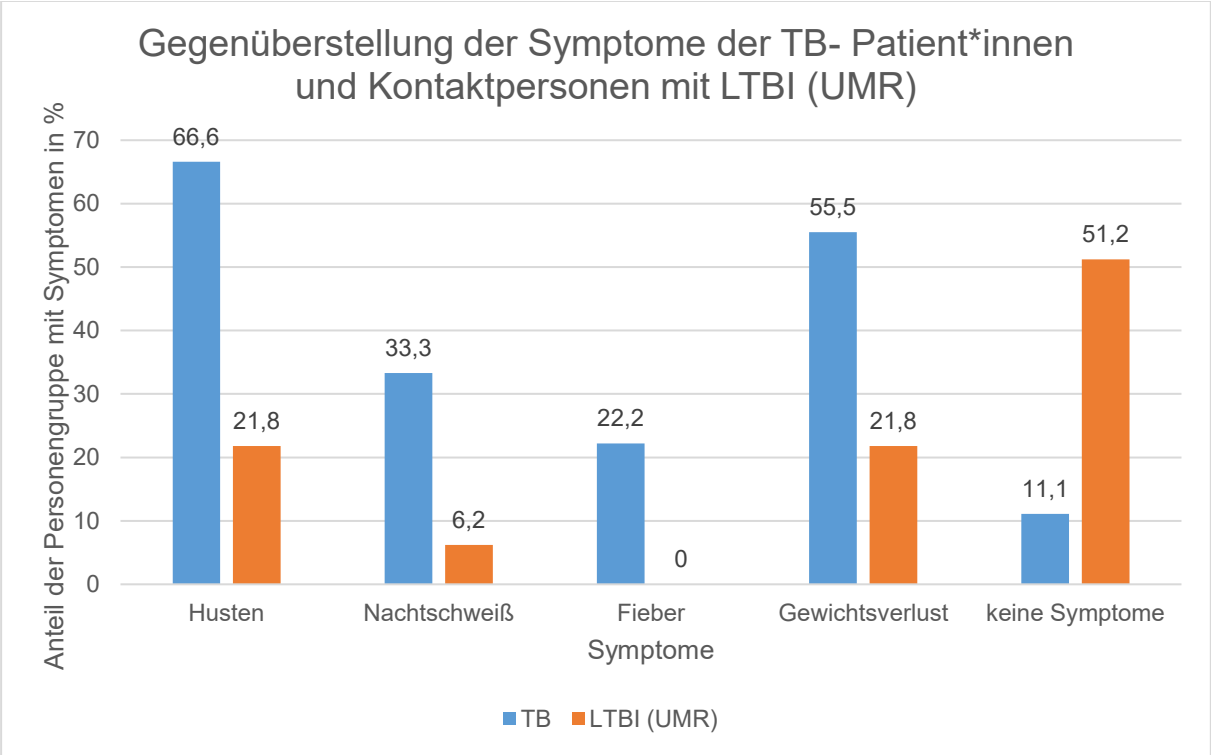


Abbildung 32: Gegenüberstellung der Symptome der TB-Patient*innen und der erwachsenen Kontaktpersonen mit LTBI, welche an der UMR behandelt wurden.

3.3.3 Quantiferon Ergebnisse der Immunologischen Untersuchung

Bei insgesamt 46 Personen lag ein positiver QFT-Plus Test vor. Der Zeitraum der ersten Testung erstreckte sich von Februar 2018 bis Mai 2018. Zwölf Personen, die in der Niederlassung versorgt wurden, hatten einen aktuellen positiven Test, bei einer Patientin lag bereits 2016 ein positiver Test vor, sodass kein erneuter QFT-Plus durchgeführt wurde.

In der TB-Ambulanz der UMR hatten insgesamt 33 Personen einen positiven QFT-Plus Test. Dabei waren in der ersten Untersuchungsrunde im Anfang 2018 (Zeitraum: 13.02.2018 bis 04.05.2018) 27 Personen positiv.

In der zweiten Untersuchungsrunde Mitte des Jahres 2018 (Zeitraum: 27.06.2018 bis 10.09.2018) erfolgte die erneute Testung ausgewählter Kontaktpersonen, dabei hatten insgesamt zehn Personen einen positiven QFT-Plus Test, es konvertierten fünf zuvor negative Personen und erhielten ein positives Testergebnis.

Dabei lagen in der ersten Untersuchungsrunde die Mittelwerte der Tb-Werte bei 4,58 IU/ml für Tb1 und 4,86 IU/ml bei Tb2. Der Median lag bei 2,68 IU/ml bzw. 3,41 IU/ml für Tb1 bzw. Tb2. Die Werte erstreckten sich dabei von 0,00 IU/ml (Tb1) bzw. 0,04 IU/ml (Tb2) bis >10 IU/ml. In der zweiten Untersuchungsrunde lagen die Mittelwerte bei 1,78 IU/ml bzw. 1,86 IU/ml für Tb1 bzw. Tb2 und die Medianwerte bei 0,97 IU/ml bzw. 1,05 IU/ml für Tb1 und Tb2 respektive. Die Werte erstreckten sich dabei von 0,45 IU/ml bzw. 0,22 IU/ml bis 8,87IU/ml bzw. 9,62 IU/ml für

Tb1 bzw. Tb2. In Abbildung 33 kommen alle QFT-Werte der erwachsenen, an der UMR versorgten Personen mit LTBI zur Darstellung, bei mehrmaliger Testung erfolgte die Verwertung des höheren Wertes.

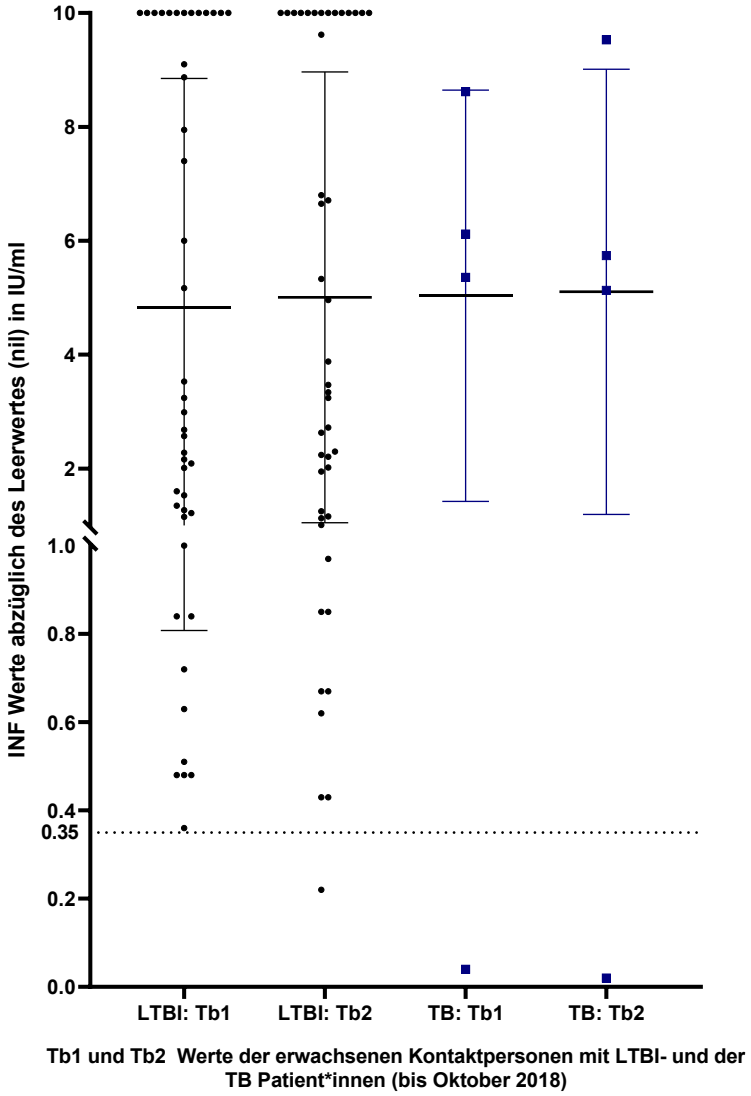


Abbildung 33: INF-ɣ- Werte abzüglich des Leerwertes (nil) in IU/ml der erwachsenen Kontaktpersonen mit LTBI sowie aller TB-Patient*innen mit Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung und des Cut-Off-Wertes (gepunktete Linie bei 0,35 IU/ml). Stand Oktober 2018.

3.3.4 CHEMOPRÄVENTION

Von 48 erwachsenen Personen, bei welchen initial eine Chemoprävention hätte begonnen werden können, nahmen insgesamt 41,7 % (20/48) eine präventive Therapie an, dabei komplettierten 85% (17/20) die Therapie. Frauen nahmen die angebotene Chemoprävention statistisch signifikant häufiger an. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied des Alters zwischen denen, die eine Prävention ablehnten und denen, die eine Prävention annahmen. Sowohl 70% der Kontaktpersonen, die eine Prävention annahmen, als auch circa 70% der

3.3.4 Chemoprävention

Kontaktpersonen, die eine Prävention ablehnten, wurden über die Tuberkuloseambulanz der UMR versorgt.

Gründe gegen eine Prävention waren die Ablehnung der Kontaktperson oder medizinisch-situativ bedingt (weil man nicht von einer frischen Infektion ausging, z.B. bei älteren Personen, oder wenn die Aufenthaltszeit während der infektiösen Zeit des Indexpatienten gering war, oder wenn eine frische Infektion für unwahrscheinlich gehalten wurde, weil die Kinder in der Familie nicht infiziert waren). Außerdem stellten sich drei Personen nicht wieder vor, bei sieben Personen sind die Gründe der Ablehnung der Prävention nicht bekannt. Im Verlauf erkrankten zwei Personen und damit 7,1 % derer, die keine Prävention eingenommen hatten. Die folgende Tabelle zeigt die Charakteristika der Kontaktpersonen, die eine Prävention hätten beginnen können:

Tabelle 6: Übersicht der Kontaktpersonen, die initial eine Chemoprävention hätten beginnen können.

Kontaktpersonen, die eine Chemoprävention hätten beginnen können			
Insgesamt	**n = 48**		**Signifikanz**
	Prävention angenommen 41,7 % n = 20	Prävention abgelehnt 58,3% n = 28	
Alter in Jahren			p = 0,1[A]
Mittelwert	30,7	36,6	
SD	8,3	14,1	
Geschlecht			p = 0,04[B]
Männlich n = 32	31,3 % (10/32)	68,7 % (22/32)	
Weiblich n = 16	62,5 % (10/16)	37,5 % (6/16)	
Versorgung über:			
UMR TB Ambulanz	70 % (14/20)	71,4 % (20/28)	
Niedergelassener Pneumologe	30 % (6/20)	28,6 % (8/28)	
Wenn Prävention angenommen, Prävention beendet?			
ja	85 % (17/20)	-	
Nein	15 % (3/20)	-	
Wenn Prävention abgelehnt, warum?			
Wunsch der Person	-	25 % (7/28)	
Medizinisch-situativ bedingt	-	39,3 % (11/28)	
Keine Wiedervorstellung	-	10,7 % (3/28)	
unbekannt	-	25 % (7/28)	
Entwicklung einer TB-Erkrankung (bis 12/2022)	**0 % (0/20)**	**7,1 % (2/28)**	p = 0,22[B]

[A] Mann Whitney U Test
[B] Chi Quadrat Test

3.3.4 Chemoprävention

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Annahme einer präventiven Therapie zwischen den Personen, die in der TB-Ambulanz der UMR versorgt wurden (14/34, entspricht 41,2%) und denen, die durch den niedergelassenen Pneumologen versorgt wurden (6/14, entspricht 42,8 %).

Von den 17 Personen, die eine Prävention konsequent durchgeführt hatten, nahmen elf Personen drei Monate lang INH/RMP (300 mg/600 mg) ein. Das INH-mono Neun-Monats Schema wurde sechsmal angewandt, dabei entschied sich ein Patient aufgrund seines Metformin-geführten Diabetes mellitus Typ 2 für dieses Regime, da er eine geringere Tabletten-Anzahl präferierte. Bei einer Person wurde die INH-mono Prävention nach sechs Monaten beendet.

Drei Kontaktpersonen führten eine begonnene Chemoprävention nicht konsequent durch und beendeten bei mangelnder Compliance die Therapie frühzeitig. Dabei nahmen zwei Personen die Tabletten einen Monat lang ein, eine beendete die Einnahme nach knapp zwei Monaten (50 Tage).

Von den Kontaktpersonen, die die präventive Therapie begannen bzw. vollständig einnahmen, erkrankte niemand im Untersuchungszeitraum bis Dezember 2022 an einer aktiven Tuberkulose.

Von den 28 Personen, die keine chemopräventive Therapie einnahmen, erkrankten zwei Personen: im Juni 2018 wurde bei einem 29-jähriger Mann eine aktive TB diagnostiziert, der Patient wird bereits unter Punkt 3.2 beschrieben.

Eine nicht präventiv behandelte Frau erkrankte im weiteren Verlauf: Bei der 49-jährigen Patientin aus der Ukraine mit einem positiven QFT-Plus Ergebnis vermutete man 2018 am ehesten eine vor der Migration erworbene LTBI und entschied sich gegen eine chemopräventive Therapie. Ihre mit ihr lebende Mutter hatte ebenfalls einen positiven QFT-Plus. Wie alle Personen, die keine Prävention einnahmen, wurde auch sie für auf Tuberkulose hinweisende Symptome sensibilisiert, mit der Bitte um Vorstellung bei Auftreten eben jener Symptome. Nach Abschluss der unauffälligen, radiologischen Kontrollen im März 2019 wurde die Überwachung der Patientin beendet. Die Patientin klagte seit Juli 2019 über Husten und wurde Mitte 2020 mit 51 Jahren in einem externen Krankenhaus mit einer aktiven TB diagnostiziert. Die Typisierung (siehe Abb. 34) ergab den identischen Stamm wie den des Indexpatienten 2018, wodurch die Infektion im Rahmen des Ausbruchsgeschehens nachgewiesen werden konnte.

	Mix1				Mix 2				Mix3				Mix4				Mix5				Mix6			
	580	2996	802	1955	960	2163b	3192	1644	424	577	2165	4052	154	2531	4348	2401	2059	2687	3007	4156	2347	2461	3171	3690
Indexpatient	2	4	1	3	3	4	3	2	1	4	2	4	2	6	2	1	2	1	3	2	4	1	5	2
W, 51	2	4	1	3	3	4	3	2	1	4	2	4	2	6	2	1	2	1	3	2	4	1	5	2

Abbildung 34: Ergebnisse der MIRU-VNTR-Analyse mit Angabe der Anzahl der Wiederholungen der bestimmten Genloci. Die Erregerstämme des Indexpatienten und der 2020 diagnostizierten Patient*innen zeigen dabei die identische Anzahl an Repeats.

3.4 KONTAKTPERSONEN – KINDER UND JUGENDLICHE

Zu den Kindern und Jugendlichen zählten dabei alle, die bei der initialen Untersuchung das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten. Es wurden im Rahmen der Umgebungsuntersuchung 35 Kinder und Jugendliche aus 19 Familien untersucht, wobei ein Säugling von fünf Monaten im März 2018 mit einer aktiven TB diagnostiziert wurde und daher bereits unter Punkt 3.2 und nicht im Folgenden mitberücksichtigt wird.

Daher zählten 34 Kinder/Jugendliche aus 18 Familien zu den Kontaktpersonen unter 18 Jahren. Dabei waren 20 Kinder/Jugendliche männlich und 14 Kinder/Jugendliche weiblich. Das Alter lag im Mittel bei 6,8 Jahren (+/- 5,1 Jahre SD). Das jüngste Kind war einen Monat alt, das Älteste 17 Jahre. Im Verlauf der Untersuchung vollendete ein Jugendlicher das 18. Lebensjahr. Die Herkunftsländer der Kinder/Jugendlichen werden in Abbildung 35 aufgeschlüsselt, wobei 44 % (15/34) aus Afghanistan stammten.

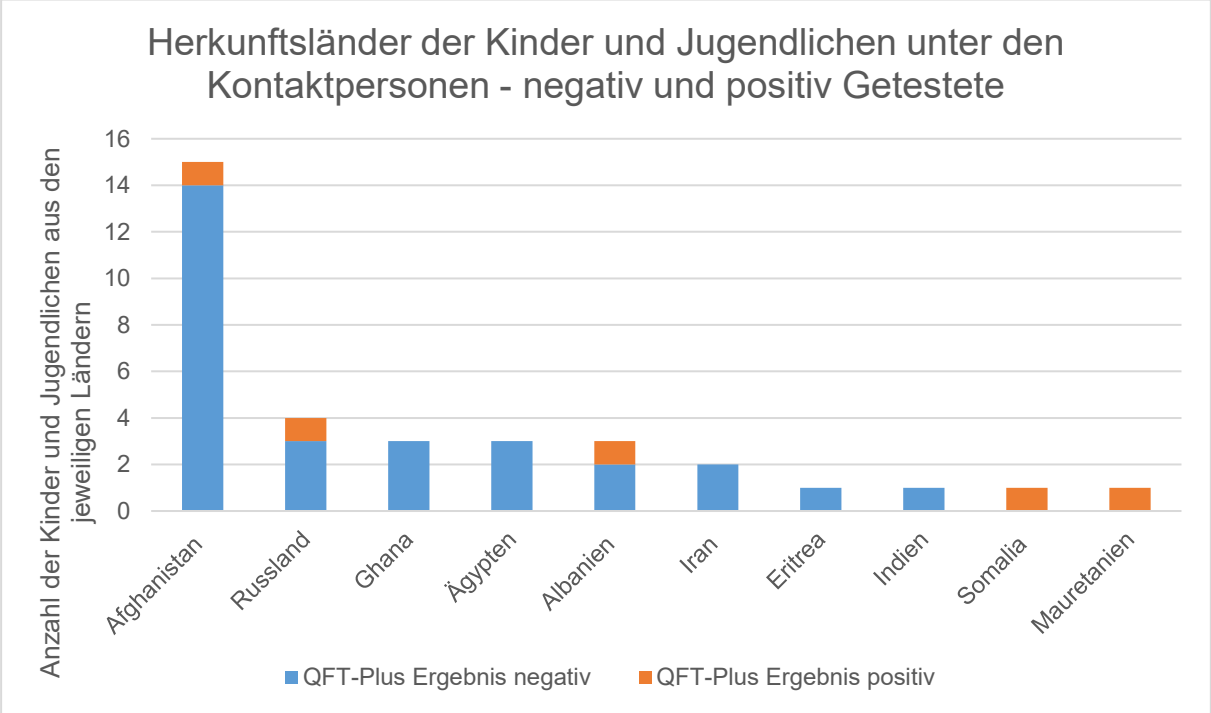


Abbildung 35: Herkunftsländer der 34 Kinder und Jugendlichen unter den Kontaktpersonen.

