

ROBERT KOCH INSTITUT



# Tuberkulose

Fachlich-inhaltlich überarbeitete Fassung vom Januar 2013; Erstveröffentlichung im Epidemiologischen Bulletin 11/2000.

RKI-Ratgeber für Ärzte

Herausgeber: Robert Koch-Institut, 2013

*Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut (RKI) erfolgt auf der Grundlage des § 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG). Praktisch bedeutsame Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten sollen aktuell und konzentriert der Orientierung dienen. Die Beiträge werden in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren, Konsiliarlaboratorien sowie weiteren Experten erarbeitet. Die Erstpublikation erfolgt im Epidemiologischen Bulletin und die Publikation von Aktualisierungen im Internet (<http://www.rki.de>). Eine Aktualisierung erfolgt nach den Erfordernissen, aktualisierte Fassungen ersetzen die älteren.*

# Tuberkulose

RKI-Ratgeber für Ärzte

- Erreger
- Vorkommen
- Reservoir
- Infektionsweg
- Inkubationszeit
- Dauer der Ansteckungsfähigkeit
- Klinische Symptomatik
- Diagnostik
- Therapie
- Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen
  - 1. Präventive Maßnahmen
  - 2. Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen
  - 3. Maßnahmen bei Ausbrüchen
- Meldepflicht
  - Falldefinition
- Beratung und Spezialdiagnostik
- Ausgewählte Informationsquellen

## Erreger

Erreger der Tuberkulose sind aerobe, unbewegliche, langsam wachsende, stäbchenförmige Bakterien der Familie *Mycobacteriaceae*, Genus *Mycobacterium*. Aufgrund ihrer Eigenschaften bei der Färbung für die Mikroskopie werden sie als „säurefest“ bezeichnet. Zum *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex werden die Spezies *M. tuberculosis*, *M. bovis* (ssp. *bovis* und *caprae*), *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti* und *M. pinnipedii* sowie der Impfstamm *M. bovis* BCG gezählt. Der häufigste Erreger von Tuberkulose-Infektionen beim Menschen ist *M. tuberculosis*. Die Pathogenität der Tuberkulose-Erreger beruht in erster Linie auf der Induktion einer ausgeprägten zellvermittelten Immunantwort. Nicht zu den Tuberkulose-Erregern zählen *M. leprae* und die sogenannten nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM), von denen bisher über 150 Arten beschrieben wurden. Diese sind meist nicht bzw. nur fakultativ pathogen.

## Vorkommen

Die Tuberkulose ist weltweit verbreitet und gehört neben HIV/AIDS und Malaria zu den häufigsten Infektionskrankheiten. Rund ein Drittel der Weltbevölkerung soll mit Tuberkulose-Erregern infiziert sein, wobei ca. 5 – 10% der infizierten Erwachsenen im Laufe ihres Lebens – sofern sie immunkompetent sind – eine behandlungsbedürftige Tuberkulose entwickeln. Bei Infizierten mit einer eingeschränkten Immunabwehr (z.B. bei HIV-Infektion) liegt das Erkrankungsrisiko jedoch deutlich höher. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkranken jährlich fast 9 Millionen Menschen an einer Tuberkulose und etwa 1,4 Millionen Menschen sterben jedes Jahr an den Folgen dieser Krankheit, oftmals aufgrund einer unzureichenden Behandlung.<sup>1</sup> Damit ist die Tuberkulose auch heute noch weltweit die häufigste zum Tode führende behandelbare bakterielle Infektionskrankheit bei Jugendlichen und Erwachsenen sowie die führende Todesursache bei HIV-Infizierten. Besonders im südlich der Sahara gelegenen Afrika ist die Situation problematisch, da durch die hohen HIV-Infektionsraten der Tuberkulose-Epidemie besonderer Vorschub geleistet wird. Rund 85% aller an Tuberkulose Neuerkrankten leben in Afrika, Südostasien und der westlichen Pazifikregion.<sup>1</sup>

Hauptursachen für die weltweite Tuberkulosesituation und für die Schwierigkeiten bei der Elimination der Tuberkulose sind die TB/HIV-Koinfektionen und das zunehmende Auftreten resistenter Tuberkulosebakterien. Daneben spielen demografische Faktoren wie Bevölkerungswachstum und zunehmende Lebenserwartung, eine vielerorts schlechte medizinische Versorgung sowie globale Migrationsbewegungen eine Rolle.

