



## RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte

Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut erfolgt auf der Grundlage des § 4 IfSG. Praktisch bedeutsame Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten sollen aktuell und konzentriert der Orientierung dienen. Die Beiträge werden in Zusammenarbeit mit Nationalen Referenzzentren, Konsiliarlaboratorien und – soweit seine Aufgabenfelder betroffen sind – dem Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) sowie weiteren Experten erarbeitet. Die Publikation erfolgt im [Epidemiologischen Bulletin](#), in der Zeitschrift Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz und im Internet (<http://www.rki.de/>). Eine Aktualisierung erfolgt nach den Erfordernissen, aktualisierte Fassungen ersetzen die älteren.

### Tuberkulose

(im März 2002 aktualisierte Fassung, Erstveröffentlichung März 2000)

#### Erreger

Erreger der Tuberkulose sind aerobe, unbewegliche, langsam wachsende, stäbchenförmige Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, Genus *Mycobacterium* (*M.*). Aufgrund ihrer Eigenschaften bei der Färbung für die Mikroskopie werden sie als »säurefest« bezeichnet. Die unter dem Aspekt der Pathogenität für den Menschen relevanten Arten werden als ***Mycobacterium-tuberculosis-Komplex*** zusammengefasst: ***M. tuberculosis***, ***M. bovis***, ***M. africanum*** sowie die Spezies ***M. microti*** und ***M. canetti***. (Über die Bedeutung der Spezies *M. microti* und *M. canetti* als Tuberkulose-Erreger bestehen unterschiedliche Ansichten, so dass sie in Falldefinitionen internationaler Organisationen bisher nicht aufgeführt sind.) Der häufigste Erreger von Tuberkulose-Infektionen des Menschen ist ***M. tuberculosis***. ***M. bovis BCG*** bezeichnet für die Impfung künstlich abgeschwächte Varianten und zählt daher nicht zu den Tuberkulose-Erregern. – Insgesamt existieren in der Umwelt etwa 100 verschiedene Mykobakterienarten.

Spezielle Virulenzfaktoren und Exotoxine sind nicht vorhanden, die Pathogenität der Tuberkulose-Erreger beruht auf dem Wirken in der Zelle und der Induktion einer ausgeprägten zellvermittelten Immunantwort.

#### Vorkommen

Die Tuberkulose ist weltweit verbreitet. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkrankten im Jahr 2000 8,4 Millionen Menschen neu an Tuberkulose. 80 % aller neuen Fälle treten in nur 23 Ländern auf. Es wird befürchtet, dass die Zahl der Tuberkulosefälle in den nächsten Jahren weltweit um durchschnittlich 3 % pro Jahr ansteigen wird, nur in den Industrienationen gehen die Neuerkrankungen zur Zeit um 2–3 % pro Jahr zurück. Eine besonders große Bedeutung ergibt sich für die Entwicklungsländer; dort treten etwa 95 % der Erkrankungen auf. Etwa zwei Millionen Menschen sterben jährlich an der Tuberkulose; diese Zahl erhöht sich durch tödliche Verläufe bei HIV-Patienten mit Tuberkulose-Koinfektion.

Besonders betroffen sind die afrikanischen Länder südlich der Sahara, der Süden und Osten Asiens, einige lateinamerikanische Staaten und zunehmend auch die Nachfolgestaaten der Sowjetunion. Begünstigend für die Ausbreitung der Tuberkulose wirken eine schlechte medizinische Versorgung, rasches Bevölkerungswachstum unter Bedingungen von Armut,



Krieg und Migration. Damit ist Tuberkulose heute weltweit die häufigste zum Tode führende Infektionskrankheit bei Jugendlichen und Erwachsenen und die führende Todesursache bei HIV-Infizierten.

In **Deutschland** und vergleichbaren Industriestaaten kam es durch die allgemeine Verbesserung der Lebensumstände schon vor der Ära der Chemotherapie zu einem deutlichen Rückgang der Tuberkulose-Erkrankungen, der seit den 50er Jahren bis in die Gegenwart anhält. Im Jahr 2000 wurden in Deutschland 9.064 Neuerkrankungen an aktiver Tuberkulose gemeldet (11,0 Erkr. pro 100.000 Einw.; 1999: 9.974 Erkr., 12,1 Erkr. pro 100.000 Einw.).

Einheimische aus sozial benachteiligten Gruppen der Gesellschaft unterliegen einem höheren Tuberkulose-Infektions- und Erkrankungsrisiko. Besonders gefährdet sind generell enge Kontaktpersonen von an offener (d. h. infektiöser) Tuberkulose Erkrankten, Personen mit einer unzureichend behandelten früheren Tuberkulose sowie HIV-Infizierte und Patienten mit Krankheiten oder Behandlungen, die zu einer dauerhaften Schwächung des Immunsystems führen.

Der alarmierende Anstieg der Tuberkulose-Erkrankungen und des Anteils resistenter Erreger in den sog. Neuen Unabhängigen Staaten (NUS = GUS + baltische Staaten) ist aufgrund der geographischen Nähe und der Migration aus diesen Regionen auch für Deutschland bedeutsam.