Es erfolgten auch bei den Kindern zwei Untersuchungsdurchläufe, dabei erfolgte bei allen Kindern / Jugendlichen mindestens einmal eine Testung mittels QFT- Plus und THT. In der ersten Untersuchungsrunde ergaben sich bei insgesamt drei Kindern/Jugendlichen aus drei Familien positive Testergebnisse. Dabei waren die Kinder sieben, neun und 16 Jahre alt. Ein siebenjähriges Mädchen war die Tochter einer Patientin mit aktiver Tuberkulose. Es nahmen alle Kinder/Jugendlichen eine leitliniengerechte prophylaktische bzw. präventive Therapie ein. Dabei nahmen die drei positiv getesteten Kinder/Jugendlichen eine neunmonatige Chemoprävention ein.

Es erfolgte eine zweite Testreihe beginnend im Juni, sowie eine weitere Testung einiger Kinder im November 2018. Dabei hatten im November 2018 zwei dreijährige Jungen aus zwei Familien einen positiven QFT-Plus. Ein Junge wurde bei unauffälligem Röntgenbild und negativen Tests im Dezember 2017, März 2018 und Juni 2018 chemoprophylaktisch behandelt. Bei positivem QFT-Plus im November 2018 und unauffälligem Röntgenbild erfolgte sechs Monate die Einnahme von INH. Der andere Junge zeigte bei im März 2018 unauffälligem Röntgenbild in der im November 2018 durchgeführten Bildgebung eine rechtsseitige Hilusverbreiterung, sodass radiologisch der Verdacht auf eine Tuberkulose geäußert wurde. Der Junge hatte im Dezember 2017 und im März 2018 negative Tests, im Juni 2018 wurden keine Tests durchgeführt. Im Rahmen des stationären Aufenthalts erbrachte die mikrobiologische Untersuchung des Magensaftes ein negatives Ergebnis und es wurde damit die Diagnose einer geschlossenen Lungentuberkulose gestellt. Der Junge wurde sechs Monate lang mit INH, RMP und PZA therapiert.

Es nahmen aufgrund der erneuten Testungen beginnend im Juni 2018 sechs Kinder/Jugendliche ein zweites Mal eine Chemoprophylaxe ein. Es wurde fast ausschließlich INH eingenommen.

Die Chemoprophylaxe des 10-jährigen Sohnes des Patienten mit der INH-resistenten TB wurde auf RMP für vier Monate umgestellt.

3.5 Grundriss der Unterkunft – Transmission

Im Folgenden zeigen die Abbildungen den Grundriss der Unterkunft. Dieser wurde dabei zur Anonymisierung und besseren Darstellbarkeit verfremdet, wobei die räumlichen Nähen der Zimmer zueinander und die weiteren Gegebenheiten nicht verändert wurden.

Die Unterkunft besteht aus zwei baugleichen Etagen, welche wiederum aus je zwei Korridoren bestehen. Es gibt dabei unterschiedlich große Zimmer für die Bewohnenden und gemeinschaftlich genutzte Räume. In den Abbildungen wurden mit rot jene Zimmer markiert, in denen Patient*innen mit einer aktiven Tuberkulose untergebracht wurden. Eine Patientin zog im Februar 2018 von Zimmer 104 in Zimmer 404, Ende Februar 2018 erkrankte sie an TB. Die schwarzen Punkte markieren die Kinder / Jugendlichen mit einem positiven immunologischen Test in der ersten Untersuchungsrunde, die blauen Punkte Kinder, die in der zweiten Untersuchungsrunde positive immunologische Tests aufwiesen. Nachdem ein persönlicher und direkter Kontakt des Indexpatienten und der zweiten Patientin verneint wurde, vermutete man eine Transmission über die gemeinschaftlich genutzten Räume, speziell über den von vielen besuchten Gemeinschaftsraum mit WLAN im Erdgeschoss. Die Verteilung der aktiv TB Erkrankten und der positiv getesteten Kinder/ Jugendlichen lässt

jedoch eher auf eine Transmission über den gemeinsamen Flur schließen, da sich die Zimmer der Infizierten zu großen Teilen im Erdgeschoss befanden.

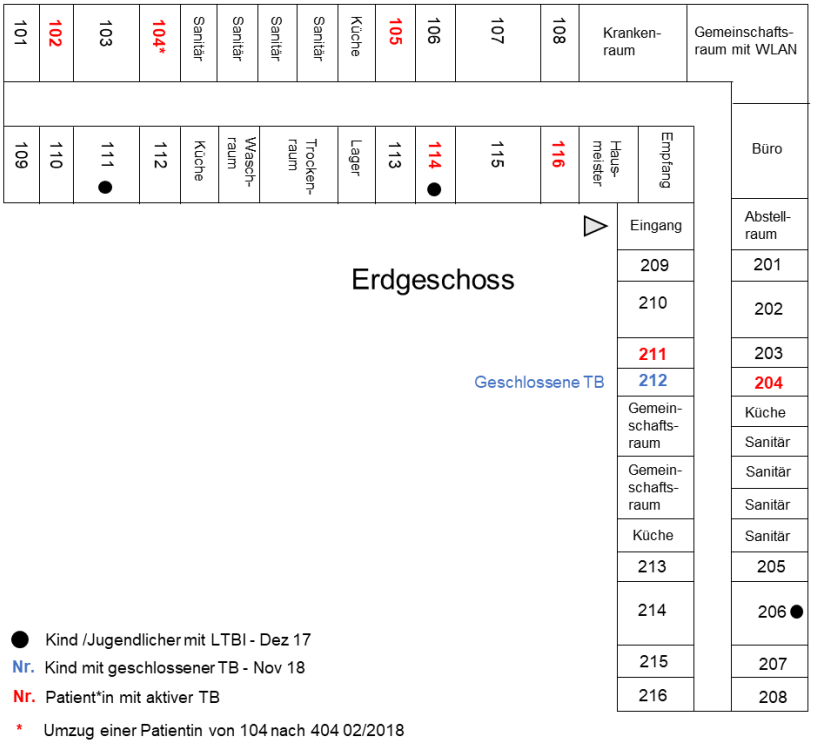


Abbildung 36: Grundriss des Erdgeschosses der Gemeinschaftsunterkunft mit Markierung der Zimmer, in denen aktiv TB Erkrankte lebten, Zimmer mit positiv getesteten Kindern/ Jugendlichen im Dezember 2017 sowie Zimmer mit einem an geschlossener TB erkrankten Kindes im November 2018.

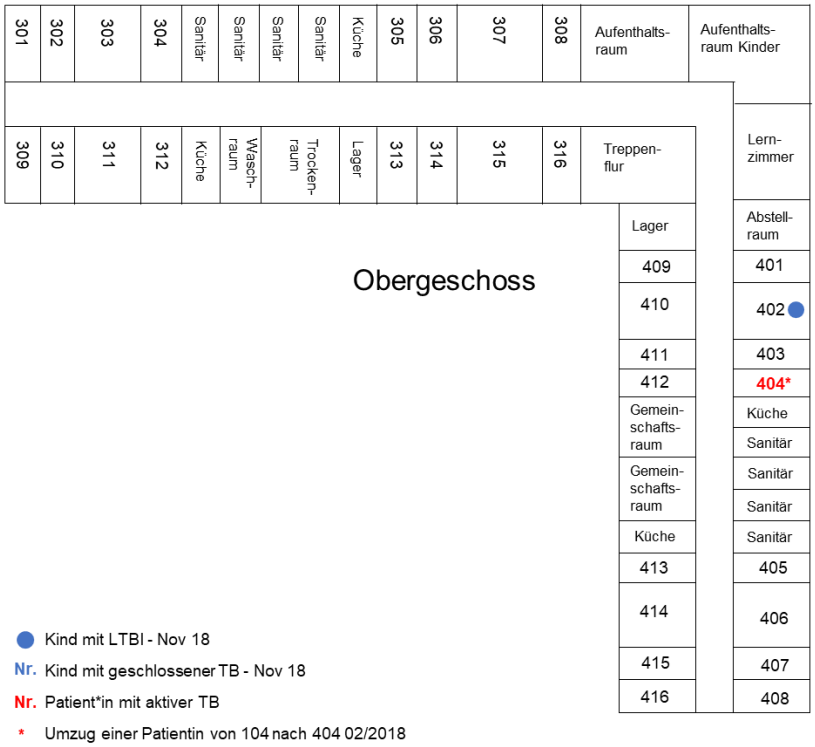


Abbildung 37: Grundriss des Obergeschosses der Gemeinschaftsunterkunft mit Markierung der Zimmer, in denen aktiv TB Erkrankte lebten und Zimmer mit einem positiv getesteten Kind im November 2018.

3.6 Personen mit negativem QFT-Plus

Es zeigte sich bei 56 Personen über 18 Jahren ein negativer QFT-Plus Test. Der Ehemann einer aktiv an TB erkrankten Frau wurde auf eigenen Wunsch prophylaktisch über drei Monate mit INH und RMP behandelt und in der TB Ambulanz der UMR versorgt. Es waren 43 Personen männlich, 13 weiblich. Das Alter lag im Mittel bei 32,2 Jahren (+/- 11,4 Jahre SD). Die jüngste Person war 18 Jahre, die älteste Person 61 Jahre alt.

In der folgenden Abbildung sind die Geburtsländer aller TB Patient*innen, der erwachsenen Kontaktpersonen mit LTBI und der erwachsenen Personen ohne TB / LTBI aufgetragen.

Von den Mitarbeitenden der Gemeinschaftsunterkunft wurde niemand positiv getestet oder erkrankte.

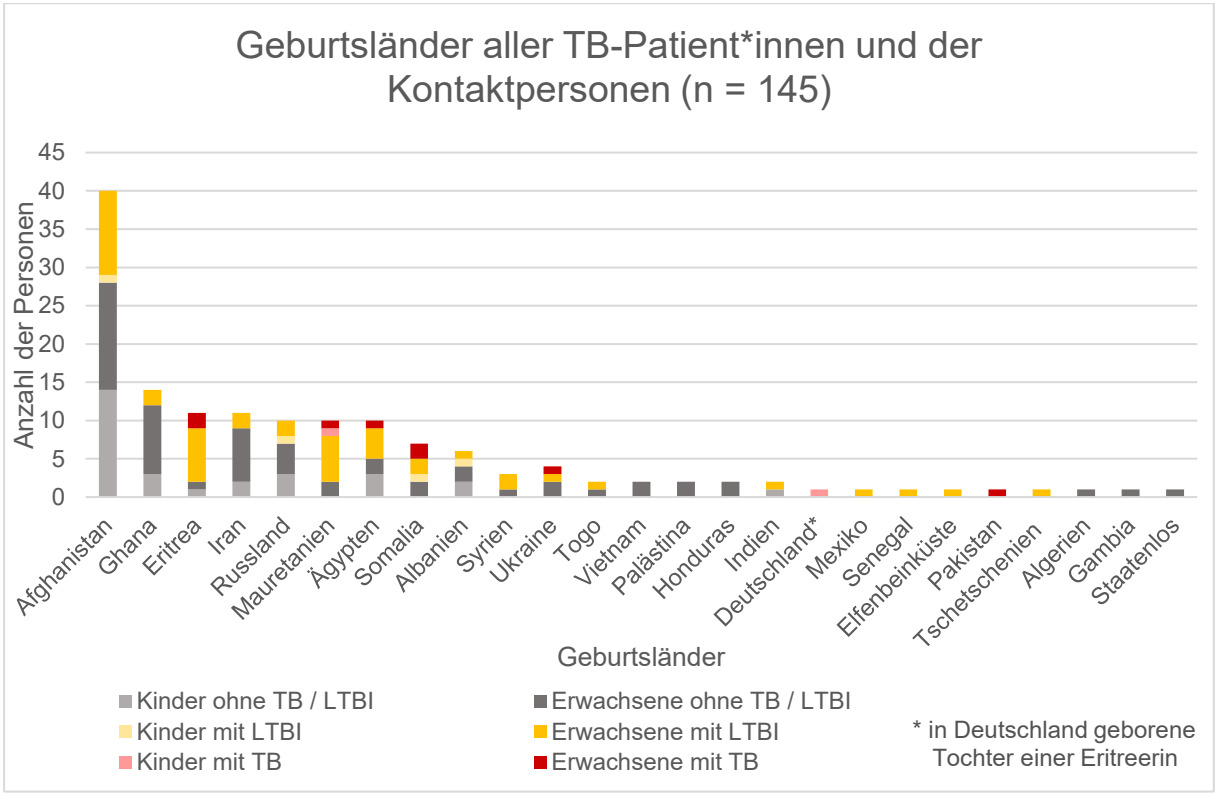


Abbildung 38: Geburtsländer aller Kontaktpersonen.

3.7 Nicht untersuchte Personen

Es wurden 17 Personen nicht untersucht. Dabei hatten 14 Personen (13 männlich, eine weiblich) aufgrund keiner oder allenfalls geringer Präsenz in der Gemeinschaftsunterkunft im fraglichen Zeitraum kein oder kein ausreichendes Risiko, sich angesteckt zu haben. Drei Personen (alle männlich) waren bereits zu Beginn der Untersuchung verzogen und der Auftrag zur Untersuchung wurde an die entsprechenden Gesundheitsämter weitergeleitet.

3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum konnten zehn Menschen mit einer aktiven Tuberkulose diagnostiziert werden. Dabei waren acht Personen nachweislich mit dem identischen Erregerstamm infiziert, ein Patient wurde bei fehlender Mikrobiologie epidemiologisch mit dem Ausbruchsgeschehen in Verbindung gebracht und ein Patient wurde mit einem anderen Erregerstamm im Rahmen der Umgebungsuntersuchung gefunden.

Von den neun Patient*innen mit demselben Erregerstamm erkrankten acht innerhalb des ersten Jahres (Dezember 2017 – Dezember 2018), eine Patientin erkrankte erst 2020. Bei letzterer wurde zunächst eine LTBI diagnostiziert, auf eine Chemoprävention wurde verzichtet. Sieben Patient*innen waren Erwachsene, zwei waren Kinder: ein weiblicher Säugling erkrankte bereits im März 2018, nachdem zuvor eine dreimonatige Chemoprophylaxe verschrieben, aber vermutlich nicht eingenommen worden war. Der drei-jährige Junge, der bei negativem Test im Dezember 2017 von Dezember 2017 bis März 2018 eine prophylaktische Therapie eingenommen hatte und im März 2018 einen negativen immunologischen Test hatte, erkrankte im November 2018. Aufgrund des räumlichen Kontaktes (siehe Lageplan Abb. 36 und 37) ist es möglich, dass er sich im weiteren Verlauf bei einer positiven Patientin infiziert hatte. Bei dem Säugling gelang die Isolation des Ausbruchsstamms, bei dem drei-jährigen Jungen wurde der Zusammenhang zum Ausbruchsgeschehen epidemiologisch gestellt.

Bei 50 Personen wurde eine LTBI diagnostiziert, davon waren vier Kinder. Alle vier Kinder und 20 Erwachsene führten eine Chemoprävention durch. Alle vier Kinder sowie 17 Erwachsene beendeten die Therapie, bei ihnen trat im Verlauf bis Ende 2022 keine Tuberkulose auf.

56 Erwachsene und 29 Kinder waren in ihren immunologischen Tests negativ, die Kinder wurden konsequent chemoprophylaktisch therapiert.

Im Untersuchungszeitraum erkrankten der oben genannte Junge sowie die nicht-präventiv behandelte Frau an einer Tuberkulose. Weitere Tuberkulose-Fälle in Assoziation zum Ausbruchsgeschehen liegen aktuell nicht vor (Stand: Dezember 2022).

In der Gemeinschaftsunterkunft wurde im Mai 2022 ein weiterer Fall einer Tuberkulose mit pulmonalem und skelettalem Befall, ausgelöst durch *M. africanum* diagnostiziert. Dieser Patient steht in keinem epidemiologischen Zusammenhang zum Ausbruchsgeschehen von 2017.

Weitere Tuberkulosefälle wurden bis Ende 2022 nicht diagnostiziert.

IV. Diskussion

4.1 Transmission

Beim Nachweis des identischen Erregerstammes der beiden initial diagnostizierten TB-Fälle vermutete man zunächst eine Transmission über einen direkten persönlichen Kontakt. Patientin 2, die aus Somalia stammte, versicherte glaubhaft, dass sie mit dem Indexpatienten, der aus Mauretanien stammte und eine andere Sprache sprach, keinen direkten Kontakt hatte. Man nahm von der These des direkten persönlichen Kontaktes Abstand und vermutete stattdessen, dass die Infektionen vorwiegend über gemeinschaftlich genutzte Räume erfolgten. Ursächlich für die Transmission sind erregerhaltige Aerosole, die beim Sprechen und Husten einer Person mit aktiver Tuberkulose entstehen. Je länger ein erkrankter Mensch hustet, desto mehr erregerhaltiges Aerosol kann sich verbreiten, sodass für eine Ansteckung kein direkter Kontakt notwendig ist[54,58]. Es konnte bei der Betrachtung des Grundrisses (unter Punkt 3.5 mit Markierung der Zimmer, in denen die Patient*innen mit einer aktiven Tuberkulose lebten, sowie Markierung der Zimmer, in denen positiv getestete Kinder und Jugendliche lebten) gezeigt werden, dass die Zimmer der Erkrankten bzw. Infizierten nahe beieinander lagen. Dabei sind die positiv getesteten Kinder ebenso hilfreich bei der Beurteilung der möglichen Transmissionswege wie die aktiv erkrankten Erwachsenen. Kinder und Jugendliche sind anfälliger für eine Infektion, von ihnen wiederum geht ein weniger großes Risiko für die weitere Transmission aus[6,59]. Daher ist in Anbetracht der o.g. Verteilung der Zimmer eine Übertragung wahrscheinlich durch die Nähe der Zimmer über den Flur anzunehmen.