Auf **Europa** entfallen schätzungsweise 5% aller weltweit auftretenden Tuberkulose-Neuerkrankungen (durchschnittliche Inzidenz der europaweit erfassten Fälle: 42/100.000 Einwohner im Jahr 2010)<sup>2</sup>, wobei deutliche regionale Unterschiede vorhanden sind und ein ausgeprägter Ost-West-Gradient erkennbar ist. So lag die durchschnittliche Inzidenz in den westeuropäischen Ländern\* unter 15 Erkrankungen/100.000 Einwohnern, in den Balkanstaaten\*\* bei etwa 20 und in Osteuropa\*\*\* bei über 100 (Angaben für 2010 nach<sup>1,2</sup>). Insbesondere in den Neuen

Unabhängigen Staaten (NUS) ist die Situation problematisch, auch hinsichtlich der Resistenzsituation.<sup>2</sup>

Im Gegensatz zu Osteuropa sind in den meisten westeuropäischen Ländern seit vielen Jahren kontinuierlich sinkende Zahlen zu verzeichnen, was auf die allgemeine Verbesserung der Lebensumstände – schon vor Einführung der Chemotherapie in den 1950er Jahren – und eine gute Kontrolle der Tuberkulose zurückzuführen ist. In den letzten Jahren deutet sich allerdings in vielen Ländern ein Stagnieren der Fallzahlen und Inzidenzen an und regional werden sogar Trendwenden registriert (z.B. in Großbritannien und einigen skandinavischen Ländern).<sup>2</sup>

Auch der in **Deutschland** langjährig beobachtete rückläufige Trend hat sich seit 2009 verlangsamt. Im Jahr 2010 wurden 4.330 Neuerkrankungen an aktiver Tuberkulose gemeldet, was einer Inzidenz von 5,3 Erkrankten pro 100.000 Einwohner entspricht (2009: 4.419 Neuerkrankungen, Inzidenz: 5,4).<sup>3,4,5</sup> Es unterliegen insbesondere Personen mit Risikofaktoren 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 bzw. Personen mit anderen Krankheiten oder Behandlungen, die zu einer relevanten Schwächung des Immunsystems führen, wie beispielsweise die Einnahme von TNF-alpha-Inhibitoren.<sup>6</sup> Faktoren wie Drogenabhängigkeit, Obdachlosigkeit und Armut stellen typische Risikofaktoren für eine Tuberkulose dar. Die Tuberkuloseraten sind darüber hinaus besonders hoch bei Migranten aus Ländern, in denen die Tuberkulose noch sehr häufig ist.

**Hinweis:** Aktuelle Datenstände zur Tuberkulose im jeweils laufenden Jahr können spätestens drei Wochen nach der Meldung dem *Epidemiologischen Bulletin* bzw. SurvStat@RKI auf den Seiten des RKI ([www.rki.de/tuberkulose](http://www.rki.de/tuberkulose)) entnommen werden. Zudem finden sich in den *Infektionsepidemiologischen Jahrbüchern* und in den jährlichen Berichten zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland Daten und ausführliche Analysen zur epidemiologischen Situation der Tuberkulose seit 2001.