Die primäre Infektion erfolgt in einem Land mit hoher Tuberkulose-Inzidenz meist im frühen Kindesalter. Dagegen verschiebt sie sich in Ländern mit niedriger Inzidenz und damit geringem Infektionsrisiko zunehmend in das Erwachsenenalter.

### **Reservoir**

Für *M. tuberculosis* und *M. africanum* sind Menschen das einzige relevante Reservoir, für *M. bovis* bilden Mensch und Rind sowie manche Wildtiere das Reservoir.

### **Infektionsweg**

Die Infektion erfolgt fast immer aerogen durch feinste Expirationströpfchen (Aerosole), die insbesondere beim Husten und Niesen freigesetzt werden. Die Infektion mit Tuberkulose erfolgt nicht so leicht wie bei anderen durch Aerosole übertragbaren Krankheiten (wie z. B. Varizellen). Unter einer infektiösen Lungentuberkulose (offene Tuberkulose) versteht man Erkrankungen, bei denen der Krankheitsherd Anschluss an die Luftwege hat. Ob es zur Infektion kommt, hängt von der Häufigkeit und Intensität des Kontakts, der Menge und Virulenz der inhalierten Erreger und der Disposition der exponierten Person ab. Von extrapulmonalen Tuberkulosen (Lymphknoten, Urogenitalsystem, Knochen, Gelenke, Verdauungsorgane) geht nur dann ein Infektionsrisiko aus, wenn der Krankheitsherd durch Fisteln einen Kontakt nach außen erhält.

Eine Übertragung durch nicht pasteurisierte Milch infizierter Rinder ist prinzipiell möglich, jedoch in Mitteleuropa nicht mehr von Bedeutung, da der Rinderbestand weitestgehend tuberkulosefrei ist.



### **Inkubationszeit**

Die Inkubationszeit kann Wochen bis viele Monate betragen. Eine infektiöse Lungentuberkulose tritt in der Regel 6 Monate nach einer Infektion auf, jedoch kann eine Erkrankung auch wesentlich früher, sogar vor einer Tuberkulinkonversion, auftreten. Das Erkrankungsrisiko ist in den ersten beiden Jahren nach der Infektion am höchsten. Reaktivierungen latenter Herde können jedoch noch nach Jahrzehnten auftreten.

Der Zeitraum zwischen einer Erstinfektion und einer positiven Tuberkulinreaktion beträgt im Mittel 6 Wochen (bis zu 12 Wochen). Diese zeitliche Verzögerung (sog. »präallergische Phase«) ist bei der Bewertung von Tuberkulin-Testergebnissen bei Kontaktpersonen Tuberkulosekranker zu berücksichtigen (s. Tuberkulintest).

### **Dauer der Ansteckungsfähigkeit**

Die Ansteckungsfähigkeit der Lungentuberkulose ist am höchsten, solange säurefeste Stäbchen mikroskopisch nachweisbar sind (im Sputum, abgesaugtem Bronchialsekret oder Magensaft). Die Infektiosität von Patienten, bei denen lediglich ein kultureller oder molekularbiologischer Keimnachweis gelingt, ist demgegenüber wesentlich geringer. Erkrankte Kinder gelten in aller Regel nicht als infektiös. Unter einer wirksamen antituberkulösen Kombinationstherapie sind Patienten, die mit einem sensiblen Stamm infiziert sind, innerhalb von 2–3 Wochen meist nicht mehr infektiös.

### **Klinische Symptomatik**

Die Häufigkeit, mit der sich eine Tuberkulose bei gegebener Exposition entwickelt, ist von verschiedenen Faktoren (u. a. Virulenz der Erreger, Alter, Abwehrlage des Infizierten, Infektionsdosis) abhängig. Die Tuberkulose manifestiert sich bei etwa 80 % der Erkrankten als Lungentuberkulose, kann aber jedes Organ befallen. Dementsprechend vielgestaltig präsentiert sich diese Erkrankung. Der Verlauf nach einer Primärinfektion kann in verschiedene Stadien eingeteilt werden, auf die hier nicht näher eingegangen wird.

**Initiale Symptomatik:** Meist keine charakteristischen Erscheinungen, mögliche Allgemeinsymptome sind Einschränkungen des Allgemeinbefindens, Gewichtsabnahme, Konzentrationsstörungen, Fieber, vermehrtes Schwitzen (besonders nachts), Appetitmangel, Müdigkeit, allgemeine Schwäche, Zeichen eines grippalen Infektes. Erkrankte Kinder sind in über der Hälfte der Fälle asymptomatisch oder fallen nur durch ein mangelndes Gedeihen auf. Respiratorische Beschwerden können in Form von Husten, Thoraxschmerzen und Atemnot auftreten. Jeder länger als 3 Wochen bestehender Husten sollte unbedingt abgeklärt werden. Bei blutigem Auswurf ist eine sofortige Abklärung erforderlich!