In anderen Studien wies man die Transmission durch engen räumlichen Kontakt der Patient*innen zueinander nach, so z. B. in gemeinsamen Zimmern und durch eine längere Kontaktzeit zueinander[60,61]. Auch die Beschreibung eines Ausbruchs in einer japanischen Sprachschule, in welcher Kurse am Morgen und Nachmittag stattfanden zeigte, dass die Schüler, die sich im selben Kurs (morgens) wie der Indexpatient befanden als auch alle Schüler der Morgen-Kurse ein höheres Risiko für eine TB Infektion hatten[62].

Diese Aussagen finden sich auch in den „Neue[n] Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose“ des DZKs. Ein nennenswertes und steigendes Risiko für eine Ansteckung haben vor allem Personen mit länger andauerndem Kontakt zu infektiösen Menschen[4].

Es konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass bei einer über Monate anhaltenden Ausscheidung von Mykobakterien eine Ansteckung auch ohne direkten Kontakt nur durch die räumliche Nähe von Zimmern zueinander möglich ist, ohne dass die Bewohnenden über die alltäglichen Begegnungen hinaus persönliche Kontakte untereinander haben. Dabei ist herauszustellen, dass in unserer Studie der Indexfall bereits sieben Monate vor Diagnosestellung hustete und daher über einen erheblichen Zeitraum infektiös war.

4.2 EPIDEMIOLOGIE DER TUBERKULOSE - AUSBRÜCHE

In Deutschland ereigneten sich von 2013 bis 2020 zwischen 61 und 96 Ausbrüche pro Jahr. Dabei ergaben sich zwischen 158 (im Jahr 2014) und 258 (im Jahr 2017) assoziierte Erkrankungen. Der Großteil der Ausbrüche verlief dabei mit weniger als fünf assoziierten Erkrankungen pro Ausbruch[12,13,49–52,63,64].

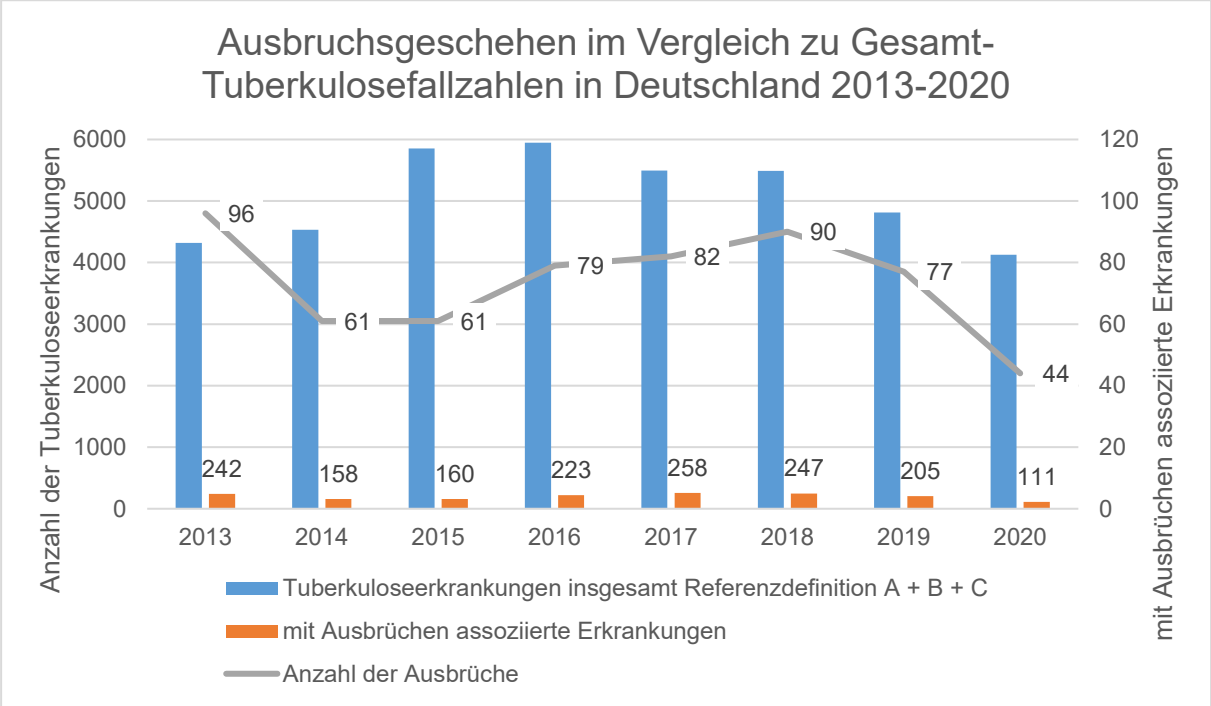


Abbildung 39: Anteil der mit Ausbruchsgeschehen assoziierten Tuberkulosefällen im Vergleich zu den Gesamttuberkulosefällen in Deutschland für die Jahre 2013- 2020[12,13,49–52,63,64].

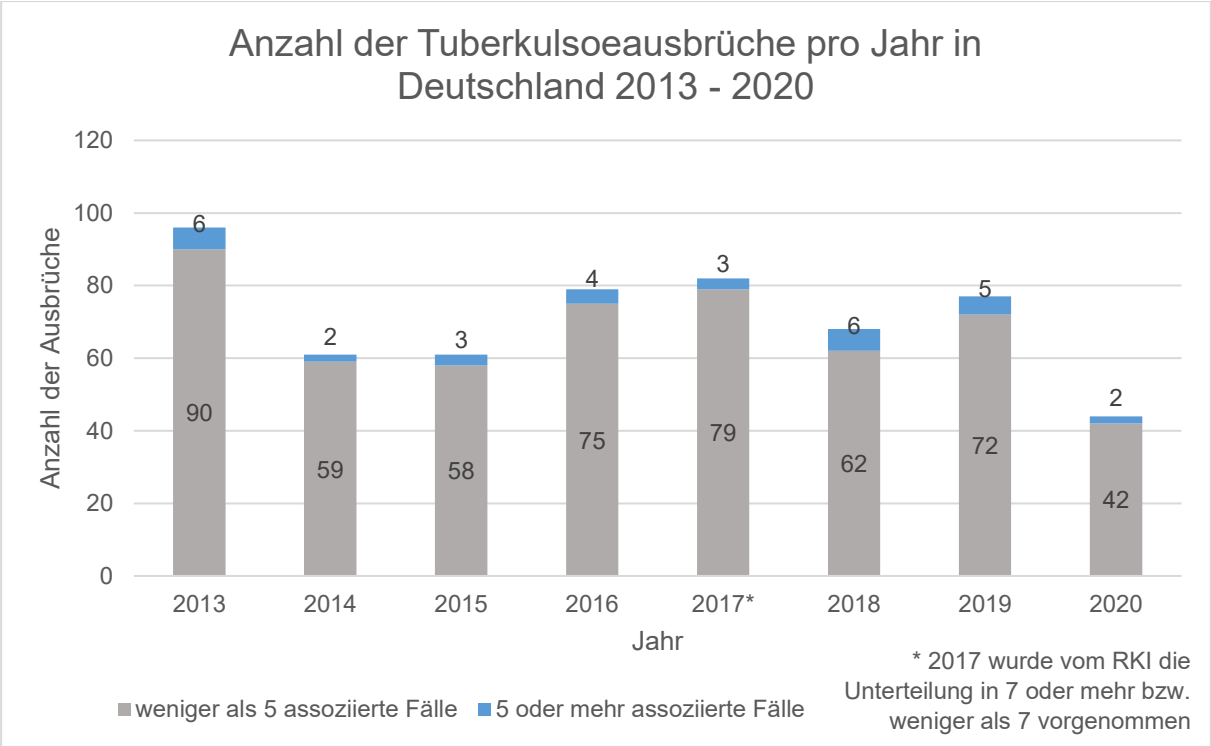


Abbildung 40: Anzahl der Tuberkuloseausbrüche in Deutschland und der Anteil der Ausbrüche mit 5 oder mehr (bzw. 2017: 7 oder mehr) assoziierten Erkrankungen für die Jahre 2013 - 2020[12,13,49–52,63,64].

Anhand der Daten des RKIs lässt sich ein Mittelwert von 68,9 Ausbrüchen pro Jahr und ein Mittelwert von vier Ausbrüchen pro Jahr mit fünf oder mehr assoziierten Fällen errechnen[12,13,49–52,63,64].

Wie anhand der Zahlen und Abbildung 40 deutlich wird, verläuft die Mehrzahl der Ausbruchsgeschehen in Deutschland mit weniger als fünf damit assoziierten Erkrankungsfällen. Dies gilt auch für das Jahr 2018, in dem nur sechs von 68 Ausbrüchen mehr als fünf assoziierte Erkrankungen bedingten[13].

In unserer beobachteten Gruppe wurden nach zwei Jahren acht vom Indexfall infizierte Personen gefunden. Demnach zählt der Ausbruch in MV zu den wenigen großen des Jahres 2018 in Deutschland.

Eine Erklärung dafür könnte die verspätete Vorstellung des Indexfalles sein. Laut anamnestischen Angaben klagte der im Dezember 2017 diagnostizierte Patient bereits seit Mai 2017 über Husten.

Bei der Untersuchung der Risikofaktoren, die eine erhöhte Ansteckungsgefahr bedingen, leistete eine Studie von Lohmann et al. einen wichtigen Beitrag[65]. Die Studie wertete die Ergebnisse von Umgebungsuntersuchungen aus und klassifizierte dabei danach, ob mindestens eine Kontaktperson einen positiven THT hatte, mindesten fünf Personen einen positiven THT hatten oder ob es mindesten eine aktive TB Erkrankung unter den Kontaktpersonen gab. Diese Gruppen wurden mit den Charakteristika ihrer Indexfälle in

Zusammenhang gebracht. Dabei stellten sich unter anderem Risikofaktoren für mindestens einen positiven THT unter den Kontaktpersonen heraus[65]:

Tabelle 7: Risikofaktoren des Indexfalles für eine Transmission nach Lohmann et al.[65].

Risikofaktor	Relatives Risiko	95% KI
pulmonale Tuberkulose (im Vergleich zu extrapulmonaler)	4,5	2,08-9,53
Husten	4,2	2,10-8,56
Sputum-Produktion	1,8	1,30-2,47
Nachweis von *M. tuberculosis* im Sputum	1,96	1,25-3,1
Hämoptysen	1,7	1,16-2,62
Kavernenbildung	2,02	1,55-2,64

Eine länger andauernde Symptomatik bei pulmonalen Tuberkulosen erhöhte das Risiko einer Ansteckung. Indexpatienten mit einem bakteriellen Nachweis im Sputum hatten ein knapp doppelt so hohes Risiko, ihre Kontaktpersonen anzustecken, wie Indexpatienten ohne bakteriellen Nachweis[65]. Besonders bei Indexfällen, in deren Umgebung sich aktive Tuberkulosen entwickelten, zeigte sich ein steigendes Risiko mit größeren Mengen nachgewiesener Bakterien im Sputum. Dabei vereinheitlichte die Studie die Angaben der Mikroskopie der Sputumproben da unterschiedliche Labore unterschiedliche Kriterien zur Klassifikation anwandten (siehe Anhang):

Tabelle 8: Positives Sputum des Indexfalles und relative Risiken für eine Entwicklung einer aktiven TB unter den Kontaktpersonen bei Auswertung von 255 Indexpatienten und 6999 Kontaktpersonen nach Lohmann et al.[65].

Menge der säurefesten Stäbchen im Sputum (als vereinheitlichter Score)	RR	95% KI
Negativ	1	
+1	*Nicht ausreichend Daten*	
+2	1,45	0,14-15,1
+3	2,4	0,24-24,6
+4	9,7	1,99-46,9
+5	8,1	1,17-38,0

Wenn in der Umgebungsuntersuchung Kontaktpersonen eine aktive TB entwickelten, konnte eine Assoziation unter anderem zum Vorhandensein von Kavernen im Röntgenbild und zur Sputum-Positivität nachgewiesen werden. Vor allem Grad +4 oder +5 im Sputum ergaben das größte Risiko für die Entwicklung einer aktiven TB unter den Kontaktpersonen (siehe Tabelle 8)[65].

Vor dem Hintergrund der Studie von Lohmann et al. erschließt sich die Entwicklung eines größeren Ausbruches, da der Indexpatient zum einen über länger bestehende Symptome klagte, hustete, eine hohe Bakterienausscheidung im Sputum hatte und in der radiologischen Bildgebung Kavernen zeigte.

4.3 IMMUNITÄT

Die Art und Dauer der Exposition gegenüber *M. tuberculosis* trägt wesentlich zur Infektionswahrscheinlichkeit bei. Eine Studie aus dem Jahr 2017 um Acuña-Villaorduña et al.[66] untersuchte Kontaktpersonen eines TB-Index-Falles in Brasilien und fand eine gemittelte Infektionsrate von ca. 60%. Personen, die mit dem Index-Fall das Bett teilten, infizierten sich dabei in ca. 80%, während Kontaktpersonen, die keinen täglichen Kontakt hatten in ca. 40% infiziert wurden.

Von den Infizierten Personen entwickelt ebenfalls nur ein gewisser Prozentsatz eine aktive Tuberkulose – je nach Alter zwischen 2 % (>65-jährige) und 17 % (0-5 Jährige)[6]. Dabei entwickeln sich die Hälfte der Tuberkulosefälle bei Immunkompetenten innerhalb von zwei Jahren nach Infektion[67]. Es ist davon auszugehen, dass Menschen unterschiedliche Empfänglichkeit für *M. tuberculosis* besitzen[68].

Es besteht die Möglichkeit, nach ausgeheilter Tuberkulose erneut zu erkranken. Dabei kann das Auftreten einer Tuberkulose entweder durch eine Reinfektion oder eine Reaktivierung bedingt sein. In Niedriginzidenzländern handelt es sich beim Wiederauftreten einer Tuberkulose eher um eine Reaktivierung, in Hochprävalenzländern eher um eine Neuinfektion[69].

Eine Studie aus Südafrika untersuchte Patient*innen, welche wiederholt an einer Tuberkulose erkrankten. Dabei zeigte die Genotypisierung der Stämme eine höhere Rate der Reinfektionen im Vergleich zur Inzidenz (der Gesamtbevölkerung) bzw. zur Inzidenz der entsprechenden Altersgruppe. So kann man davon ausgehen, dass Patient*innen durch eine Tuberkulose keine Immunität gegen erneute Infektionen aufbauen, sondern dass sie anfälliger dafür sind, erneut an einer Tuberkulose zu erkranken[70].

Während der Therapie der aktiven Tuberkulose kann man sich mit einem anderen Erregerstamm infizieren. So zeigte sich in einer Studie um Crudu et al. aus Moldawien aus dem Jahr 2015, dass Patient*innen mit einer sensiblen TB im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes bei Kontakt zu anderen TB-Patient*innen an einer nosokomial erworbenen MDR-TB erkrankten[71].

Daher ist eine durchgemachte Tuberkulose-Erkrankung anders als bei anderen Infektionskrankheiten kein Zeichen für eine fortan bestehende Immunität; vielmehr ist die Tatsache, dass man bereits an einer aktiven Tuberkulose erkrankte, ein Zeichen für die Empfänglichkeit des Organismus gegenüber *M. tuberculosis*. Bei der Empfänglichkeit eines Organismus gegenüber *M. tuberculosis* spielt die Genetik eine wichtige Rolle. Zum Beispiel zeigen Mutationen mit Verlust des Natürlichen-Resistenz-assoziierten Makrophagenprotein 1 (NRAMP1) eine erhöhte Anfälligkeit für Tuberkulose[15]. Auch bei der Gruppe der MSMD (englisch: Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Suszeptibilität für Mykobakteriosen) kommt es zu einer verringerten Abwehrfähigkeit gegenüber

Mykobakteriosen. Dabei wirken sich Mutationen negativ auf die INF-ɣ-Produktion oder die INF-ɣ vermittelte Reaktion aus[72].

4.4 Nebenwirkungen der antituberkulösen Therapie

Die Therapie mit antituberkulösen Medikamenten gilt es unter anderem im Hinblick auf hepatotoxische Nebenwirkungen zu überwachen. INH, RMP und PZA sind sowohl einzeln als auch zusammen genommen in der Lage, die Leber zu schädigen und eine Arzneimittelinduzierte Hepatitis zu verursachen (RMP kann zusätzlich einen Ikterus bewirken, ohne dabei die Leber zu schädigen)[73].

Die aktuelle Leitlinie zur Therapie der Tuberkulose[24] stützt sich auf die Empfehlungen der American Thoracic Society[74] und empfiehlt bei einem Transaminasenanstieg bis zum Fünffachen der Norm die Therapie weiter unter Kontrolle fortzusetzen. Bestehen klinische Symptome, die für das Vorliegen einer hepatischen Schädigung sprechen (Ikterus, abdominelle Beschwerden, Übelkeit), sollte man ab einem Anstieg auf das Dreifache der Norm die Therapie pausieren[24,74].

Die Medikation sollte bis zur Normalisierung der Transaminasen pausiert bleiben. Nachdem sich die Leberfunktion wieder normalisiert hat, wird ein antituberkulöses Medikament nach dem anderen wieder eingeführt. Kommt es darunter erneut zu einer Erhöhung der Transaminasen, sollte man das zuletzt wieder hinzugefügte Medikament absetzen[73].

Bei der 18-jährigen Patientin kam es nach sechs Tagen Therapie mit der Vierfachkombination zu einer Erhöhung der Transaminasen. Daraufhin wurde die Medikation pausiert bis zur Normalisierung der Werte. Es erfolgte der schrittweise Wiederbeginn der Medikation. Bei Wiederbeginn mit PZA stiegen die Transaminasen erneut an, sodass darauf verzichtet und stattdessen Moxifloxacin verwendet wurde. Die Therapie wurde dadurch ca. fünf Wochen unterbrochen. Die Patientin tolerierte die Therapieform fortan gut und es kam zu keiner weiteren Transaminasenerhöhung.

4.5 Sensitivität und Spezifität von IGRA bei aktiver TB

Bei der Bewertung der Testgütekriterien des QFT-Plus ist es wichtig, die Patientenkollektive zu unterscheiden. Es können aktiv an TB erkrankte Menschen aber auch Kontaktpersonen im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung getestet werden.