\* Westeuropa: 27 EU-Länder + Andorra, Island, Israel, Monaco, Norwegen, San Marino, Schweiz

\*\* Balkan: Albanien, Bosnien und Herzegowina, Kroatien, Mazedonien, Montenegro, Serbien, Türkei

\*\*\* Osteuropa (NUS): Armenien, Aserbaidschan, Weißrussland, Georgien, Kasachstan, Kirgisistan, Moldawien, Russische Föderation, Tadschikistan, Turkmenistan, Ukraine, Usbekistan

## **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.<sup>7</sup> *M. canetti* wurde bislang nur bei Patienten am Horn von Afrika, *M. microti* primär bei kleinen Nagern und *M. pinnipedii* in Seehunden gefunden.

## **Infektionsweg**

Eine Infektion geht in der Regel von Menschen aus, die an einer offenen Lungentuberkulose erkrankt sind. Unter einer offenen (infektiösen) Lungentuberkulose versteht man Erkrankungen, bei denen der Krankheitsherd Anschluss an die Luftwege hat und damit Bakterien an die Umwelt abgegeben werden können. Die Infektion erfolgt fast immer aerogen, d. h. durch feinste erregerehaltige Tröpfchenkerne (Aerosole < 5 µm Durchmesser) in der ausgeatmeten Luft, die von erkrankten Personen insbesondere beim Husten und Niesen freigesetzt werden. Besonders ansteckend sind Tuberkulosepatienten, bei denen im Auswurf so viele Bakterien vorhanden sind, dass diese bereits unter dem Mikroskop sichtbar sind („mikroskopisch positiv“).

Eine Ansteckung erfolgt allerdings grundsätzlich nicht so leicht wie bei anderen über die Luft übertragbaren Krankheiten (wie z.B. Varizellen, Masern). Ob es zu einer Infektion kommt, hängt von verschiedenen Faktoren ab:

- Häufigkeit, Dauer und Enge des Kontakts mit einer an infektiöser Tuberkulose erkrankten Person
- Menge und Virulenz der inhalierten Erreger
- Empfänglichkeit der exponierten Person

In Ländern mit hoher Tuberkulose-Inzidenz erfolgt die primäre, d. h. erstmalige Infektion meist im frühen Kindesalter. Dagegen verschiebt sie sich in Ländern mit niedriger Inzidenz und damit geringem Infektionsrisiko zunehmend in das Erwachsenenalter.

Von Tuberkulosen, die Organe außerhalb der Atemwege betreffen (extrapulmonale Tuberkulosen: z.B. Lymphknoten, Harnwege, Knochen, Gelenke, Verdauungsorgane), geht in aller Regel kein Infektionsrisiko bei sozialen Kontakten aus. Sie stellen nur dann ein Risiko dar, wenn der Krankheitsherd z.B. durch Fistelbildung einen Kontakt nach außen erhalten hat und so über mögliche Hautverletzungen oder im Falle aerosolbildender Maßnahmen (z.B. Druckspülung mit offenen Systemen) übertragen werden kann.

Eine Übertragung von Tuberkulose durch nicht pasteurisierte Milch erkrankter Rinder ist prinzipiell möglich, jedoch in Mitteleuropa nicht mehr von Bedeutung, da der Rinderbestand weitgehend tuberkulosefrei ist.<sup>7</sup>

## **Inkubationszeit**

Die Inkubationszeit, d. h. die Zeit zwischen Infektion mit *M. tuberculosis* und einer messbaren Immunantwort beträgt im Durchschnitt 6 – 8 Wochen (präallergische Phase). Nur ein Teil der Infizierten erkrankt tatsächlich an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose (bei immunkompetenten Jugendlichen und Erwachsenen etwa 5 – 10%, davon etwa die Hälfte innerhalb der ersten 2 – 3 Jahre nach Infektion). In den meisten Fällen gelingt es dem Organismus, die Tuberkulosebakterien erfolgreich zu bekämpfen oder sie abzukapseln und damit die Infektion dauerhaft einzugrenzen (**latente tuberkulöse Infektion, LTBI**).