Bei ungünstiger Abwehrlage (z. B. Immunschwäche, immunsuppressive Therapie, prädisponierende Krankheiten wie Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Alkoholkrankheit, Silikose) kann es neben der lymphogenen Ausbreitung zusätzlich durch eine **primäre Generalisation** zu einem Befall weiterer Organe kommen. Besonders gefährdet durch eine primär hämatogene Aussaat sind Säuglinge und Kleinkinder. Die Hauptkomplikationen einer primären Generalisation sind die **Miliartuberkulose** und die **tuberkulöse Meningitis**. Letztere ist heute selten geworden; damit geht aber auch die Gefahr einher, dass sie gar nicht oder erst spät erkannt wird. Durch hämatogene Aussaat und Reaktivierung eines Organherdes können sich nachfolgend u. a. **Knochen-, Gelenk- oder Urogenitaltuberkulose** entwickeln.



## Diagnostik

### 1. Tuberkulintest

Zum Nachweis einer Infektion durch einen Erreger aus dem *M.-tuberculosis*-Komplex ohne Erkrankung steht nur der Tuberkulintest zur Verfügung. Die Interpretation der Befunde des Tuberkulintests kann durch eine mögliche Kreuzreaktion aufgrund einer Infektion mit ubiquitären Mykobakterien (Umweltmykobakterien) und durch eine vorausgegangene BCG-Impfung erschwert sein. Dieses Problem eingeschränkter Spezifität betrifft alle Applikationsformen des Tuberkulintests. Die Tuberkulintestung sollte nach der **Mendel-Mantoux-Methode** erfolgen. Ein negatives Testergebnis schließt eine Tuberkulose jedoch nicht sicher aus. Einerseits kann das Testergebnis aufgrund des Untersuchungszeitpunktes in der präallergischen Phase noch negativ sein. Darüber hinaus ist auch bei schwerem generalisiertem Verlauf, wie bei der Miliartuberkulose, das Ergebnis in etwa der Hälfte der Fälle falsch negativ. Valide serologische Verfahren existieren nicht.

### 2. Röntgendiagnostik

Neben den bakteriologischen Nachweisverfahren spielt die Röntgendiagnostik in der Erkennung und Verlaufsbeurteilung der Lungentuberkulose auch weiterhin eine entscheidende Rolle. Sie gehört neben der Kontaktanamnese und der bakteriologischen Diagnostik zu einer vollständigen Abklärung der o. g. Symptome. Darüber hinaus ist sie zur Früherkennung der Erkrankung bei Tuberkulin-positiven Kontaktpersonen und in der Rezidivdiagnostik hilfreich.

### 3. Bakteriologische Diagnostik

Der Erregernachweis erfolgt in der Regel aus Sputum, Bronchialsekret oder Trachealsekret, ist aber auch aus Magensaft, Urin, Pleuraexsudat, Liquor, anderen Punktionsproben bzw. Biopsieproben möglich.

**Mikroskopischer Nachweis:** Zur raschen Abklärung der Infektiosität sollte bei pulmonaler Tuberkulose immer ein mikroskopischer Nachweis erfolgen, auch wenn eine Kultur angelegt wird. Der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen erfolgt nach Anreicherung der Erreger und Ziehl-Neelsen-Färbung lichtmikroskopisch oder mittels Fluoreszenzmikroskopie nach Auramin-Färbung.

Das Ergebnis der Mikroskopie liegt sehr schnell vor, es müssen aber etwa  $10^4$  Keime/ml vorhanden sein, um ein positives Ergebnis zu erhalten. Zwischen lebenden und toten Bakterien sowie zwischen Tuberkulosebakterien und Umweltmykobakterien kann in der mikroskopischen Diagnostik nicht unterschieden werden. Daher ist es immer erforderlich, auch eine Kultur anzulegen.

**Kultureller Nachweis:** Die Dekontamination des Untersuchungsmaterials mit N-Acetyl-L-Cystein-NaOH und einer Kombination von Flüssig- und Festmedien hat sich für den kulturellen Nachweis als optimal erwiesen. Durch die lange Generationszeit von Tuberkulosebakterien (16–20 h) werden auf Festmedien sehr lange Anzuchtzeiten (3–4 Wochen) benötigt. Durch den Einsatz eines Flüssigmediums und Indikatoren für das Wachstum der Erreger wird die Sensitivität erhöht und die Detektionszeit sehr verkürzt.



Um ein positives Ergebnis zu erhalten, werden für Festmedien ca. 100 Bakterien/ml benötigt, für Flüssigmedien dagegen nur ca. 10 Bakterien/ml. Diese schnelleren Kulturverfahren, die den kulturellen Nachweis bereits nach 1–2 Wochen ermöglichen, sind teurer als Festmedien, sollten jedoch zu einer raschen kulturellen Diagnostik generell eingesetzt werden. Für ein sicheres Ergebnis müssen die Kulturen 6 Wochen (Flüssigmedien) bzw. 8 Wochen (Festmedien) bebrütet werden.

**Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT):** Bei der Untersuchung mit Hilfe der NAT handelt es sich um eine **Indikationsuntersuchung**. Bei Vorliegen eines begründeten Verdachts und mikroskopisch negativem Sputum sowie bei besonders gefährdeten Patienten (AIDS, Kleinkinder), schweren Krankheitsbildern (v. a. generalisierte Erkrankung oder tuberkulöse Meningitis) kann ein schneller Nachweis mit Hilfe der NAT erfolgen. Es müssen jedoch mindestens zwei Untersuchungen von unabhängigen Proben durchgeführt werden, um die Befunde zu bestätigen. Darüber hinaus kann bei mikroskopisch positivem Sputum zur raschen Unterscheidung zwischen Tuberkulose-Erregern und Umweltmykobakterien die NAT eingesetzt werden.