Bei aktiv an TB-Erkrankten eignet sich für die Bewertung der Test-Genauigkeit die Metaanalyse von Diel et al. Bei der Analyse von 19 Studien zeigte sich eine gepoolte Sensitivität von 81 % (95% KI: 78-83 %), wobei ein Unterschied zwischen QFT - Sensitivitäten in Industrienationen von 84 % (95% KI: 81-87 %) und 74% (95% KI: 69-79 %) in

Entwicklungsländern entstand[75]. Die gepoolte Spezifität des Testes lag bei Analyse von fünf Studien in der Metaanalyse von Diel et al. bei 99 % (95% KI: 98-100 %)[75].
Falsch-negative Testergebnisse des QFT sind zum Beispiel in einer Studie von Harada et al. aus dem Jahr 2008 beschrieben[76]: Es ergaben sich bei 94 Patient*innen mit einer kulturell gesicherten Tuberkulose nur 87 positive QFT-Ergebnisse, sodass sich eine Sensitivität von 92,6 % ergab.
Zur Erklärung falsch negativer Ergebnisse muss sich das Testprinzip vergegenwärtigt werden: Die Verwertbarkeit eines QFT-Ergebnisses hängt von der Intaktheit des Immunsystems, genauer von der Produktion von INF-ɣ ab**.** Dabei sorgt eine aktive TB selbst für eine Immunsuppression und eine reduzierte INF-ɣ Produktion weist auf eine schwere Erkrankung hin[77,78]. Dadurch können aktiv an Tuberkulose erkrankte Personen einen falsch-negativen QFT-Wert haben[79]. So gingen in Studien radiologisch schwerere Tuberkulosen und bilaterale Infektionen mit nicht erhöhten QFT-Werten einher[77,79], da eine ausgedehnte Lungentuberkulose eine verminderte Immunantwort zur Folge haben kann[80].
Unter der Therapie einer Tuberkulose kann es zu einer paradoxen Reaktion mit einer klinischen und paraklinischen Verschlechterung der Tuberkulose unter antituberkulöser Therapie kommen, die analog zum entzündliche Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) unter Antiretroviraler Therapie (HAART) bei HIV zu interpretieren ist. Hierbei handelt es sich um eine überschießende Inflammationsreaktion, die meist bei HIV-Infizierten nach Beginn der antiretroviralen Therapie mit paradoxer Verschlechterung einer bereits behandelten opportunistischer Infektion auftreten kann[81].
Es kann aber auch, ebenfalls ähnlich dem IRIS unter HAART, zu einer Demaskierung einer bis dahin nicht bekannten opportunistischen Infektion unter Tuberkulosetherapie kommen. Der genaue Pathomechanismus ist dabei noch nicht abschließend geklärt, es wird aber ein wesentlicher Einfluss der überschießenden Immunantwort durch Rekonstitution des zuvor geschwächten Immunsystems im Rahmen der antituberkulösen Therapie angenommen[82]. In der Literatur wurde ein 22-jähriger HIV-negativer Patient aus Ghana mit schwerem Multiorganbefall bei Tuberkulose beschrieben, einen initial einen negativen QFT-Plus Test hatte. Unter antituberkulöser Therapie wurde der QFT-Plus positiv und zusätzlich demaskierte sich im Verlauf eine zerebrale Kryptokokkeninfektion[83].
Neben einer aktiven TB bedingen weitere Gründe eine verringerte Anzahl an Lymphozyten mit konsekutiv verringerter INF-ɣ Produktion: unter anderem höheres Alter, immunsuppressive Therapie und Lymphozytopenien können daher ebenfalls mit einem falsch negativen QFT-Ergebnis einhergehen[84]. Zahlenmäßig verringerte oder funktionell eingeschränkte Lymphozyten, sei es durch eine Grunderkrankung oder durch zunehmendes Alter, führen zu einer geringeren INF-ɣ-Produktion[84].

Bei reduzierter Lymphozytenanzahl kann der T-Spot.TB eine Alternative sein. Dieser immunologische Test verwendet eine standardisierte Zahl an mononukleären Zellen, diese werden durch Zentrifugation der Proben der Patient*innen gewonnen. Diese mononukleären Zellen werden gezählt und gemeinsam mit TB-spezifischen Antigenen in mit INF-ɣ-Antikörpern beschichtete Vertiefungen verabreicht. Nach Inkubation kann sich sezerniertes INF-ɣ mit den Antikörpern verbinden und nach Zugabe eines weiteren Antikörpers wird der Komplex als Punkt für das menschliche Auge sichtbar sicher[85].

In der Metaanalyse um Diel et al. zeigte sich in der Diagnostik einer aktiven TB kein signifikanter Unterschied zwischen der Sensitivität des QFT und des T-Spot.TB. Im Vergleich zum THT zeigten sich aber beide IGRAs als signifikant sensitiver als der THT bei der Diagnostik einer aktiven TB[75].

Neben der aktiven TB und einem reduzierten Immunsystem kann auch ein mangelhafter Ernährungszustand mit Vorliegen einer Hypoalbuminämie mit falsch-negativen QFT-Werten in Verbindung gebracht werden[79].

Tabelle 9: Risikofaktoren für falsch-negative QFT-Tests bei aktiver Tuberkulose[77,79,84,86]

Risikofaktoren für falsch-negative QFT-Tests	
Alter	Kwon et al. [2015] [79], Kobashi et al. [2009][84], Yamasue et al. [2020][86]
Lymphozytopenie	Kobashi et al. [2009][84]
Immunsuppression	Kwon et al. [2015][79]
Hypoalbuminämie	Kwon et al. [2015][79]
Malignom	Kwon et al. [2015] [79]
Bilaterale Erkrankung/ radiologisches „Ausmaß“ der TB	Kwon et al. [2015][79], Sodhi [1997][77]
Schwere TB – Erkrankung	Sodhi ([1997][77]

Ein systematisches Review um Yamasue et al.[86] wertete 17 Studien zum Thema falsch-negative Ergebnisse bei einem IGRA aus. Dabei ergaben sich Risikofaktoren wie zum einen ein höheres Alter, wobei die Studien die Altersgrenze unterschiedlich definierten (von 40 bis 65 Jahren, bzw. kein Alter angaben)[86]. Diese Metaanalyse bestätigte die Lymphozytopenie als Risikofaktor[86]. Als weitere Risikofaktoren konnten Yamasue et al. eine TB im ZNS sowie eine HIV-Positivität für einen negativen IGRA Test trotz TB Infektion feststellen[86].

Tabelle 10: Risikofaktoren für einen falsch negativen QFT-Test bei aktiver Tuberkulose nach einem systematischen Review von Yamasue et al.[86]

Risikofaktoren für einen falsch negativen QFT-Test bei aktiver Tuberkulose nach einem systematischen Review von Yamasue et al[86].	
Risikofaktor	***Gepooltes OR***
Höheres Alter	2,06 (95% KI: 1,68-2,52)
Lymphozytopenie	2,68 (95% KI: 2,00-3,61)
HIV-Positivität	6,16 (95% KI: 1,36-27,91)
Tuberkulose im ZNS	5,01 (95% KI: 1,91-13,16)

Ein QFT sowie die anderen etablierten immunologischen Tests gehören nicht zur Diagnostik der aktiven TB, sondern zur Diagnostik einer LTBI zum Beispiel im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung. In unserer Studie wurde der QFT zur Diagnostik der Kontaktpersonen verwendet. Dabei zeigte sich der Test eines Patienten Mitte April 2018 negativ. Mitte-Ende April 2018 begann der Patient zu husten und wurde zwei Monate später Ende Juni 2018 stationär aufgenommen zur Therapie einer aktiven Tuberkulose. Das Ergebnis des QFT-Plus dieses Patienten lässt sich damit retrospektiv als falsch-negativ einordnen, da bereits zum Testzeitpunkt im April 2018 mutmaßlich eine aktive TB vorgelegen hat. Von den übrigen QFT-Plus-negativen Kontaktpersonen entwickelte keiner eine aktive Tuberkulose.
Die statistischen Maße des IGRA bei Testung nicht-aktiv TB-Erkrankter wird unter dem Punkt *4.8.2 LTBI Screening bei Personen aus Niedrig-Prävalenz-Umgebungen* beschrieben.

4.6 Chemoprävention

4.6.1 Regime und Nutzen der Chemoprävention

Es existieren derzeit verschiedene Formen der Chemoprävention. Die WHO empfiehlt aktuell fünf verschiedene Therapie-Regime[87], die deutsche S2k Leitlinie drei in Deutschland zugelassene Therapie-Regime. Zusätzlich wird in Deutschland noch ein INH und Rifapentin (RPT) Schema mit täglicher Einnahme aufgeführt, aber aufgrund der fehlenden Zulassung von Rifapentin in Deutschland (Stand Dezember 2022) nicht empfohlen[24].

Tabelle 11: Regime der Chemoprävention nach Empfehlungen der World Health Organization [2018][87] und des deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung von Tuberkulose e.V. [2022][24]

Institution	Empfohlene Therapie	
WHO[87] [2018]	INH mono täglich	6 Monate
		9 Monate
	RMP mono täglich	3-4 Monate
	INH + RMP täglich	3-4 Monate
	Rifapentin + INH wöchentlich	3 Monate (12 Dosen)
DZK – deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V.[24] [2022]	INH mono täglich	9 Monate
	RMP mono täglich	4 Monate
	INH und RMP täglich	3 Monate
	INH und Rifapentin*	wöchentlich: 3 Monate täglich: 1 Monat
* Rifapentin in Deutschland Stand Dezember 2022 nicht zugelassen		

Eine Metaanalyse aus England verglich die verschiedenen Therapieformen einer Chemoprävention hinsichtlich der Effektivität und Hepatotoxizität in Bezug auf Placebo-Gabe und auf „keine Therapie“. Unter anderem wurden dabei auch die in Tabelle 11 angegebenen Therapieformen untersucht. Dabei ergaben sich Odds-Ratios (OR), die in folgender Tabelle, für die von WHO und DZK empfohlenen Therapieformen, dargestellt sind.

Tabelle 12: Empfohlene Therapieregimes laut WHO[87] und DZK[24] mit ihren OR für Effektivität und Hepatotoxizität laut Zenner et al.[88]. In Klammern jeweils das 95% Konfidenzintervall.

Regime		von DZK[24] empfohlen	von WHO[87] empfohlen	OR für Effektivität der Therapie vs. keine Therapie[88]	OR für Hepatotoxizität der Therapie vs. keine Therapie[88] - [A]
INH Mono täglich	6 Monate		X	**0,4** (0,26-0,6)	**0,27** (0,10-0,60)
	9 Monate	X	X	**0,46** (0,22-0,95)	0,41 (0,08-1,62)
RMP Mono täglich	3 – 4 Monate	X	X	**0,25** (0,11-0,57)	**0,03** (<0,02-0,16)
INH + RMP täglich	3 – 4 Monate	X	X	**0,33** (0,2-0,54)	**0,17** (0,05-0,46)
INH + Rifapentin wöchentlich	3 Monate (12 Dosen)		X	**0,36** (0,18-0,73)	**0,13** (0,03-0,42)

[A] In der Metaanalyse um Zenner et al.[88] wurden die Odds-Ratios zugunsten der Therapie im Vergleich zu einer Placebo-Gabe in erster Linie durch die Komorbiditäten der Patient*innen der Placebogruppen (zum Beispiel HIV, Dialysepflicht) begründet.

Somit lässt sich ablesen, dass jede gewählte Form einer Chemoprävention effektiver ist als keine Therapie. Auch die bei unseren Kontaktpersonen in der überwiegenden Anzahl verwendete Therapiestrategie mit IHN+RMP täglich für drei Monate zeigt mit einem OR von 0,33 (95KI 0,2 – 0,54) gegenüber dem Unterlassen einer Therapie einen Benefit[88].

Um die Compliance und Therapiemotivation zu erhalten und zu erhöhen, bietet sich die aktive Einbeziehung der Kontaktpersonen in die Entscheidungsfindung zur Wahl des Therapie-Regimes an[89]. So entschied sich in unserer Studie eine Kontaktperson aktiv für eine INH-mono Therapie für neun Monate, da er bei Metformin-geführtem Diabetes mellitus Typ 2 an die tägliche Tabletteneinnahme gewöhnt sei, aber nicht zu viele Tabletten nehme wolle. So kann für einige Kontaktpersonen die Wahl eines Regimes mit weniger Tabletten-Einnahmen, wie der von der WHO empfohlenen wöchentlichen INH/Rifapentin-Therapie die Compliance erhöhen[90].

Anhand der präsentierten Daten lässt sich die allgemeine Effektivität einer Chemoprävention, eine aktive Tuberkulose zu verhindern, gegenüber dem Verzicht auf eine Therapie belegen[88]. Der *individuelle* Nutzen einer Chemoprävention hinsichtlich der Verhütung einer Entwicklung einer aktiven Tuberkulose richtet sich allerdings in erster Linie nach dem *individuellen* Risiko des Patienten bzw. der Patientin. Zu den Risikofaktoren des Einzelnen zählt unter anderem das Alter: je älter Kontaktpersonen werden, desto geringer wird das Risiko eine aktive Tuberkulose zu entwickeln. Es konnte in einer Studie von Horsburgh et al. aus dem Jahr 2004 dieser Sachverhalt belegt werden: So beträgt das lebenslange Risiko, nach kürzlicher Infektion eine Tuberkulose zu entwickeln, bei Kindern von 0-5 Jahren 17 %, bei 6-15-jähigen bei 8 %, bei den 16-35 Jährigen liegt das Risiko bei knapp über 10 %, bei den Erwachsenen von 35-65 Jahren und den über 65-jährigen sinkt dann das Risiko wieder (siehe Abb. 41)[6]. Eine Studie aus 2014 aus Amsterdam errechnete bei der Betrachtung von über 9000 Kontaktpersonen von

über 600 TB Indexfällen eine ähnliche, altersabhängige Veränderung der 5-Jahres-Risiken für die Entwicklung einer TB in Abhängigkeit des Alters der Kontaktperson: Kinder von null bis vier Jahren hatten ein 5-Jahres Risiko für die Entwicklung einer aktiven TB nach Infektion von 33,3 % (19,1-51,1 % 95%KI), im Alter von fünf bis 14 lag das Risiko bei 19,1 % (11,6-29,4 % 95%KI) und ab 14 wurde ein Risiko von 6,7 % (4,9-9,1 % 95%KI) angegeben[91].

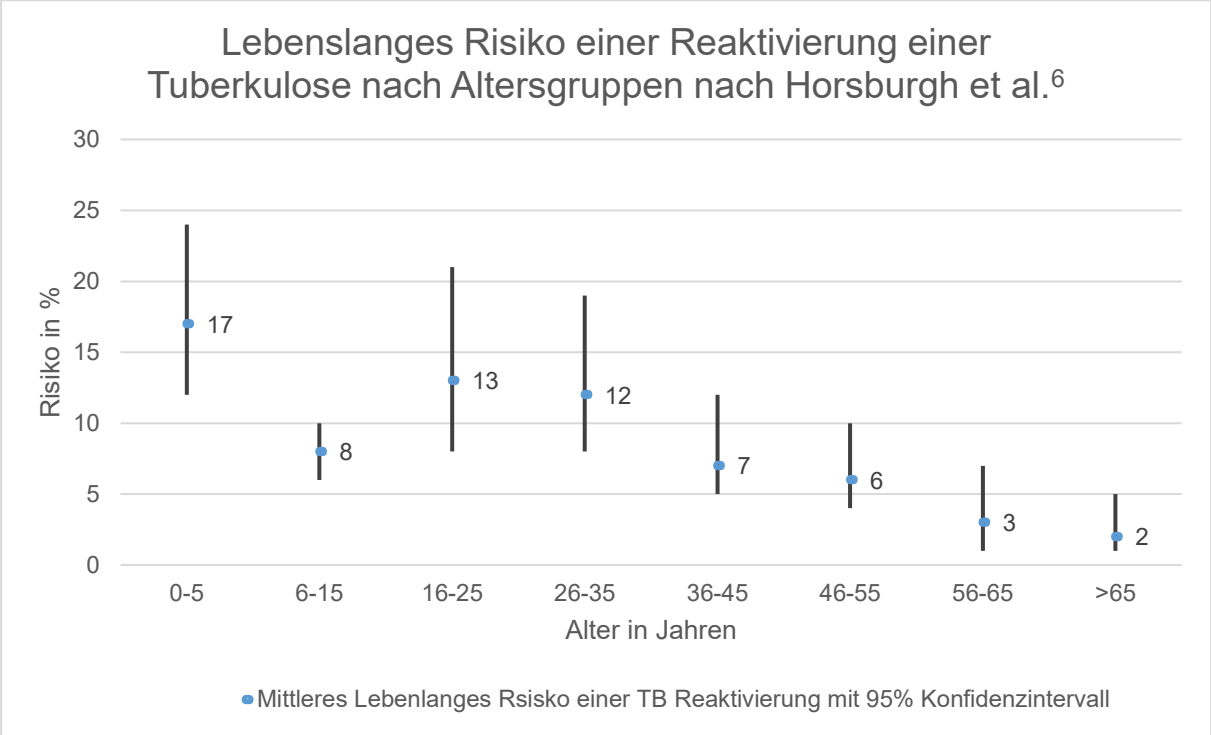


Abbildung 41: Lebenslanges Risiko einer Reaktivierung einer Tuberkulose, nachdem sich eine kürzliche Konversion im THT zeigte, nach Horsburg et al.[6]

Ähnliche Ergebnisse konnte auch eine deutsche Studie zeigen, in der 6 von 28 Infizierten ohne Chemoprävention eine aktive Tuberkulose entwickelten. Bei den 28 Infizierten handelte es sich um 24 Erwachsene, von denen fünf erkrankten, und vier Kinder, von denen eines erkrankte[92].

Anhand dieser Daten wird klar, dass sich der Nutzen mit zunehmendem Alter der Kontaktpersonen verringert. Die Number needed to treet (NNT) erhöht sich von fünf auf bis zu 50. Auch wenn das Risiko für die Entwicklung einer TB aus einer LTBI mit steigendem Alter sinkt, sollte man bedenken, dass eine Reaktivierung dennoch nicht ausgeschlossen ist. In unserer Studie wurde eine 49-jährige Frau mit LTBI nicht chemopräventiv behandelt. Die Patientin entwickelte 2020 mit 51 Jahren eine aktive Tuberkulose mit dem Ausbruchstamm. Bei der Risikoabwägung und Entscheidung gegen eine präventive Therapie sollten sowohl die Behandelnden als auch die Patient*innen auf Tuberkulose-typische Symptome wie Husten, Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust sensibilisiert sein, um eine mögliche Reaktivierung einer LTBI rechtzeitig zu erkennen.