Das Erkrankungsrisiko ist in den ersten beiden Jahren nach der Infektion am höchsten. Besonders Kleinkinder und immungeschwächte Personen (vor allem HIV-Infizierte) haben ein deutlich erhöhtes Risiko, zeitnah zur Infektion eine aktive Tuberkulose zu entwickeln (20 – 40%). Tuberkulose im Kindesalter ist daher immer auch ein Hinweis darauf, dass es in der Bevölkerung noch zu frischen Infektionen kommt.<sup>8,9,10</sup>

Aber auch Jahrzehnte nach der Infektion kann es noch zu einer Erkrankung an Tuberkulose kommen (sogenannte **Reaktivierung**), insbesondere dann, wenn das Immunsystem geschwächt ist.

### ***Dauer der Ansteckungsfähigkeit***

Die Ansteckungsfähigkeit an offener Lungentuberkulose Erkrankter ist am höchsten, wenn 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.

Kinder unter 10 Jahren sind häufig mikroskopisch negativ und gelten zudem aufgrund ihres schwächeren Hustenstoßes in aller Regel nicht als infektiös. Unter einer wirksamen antituberkulösen Kombinationstherapie sind Patienten, die mit einem medikamentenempfindlichen Bakterienstamm infiziert sind, meist innerhalb von 2 bis 3 Wochen nicht mehr infektiös. Bei ausgeprägten klinischen Befunden und bei Vorliegen einer resistenten Tuberkulose kann eine Infektiosität auch länger bestehen. Die Einschätzung obliegt der individuellen Entscheidung durch den behandelnden Arzt.<sup>10</sup>

### ***Klinische Symptomatik***

Die LTBI verläuft ohne eine Symptomatik. Die Erkrankung an Tuberkulose manifestiert sich bei etwa 80% der Erkrankten als Lungentuberkulose, sie kann aber prinzipiell jedes Organ befallen. Dementsprechend vielgestaltig kann sich diese Erkrankung präsentieren.

**Initiale Symptomatik:** Häufig bestehen keine charakteristischen Beschwerden. Leitsymptom der Lungentuberkulose ist Husten mit oder ohne Auswurf, wobei dieser, wenn auch nur in seltenen Fällen, blutig sein kann. Gelegentlich kommt es zu Brustschmerzen und Atemnot. Jeder länger als drei Wochen bestehende Husten sollte daher unbedingt ärztlich untersucht werden. Bei blutigem Auswurf ist eine sofortige Abklärung erforderlich. Mögliche weitere Allgemeinsymptome sind Einschränkungen des Allgemeinbefindens, Appetitmangel, Gewichtsabnahme, leichtes Fieber, vermehrtes Schwitzen (besonders nachts), Müdigkeit, allgemeine Schwäche oder Zeichen ähnlich denen eines grippalen Infektes. Erkrankte Kinder sind in über der Hälfte der Fälle asymptomatisch oder fallen nur durch eine verzögerte Entwicklung auf.

Durch eine hämatogene Aussaat und spätere Reaktivierung eines Organherdes können sich auch nach vielen Jahren noch u. a. **Knochen-, Gelenk- oder**

**Urogenitaltuberkulosen** mit entsprechender organspezifischer Symptomatik entwickeln (sogenannte **postprimäre Tuberkulose**).

Insbesondere bei eingeschränkter Immunabwehr (z.B. HIV-Infektion, immunsuppressive Therapie, prädisponierende Krankheiten wie Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Alkohol- und Drogenabhängigkeit, Silikose) kann es durch eine Ausbreitung der Bakterien über die Lymphabflusswege (lymphogen) und/oder die Blutbahn (hämatogen) zu einer sogenannten primären Generalisation mit 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 mit weniger als 1% der gemeldeten Tuberkulosefälle in Deutschland selten; damit geht aber auch die Gefahr einher, dass sie gar nicht oder erst spät erkannt wird.