NAT basieren auf der In-vitro-Amplifikation von spezifischen Nukleinsäuresequenzen (DNA oder RNA) von Tuberkulosebakterien, wobei kurze Nukleinsäureabschnitte durch bestimmte enzymatische Methoden vermehrt und die amplifizierten Bereiche anschließend detektiert werden. Dadurch ist der sensitive Nachweis von Nukleinsäuren von Erregern des *M. tuberculosis*-Komplexes direkt aus dem Untersuchungsmaterial möglich.

Eine Diagnostik ausschließlich mit Hilfe der NAT sollte nicht erfolgen, da mit dieser Methode nur eine Sensitivität von 80–90 % erzielt werden kann. Der kulturelle Nachweis muss daher in jedem Fall zusätzlich durchgeführt werden, insbesondere um den Erreger für eine Empfindlichkeitsprüfung zu isolieren. NAT sind nicht zur Therapiekontrolle geeignet, da auch DNA oder RNA von nicht mehr lebensfähigen Bakterien nachgewiesen wird!

**Bestimmung der Mykobakterienspezies:** Bei jedem Nachweis von Mykobakterien sollte eine Bestimmung der Mykobakterienspezies erfolgen, da neben den Tuberkulosebakterien heute etwa 100 Umweltmykobakterienarten beschrieben sind. Die Abgrenzung von diesen meist apathogenen oder fakultativ pathogenen Erregern hat direkte therapeutische Konsequenzen.

Die Differenzierung kulturell isolierter Mykobakterien erfolgt heute in der Regel mit molekularbiologischen Verfahren. Alternativ kommt eine Typisierung mit biochemischen/biophysikalischen Methoden in Betracht, die jedoch aufgrund eines hohen zeitlichen und materiell-technischen Aufwandes speziellen Fragestellungen und Speziallaboratorien vorbehalten ist. Am einfachsten und schnellsten kann mit Hilfe von Sonden zwischen Tuberkulosebakterien und Umweltmykobakterien unterschieden werden. Diese Sonden detektieren speziesspezifische Sequenzen der ribosomalen RNA.

**Molekulare Typisierung:** Der Einsatz von DNA-Fingerabdruck-Analysen zur Typisierung der Erreger ermöglicht, auf molekularbiologischer Ebene Übertragungen eines bestimmten Erregers zu bestätigen und epidemiologisch zunächst nicht erkannte Infektionsketten aufzudecken. Durch den Einsatz dieser Methoden kann die Sensitivität und Spezifität epidemiologischer Untersuchungen erhöht werden. Sie gehören heute jedoch nicht zur Routine-Diagnostik und



sind nur in besonderen Fällen, z. B. bei Ausbruchsuntersuchungen im Zusammenhang mit epidemiologischen Studien sinnvoll. Indiziert ist der Einsatz für die Qualitätskontrolle der bakteriologischen Diagnostik zum Nachweis von Laborkontaminationen.

**Empfindlichkeitsprüfung:** Beim Nachweis von Tuberkulosebakterien muss **von jedem Erstisolat** eine Empfindlichkeitsprüfung durchgeführt werden, um Resistenzen gegen Medikamente zu erfassen und die Therapie dementsprechend anzupassen. Eine Wiederholung der Empfindlichkeitsprüfung nach ca. zwei bis drei Monaten ist erforderlich, wenn trotz Therapie weiterhin positive Kulturen isoliert werden, um evtl. erworbene Resistenzen zu entdecken. Es stehen zwei Methoden zur Verfügung:

- **Proportionsmethode** unter Verwendung des Loewenstein-Jensen-Nährbodens (Zeitdauer 3–4 Wochen)
- **Verfahren mit Flüssigmedien** (Zeitdauer etwa 1 Woche)

Wegen der zunehmenden Resistenzproblematik in benachbarten Ländern insbesondere Osteuropas empfiehlt es sich, ein Flüssigkulturverfahren zu wählen, um die Therapie rasch an das Ergebnis der Resistenztestung anzupassen und hierdurch eine Selektion weiterer Resistenzen zu vermeiden.

### Therapie

Die Behandlung der Tuberkulose erfolgt ausschließlich mit einer **Kombination von Medikamenten**, da bei einer Erkrankung an Tuberkulose immer Erreger vorhanden sind, die natürlicherweise gegen ein bestimmtes Medikament resistent sind. Darüber hinaus unterscheiden sich die Medikamente in ihren Wirkmechanismen und Wirkorten (Zytosol, Lysosom, etc.), so dass die Erreger auf unterschiedlichen Stufen abgetötet oder ihre Vermehrung gestoppt wird. Als **Standard-Kurzzeittherapie** der Lungentuberkulose wird eine Chemotherapie angesehen, die sich über einen Zeitraum von 6 Monaten erstreckt. In der **Initialphase** erfolgt eine Kombinationstherapie mit Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB) oder Streptomycin (SM) über eine Dauer von 2 Monaten. In der **Stabilisierungsphase** wird über einen Zeitraum von 4 Monaten INH und RMP gegeben. Falls kein erhöhtes Risiko für eine Resistenz gegen Antituberkulotika besteht, werden im Kindesalter in der Initialphase nur drei Medikamente eingesetzt (RMP, INH und PZA).