Es muss erwähnt werden, dass eine konsequent durchgeführte Chemoprävention vor einer Konversion der LTBI zu einer aktiven TB schützt. So wurden bei der oben beschriebenen deutschen Studie um Geerdes-Fenge et al. aus dem Jahr 2011 auch 17 Kontaktpersonen chemopräventiv behandelt, von denen innerhalb von zwei Jahren keiner erkrankte[92].

Eine weitere deutsche Studie um Diel et al. aus dem Jahr 2008 zeigte, dass bei insgesamt 66 Erwachsenen mit positiven QFT Ergebnissen von den 25 Personen, die eine Chemoprävention begannen, keiner erkrankte; während von den 41 Personen, die eine Chemoprävention ablehnten, 6 Personen (14,6%) erkrankten (im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren)[93].

Ein Update dieser Studie aus dem Jahr 2011 bestätigte die Ergebnisse: Es ließen 147 Kontaktpersonen mit einer LTBI keine Chemoprävention durchführen, von ihnen erkrankten 19 (12,9 %). Von 51 Kontaktpersonen mit einer LTBI, die eine Prävention durchführten, erkrankte hingegen keiner[94].

Betrachtet man größere Patientenkollektive entwickeln sich auch bei präventiv behandelten Kontaktpersonen aktive Tuberkulosen, allerdings in geringer Zahl. So bekamen in einer Studie von Sterling et al.[95] von 3376 Kontaktpersonen trotz INH/ RPT Chemoprävention (einmal wöchentlich) fünf Personen eine Tuberkulose. Dies entspricht 0,1 %. Bei der Monotherapie mit INH entwickelten von 2792 Kontaktpersonen sechs eine Tuberkulose (0,2 %). Im Vergleich dazu entwickelten aber von 384 Kontaktpersonen, die keine oder nur eine unzureichende Chemoprävention durchführten vier Personen eine Tuberkulose und damit 1 %[95]. Eine britische Studie um Zenner et al. untersuchte retrospektiv von 1989 bis 2001 (THT) und 2009-2013 (IGRA) die Daten von Personen mit positivem THT oder IGRA-Test nach ihrer Migration. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den TB-Erkrankungen derer, die sich chemopräventiv behandeln ließen und derer, die auf eine Prävention verzichteten. Es ergab sich ein reduziertes Risiko einer LTBI Reaktivierung durch die Therapie von 83 %[96] (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Anzahl der aktiven TBs bei eingenommener und nicht eingenommener Chemoprävention nach Diel et al. [2008][93], Diel et al. [2011][94], Geerdes-Fenge et al. [2011][92] und Zenner et al. [2017][96]

Studie	Anzahl der LTBIs	Entwicklung einer TB	
		Mit Prävention	Ohne Prävention
Diel et al. [2008][93]	66 IGRA positive	0 von 25	6 von 41 (14,6%)
Diel et al. [2011][94]	209 IGRA positive	0 von 51	19 von 158 (12 %)
Geerdes-Fenge et al. [2011][92]	21 Kinder 25 Erwachsene	0 von 17 Kindern 0 von 1 Erwachsenen	1 von 4 Kindern (25%) 5 von 24 Erwachsenen (20,8%)
Zenner et al. [2017][96]	366 IGRA positive	4 von 243 – 1,7%	13 von 123 (10,6%)
	479 TST positive	(keine Prävention)	76 von 479 (15,9%)

Wie unter *1.1.2 Erkrankung* erläutert, tragen noch weitere Faktoren dazu bei, dass sich das individuelle Risiko erhöht und die NNT verringert wird.

Des Weiteren spielt für den Erfolg der Chemoprävention, wie bei jeder Form der Therapie, auch die Compliance der Kontaktpersonen eine entscheidende Rolle: So gab es in unserer Studie einen fünfmonatigen Säugling, der zunächst chemoprophylaktisch behandelt wurde und bei der Abschlussuntersuchung radiologisch eine aktive Tuberkulose zeigte, welche auch mikrobiologisch gesichert werden konnte. Die behandelnden Pädiater*innen stellten die sichere Medikamenteneinnahme infrage, sodass für die Verabreichung der antituberkulösen Therapie eine nasogastrale Sonde gelegt und ein Pflegedienst beauftragt wurde.

Da je nach Regime entweder über drei Monate oder über neun Monate Tabletten eingenommen werden müssen, sind regelmäßige ärztliche Konsultationen hilfreich. Zum einen erlauben sie dem behandelnden ärztlichen Personal, die verbliebenen Tabletten zu überprüfen und geben somit Rückschluss auf die Compliance der Patient*innen, zum anderen lassen sich durch regelmäßige Laborkontrollen die eventuell auftretenden Nebenwirkungen der Medikamente früh erkennen. Durch rechtzeitiges Intervenieren bei Nebenwirkungen wird zum einen eine bessere Adhärenz gewährleistet, zum anderen Schaden durch Toxizität verhindert oder vermindert[97].

Darüber hinaus bieten regelmäßige Einbestellungen den Personen die Möglichkeit, Fragen zu stellen und sie erfahren das wertschätzende Gefühl, mit der Therapie nicht unbeaufsichtigt zu bleiben.

Neben der Verhütung einer Erkrankung für den Einzelnen, kann die Prävention die weitere Verbreitung verringern, indem Kontaktpersonen durch die Chemoprävention selbst keine ansteckungsfähige Tuberkulose entwickeln[97].

Zusätzlich muss das Umfeld der Kontaktpersonen mit LTBI berücksichtigt werden. In einer Hoch-Prävalenz-Umgebung wird eine präventive Therapie eher einen vorübergehenden Schutz bieten, da sich aufgrund der erhöhten Rate an Tuberkulosefällen im Umkreis zu späterem Zeitpunkt eine Reinfektion ereignen kann. Nichtsdestotrotz ist im Hoch-Prävalenz-Bereich eine Chemoprävention sinnvoll, um einen Ausbruch bestmöglich zu beherrschen.

Im Niedrig-Prävalenz-Bereich hingegen wird eine erfolgreich durchgeführte Chemoprävention wahrscheinlicher von andauerndem Erfolg gekrönt sein, da die Gefahr einer Reinfektion deutlich geringer ist[97].

In unserer Studie zeigte sich, dass von allen Personen, die auf korrekte Weise eine Chemoprävention durchführten, keine im Untersuchungszeitraum erkrankte.

4.6.2 Nebenwirkungen der Chemoprävention

Da bei der Chemoprävention meist INH und RMP zum Einsatz kommen, ist die bedeutendste Nebenwirkung die Hepatotoxizität. Dabei richtet sich die Wahrscheinlichkeit einer hepatotoxischen unerwünschten Wirkung nach Art des Präventionsregimes[88].

Tabelle 14: Odds Ratio für das Auftreten hepatotoxischer Nebenwirkungen der unterschiedlichen Chemoprävention-Regimes im Verlgeich[88].

		OR	KI 95%
Zenner et al. [2017] [88]	**RMP mono vs INH mono 9 Mon.**	**0,17**	0,06 - 0,47
	RMP INH vs INH mono 9 Mon.	0,73	0,24 - 2,20
	RMP INH vs INH mono 12 Mon.	**0,2**	0,11 – 0,35
	RPT INH vs INH mono 9 Mon.	**0,16**	0,10-0,27

In der Metaanalyse von Zenner et al. konnte gezeigt werden, dass RMP mono und RPT-INH weniger hepatotoxische Regime sind als die Monotherapie mit INH (für neun Monate). Das Regime INH-RMP 3-4 Monate ist gegenüber einer 12-monatigen INH Monotherapie die weniger hepatotoxische Variante. Im Vergleich zum INH mono Schema für neun Monate zeigt das INH-RMP 3-4 Monate zwar eine Odds-Ratio von < 1, das 95%ige Konfidenzintervall schließt aber den Wert 1 mit ein, sodass daraus kein sicherer Vorteil bezüglich der Hepatotoxizität für das RMP-INH 3-4 Monats Schema abzuleiten ist[88].

Unsere in der Mehrzahl der Fälle angewandte Chemoprävention bestehend aus INH und RMP für drei Monate ist in Bezug auf die daraus resultierende Hepatotoxizität ein sehr vertretbares Regime. Bei unseren chemopräventiv behandelten Kontaktpersonen traten keine hepatotoxischen Nebenwirkungen auf. Auch der Patient, welcher sich für eine IHN mono Therapie entschied, hatte keine Nebenwirkungen.

4.6.3 Risikostratifizierung bei der Verschreibung der Chemoprävention

Obgleich sich in den vorherigen Punkten zeigt, dass eine korrekt durchgeführte Chemoprävention das Auftreten einer aktiven Tuberkulose verhindern kann, profitiert nicht jeder Patient gleichermaßen von einer Prävention. Um als behandelnder Mediziner die Auswahl derer, denen eine Prävention empfohlen werden sollte, zu treffen, sollte man vor allem die von Horsburgh et al. publizierten Daten zu Rate ziehen[6]. Eine aktuellere Studie um Saunders et al.[98] konnte zudem noch einen weiteren Beitrag leisten, um in klinischer Praxis die Kontaktpersonen zu identifizieren, die am stärksten von einer Chemoprävention profitieren. In dieser komplex angelegten Studie wurden im ersten Abschnitt Risikofaktoren identifiziert und daraus ein Score erstellt. Im zweiten Abschnitt der Studie wurde jener Score in einer anderen Kohorte validiert. So konnte ein Score erstellt werden, der je nach Risikofaktoren vom Ausgangswert (dem BMI der Kontaktperson) Punkte abzieht. Je niedriger das Ergebnis, desto höher das Risiko. Genauer gesagt werden drei Risikogruppen aufgestellt: niedrig, mittel und hoch. Personen der niedrigen Risikogruppe haben ein 10-Jahres Risiko für die Entwicklung einer aktiven TB von 2,8 % (95% KI: 1,7-4,4 %), die der mittleren Risikogruppe ein 10-Jahresrisiko von 6,2% (95% KI: 4,8-8,1 %) und die der Hochrisikogruppe ein 10-Jahres Risiko

von 20,6 % (95% KI: 17,3-24,4 %)[98]. Mit einer in der Studie angenommenen Effektivität einer Chemoprävention von 75 % errechneten Saunders et al. eine NNT von 48, 22 und 6 für die Niedrig-, Mittel-, und Hochrisikogruppe zur Vermeidung eines TB Falles[98]. Im Vergleich zum lebenslangen Risiko zur Entwicklung einer TB von Horsburgh et al[6]. beruhen die Berechnungen von Saunders et al. auf klinischen und demographischen Angaben und kommen so ohne einen THT aus[98]. Diese Zahlen können einen Beitrag zu Detektion derer leisten, die am meisten von einer Chemoprävention profitieren. Diese Information ist nicht nur für behandelnde Ärzte und Ärztinnen relevant, sondern spielt auch eine Rolle bei der Vermittlung der Dringlichkeit einer (für die Kontaktperson) optionalen Therapie. Durch in einem Aufklärungsgespräch verwendete Daten und Grafiken, die ein erhöhtes Risiko für eine bestimmte Personengruppe zeigen, lässt sich auf eine bessere Compliance der Kontaktperson hoffen[98]. Unsere initiale Annahme die Einrichtung einer speziellen TB-Ambulanz an der UMR würde die Akzeptanz einer Chemoprävention erhöhen, konnte nicht belegt werden. Der Anteil der Personen, die eine Prävention annahmen, lag sowohl bei Betreuung durch den niedergelassenen Pneumologen als auch bei Betreuung durch die UMR bei knapp über 40 % (siehe *Punkt 3.3.4 Chemoprävention*).

4.7 Kosten der Behandlung einer Tuberkulose

Die durch eine Tuberkulose ausgelösten Kosten lassen sich in verschiedene Teilkosten aufsplittern. So haben Diel et al. 2012[99] in ihrer Studie eine Aufteilung in direkte Kosten für Diagnostik und Therapie sowie indirekte Kosten, ausgelöst durch Erwerbsausfall, Initiation von Umgebungsuntersuchungen sowie Rehabilitationskosten aufgestellt. Erwerbsausfall aufgrund von Tod durch Tuberkulose war in Deutschland vernachlässigbar gering und wurde daher nicht berücksichtigt. Die folgende Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse:

Tabelle 15: Durch Tuberkulose verursachte Kosten in Deutschland nach Diel et al [2012].[99]

Durch Tuberkulose verursachte Kosten in Deutschland nach Diel et al [2012][99]		
Direkte Kosten		
	Tuberkulose bei Erwachsenen (Non-MDR TB)	**MDR TB bei Erwachsenen**
Rein ambulante Versorgung	1.197,41 €	36.543,22 €
Stationäre + ambulante Versorgung	7.363,99 €	52.258,84 €
Indirekte Kosten		
Produktivitätsausfall	2.313,09 €	
Kosten für ausgelöste Umgebungsuntersuchung	921,80 €	
Rehabilitationskosten	73,80 €	
Durchschnittliche Kosten pro Tuberkulosefall (unter Gewichtung von 1,4 % MDR-TBs)	**11.239,71 €**	

Da die Berechnungen dieser Studie 2012 gemacht wurden, werden damals geltenden Diagnosealgorithmen verwendet. Dazu zählt der standardmäßig eingesetzte THT bei Verdacht einer Tuberkulose bzw. der Einsatz bei Umgebungsuntersuchungen. Die Rehabilitationskosten betrugen pro Patient knapp 3000 Euro (genau: 2952 Euro), betrafen aber nur 2,5 % der Patient*innen. So ergeben sich zusätzlich durchschnittlich 73,80 Euro Rehabilitationskosten pro Tuberkulose Fall. Insgesamt ergaben sich im Jahr 2009 durch Tuberkulose verursachte Kosten von knapp 50.000.000 Euro (genau: 49.959.271,24 Euro), womit die Tuberkulose eine ökonomische Belastung darstellt[99].

4.8 Empfehlung eines LTBI Screenings

4.8.1 TB und LTBI Screening bei Geflüchteten und Asylsuchenden

Im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes ist es Pflicht, vor Aufnahme in eine Gemeinschaftsunterkunft nachzuweisen, nicht an einer aktiven Lungentuberkulose zu leiden. Zu diesem Zweck wird bei allen nicht schwangeren Personen, die das 15. Lebensjahr vollendet haben, eine Thorax Röntgenuntersuchung gefordert. Schwangere Personen und/ oder Personen bis 15 Jahre müssen ein ärztliches Attest vorweisen, welches bestätigt, dass keine ansteckungsfähige Lungentuberkulose besteht[53].

Eine Röntgenuntersuchung ist geeignet, um floride Lungentuberkulosen zu detektieren, nicht aber LTBIs. Da sich letztere über immunologische Verfahren wie einen IGRA nachweisen lässt, empfahl die United States Preventive Service Task Force (USPSTF) 2016 ein Screening auf LTBI mittels THT/ IGRA von Personen mit erhöhtem Risiko. Die Empfehlung gilt für asymptomatische Personen, die mindestens 18 Jahre alt sind und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer aktiven Tuberkulose haben[100]. Ein erhöhtes Risiko hatten laut USPSTF Personen, die in einem Land mit hoher Prävalenz geboren wurden oder dort lebten, sowie Personen, die sich aktuell oder in der Vergangenheit in Hoch-Risiko-Unterbringungen befanden, zum Beispiel in Obdachlosenheimen oder Besserungsanstalten[100].

Die USPSTF schätzte, dass bei 100.000 asymptomatischen Erwachsenen mit erhöhtem Risiko ein Screening 52 - 146 aktive Tuberkulosefälle verhindert könnte[100]. Die Durchführung des Screenings mittels IGRA sei nebenwirkungsarm. Mögliche Schäden könnten bei falsch-positiven Tests durch nachfolgende weitere Untersuchungen und Therapien entstehen[100]. Die Nebenwirkung der Therapie einer LTBI ist die Hepatotoxizität. Die Number needed to harm (für Hepatotoxizität) berechnete sich bei einem Screening von 100.000 Personen auf einen Wert zwischen 279 und 253, je nach angewandtem Präventionsschema[100].

Da Geflüchtete und Asylsuchende ein erhöhtes Risiko vergleichbar mit derer von der USPSTF genannten Personen-Gruppen haben, wäre eine Screening mittels IGRA-Test auf das Vorliegen einer LTBI durchaus sinnvoll.

Eine deutsche Studie um Thee et al. spricht sich bei Betrachtung ihrer Ergebnisse für die Einführung eines Screenings auf Infektion mit *M. Tuberculosis* und nicht nur TB-Erkrankungen bei der Einreise von minderjährigen Geflüchteten aus[101]. Im Rahmen der Studie wurden unbegleitete geflüchtete Kinder auf Tuberkulose gescreent. Dabei stellte sich heraus, dass beide in der Studie beschriebenen TB-Patient*innen nicht so früh gefunden worden wären, hätte man sich nur an den Symptomen orientiert. Es werden überdies Blicke in die Infektionspräventiven Maßnahmen bei Aufnahme von Geflüchteten in andere Länder geworfen. Vor diesem Hintergrund stellt die deutsche Studie fest, dass einer der beiden TB-Fälle nicht gefunden worden wäre, wenn man lediglich Ankömmlinge aus Hoch-Inzidenzländern screenen würde, wie es beispielsweise in Finnland der Fall ist (ein Minderjähriger kam aus Afghanistan - Hochprävalenz; der zweite kam aus Syrien - Niedrigprävalenz)[101]. Kunst et al fordern zudem eine europaweite Vereinheitlichung eines Screenings von Geflüchteten[102].