## **Diagnostik**

**Tuberkulin-Hauttest und Interferon-Gamma-Tests:** Zum Nachweis einer latenten tuberkulösen Infektion stehen derzeit der Tuberkulin-Hauttest (THT) mittels Mendel-Mantoux-Methode sowie Interferon-Gamma-Tests zur Verfügung. Seit August 2005 wird in Deutschland das Tuberkulin „PPD RT 23 SSI“ des Statens Serum Instituts (SSI, Kopenhagen, Dänemark) verwendet. Dieses Tuberkulin wird von der WHO und der Internationalen Union gegen Tuberkulose und Lungenkrankheiten als Standardtuberkulin zur Mendel-Mantoux-Testung empfohlen.

Der THT besitzt weder eine 100%ige Sensitivität noch eine 100%ige Spezifität. So kann die Interpretation der THT-Ergebnisse durch eine mögliche Kreuzreaktion aufgrund einer Infektion mit nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) bzw. durch eine vorausgegangene BCG (*Bacille Calmette-Guérin*)-Impfung erschwert sein und zu falsch-positiven Ergebnissen führen.

Umgekehrt kann bei angeborener oder erworbener Immunschwäche (z.B. HIV-Infektion) sowie unter immunsuppressiver Therapie eine Reaktion auf Tuberkulin trotz Infektion ausbleiben (falsch-negative Ergebnisse). Ein negatives Testergebnis schließt eine Tuberkulose somit nicht sicher aus. Zudem 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 häufig falsch-negativ.

Neben dem THT stehen seit 2005 immunologische Testverfahren zur Verfügung, die mittels einer Blutprobe im Labor durchgeführt werden. Sie basieren darauf, dass, sofern das Immunsystem Kontakt mit Tuberkulosebakterien hatte, bestimmte Abwehrzellen (T-Lymphozyten) nach Zugabe *M.-tuberculosis*-spezifischer Antigene Interferon-Gamma freisetzen (Interferon-Gamma Release Assays, IGRA). Das Ausmaß dieser Interferon-Gamma-Ausschüttung lässt sich messen. IGRAs zeigen bei mindestens vergleichbarer Sensitivität eine bessere Spezifität als der THT-Test, da sich eine BCG-Impfung und eine Infektion durch die meisten NTM (bis auf *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*, *M. flavescens* und *M. gastrii*) nicht im Sinne einer falsch-positiven Reaktion auf das Testergebnis auswirken.<sup>8</sup> Nachdem im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen zur Diagnostik einer tuberkulösen Infektion die IGRAs zuerst in Ergänzung zum THT zum Einsatz kamen, werden sie nun aufgrund

der mittlerweile umfangreichen Evidenz bei Erwachsenen als initiales Testverfahren empfohlen.<sup>8</sup> Bei Kleinkindern (< 5 Jahren) ist die Datenlage noch unzureichend, so dass dort für die initiale Testung nach wie vor dem THT der Vorrang gegeben wird, mit - wenn möglich - nachfolgender IGRA-Testung bei positivem Testergebnis. Bei älteren Kindern können sowohl THT als auch IGRA für die initiale Testung verwendet werden.<sup>8</sup>

**Röntgendiagnostik:** Die Röntgendiagnostik spielt bei der Erkennung der Lungentuberkulose und der Verlaufsbeurteilung unter Therapie auch weiterhin eine entscheidende Rolle. Sie gehört neben der Anamnese und der bakteriologischen Diagnostik zu einer vollständigen differenzialdiagnostischen Abklärung des Krankheitsbildes. Darüber hinaus ist sie zur Früherkennung bzw. zum Ausschluss einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose bei THT- und/oder IGRA-positiven Kontaktpersonen hilfreich.