Für die erfolgreiche Durchführung einer Standard-Kurzzeittherapie sind entscheidende Voraussetzungen, dass die Medikamente vertragen werden, keine Resistenzen vorliegen und eine gute Therapieadhärenz des Patienten besteht. Die Medikamenteneinnahme erfolgt in einer täglichen Einzeldosis, da es aufgrund der langen Generationszeit auf die erreichte Spitzenkonzentration ankommt. Falls die tägliche Gabe nicht dauerhaft gewährleistet ist, kann für einzelne Fälle in der Stabilisierungsphase und nach Ausschluss von Resistenzen eine Umstellung auf eine intermittierende Gabe 2- bis 3-mal pro Woche erwogen werden. Diese sollte möglichst unter direkter Überwachung der Medikamenteneinnahme durchgeführt werden.

Werden die Kulturen später als 3 Monate nach Therapiebeginn negativ oder liegt ein ausgedehnter Befund vor, so verlängert sich die Therapie in der Stabilisierungsphase um weitere 6 Monate nach kultureller Negativierung. Eine längere Therapiedauer ist auch bei kompliziertem Verlauf der Erkrankung (z. B. Befall mehrerer Organe) erforderlich und wird von



manchen Autoren auch für HIV-positive Patienten empfohlen (2 Monate INH, RMP, PZA und SM; danach für 7 Monate INH und RMP).

Bei gleichzeitiger Therapie der HIV-Erkrankung mit Proteinase-Inhibitoren oder nichtnukleosidischen Inhibitoren der reversen Transkriptase muss aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungen mit RMP immer ein in der Therapie der HIV-Tuberkulose-Koinfektion erfahrener Arzt hinzugezogen werden. Einzelheiten zur Therapie und Verlaufskontrollen auf unerwünschte Wirkungen können den Empfehlungen der Fachgesellschaften oder des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) entnommen werden.

**Resistenzen der Erreger** gegenüber Antituberkulotika, insbesondere die Multiresistenz, sind zwar in Deutschland noch vergleichsweise selten, besitzen aber wachsende Bedeutung. So betrug in der DZK-Studie der Anteil multiresistenter Erreger 1,2 % im Jahr 1996, 1,3 % im Jahr 1997, 1,3 % im Jahr 1998, 1,2 % im Jahr 1999 und 1,7 % im Jahr 2000.

Bei Vorliegen eines Stammes mit einer Multiresistenz wird nach Austestung aller zur Verfügung stehenden Medikamente und individuellem Resistenzmuster therapiert. Grundsätzlich sollte bei Nachweis von Resistenzen gegen die eingesetzten Medikamente die Therapie um mindestens zwei wirksame Medikamente erweitert werden. In manchen Fällen muss auch eine chirurgische Intervention in die Therapieplanung einbezogen werden.

## **Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen**

### **1. Präventive Maßnahmen**

Entscheidend für eine effektive Tuberkulosebekämpfung ist die rasche Entdeckung erkrankter und infektiöser Personen und eine schnell einsetzende effiziente Therapie. Die WHO und die Internationale Union gegen Tuberkulose und Lungenkrankheiten (IUATLD) versuchen weltweit, dies mit Hilfe der sogenannten DOTS-Strategie (*directly observed treatment, short-course*) umzusetzen. Unter Einbeziehung bereits existierender nationaler Tuberkulose-Bekämpfungsstrukturen sollen durch ein modernes Gesundheitsmanagement hohe Erkennungs- und Heilungsraten erzielt und das Risiko einer Resistenzentwicklung reduziert werden.

In Deutschland ist die aktive Fallsuche eine wesentliche Voraussetzung für die Reduzierung der Erkrankungshäufigkeit an Tuberkulose. Diese besteht in der Umgebungsuntersuchung von Kontaktpersonen von Patienten mit infektiöser Tuberkulose. Zu den Zielgruppen für eine aktive Fallsuche gehören darüber hinaus Personen aus Ländern mit hoher Tuberkulose-Prävalenz (Asylsuchende, Flüchtlinge, Aussiedler, Migranten etc.) und Personengruppen mit erhöhtem Infektionsrisiko, z. B. Obdachlose, Drogenabhängige, Gefängnisinsassen, aber auch HIV-Positive.

Die **BCG-Impfung** wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut seit 1998 nicht mehr empfohlen (Gründe: begrenzte Wirksamkeit bei rückläufiger Tuberkulose-Inzidenz in Deutschland, relative Häufigkeit von Impfkomplicationen). Dies entspricht den Empfehlungen der WHO, die vorgeschlagen hat, in Populationen, deren Infektionsrisiko für Tuberkulose unter 0,1 % liegt, keine generelle BCG-Impfung durchzuführen. – Die **Röntgenreihenuntersuchung** ist bei der derzeitigen niedrigen Tuberkulose-Inzidenz in



Deutschland nicht mehr vertretbar, da Aufwand und Strahlenbelastung größer sind als der Nutzen durch die geringe Zahl der entdeckten Erkrankungen.