4.8.2 LTBI Screening bei Personen aus Niedrig-Prävalenz-Umgebungen

Der IGRA, angewendet bei nicht an TB erkrankten Personen, zeichnet sich durch eine hohe Spezifität aus: in einer Metanalyse von Diel et al. ergab sich ein gepoolte Spezifität von 99,4 % (95 %KI: 97,8-99,9 %)[103]. So erhalten 99,4 % aller gesunden Getesteten einen negativen Test. Ein weiterer wichtiger Wert zur Einordnung eines diagnostischen Testes ist der positive Prädiktive Wert: die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit positivem Testergebnis auch wirklich eine LTBI hat. Dieser Wert ist abhängig von der Prävalenz einer Population: Diel et al. zeigt mit einer Rechnung, wie sich der PPW bei einer Prävalenz von 20 % von 95,5 % auf 82,4 % bei einer Prävalenz von 5 % verändert[104]. Diese Aussage betont dabei die Wichtigkeit der Bewertung der Pre-Test-Probability, also der Wahrscheinlichkeit *vor* Testung eine LTBI zu haben. Diese Wahrscheinlichkeit steigt im Falle der LTBI, wenn eine Person einen relevanten Kontakt zu einem Indexpatienten hatte oder anderweitig ein erhöhtes Risiko für eine LTBI oder eine TB aufweist.

Bei unserer Beobachtung hatten bei der jeweiligen ersten Testung alle Getesteten ein Risiko für eine Infektion. Demnach war es berechtigt alle Bewohner der Einrichtung zu testen.

Diel et al.[104] spricht sich aber gegen die Testung im Niedrig-Prävalenz- Bereich ohne entsprechende Indexfälle aus: So sollen auch Beschäftigte im Gesundheitswesen nicht generell regelmäßigen Untersuchungen auf eine LTBI mittels IGRA unterzogen werden, da ein niedriger positiver prädiktiver Wert zu erwarten ist.

Er rät also von einem „allgemeinen Screening“ auf eine LTBI in einem Niedrig-Prävalenz-Land wie Deutschland ab.

Des Weiteren führt er an, dass beim seriellen Testen ohne eine Indikation eine hohe Variabilität der Ergebnisse auftreten kann. Eine Konversion von einem einst negativen zu einem positiven Ergebnis bzw. eine Reversion eines positiven Ergebnisses in ein negatives sind möglich und beschrieben[104]. Dadurch begründet sich eine geringe Aussagekraft wiederholter Tests „ohne Anlass“.

Blickt man hingegen auf Hoch-Prävalenz-Länder, erhält man andere Ergebnisse. Eine Studie um Andrews et al. untersuchte in einem prospektiven Setting fünf Jahre lang Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren mittels THT und QFT in festgeschriebenen Abständen. Es wurden anschließend die Daten zur Konversion und Rekonversion der Tests verglichen. Zum einen konnte gezeigt werden, dass die Höhe des QFT-Wertes negativ mit der Wahrscheinlichkeit einer Reversion des QFT-Testes korrelierte. Zum anderen konnte im Vergleich zu Niedrig-Inzidenz-Ländern eine erhöhte Rate an Konversionen und eine verringerte Rate an Reversionen beobachtet werden, wobei erstere als Prädiktor für eine TB gesehen werden konnte[105].

Im Niedrig-Inzidenz-Bereich spricht sich Diel et al. gegen eine Nachtestung derer aus, die einen lediglich „schwach“ positiven Test bekamen[104]. Diel et al. empfiehlt außerdem nicht, den Cut off Wert anzuheben, um eine geringere Anzahl falsch positiver Ergebnisse zu erhalten[104]. Um in verschiedenen Gruppen einen größeren Nutzen aus dem Testergebnis zu ziehen, schlägt Harada et al.[76] jedoch vor, den Cut-off anzupassen. In einer Niedrig-Risiko Gruppe könnte die Spezifität und in einer Hoch-Risiko Gruppe die Sensitivität den größeren Stellenwert haben hinsichtlich des Risiko-Nutzen Profils einer präventiven Therapie. So wird in Japan das Ergebnis in Bezug zur Person gesetzt. Ein Tb-nil zwischen 0,1 und 0,35 IU/ml gilt zunächst als *grenzwertig* und muss mindestens nachkontrolliert werden. Ein solches Ergebnis einer Person einer Hoch-Risiko-Gruppe wird hingegen *positiv* gewertet[76].

4.9 Einfluss der Umgebungsuntersuchung

4.9.1 Vorteil der aktiven Fallfindung

Die interdisziplinären Zusammenarbeiten der Ärztinnen des zuständigen Gesundheitsamtes sowie den behandelnden niedergelassenen Pneumologen und den Ärztinnen und Ärzten der Klinik für Infektiologie und Tropenmedizin der UMR hat dazu beigetragen, das Ausbruchsgeschehen schnell zu erkennen und sowohl mit dem Indexfall assoziierte TB-Erkrankungen als auch Kontaktpersonen mit LTBI zu therapieren.

Durch diese Zusammenarbeit und die konsequente Untersuchung von Sputumproben inklusiver der Genotypisierung der positiven Proben sowie die Anfertigung von Röntgen-Bildern konnten TB-Fälle schnell entdeckt und zugeordnet werden.

4.9.1 Vorteil der aktiven Fallfindung

Eine Metaanalyse um Getnet et al. betrachtete Studien aus Niedrig- bis Mittel-Einkommens-Nationen und untersuchte die Dauer der Verzögerung, bis sich Patient*innen ärztlich vorstellen bzw. bis es zu einer Diagnosestellung kam. Dabei ergaben sich aus 12 Studien, dass 42 % aller Patient*innen mit pulmonaler TB einen Monat oder mehr Verzögerung hatten, bis sie bei einem Arzt oder einer Ärztin vorstellig wurden[106]. Man kann also vermuten, dass ohne eine Umgebungsuntersuchung nicht so schnell alle TB-Patient*innen gefunden worden wären.
Bei der Frage, ob die TB-Patient*innen durch eine Umgebungsuntersuchung früher gefunden worden seien als ohne, hilft ein Blick in Länder, die weniger mit aktiver Fallfindung arbeiten: Eine 2018 veröffentlichte Studie um Fox et al. betrachtete in Vietnam zwei Gruppen, welche auf unterschiedliche Weise nach dem Auftreten eines Tuberkulose Indexfalles in einem Haushalt agierten. Die Kontaktpersonen der Indexfälle der Interventionsgruppe stellten sich in der Klinik vor und erhielten zum einen ein Merkblatt über TB und wurden zum anderen zu Screenings an den Zeitpunkten 0, 6, 12 und 24 Monate eingeladen. Zu diesen Terminen in der Klinik wurden die Kontaktpersonen nach ihren Symptomen befragt, untersucht und bekamen ein Röntgenbild der Lunge. Bei Auffälligkeiten wurden sie gebeten, Sputumproben abzugeben, welche mikrobiologisch untersucht wurden[107]. Die Kontaktpersonen der Indexfälle der Kontrollgruppe wurden bei der ersten Vorstellung nach Symptomen befragt und bekamen ebenfalls ein Informationsblatt über TB mit. Sie wurden aufgeklärt, sich bei Symptomen einer TB in der Klinik vorzustellen. Der nächste Wiedervorstellungstermin fand nach 24 Monaten statt. Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl der Tuberkulose-Fälle der Interventions- und der Kontrollgruppe, die zwischen Eintritt in die Studie und 900 Tagen auftraten. Die Studie zeigte dabei, dass in der Interventionsgruppe bedeutend mehr TB-Fälle gefunden wurden. Es zeigte sich auch eine Assoziation zu besserer Therapie-Beendigung unter den diagnostizierten Kontaktpersonen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein gewisser Anteil an Tuberkulose-Fällen durch passive Fallfindung gefunden wird. Jedoch kann eine aktive Fallfindung durchaus Patient*innen, die eine Tuberkulose entwickeln, früher identifizieren[107].
So lässt sich auch bei unserer Studie davon ausgehen, dass durch die Arbeit des Gesundheitsamtes mit aktiver Fallfindung Tuberkulosefälle früher gefunden wurden, anstatt auf passive Fallfindung zu bauen.
Neben den Resultaten von Fox et al. konnten auch weitere Vorteile der aktiven gegenüber der passiven Fallfindung gezeigt werden. 2016 untersuchten Jensen et al. in einer retrospektiven Studie, ob es einen Unterschied zwischen der Hospitalisierung - als Marker für die Sterblichkeit- und der Sputum-Positivität - als Zeichen der Infektiosität - zwischen Kontaktpersonen, die mittels aktiver oder mittels passiver Fallfindung gefunden wurden, gab[108]. Es unterteilte sich die betrachtete Population in passiv gefundene Fälle (Patient*innen suchten selbst medizinische Beratung auf) und aktiv gefundene Fälle. Letztere wurden entweder durch Umgebungsuntersuchungen oder durch das Screening von Hoch Risiko-

Gruppen gefunden[108]. Dabei konnte gezeigt werden, dass Patient*innen, die durch aktive Fallfindung entdeckt worden waren, seltener hospitalisiert wurden: OR 0,25 (95% KI: 0,14-0,43)[108]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass bei Patient*innen, die durch eine aktive Fallfindung gefunden wurden, seltener *M. tuberculosis* im Sputum gefunden wurde: OR 0,30 (95% KI: 0,16-0,54). Damit waren die Patient*innen der aktiven Fallfindung weniger infektiös[108].

4.9.2 Bedeutung der Sputum-Untersuchung in der Umgebungsuntersuchung

Wie bereits unter dem Punkt *1.3 Prinzip und Ablauf der Umgebungsuntersuchung* geschildert, empfehlen die „Neuen Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose“ von Diel et al. bei asymptomatischen erwachsenen Kontaktpersonen zunächst die Durchführung eines immunologischen Testes, eines IGRAs. Bei positivem Ergebnis sollte der radiologische Ausschluss einer Tuberkulose erfolgen[4].

Jedoch zeigte sich in unserer Kohorte die Wichtigkeit einer Sputumgewinnung zur Diagnose einer TB unter den Kontaktpersonen. So konnte die Diagnose bei einem Patienten nur gestellt werden, da nach längerer Bebrütungszeit eine kulturelle Anzüchtung von *M. tuberculosis* gelang.

Ergänzend muss man hinzufügen, dass spontan produziertes Sputum auch negativ sein kann. Eine Studie aus Neuseeland um McWilliams et al. konnte zeigen, dass bei Patient*innen, die kein Sputum produzieren können, oder deren Ausstrich aus spontan produziertem Sputum negativ war, durch ein induziertes Sputum ein Tuberkulosenachweis gelingen konnte. Induziertes Sputum bezeichnet dabei das Abhusten von Sputum nach 20-minütiger Inhalation einer sterilen, hypertonen Kochsalzlösung. Das in der Studie für am effizientesten erachtete Regime war: induziertes Sputum und bei negativem Ergebnis Bronchoskopie. Durch dieses Regime wurden alle 27 TB Fälle gefunden, bei welchen zuvor im spontanen Sputum keine Erregerisolation gelang[109].

4.9.3 Epidemiologische Bedeutung der Gensequenzierung der *M. tuberculosis* Isolate

Zweifelsohne müssen im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung alle Patient*innen mit einer aktiven Tuberkulose identifiziert werden, um das Infektionsgeschehen nachhaltig eindämmen zu können. Wie in unserer Studie können dabei auch „zufällig“ TB-Erkrankte, die nicht in Zusammenhang mit dem Ausbruch stehen, detektiert werden. Zum einen ist die Differenzierung und Beurteilung der „wahren“ Größe eines Ausbruchs und die Klärung, ob die Erkrankung durch eine endogene Reaktivierung oder eine exogene „frische“ Infektion bedingt ist, wichtig. Unsere Patient*innen hatten ein nicht unerhebliches Risiko, bereits zum Zeitpunkt der Umgebungsuntersuchung eine LTBI zu haben. Es ist also nicht möglich, durch die bloße

Diagnose einer aktiven Tuberkulose zu erklären, ob es sich um eine Reaktivierung oder eine Erst- bzw. Reinfektion handelt. Diese Information ist jedoch essenziell, um epidemiologische Verknüpfungen und Vorgänge zu durchschauen. Zur Lösung dieser Fragestellung nutzten wir eine Form der Gensequenzierung, die MIRU VNTR, deren Funktionsweise unter Punkt *1.1.3.3 Genotypisierung* beschrieben ist.

Die Wichtigkeit der Gensequenzierungsmethoden konnte in einer Studie um Buff et al. gezeigt werden: eine 1996 an pulmonaler TB erkrankte Patientin konnte für zwei Wochen anbehandelt werden, bevor sie verzog. Im Jahr 2005 erfolgte ihre Inhaftierung. Während ihrer Zeit im Gefängnis entwickelte sie Symptome sowie ein auffälliges Röntgenbild der Lunge. Ungeachtet dessen wurde sie 2006 entlassen und wohnte für das kommende Jahr inkonsistent bei Freunden oder Familienangehörigen. In den Jahren 2005/2006 konnten acht assoziierte Erkrankungen durch die Verwendung von Gensequenzierungsverfahren mit der Indexpatientin in Verbindung gebracht werden[110].

Ein weiterer Vorteil der Gensequenzieung ist die Beurteilung der „wahren“ Größe des Ausbruchs. So konnte bei einem TB-Ausbruch in einem irischen Gefängnis unter anderem durch die Genotypisierung nachgewiesen werden, dass ein TB Patient nicht durch den Ausbruchsstamm infiziert wurde[111].

Auch in unserer Studie konnte unter anderem durch die Typisierung gezeigt werden, dass ein TB-Patient nicht durch den Ausbruchsstamm infiziert war. Die Typisierung hilft auch dabei neu auftretende Fälle einzuordnen: Insbesondere in Einrichtungen in denen Menschen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer TB leben und folglich immer wieder aktive TB-Fälle auftreten, kann mittels Genotypisierung festgestellt werden, dass es sich entweder um einen bereits bekannten Ausbruchstamm und damit in erster Linie um eine Reaktivierung oder um andere Stämme als den früheren Ausbruchsstamm handelt.

4.9.4 Nicht-assoziierte Erkrankungen während des Ausbruchsgeschehen

Der zuvor beschriebene 39-jährige Patient mit dem genetisch nicht identischen *M. tuberculosis* – Stamm wäre mutmaßlich ohne das Ausbruchsgeschehen nicht bzw. nicht so früh diagnostiziert worden. Ein über den niedergelassenen Pneumologen versorgter 44-jähriger Mann mit einer LTBI zeigte im Röntgenbild des Thorax eine Pneumonie, die behandelt wurde. Diese nicht-assoziierten Erkrankungen werden im Rahmen von Ausbruchsgeschehen häufig beschrieben, seien es wie in unserem Fall zum Beispiel Tuberkulose-Fälle, die nicht epidemiologisch mit dem Ausbruch zusammenhängen, sondern „zufällig“ entdeckt werden, oder andere respiratorische (Infektions-) Krankheiten. So wurde auch der Patient, der im Rahmen des TB-Ausbruches in einem irischen Gefängnis durch die Umgebungsuntersuchung diagnostiziert, ohne durch den Indexpatienten infiziert zu sein[111].

4.10 Umgang mit aktiven Tuberkulosefällen und LTBIs in einem Niedrigprävalenz-Land wie Deutschland

Aber auch außerhalb von Tuberkulose-Ausbrüchen kommen „zufällig“ diagnostizierte Erkrankte vor: exemplarisch zeigte sich bei der 2011 grassierenden EHEC-Epidemie auch ein Anstieg der nicht-EHEC-Diagnosen, da sich zum einen mehr Patient*innen mit enteritischen Symptomen vorstellten, weil die Epidemie Platz im öffentlichen Diskurs fand; zum anderen wurden Patient*innen mit enteritischen Symptomen häufiger um eine Stuhl-Probe gebeten[112].

4.10 Umgang mit aktiven Tuberkulosefällen und LTBIs in einem Niedrigprävalenz-Land wie Deutschland

Auch in einem Niedrig-Prävalenzland wie Deutschland kann und muss ein Beitrag zur end-TB Strategie der WHO geleistet werden: Dabei soll unter anderem die weltweite TB-Inzidenz bis 2035 auf 10 pro 100.000 Personen gesenkt werden[113]. Die folgende Abbildung 42 fasst die möglichen Stellschrauben zusammen:

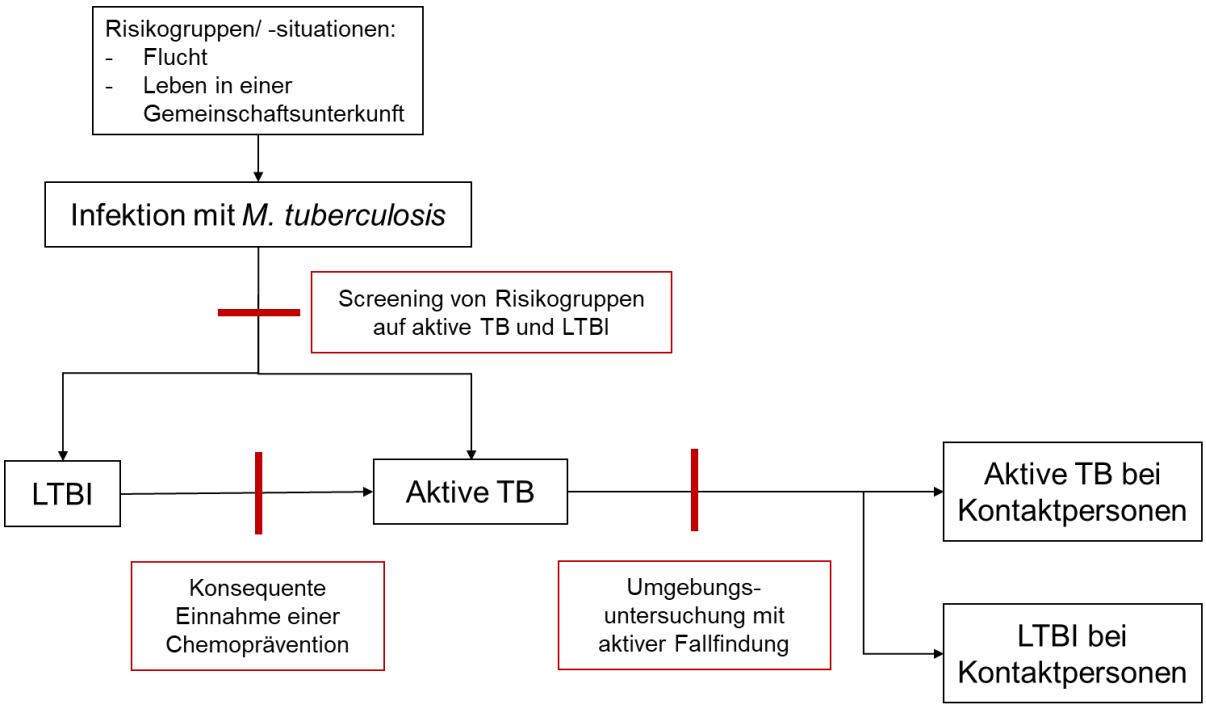


Abbildung 42: Eigene zusammenfassende Darstellung der in Deutschland möglichen Strategien zur Kontrolle der Tuberkulosezahlen.