**Bakteriologische Diagnostik:** Der Erregernachweis erfolgt in der Regel aus Sputum, Bronchialsekret oder Trachealsekret, ist aber auch aus Magensaft, Urin, Pleuraexsudat, Liquor, anderen Punktions- bzw. Biopsieproben je nach Lokalisation der Erkrankung möglich. Die Wahl des geeigneten Probenmaterials, die korrekte Art der Gewinnung, des Transports und der Weiterverarbeitung sind dabei von entscheidender Bedeutung.<sup>11</sup>

- **Mikroskopischer Nachweis:** Zur raschen Abklärung der Infektiosität sollte bei Verdacht auf das Vorliegen einer pulmonalen Tuberkulose zusätzlich zur kulturellen (s.u.) immer eine mikroskopische Untersuchung erfolgen. Der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen erfolgt nach Anreicherung der Erreger mit einer lichtmikroskopischen (z.B. Ziehl-Neelsen-Färbung) oder fluoreszenzmikroskopischen (z.B. Auramin-Färbung) Untersuchung. Das Ergebnis der Mikroskopie liegt sehr schnell vor, Voraussetzung ist aber eine Bakterienzahl von etwa  $10^3$  –  $10^4$  Keimen/ml, um ein positives Ergebnis zu erhalten. Zwischen lebenden und toten Bakterien kann dabei nicht unterschieden werden. Auch ist eine Spezieszuordnung mittels Mikroskopie nicht möglich, so dass keine sichere Differenzierung zwischen Tuberkulosebakterien und nichttuberkulösen Mykobakterien erfolgen kann. Daher ist es immer erforderlich, auch eine Kultur anzulegen und ggf. zusätzlich ein Nukleinsäureamplifikationsverfahren (NAT, s.u.) durchzuführen.
- **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. Für ein sicheres Ergebnis müssen die Kulturen bis zu 6 Wochen (Flüssigmedien) bzw. 8 Wochen (Festmedien) bebrütet werden bevor sie als negativ gewertet werden können.
- **Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT):** Bei der Untersuchung mit Hilfe der NAT handelt es sich um eine **Indikationsuntersuchung**. Bei Vorliegen eines begründeten Verdachts und mikroskopisch negativem Sputum bei besonders gefährdeten Patienten (AIDS, Kleinkinder), schweren Krankheitsbildern (v.a. generalisierte Erkrankung oder tuberkulöse Meningitis)



kann ein schneller Nachweis mit Hilfe der NAT erfolgen. Darüber hinaus kann bei mikroskopisch positivem Sputum zur raschen Unterscheidung zwischen Tuberkulose- Erregern und nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) die NAT eingesetzt 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 für mikroskopisch negative Proben nur eine Sensitivität von 80 – 90% erzielt werden kann. Der kulturelle Nachweis sollte daher in jedem Fall zusätzlich durchgeführt werden, insbesondere auch um den Erreger für eine Empfindlichkeitsprüfung – die immer anzustreben ist – 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 zur Abgrenzung von NTM erfolgen. Auch eine Erkrankung durch *M. bovis* hat Auswirkungen auf das Therapieregime, da hier fast immer eine Resistenz gegenüber Pyrazinamid besteht. Die Differenzierung kulturell isolierter Mykobakterien erfolgt heute in der Regel mit molekularbiologischen Verfahren.
- **Molekulare Typisierung:** Der Einsatz von DNA-Fingerabdruck-Analysen zur Typisierung der Erreger ermöglicht, auf molekularbiologischer Ebene Übertragungen eines bestimmten Erregers zu bestätigen und ggf. auch epidemiologisch zunächst nicht erkannte Infektionsketten aufzudecken. Durch den Einsatz dieser Methoden kann die Sensitivität und Spezifität epidemiologischer Untersuchungen erhöht werden. Sie gehören jedoch in Deutschland bisher noch nicht zur Routine-Diagnostik.
- **Empfindlichkeitsprüfung:** Beim Nachweis von Tuberkulosebakterien sollte von jedem Erstisolat eine Empfindlichkeitsprüfung durchgeführt werden, um Medikamenten-Resistenzen zu erfassen und die Therapie dementsprechend anzupassen. Eine Wiederholung der Empfindlichkeitsprüfung nach ca. 2 – 3 Monaten ist erforderlich, wenn trotz Therapie weiterhin positive Kulturen isoliert werden, um evtl. erworbene Resistenzen zu entdecken.<sup>11</sup> Es stehen **drei Methoden** zur Verfügung: **Proportionsmethode** unter Verwendung des Löwenstein-Jensen-Nährbodens (Zeitdauer 3 – 4 Wochen), **Verfahren mit Flüssigmedien** (Zeitdauer etwa eine Woche) und **Schnellresistenzverfahren** (automatisierter realtime PCR-basierter Schnellresistenztest, Line Probe Assay oder DNA-Sequenzierungsverfahren von einer bereits bewachsenen Kultur oder von mikroskopisch positivem Material, Zeitdauer ein Tag, liefern Informationen über eine Resistenz gegenüber Rifampicin, je nach Test gegenüber weiteren Erstrang- bzw. auch Zweitrang-antituberkulotika). Wegen der zunehmenden Resistenzproblematik in den Herkunftsländern der Patienten in Deutschland – insbesondere Osteuropa – empfiehlt es sich, ein Schnellresistenzverfahren (oder zumindest ein Flüssigkulturverfahren) zu wählen, um die Therapie rasch an das Ergebnis der Resistenztestung anzupassen und hierdurch eine Selektion weiterer resistenter Erreger zu vermeiden. Diese Schnellresistenztestungen können die konventionelle Sensibilitätsprüfung jedoch lediglich ergänzen und nicht ersetzen.