**Infektionsschutz an gefährdeten Arbeitsplätzen:** Gemäß Biostoffverordnung sind die Arbeitgeber verpflichtet, eine Beurteilung der Infektionsgefährdung jedes Arbeitsplatzes vorzunehmen und für adäquaten Infektionsschutz zu sorgen (s. a. entsprechende arbeitsmedizinische Empfehlungen).

## **2. Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen**

Eine **Krankenhausbehandlung** ist bei offener Tuberkulose, insbesondere bei schwerem Verlauf oder Problemen der Behandlung und Betreuung im Wohnmilieu, indiziert. Bezüglich der zu beachtenden Hygienemaßnahmen wird insbesondere auf die »Empfehlungen zur Infektionsverhütung bei Tuberkulose« des DZK verwiesen. Eine abschließende Raumdeseinfektion wird auch bei offener Lungentuberkulose in der Regel nicht mehr für erforderlich gehalten.

Nach § 34 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) dürfen Personen, die an ansteckungsfähiger Tuberkulose erkrankt oder dessen verdächtig sind, in Gemeinschaftseinrichtungen keine Lehr-, Erziehungs-, Pflege-, Aufsichts- oder sonstigen Tätigkeiten ausüben, bei denen sie Kontakt zu den dort Betreuten haben, bis nach ärztlichem Urteil eine Weiterverbreitung der Krankheit durch sie nicht mehr zu befürchten ist. Entsprechend dürfen auch die in Gemeinschaftseinrichtungen Betreuten, die an ansteckungsfähiger Tuberkulose erkrankt sind, die dem Betrieb der Gemeinschaftseinrichtung dienenden Räume nicht betreten oder Einrichtungen benutzen und an Veranstaltungen der Gemeinschaftseinrichtung nicht teilnehmen.

### **Wiederzulassung zu einer Gemeinschaftseinrichtung:**

- Bei initialem mikroskopischem Nachweis von säurefesten Stäbchen müssen nach Einleitung einer wirksamen Therapie in drei aufeinanderfolgenden Proben von Sputum, Bronchialsekret oder Magensaft mikroskopisch negative Befunde vorliegen,
- bei initialem Fieber oder Husten ist eine 2 Wochen anhaltende Entfieberung oder Abklingen des Hustens abzuwarten,
- nach einer lege artis durchgeführten antituberkulösen Kombinationstherapie von in der Regel 3 Wochen Dauer, wenn drei negative Befunde (s. o.) vorliegen.

Ein schriftliches ärztliches Attest ist erforderlich.

**Kontaktpersonen** unterliegen den üblichen Kontrollmaßnahmen, auf tuberkuloseverdächtige Symptome, insbesondere Husten, ist besonders zu achten. Wichtig ist es, unter den Kontaktpersonen (Familie, Bekanntenkreis, Arbeitsplatz, Personal in Einrichtungen u. a.) gezielt nach Infektionsquellen zu suchen. Diese **Umgebungsuntersuchung** ist insbesondere im Umfeld erkrankter Kinder sinnvoll, da Kinder nach einer Infektion häufiger und schneller an einer Tuberkulose erkranken als Erwachsene. Bei Patienten, die einer der besonders gefährdeten Gruppen angehören (z. B. HIV-Positive), sollte die Tuberkulose frühzeitig in die Differenzialdiagnostik einbezogen werden.



Für **Kinder** unter 6 Jahren oder Kinder mit engem Kontakt zu einem ansteckenden Fall von Tuberkulose (z. B. Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum-Direktpräparat eines Elternteils), deren Tuberkulintest negativ ist und bei denen durch weitere Untersuchungen eine Erkrankung an Tuberkulose ausgeschlossen wurde, wird eine Chemoprophylaxe mit INH über 3 Monate empfohlen. Ist der Hauttest nach Ablauf dieser Zeit weiter negativ, so kann die INH-Prophylaxe beendet werden. Kommt es jedoch unter **Chemoprophylaxe** nach 3 Monaten zu einer Tuberkulinkonversion, so muss eine **präventive Chemotherapie** über insgesamt 9 Monate durchgeführt werden. Bei Kindern mit initialem Nachweis einer Tuberkulinkonversion auch ohne Nachweis einer Erkrankung muss ebenfalls eine präventive Chemotherapie über 9 Monate erfolgen.

### **3. Maßnahmen bei Ausbrüchen**

Bei Ausbrüchen von Tuberkulose-Erkrankungen (mehr als 2 Erkrankungen mit epidemiologisch gesichertem Zusammenhang) ist eine durch das Gesundheitsamt koordinierte Ausbruchsuntersuchung erforderlich. Der umgehende Nachweis des Erregers einschließlich Kultur- und Resistenzprüfung sind besonders wichtig, um schnellstmöglich eine effektive Therapie einzuleiten und die Möglichkeit einer Übertragung zu minimieren. Bei Kontaktpersonen sollte gezielt und vollständig das Vorliegen einer Infektion oder Erkrankung an Tuberkulose ausgeschlossen werden (situationsgerecht: Kontaktanamnese ermitteln und werten, Tuberkulintestung, Beobachtung des Gesundheitszustandes, Röntgenuntersuchung bei verdächtigen Befunden, Labordiagnostik bei klinischem Verdacht).