4.11 Einordnen eines Ausbruchsgeschehen

Im Rahmen der Umgebungsuntersuchung des Gesundheitsamtes werden bei Bekanntwerden einer Tuberkulose-Infektion Kontaktpersonen, wie bereits beschrieben, aufgesucht und untersucht. Dabei lassen sich nach den Ergebnissen einer niederländischen Studie aus dem Jahr 2008 Risikofaktoren für die Entwicklung eines großen Clusters erheben. Die Studie um

Kik et al. untersuchte dabei retrospektiv alle gemeldeten Tuberkulosefälle zwischen 1993 und 2004 in den Niederlanden, welche mit IS6111 Fingerprint-Analyse zu Clustern zusammengefasst werden konnten. Dabei betrachteten sie ein Ausbruchgeschehen zwei Jahre lang und definierten einen kleinen Cluster, wenn er aus einem bis vier Personen bestand; einen großen Cluster wenn er aus fünf oder mehr Personen bestand. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines großen Clusters erhöht, wenn die ersten beiden Patient*innen eines Clusters folgende unabhängige Risikofaktoren aufwiesen: Zum einen wenn die Zeit zwischen Diagnose der ersten beiden Fälle eines Clusters weniger als drei Monate betrug, zum anderen wenn die Personen unter 35 Jahre alt waren, wenn sie in einer urbanen Umgebung lebten, oder wenn sie gebürtig aus einem Subsaharischen Land stammten[114]. Eine urbane Umgebung wurde als eine Stadt größer 250.000 Einwohner festgelegt.
Die Risikofaktoren erhöhen je nach Zusammenspiel die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines gr0ßen Clusters mit fünf oder mehr assoziierten Fällen auf das mehr als fünffache[114].
Orientiert man sich an diesen Daten und Ergebnissen würde der in dieser Arbeit beschriebene Ausbruch zu einem großen Cluster zählen, da insgesamt neun erkrankten. Laut Kik et al. hätte man nach Diagnose des zweiten Patienten (dem eigentlichen Indexfall) eine drei- bis fünffach erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines großen Clusters gehabt. Dabei spielen die Risikofaktoren: Zeit zwischen den Diagnosen der ersten beiden Fälle unter drei Monate, beide Patient*innen unter 35 Jahre, beide Patient*innen gebürtig aus der Subsahara (Eritrea und Somalia) eine Rolle.
Eine Studie von Athomsons et al. konnte in einer retrospektiven Analyse von Tuberkulose-Clustern (1-3 Fälle) in den USA Faktoren herausarbeiten, die wahrscheinlicher zu einem Ausbruch (>6 Fälle) führten. Dabei waren in erster Linie sozial marginalisierte Indexfälle, (Obdachlose, Inhaftierte, i.v.-Drogen- und Alkoholabhängige) Risikofaktoren für einen Ausbruch. In zweiter Linie spielte auch die Schnelligkeit des Cluster-Wachstums eine Rolle: Kam es nach weniger als 5,3 Monaten nach dem ersten Fall zu einem zweiten, stieg das Risiko für das Auftreten eines Ausbruches weiter an[115].
Die Diagnosen der ersten beiden Fälle konnten mit ca. 14 Tagen Abstand gestellt werden (wobei der Indexfall nach der ersten angesteckten Patientin diagnostiziert wurde). Die Wahrscheinlichkeit auf Entwicklung eines großen Ausbruchs war damit bereits im Dezember 2017 hoch.

4.12 AUSBLICK: TUBERKULOSE IN ZEITEN VON COVID-19

Das Anfang 2020 von der WHO als Pandemie klassifizierte Infektionsgeschehen mit SARS-Cov-2 hat durch damit verbundenes globales Handeln zusätzlich Auswirkungen auf andere weltweit grassierende Infektionskrankheiten wie die Tuberkulose gehabt[116].

Eine Studie um McQuaid et al. erstellte verschiedene Szenarien, die zum einen verringerte soziale Kontakte in unterschiedlichen Lebensbereichen und zum anderen eine verschlechterte medizinische Versorgung hinsichtlich TB-Erkrankungen jeweils in unterschiedlichen Ausmaßen mit einberechnete. Zu letzteren zählte unter anderem die verlängerte Zeit bis zur Diagnosestellung einer TB, aufgrund verzögerter Vorstellung bei einem Arzt oder einer Ärztin und unter anderem damit verbunden eine verzögert begonnene Therapie, welche mitunter auch schlechter überwacht werden kann. Das Model beruhte auf einer zu Beginn der Pandemie geschätzten Dauer der Einschränkungen von 6 Monaten und errechnete für die verschiedenen Szenarien den erwarteten Anstieg an TB Infektionen und Erkrankungen und Todesfälle für die kommenden fünf Jahre[117].

Es könnte davon auszugehen sein, dass ein Nutzen der sozialen Distanzierung eher für die TB Inzidenz, nicht aber für TB Todesfälle zu erwarten ist. Die Auswirkung auf TB-Fälle ist jedoch auch abhängig davon, wie schwer das Gesundheitssystem durch COVID-19 belastet ist. Je intensiver sich ein Gesundheitssystem um COVID-19-Fälle kümmern muss, desto weniger Ressourcen bleiben für die Detektion von TB Fällen, sodass auch dann mit einem Anstieg der TB Fallzahlen und TB Todesfälle zu rechnen ist[117]. Auch wenn das Model laut Aussagen der Autoren aufgrund mangelnder Daten die Situation nicht so differenziert betrachtet, dass es der Realität vollends entspräche, wird die Kernaussage deutlich: Nebst den Problemen, die durch die Pandemie entstehen, muss verschärft auf TB geachtet werden[117].

Auch Jain et al. sehen COVID-19 als eine Gefahr für die end-TB Ziele. Auch sie gehen von einer Verzögerung der Diagnosestellung aus, die zum einen eine bestehende TB aggravieren wird aber auch einen komplikationsbehafteten Verlauf durch eine Superinfektion mit SARS-Cov-2 nehmen kann[118].

Im Verlauf bestätigten sich die zu Beginn der Pandemie geäußerten Befürchtungen und es zeigte sich eine Abnahme der Tuberkulose-Diagnosen unter Zunahme der Tuberkulose-Todesfälle im Jahr 2020[1]. Daher ist es für die Zukunft und die Sicherung der *end-TB*-Ziele der WHO von großer Bedeutung, dass an Tuberkulose erkrankte Personen so früh wie möglich diagnostiziert werden und auch Ausbruchsgeschehen, wie das in unserer Studie geschilderte, schnell und vollkommen aufgeklärt werden.

4.13 Aktuelle Impfstoffe gegen Tuberkulose

Die wirksamste Therapie einer Infektionskrankheit ist die Prävention. Nachdem 1882 der Erreger der Tuberkulose identifiziert worden war, präsentierten 1921 Albert Calmette und Camille Guérin den Bacille Calmette-Guérin (BCG)-Impfstoff, basierend auf einem lebend-attenuierten *Mycobacterium bovis* Stamm. Dieser Impfstoff schützt Neugeborene und Kinder, welche noch keinen Kontakt zu Mykobakterien in ihrem Umfeld hatten[119]. Der Erfolg der BCG Impfung hinsichtlich einer pulmonalen TB ist begrenzt und zeigt eine variable Effektivität in der Verhütung der Infektion[120,121].

Ungefähr 100 Jahre nach der Entwicklung des ersten Impfstoffes ist bisher (Stand Dezember 2022) kein zweiter zur präventiven Anwendung zugelassen. Es wird jedoch an mehreren Impfstoffen geforscht, wobei aktuell drei Impfstoffe in der Phase III der Zulassung und damit in der klinischen Testung sind. Bei zwei Impfstoffen handelt es sich um ganz-zellige Impfstoffe aus inaktivierten Mykobakterien (*Mycobacterium vaccae* und *Mycobacterium indcus pranii*). Auch ein Lebend-Impfstoff befindet sich derzeit in Phase III (*VPM1002*). Neben der präventiven Verwendung wird auch an der Nutzung als Therapeutikum geforscht[119,121]. Dabei hat der Tot-Impfstoff *Mycobacterium vaccae* bereits eine Zulassung und kann als adjuvantes Agens in der Therapie der Tuberkulose eingesetzt werden[122].

Die Impfstoffentwicklung im Allgemeinen ist wichtig, um die von der WHO festgesetzten *end-TB* Ziele von weniger als 10 Fälle pro 100.000 Personen bis 2035 zu erreichen. Im Speziellen ruht in der Impfstoffentwicklung eine zusätzliche Möglichkeit zur Vermeidung der multidrug-resistant TB (MDR-TB) oder der extensively drug-resistant TB (XDR-TB), da diese Formen der TB eine besondere Bedrohung durch lange Therapiedauer mit einhergehender Toxizität und letztendlich auch damit einhergehenden Kosten darstellen[120,123].

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Tuberkulose kann es durch die Übertragung durch die Luft schnell zu Ausbrüchen kommen. Besonders das gemeinsame Leben in einer Einrichtung wie einer Gemeinschaftsunterkunft, begünstigt die Transmission.

Der Tuberkulose-Ausbruch in Norddeutschland 2017/2018 war einer von 68 Ausbrüchen des Jahres 2018 in Deutschland, und einer von sechs Ausbrüchen mit mehr als fünf assoziierten Erkrankungen.

Nach der Diagnose von zwei TB-Fällen im Dezember 2017 mit genotypisiertem identischem Erregerstamm wurden 143 Kontaktpersonen im Rahmen der Umgebungsuntersuchung untersucht. Im Zeitraum von Dezember 2017 bis Juli 2020 wurden einschließlich der beiden Indexpatienten zehn Patient*innen mit einer Lungentuberkulose diagnostiziert, neun waren molekularbiologisch oder epidemiologisch gesichert mit dem Ausbruchserreger infiziert, ein Patient wurde zufällig durch die Umgebungsuntersuchung mit einem anderen Erregerstamm diagnostiziert. Im ersten Jahr der Umgebungsuntersuchung erkrankten neben den beiden initial Diagnostizierten sechs weitere durch den Indexfall infizierte Patient*innen, darunter zwei Kinder im Alter von fünf Monaten und drei Jahren. Im Juli des Jahres 2020 wurde eine nicht-präventiv behandelte Frau mit einer durch den Ausbruchsstamm ausgelösten Tuberkulose diagnostiziert.

Initial lag bei 57 Erwachsenen ein negativer QFT-Plus Test vor. Dabei war eine Person retrospektiv bereits zum Test-Zeitpunkt an einer aktiven Tuberkulose erkrankt und es handelte sich um einen falsch-negativen Test. Demnach hatten 56 Erwachsene keine TB oder LTBI. Bei 48 erwachsenen Personen wurde initial eine LTBI diagnostiziert und eine Chemoprävention hätte begonnen werden können. Dabei nahmen 20 Personen eine Prävention ein, 17 beendeten die Prävention. Von den 28 Erwachsenen ohne Präventionstherapie entwickelten zwei im Verlauf eine TB mit dem Ausbruchserreger. Insgesamt wurden 35 Kinder und Jugendliche untersucht, ein Säugling erkrankte bereits im März 2018 an einer offenen, ein dreijähriger Junge im November 2018 an einer geschlossenen Lungentuberkulose. Vier Kinder hatten eine LTBI und wurden chemopräventiv behandelt, 29 Kinder hatten weder LTBI noch TB und wurden konsequent chemoprophylaktisch behandelt.

Im Beobachtungszeitraum bis Dezember 2022 erkrankten keine weiteren Personen an einer Tuberkulose.

Dank der Zusammenarbeit der zuständigen Gesundheitsämter und der Universitätsklinik Rostock, Zentrum für Innere Medizin, Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten sowie der Klinik und Poliklinik für Pädiatrie und den niedergelassenen Pneumolog*innen und Pädiater*innen wurden die beschriebenen Patient*innen schnell identifiziert und versorgt. Auch die Überwachung der Kontaktpersonen mit LTBI und deren Therapie ließ sich so gut

realisieren. Dabei war die Unterstützung der UMR wichtig, um die plötzlich zu leistende Betreuung, Untersuchung und Therapie vieler Personen gewährleisten zu können.
In einem Niedrig-Prävalenzland wie Deutschland kann die Detektion von Tuberkulosefällen verbessert werden, indem bei Umgebungsuntersuchungen zusätzlich zur immunologischen Testung und radiologischen Diagnostik eine mikrobiologische Untersuchung des Sputums bei Personen mit positivem IGRA erfolgt, mit anschließender Genotypisierung im Falle nachweisbarer Mykobakterien.
Eine Verringerung der prävalenten LTBIs ist durch ein Screening mittels IGRA von Hochrisikogruppen wie zum Beispiel Geflüchteten möglich.
Eine verbesserte Compliance bzw. größere Annahme einer Chemoprävention kann erreicht werden, indem Kontaktpersonen ihr eigenes Risiko durch die Nutzung von verschiedenen Risiko-Scores deutlicher gemacht werden kann und Personen in die Therapieentscheidung sowie die Wahl des Regimes aktiv mit eingebunden werden.

VI. THESEN

(1) Die Kombination von radiologischer Bildgebung und Durchführung mikrobiologische Analyse von Sputumproben im Rahmen der Umgebungsuntersuchung verbessert die Fallfindung aktiver Tuberkulosen.

(2) Die Genotypisierung ist für die Einordnung eines Ausbruchsgeschehen von großer Bedeutung.

(3) Die für eine Infektion benötigte kumulative Zeit von 8h mit geteilter Raumluft kann bei langer Infektiosität über häufige, beiläufige Begegnungen ohne direkte Kontakte (z. B. Unterhaltungen) erreicht werden.

(4) Die Akzeptanz der Chemoprävention wird durch eine spezielle Tuberkuloseambulanz erhöht.

LITERATURVERZEICHNIS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva, 2021.

2. Brodhun B, Altmann D, Hauer B, Haas W. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2020. Robert Koch-Institut, 2021.

3. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine, Self-assessment and board review. New York, N.Y.: McGraw Hill Medical, 2015.

4. Diel R, Loytved G, Nienhaus A, et al. Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose [New recommendations for contact tracing in tuberculosis. German Central Committee against Tuberculosis]. Pneumologie 2011;65:359–78.

5. Hunter RL, Hwang S-A, Jagannath C, Actor JK. Cord factor as an invisibility cloak? A hypothesis for asymptomatic TB persistence. Tuberculosis (Edinb) 2016;101S:S2-S8.

6. C. Robert Horsburgh, Jr., M.D. Priorities for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States. New York N.Y.: New England Journal, 2004.

7. Cookson ST, Abaza H, Clarke KR, et al. "Impact of and response to increased tuberculosis prevalence among Syrian refugees compared with Jordanian tuberculosis prevalence: case study of a tuberculosis public health strategy". Confl Health 2015;9:18.

8. World Health Organization. Country, regional and global profiles, https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles, zuletzt aufgerufen am 08.12.2022.

9. Loddenkemper R, Konietzko N, Seehausen V, Bauer T, Pfeifer M. 125 Jahre Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e. V. (DZK) [125 Years German Central Committee for the Fight against Tuberculosis (DZK)]. Pneumologie 2020;74:719–41.

10. Lock, W. (1981). Die Epidemiologie der Tuberkulose. In: , et al. Lungentuberkulose. Handbuch der inneren Medizin, vol 4 / 3. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-67664-2_4.

11. Esmail H, Barry CE, Young DB, Wilkinson RJ. The ongoing challenge of latent tuberculosis. Philos Trans R Soc Lond , B, Biol Sci 2014;369:20130437.

12. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologischse Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020. Robert Koch-Institut, 2021.

13. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologische Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. Robert Koch-Institut, 2019.

14. Littmann M, Sinha J, Löbermann M, eds. Infektionskrankheiten, Meldepflicht, Epidemiologie, Klinik, Labordiagnostik, Therapie, Prävention ; Handbuch für den öffentlichen Gesundheitsdienst. 5th ed. Wiesbaden: mhp Verlag GmbH, 2018.

15. Abel L, Fellay J, Haas DW, et al. Genetics of human susceptibility to active and latent tuberculosis: present knowledge and future perspectives. The Lancet Infectious Diseases 2018;18:e64-e75.

16. Abel L, El-Baghdadi J, Bousfiha AA, Casanova J-L, Schurr E. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road. Philos Trans R Soc Lond , B, Biol Sci 2014;369:20130428.

17. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova J-L. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-γ immunity. Semin Immunol 2014;26:454–70.

18. American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection 1999.

19. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJD. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. PLoS ONE 2011;6:e17601.

20. Verordnung zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung, (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV), Strahlenschutzverordnung vom 29. November 2018 (BGBl. I S. 2034, 2036; 2021 I S. 5261), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 8. Oktober 2021 (BGBl. I S. 4645) geändert worden ist, 2021.

21. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. Radiographics 2017;37:52–72.