## Therapie

Die Behandlung der Tuberkulose erfolgt ausschließlich mit einer **Kombination von Medikamenten**. Hierfür gibt es zwei Gründe: Die Tuberkulosebakterien können innerhalb der tuberkulösen Läsionen in biologisch sehr verschiedenen Populationen vorkommen, zu deren optimaler Bekämpfung je nach pH-Wert und Wachstumsgeschwindigkeit verschiedene Antituberkulotika jeweils am besten geeignet sind. Die Medikamente unterscheiden sich in ihren Wirkmechanismen und Wirkorten (Zytosol, Lysosom, etc.), so dass die Erreger auf unterschiedlichen Stufen abgetötet oder in ihrer Vermehrung gestoppt werden. Der zweite wichtige Grund für eine Kombinationsbehandlung ist die Vermeidung der Selektion oder Entwicklung resistenter Keime, denn bei einer Erkrankung an Tuberkulose sind immer Erreger vorhanden, die natürlicherweise gegen ein bestimmtes Medikament resistent sind und die bei einer inadäquaten Therapie selektioniert würden.

Zur Behandlung der Tuberkulose stehen die folgenden fünf Standardmedikamente zur Verfügung: Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Ethambutol (EMB), Pyrazinamid (PZA) und Streptomycin (SM). Darüber hinaus gibt es sogenannte Zweitrang- oder Reservemedikamente, die bei Resistenzen oder Unverträglichkeiten zum Einsatz kommen. Die WHO zählt Streptomycin neuerdings zu den Zweitrangmedikamenten, u.a. da es nicht oral verabreicht werden kann und in vielen Ländern zur Behandlung einer unkomplizierten Tuberkulose nicht mehr verwendet wird.

Als **Standard-Kurzzeittherapie** der Lungentuberkulose bei Erwachsenen wird eine 6-monatige Chemotherapie verstanden, bei der in den ersten beiden Monaten (Initialphase) INH, RMP, PZA und EMB gegeben werden und in den folgenden vier Monaten (**Stabilisierungs- oder Kontinuitätsphase**) mit INH und RMP weiterbehandelt wird. Bei belegter voller Medikamentensensibilität kann im Einzelfall in der Initialphase eine Dreifachbehandlung (INH, RMP, PZA) erwogen werden, auch im Kindesalter wird wegen der pauzibazillären, d.h. bakterienarmen Ausprägung die Therapie bei der unkomplizierten Lungentuberkulose so begonnen.<sup>9,12</sup>