Die Feintypisierung isolierter Stämme durch molekulare Methoden und der anschließende Vergleich dieser Stämme untereinander stellt ein weiteres Hilfsmittel bei der infektionsepidemiologischen Aufklärung von Ausbrüchen dar. Daher sollten alle Isolate eines vermuteten Ausbruchs einem Labor mit Möglichkeiten zu dieser Untersuchung zugeführt und die Ergebnisse an die zuständige Gesundheitsbehörde mitgeteilt werden.

### **Meldepflicht**

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) ist der feststellende Arzt nach § 6 Abs. 1 verpflichtet, die Erkrankung sowie den Tod an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose zu melden, auch wenn ein bakteriologischer Nachweis nicht vorliegt. In der Praxis wird somit jeder Fall meldepflichtig, bei dem eine antituberkulöse Kombinationstherapie eingeleitet wurde. Bei der Meldung ist zu beachten, dass bei der Tuberkulose weitere Angaben, wie z. B. das Geburtsland und die Staatsangehörigkeit anzugeben sind und dass weitere Angaben im Rahmen einer Nachmeldung erfolgen müssen (einschließlich des Behandlungserfolges).

Gemäß § 7 IfSG besteht für das Laboratorium eine Meldepflicht für den direkten Erregernachweis von *M.-tuberculosis*-Komplex außer BCG sowie nachfolgend für das Ergebnis der Resistenzbestimmung. Vorab ist bereits der Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum an das zuständige Gesundheitsamt zu melden.



**Falldefinition für Gesundheitsämter: Tuberkulose / Erkrankungen durch Erreger des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti* und weitere zum Komplex gehörige Spezies außer BCG)**

#### **Klinisches Bild**

Mit Tuberkulose vereinbare Symptome oder Organbefunde (z. B. auffälliger Thoraxröntgenbefund, histologischer Befund), die eine ärztliche Indikation zur Durchführung einer vollständigen Antituberkulotika-Therapie ergeben.

#### **Labordiagnostischer Nachweis:**

- Kulturelle Isolierung von *M.-tuberculosis*-Komplex **mit oder ohne**
  - mikroskopischen, färberischen Nachweis säurefester Stäbchen oder
  - Nukleinsäure-Nachweis (z. B. PCR) **oder**
- mikroskopischer, färberischer Nachweis säurefester Stäbchen, bestätigt durch Nukleinsäurenachweis (z. B. PCR) aus gleichem Material, wenn die kulturelle Isolierung des Erregers nicht gelingt.

Die kulturelle Erregerisolierung und die Resistenzbestimmung sind in jedem Fall anzustreben. Der isolierte Nachweis säurefester Stäbchen oder der isolierte Nukleinsäure-Nachweis bei vorhandenem klinischen Bild gilt **nicht** als labordiagnostischer Nachweis, sondern nur als klinisch bestätigte Erkrankung.

#### **Über zuständige Landesbehörde an das RKI zu übermittelnde Infektion/Erkrankung:**

- **Klinisch bestätigte Erkrankung:** Klinisches Bild vereinbar mit Tuberkulose und ärztliche Indikation zur Durchführung einer vollständigen Antituberkulotika-Therapie und, sofern in Erfahrung zu bringen, der Verlauf unter dieser Therapie, vereinbar mit Tuberkulose.
- **Klinisch-epidemiologisch bestätigte Erkrankung:** Klinisches Bild vereinbar mit Tuberkulose und ärztliche Indikation zur Durchführung einer vollständigen Antituberkulotika-Therapie und, sofern in Erfahrung zu bringen, der Verlauf unter dieser Therapie, vereinbar mit Tuberkulose und Nachweis eines epidemiologischen Zusammenhangs zu einer durch Erregernachweis bestätigten Infektion.
- **Klinisch und durch labordiagnostischen Nachweis bestätigte Erkrankung:** Klinisches Bild vereinbar mit Tuberkulose und ärztliche Indikation zur Durchführung einer vollständigen Antituberkulotika-Therapie und labordiagnostischer Nachweis.
- **Durch labordiagnostischen Nachweis bestätigte asymptomatische Infektion (bei gleichzeitigem Fehlen eines Organbefundes):** Labordiagnostischer Nachweis und ärztliche Indikation zur Durchführung einer vollständigen Antituberkulotika-Therapie bei fehlendem klinischen Bild.
- **Nur durch labordiagnostischen Nachweis bestätigte Infektion:** Labordiagnostischer Nachweis vorhanden, Angaben zum klinischen Bild nicht ermittelbar.
- **Nach dem Tod bestätigte Erkrankung:** Nach dem Tod eintreffender labordiagnostischer Nachweis oder charakteristischer pathologischer Befund, der zu Lebzeiten eine ärztliche Indikation zur Durchführung einer vollständigen Antituberkulotika-Therapie gewesen wäre.