22. Skoura E, Zumla A, Bomanji J. Imaging in tuberculosis. Int J Infect Dis 2015;32:87–93.

23. Richter E, Andres S, Diel R, et al. Tuberkulose/Mykobakteriose. 3rd ed. Expertengremium Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards; Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. München: Elsevier, 2019.
24. Schaberg T, Brinkmann F, Feiterna-Sperling C, et al. Tuberkulose im Erwachsenenalter [Tuberculosis in adulthood - The Sk2-Guideline of the German Central Committee against Tuberculosis (DZK) and the German Respiratory Society (DGP) for the diagnosis and treatment of adult tuberculosis patients]. Pneumologie 2022;76:727–819.
25. Malekmohammad M, Marjani M, Tabarsi P, et al. Diagnostic yield of post-bronchoscopy sputum smear in pulmonary tuberculosis. Scand J Infect Dis 2012;44:369–73.
26. Ringshausen FC, Wagner D, Roux A de, et al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009-2014. Emerging Infect Dis 2016;22:1102–5.
27. Kent PT KG. Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory 1985.
28. Lawn SD, Mwaba P, Bates M, et al. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. The Lancet Infectious Diseases 2013;13:349–61.
29. van Zyl-Smit RN, Binder A, Meldau R, et al. Comparison of quantitative techniques including Xpert MTB/RIF to evaluate mycobacterial burden. PLoS ONE 2011;6:e28815.
30. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium tuberculosis and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. mBio 2017;8.
31. Xpert MTB-RIF Ultra Packungsbeilage 301-5987, Rev., 2019.
32. Niemann S, Diel R. Neue Entwicklungen in der molekularen Epidemiologie der Tuberkulose. Pneumologe 2011;8:17–24.
33. Supply P, Allix C, Lesjean S, et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 2006;44:4498–510.
34. Supply P, Magdalena J, Himpens S, Locht C. Identification of novel intergenic repetitive units in a mycobacterial two-component system operon. Mol Microbiol 1997;26:991–1003.
35. Supply P, Mazars E, Lesjean S, Vincent V, Gicquel B, Locht C. Variable human minisatellite-like regions in the Mycobacterium tuberculosis genome. Mol Microbiol 2000;36:762–71.
36. Allix C, Supply P, Fauville-Dufaux M. Utility of fast mycobacterial interspersed repetitive unit-variable number tandem repeat genotyping in clinical mycobacteriological analysis. Clin Infect Dis 2004;39:783–9.
37. Supply P, Lesjean S, Savine E, Kremer K, van Soolingen D, Locht C. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of Mycobacterium tuberculosis based on mycobacterial interspersed repetitive units. J Clin Microbiol 2001;39:3563–71.
38. Weniger T, Krawczyk J, Supply P, Niemann S, Harmsen D. MIRU-VNTRplus: a web tool for polyphasic genotyping of Mycobacterium tuberculosis complex bacteria. Nucleic Acids Res 2010;38:W326-31.
39. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376–95.
40. Huebner RE, Schein MF, Bass JB. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993;17:968–75.
41. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. JAMA 2005;293:2756–61.
42. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:59–64.
43. Kobashi Y, Obase Y, Fukuda M, Yoshida K, Miyashita N, Oka M. Clinical reevaluation of the QuantiFERON TB-2G test as a diagnostic method for differentiating active tuberculosis from nontuberculous mycobacteriosis. Clin Infect Dis 2006;43:1540–6.
44. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. 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. Clin Infect Dis 2017;64:e1-e33.

45. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. The Lancet 2000;356:1099–104.
46. Brodin P, Rosenkrands I, Andersen P, Cole ST, Brosch R. ESAT-6 proteins: protective antigens and virulence factors? Trends Microbiol 2004;12:500–8.
47. Sloot R, Shanaube K, Claassens M, et al. Interpretation of serial interferon-gamma test results to measure new tuberculosis infection among household contacts in Zambia and South Africa. BMC Infect Dis 2020;20:760.
48. Robert Koch-Institut, Stadtmüller S, Schröder J, Ehlers S. Eine Schätzung der Prävalenz von Tuberkulose bei Asylsuchenden in Deutschland. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut), 2017.
49. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut), 2018.
50. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2013, 2014.
51. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut), 2016.
52. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019. Robert Koch-Institut, 2020.
53. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG), (Infektionsschutzgesetz - IfSG).
54. Kenyon TA, Valway SE, Ihle WW, Onorato IM, Castro KG. Transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis during a long airplane flight. N Engl J Med 1996;334:933–8.
55. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. The Lancet 1999;353:444–9.
56. Behr MA, Hopewell PC, Paz EA, Kawamura LM, Schecter GF, Small PM. Predictive value of contact investigation for identifying recent transmission of Mycobacterium tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:465–9.
57. Feiterna-Sperling C, Brinkmann F, Adamczick C, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter [Consensus-Based Guidelines for Diagnosis, Prevention and Treatment of Tuberculosis in Children and Adolescents - A Guideline on Behalf of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI)]. Pneumologie 2017;71:629–80.
58. Yates TA, Khan PY, Knight GM, et al. The transmission of Mycobacterium tuberculosis in high burden settings. The Lancet Infectious Diseases 2016;16:227–38.
59. Starke JR. Transmission of mycobacterium tuberculosis to and from children and adolescents. Seminars in Pediatric Infectious Diseases 2001;12:115–23.
60. Lai C-C, Hsieh Y-C, Yeh Y-P, et al. A pulmonary tuberculosis outbreak in a long-term care facility. Epidemiol Infect 2016;144:1455–62.
61. Norheim G, Seterelv S, Arnesen TM, et al. Tuberculosis Outbreak in an Educational Institution in Norway. J Clin Microbiol 2017;55:1327–33.
62. Itaki M, Endo M, Ikedo K, et al. A multidrug-resistant tuberculosis outbreak in a language school: Tokyo, Japan, 2019-2020. Int J Mycobacteriol 2021;10:37–42.
63. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2014, 2015.
64. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016. Krankenhaus-Hygiene + Infektionsverhütung 2017;38:178–183 (210-214).
65. Lohmann EM, Koster BFPJ, Le Cessie S, Kamst-van Agterveld MP, van Soolingen D, Arend SM. Grading of a positive sputum smear and the risk of Mycobacterium tuberculosis transmission. Int J Tuberc Lung Dis 2012;16:1477–84.
66. Acuña-Villaorduña C, Jones-López EC, Fregona G, et al. Intensity of exposure to pulmonary tuberculosis determines risk of tuberculosis infection and disease. Eur Respir J 2018;51.
67. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J 2009;33:956–73.
68. North RJ, Jung Y-J. Immunity to tuberculosis. Annu Rev Immunol 2004;22:599–623.
69. Mirsaeidi M, Sadikot RT. Patients at high risk of tuberculosis recurrence. Int J Mycobacteriol 2018;7:1–6.

70. Verver S, Warren RM, Beyers N, et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1430–5.
71. Crudu V, Merker M, Lange C, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2015;19:1520–3.
72. Boisson-Dupuis S. The monogenic basis of human tuberculosis. Hum Genet 2020;139:1001–9.
73. Weltgesundheitsorganisation. Treatment of tuberculosis, Guidelines. 4th ed. Geneva: World Health Organization, 2010: WHO/HTM/TB/2009.420.
74. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:935–52.
75. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. Chest 2010;137:952–68.
76. Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for M. tuberculosis infection. J Infect 2008;56:348–53.
77. Sodhi A, Gong J, Silva C, Qian D, Barnes PF. Clinical correlates of interferon gamma production in patients with tuberculosis. Clin Infect Dis 1997;25:617–20.
78. Józefowski S, Sobota A, Kwiatkowska K. How Mycobacterium tuberculosis subverts host immune responses. Bioessays 2008;30:943–54.
79. Kwon Y-S, Kim YH, Jeon K, et al. Factors that Predict Negative Results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test in Patients with Culture-Confirmed Tuberculosis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. PLoS ONE 2015;10:e0129792.
80. Zhang M, Gong J, Iyer DV, Jones BE, Modlin RL, Barnes PF. T cell cytokine responses in persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. J Clin Invest 1994;94:2435–42.
81. French MA. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. Curr HIV/AIDS Rep 2007;4:16–21.
82. Carazo Gallego B, Moreno-Pérez D, Nuñez Cuadros E, et al. Paradoxical reaction in immunocompetent children with tuberculosis. Int J Infect Dis 2016;51:15–8.
83. Geerdes-Fenge HF, Löbermann M, Hemmer CJ, Benedek O, Reisinger EC. Tuberculosis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with subsequent unmasking cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in an HIV-negative man. Infection 2019;47:129–33.
84. Kobashi Y, Shimizu H, Ohue Y, et al. False negative results of QuantiFERON TB-2G test in patients with active tuberculosis. Jpn J Infect Dis 2009;62:300–2.
85. Soysal A, Bakir M. T-SPOT.TB assay usage in adults and children. Expert Rev Mol Diagn 2011;11:643–60.
86. Yamasue M, Komiya K, Usagawa Y, et al. Factors associated with false negative interferon-γ release assay results in patients with tuberculosis: A systematic review with meta-analysis. Sci Rep 2020;10:1607.
87. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Global TB Programme, 2018.
88. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. Ann Intern Med 2017;167:248–55.
89. Lim RK, Semitala FC, Atuhumuza E, et al. Patient choice improves self-efficacy and intention to complete tuberculosis preventive therapy in a routine HIV program setting in Uganda. PLoS ONE 2021;16:e0246113.
90. Hamada Y, Ford N, Schenkel K, Getahun H. Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis 2018;22:1422–8.
91. Sloot R, van der Schim Loeff MF, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:1044–52.
92. Geerdes-Fenge H, Loytved G. Tuberkulose bei 22 Au-pairs in Deutschland und Österreich - rasche Diagnose verringert Infektionsrisiko für Gastfamilien [Tuberculosis in 22 Au-pairs in Germany and Austria - rapid diagnosis reduces risk of infection for host families]. Dtsch Med Wochenschr 2011;136:1837–41.

93. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1164–70.
94. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-γ release assay for developing active tuberculosis: an update. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:88–95.
95. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2011;365:2155–66.
96. Zenner D, Loutet MG, Harris R, Wilson S, Ormerod LP. Evaluating 17 years of latent tuberculosis infection screening in north-west England: a retrospective cohort study of reactivation. Eur Respir J 2017;50.
97. Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, Denholm JT. Preventive therapy for latent tuberculosis infection-the promise and the challenges. Int J Infect Dis 2017;56:68–76.
98. Saunders MJ, Wingfield T, Tovar MA, et al. A score to predict and stratify risk of tuberculosis in adult contacts of tuberculosis index cases: a prospective derivation and external validation cohort study. The Lancet Infectious Diseases 2017;17:1190–9.
99. Diel R, Rutz S, Castell S, Schaberg T. Tuberculosis: cost of illness in Germany. Eur Respir J 2012;40:143–51.
100. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2016;316:962–9.
101. Thee S, Krüger R, Bernuth H v., et al. Screening and treatment for tuberculosis in a cohort of unaccompanied minor refugees in Berlin, Germany. PLoS ONE 2019;14:e0216234.
102. Kunst H, Burman M, Arnesen TM, et al. Tuberculosis and latent tuberculous infection screening of migrants in Europe: comparative analysis of policies, surveillance systems and results. Int J Tuberc Lung Dis 2017;21:840–51.
103. Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2011;37:88–99.
104. Diel R, Nienhaus A. Aktuelle Fragestellungen zum Tuberkulose-Screening mit Interferon-Gamma-Release Assays (IGRAs) [Current Issues Arising from Tuberculosis Screening with Interferon-Gamma-Release Assays (IGRAs)]. Pneumologie 2015;69:271–5.
105. Andrews JR, Hatherill M, Mahomed H, et al. The dynamics of QuantiFERON-TB gold in-tube conversion and reversion in a cohort of South African adolescents. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:584–91.
106. Getnet F, Demissie M, Assefa N, Mengistie B, Worku A. Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis in low-and middle-income settings: systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med 2017;17:202.
107. Fox GJ, Nhung NV, Sy DN, et al. Household-Contact Investigation for Detection of Tuberculosis in Vietnam. N Engl J Med 2018;378:221–9.
108. Jensen SG, Lillebaek T, Wilcke T, et al. Impact of contact investigation and tuberculosis screening among high-risk groups in Denmark. Int J Tuberc Lung Dis 2016;20:1580–7.
109. McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Thorax 2002;57:1010–4.
110. Buff AM, Sosa LE, Hoopes AJ, et al. Two tuberculosis genotyping clusters, one preventable outbreak. Public Health Rep 2009;124:490–4.
111. Roycroft E, Fitzgibbon MM, Kelly DM, et al. The largest prison outbreak of TB in Western Europe investigated using whole-genome sequencing. Int J Tuberc Lung Dis 2021;25:491–7.
112. Englund H, Hautmann W. Using an outbreak to study the sensitivity of the surveillance of enterohaemorrhagic Escherichia coli and other enteropathic Escherichia coli in Bavaria, Germany, January to October 2011. Euro Surveill 2012;17.
113. World Health Organization. The End TB Strategy, 2017. (https://www.who.int/tb/strategy/end-tb/en/).
114. Kik SV, Verver S, van Soolingen D, et al. Tuberculosis outbreaks predicted by characteristics of first patients in a DNA fingerprint cluster. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:96–104.

115. Althomsons SP, Kammerer JS, Shang N, Navin TR. Using routinely reported tuberculosis genotyping and surveillance data to predict tuberculosis outbreaks. PLoS ONE 2012;7:e48754.
116. WHO RfE. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic., 2020. (https://www.euro. who.int/en/health-topics/health-emergencies/ coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019ncov.).
117. McQuaid CF, McCreesh N, Read JM, et al. The potential impact of COVID-19-related disruption on tuberculosis burden. Eur Respir J 2020;56:2001718.
118. Jain VK, Iyengar KP, Samy DA, Vaishya R. Tuberculosis in the era of COVID-19 in India. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 2020;14:1439–43.
119. Fatima S, Kumari A, Das G, Dwivedi VP. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. Life Sci 2020;252:117594.
120. Fletcher HA, Schrager L. TB vaccine development and the End TB Strategy: importance and current status. Trans R Soc Trop Med Hyg 2016;110:212–8.
121. Kaufmann SHE. Neue Impfstoffe gegen Tuberkulose [New vaccines against tuberculosis]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2020;63:56–64.
122. Huang C-Y, Hsieh W-Y. Efficacy of Mycobacterium vaccae immunotherapy for patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Hum Vaccin Immunother 2017;13:1960–71.
123. Marks SM, Flood J, Seaworth B, et al. Treatment practices, outcomes, and costs of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, United States, 2005-2007. Emerging Infect Dis 2014;20:812–21.

ANHANG

Referenzangaben zur Bakterienausscheidung im Sputum mit Dummy-Variablen zur Erstellung des Diagrammes in Abb. 29:

Referenzangaben Mikroskopie			**Referenzangaben Kultur**	
Befund-angabe	Bedeutung	Dummy-Variable	*Befundangabe*	Dummy - Variable
-	keine	0	*Kein Wachstum*	0
(+)	1-3 im gesamten Präparat	1	*20-100 Kolonien*	1
+	4-50 pro 100 Blickfelder	2	*Mehr als 100 Kolonien*	2
++	5-50 pro 10 Blickfelder	3	*dichter Rasen*	3
+++	5-50 pro Blickfeld	4		
++++	>50 pro Blickfeld	5		

Vereinheitlichung der Klassifikation der Bewertung der positiven mikroskopischen Sputum Ergebnisse nach Lohmann et al[65] als Ergänzung zu Tabelle 8:

Vereinheitlichung der Klassifikation der mikroskopisch positiven Sputum Ergebnisse				
Bewertung der Anzahl der Säurefesten Stäbchen	*St Antonius Hospital Nieuwegein 200×*	*Diakonessenhuis, Utrecht 1000×*	*Gelderse Vallei Ede 1000×*	*University Medical Centre Utrecht 400×*
0	Keine	Keine nach 10 Min	Keine	Keine
+1	1-2/ 30 Felder	1-10/10 min	1-5/ Gesamt	Keine Quantifizierung einer positiven Probe
+2	1-9/ 10 Felder	11-20/ 10 Felder	0-4/ Feld	
+3	1-9/ 10 Feld	21-60/ 10 Felder		
+4	10-90/ Feld	61-120/ 10 Felder	5-20/ Feld	
+5	> 90 / Feld	> 120 / 10 Felder	> 20/ Feld	

Übersicht zur Verteilung kategorialer und metrischer Variablen bei TB-Patient*innen und Kontaktpersonen mit LTBI:

	Tuberkulose-Patient*innen	**Erwachsene Kontaktpersonen mit LTBI**	**Signifikanz**
Anzahl	**10**	**46**	
Davon mit dem Ausbruch assoziiert	9		
Identischer Erregerstamm	*8*		
Epidemiologisch zugehörig (bei fehlendem Erregernachweis)	*1*		
Geschlecht			p=0,266 [C]
Männlich	5	31	
Weiblich	5	15	
Alter in Jahren			p=0,321[T]
Mittelwert	27,75	34,1	
Median	28,5	30,5	
Standardabweichung	16,1	13,2	

BMI in kg/m² – Mittelwert	21,1	24,89	p=0,003[T]
Symptome (wenn bekannt)			
Husten	7/8	7/33	
Nachtschweiß	3/6	2/30	
Fieber	4/5	0/16	
Gewichtsverlust	5/6	7/32	
Keine Symptome	1/8	18/34	
[T] – ungepaarter T-Test [C] – Chi-Quadrat-Test			

Übersicht über die QFT-Plus negativ getesteten Personen, Kontaktpersonen mit LTBI und die TB-Patient*innen:

	TB	LTBI - Erwachsen	LTBI - Kinder	Erwachsene mit negativem QFT-Plus	Kinder mit negativem QFT-Plus
Anzahl	10	46	4	56	29
Geschlecht					
Männlich	5	31	2	43	17
Weiblich	5	15	2	13	12
Alter in Jahren					
Mittelwert	27,6	34	8,75	32,2	6,7
Standardabweichung	18,1	12,2	5,4	11,4	5,1

Übersicht über alle Kinder und Jugendlichen sowie die positiv getesteten Kinder und Jugendlichen (exklusive 5 monatiger Säugling mit TB):

Kinder und Jugendliche ohne Tuberkulose	Gesamt	Davon positive Getestete (mittels QFT – Plus)
Anzahl	34	4
Alter		
Mittelwert	6,8	8,75
Median	7,5	8
Min	0	3
Max	17	16
Standardabweichung	5,1	5,4
Geschlecht		
Männlich	20	2
Weiblich	14	2
Herkunftsländer		
Afghanistan	15	1
Russland	4	1
Ghana	3	0
Ägypten	3	0
Albanien	3	1
Iran	2	0
Eritrea	1	0
Indien	1	0
Somalia	1	1

Mauretanien	1	0

PROGRAMME:

- IBM® SPSS® Statistics Version 28, IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland
- GraphPad Prism version 8.0.0 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com

WISSENSCHAFTLICHER LEBENSLAUF

Aus Datenschutzgründen entfernt.

DANKSAGUNG

Aus Datenschutzgründen entfernt.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Aus Datenschutzgründen entfernt.