**Anmerkung:** Ubiquitäre Mykobakterien und BCG gelten nicht als Erreger der Tuberkulose. Bei alleinigem Nachweis dieser Erreger ist die Diagnose ›Tuberkulose‹ zu streichen. Unter einer BCG-Behandlung (z. B. Therapie eines Blasenkarzinoms) oder bei einer BCG-Impfkomplikation muss daher eine weitere Typendifferenzierung innerhalb des *M.-tuberculosis*-Komplexes erfolgen. Eine Tuberkulinkonversion ohne tuberkulostypischen Organbefund oder das Vorhandensein narbiger Residuen nach früherer Erkrankung an Tuberkulose gelten nicht als Erkrankung an Tuberkulose, auch wenn eine Chemoprophylaxe oder Chemoprävention durchgeführt wird.

#### **Beratungsangebot:**

- **Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien**  
im Forschungszentrum Borstel  
Parkallee 18, 23845 Borstel  
Leitung: Frau Dr. S. Rüsck-Gerdes  
Tel.: 04 5 37 / 188–213/–211, Fax: 0 45 37 / 188–311  
E-Mail: [srueschg@fz-borstel.de](mailto:srueschg@fz-borstel.de)  
[www.fz-borstel.de/Referenzzentrum/RefZentr.html#Referenzzentrum](http://www.fz-borstel.de/Referenzzentrum/RefZentr.html#Referenzzentrum)
- **Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)**  
Lungenklinik Heckeshorn  
Zum Heckeshorn 33, 14109 Berlin  
Generalsekretär: Herr Prof. Dr. R. Loddenkemper  
Tel.: 030 / 80 02–24 35, Fax: 030 / 80 02–22 86  
E-Mail: [loddheck@zedat.fu-berlin.de](mailto:loddheck@zedat.fu-berlin.de)
- **Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie**  
Ausschuss Mykobakterien, Vorsitzender: Dr. K. Magdorf  
Lungenklinik Heckeshorn  
Zum Heckeshorn 33, 14109 Berlin  
Tel.: 030 / 80 02 23 45, Fax: 030 / 80 02 22 78  
E-Mail: [klaus.magdorf@charite.de](mailto:klaus.magdorf@charite.de)
- **Robert Koch-Institut, Zentrum für Infektionsepidemiologie**  
(Bereich ›Respiratorisch übertragbare Krankheiten‹)  
Stresemannstr. 90–102, 10963 Berlin  
Ansprechpartner: Herr PD Dr. W. H. Haas  
Tel.: 018 88 . 754 – 34 31, Fax: 018 88 . 754 – 35 33  
E-Mail: [W.Haas@rki.de](mailto:W.Haas@rki.de)
- **Beratungsnetzwerk Tuberkulose des ÖGD**  
(s. Anlage zu dieser Ausgabe oder <http://www.rki.de>)



### Ausgewählte Informationsquellen

1. Konietzko N, Loddenkemper R (Hrsg.): Tuberkulose. Georg Thieme Verlag, 1999
2. Rieder HL: Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control, IUATLD Paris, 1999
3. Mandell GL, Bennett J E, Dolin R (ed.): Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone Inc, 1995, S. 2213–2243
4. RKI: WHO-Richtlinien: Tuberkulose und Flugreiseverkehr. Zum Tuberkulose-Risiko bei der Betreuung von HIV-Positiven. [Epid Bull 1999; 3: 16](#)
5. RKI: Tuberkulose in Deutschland. [Epid Bull 2000; 50: 395–396](#)
6. RKI: Zum Welt-Tuberkulosestag 2001. Zur Struktur der Tuberkulosemorbidität in Deutschland. [Epid Bull 2001; 11: 77–80](#)
7. RKI: Tuberkulose in Deutschland. [Epid. Bull. 2001; 46: 351–352](#)
8. Empfehlungen für die Wiedermalzulassung in Schulen und sonstigen Gemeinschaftseinrichtungen. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2001; 44: 830–843 (<http://www.rki.de>)
9. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2000; 43: 845–869 (<http://www.rki.de>)
10. Loddenkemper R et al.: Tuberkuloseepidemiologie in Deutschland und der Welt mit Schwerpunkt Osteuropa. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 1999; 42: 683–693
11. Rüsck-Gerdes S: Moderne Aspekte der Mykobakteriendiagnostik. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 1999; 42: 713–716
12. Haas W: Molekularbiologische Methoden in der Epidemiologie der Tuberkulose. Pneumologie 1998; 52: 271–276
13. Haas W: Lungentuberkulose und andere Mykobakteriosen. Pädiatrische Hinweise. In: W. Domschke, W. Hohenberger, T. Meinertz, K. Possinger, D. Reinhardt, R. Tölle (Hrsg.) Therapie-Handbuch. 2001, D6-13, D6-18 Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
14. Schaberg T, Forßbohm M, Hauer B, et al.: Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Pneumologie 2001; 55: 494–511

**Hinweise** zur Reihe »RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte« bitten wir an das RKI, Zentrum für Infektionsepidemiologie (Tel.: 01888.754–3402, Fax: 01888.754–3533) oder an die Redaktion des *Epidemiologischen Bulletins* zu richten.