Für die erfolgreiche Durchführung einer Standard-Kurzzeittherapie sind entscheidende Voraussetzungen, dass die Medikamente vertragen werden, keine Resistenzen vorliegen und eine gute Patientenmitarbeit besteht. Die Medikamenteneinnahme erfolgt in einer täglichen Einzeldosis, da es aufgrund der langen Generationszeit auf die erreichte Spitzenkonzentration ankommt. In der Stabilisierungsphase ist – volle Medikamentensensibilität und zuverlässige Tabletteneinnahme durch direkt überwachte Behandlung vorausgesetzt – eine Umstellung auf eine intermittierende Gabe 3-mal pro Woche möglich, wobei dieses Vorgehen in Deutschland nicht empfohlen wird, da eine maximale Therapiesicherheit bei täglicher Medikamenteneinnahme erreicht wird. Bestehen auch nur geringste Zweifel an einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme, sollte die Einnahme überwacht erfolgen.<sup>13</sup>

Kommt es zu einem verzögerten Ansprechen (anhaltend positive Kulturen), so muss das Vorliegen einer Resistenz ausgeschlossen, die Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme überprüft und die Therapie ggf. verlängert werden. Eine längere Therapiedauer kann auch bei kompliziertem Verlauf der Erkrankung (z.B. Befall mehrerer Organe) erforderlich sein und wird auch für HIV-positive Patienten

empfohlen. Auch aufgrund der therapeutischen Konsequenzen sollte daher jedem Tuberkulosepatienten eine HIV-Testung angeboten werden.

Bei gleichzeitiger Therapie einer HIV-Erkrankung mit Proteinase-Inhibitoren oder nicht-nukleosidischen Inhibitoren der reversen Transkriptase sollte auf jeden Fall aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungen mit RMP immer ein in der Therapie der HIV-Tuberkulose-Koinfektion erfahrener Arzt hinzugezogen werden.

Für weitere Details zur Therapie und Verlaufskontrollen auf unerwünschte Wirkungen wird auf die Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Fachgesellschaften verwiesen.<sup>9,10</sup>

**Resistenzen der Erreger** gegenüber Antituberkulotika spielen eine wichtige Rolle in der Tuberkulose-Kontrolle, denn medikamentenresistente Tuberkulosen sind schwerer behandelbar und bleiben, insbesondere wenn sie nicht korrekt therapiert werden, oftmals länger infektiös. Besonders bedeutsam ist dabei die multiresistente Tuberkulose, bei der eine gleichzeitige Resistenz mindestens gegenüber den beiden wichtigsten Erstrangmedikamenten INH und RMP vorliegt (MDR-TB). Die in Deutschland beobachteten Resistenzraten sind mit leichten Schwankungen in den vergangenen Jahren stabil. Sie sind bei den in Deutschland geborenen Patienten auf niedrigem Niveau, dagegen spiegelt die Resistenzsituation bei im Ausland geborenen Patienten die Situation im Herkunftsland wider. So sind beispielsweise bei Patienten aus den NUS die höchsten Raten an multiresistenter Tuberkulose zu beobachten (2010: allgemeine MDR-TB Rate 1,7%; bei in den NUS geborenen Patienten 12,9%; bei den in Deutschland geborenen Patienten 0,6%).

Bei Vorliegen eines Stammes mit einer (Multi-) Resistenz wird nach Austestung aller zur Verfügung stehenden Medikamente und unter Berücksichtigung des individuellen Resistenzmusters gemäß den Therapieempfehlungen<sup>9</sup> behandelt. Grundsätzlich sollte bei Therapieversagen die Therapie um mindestens zwei, besser drei wirksame Medikamente erweitert werden, da das Hinzufügen einzelner Substanzen durch Selektion zu einer Entwicklung weiterer Resistenzen führen kann. In manchen Fällen muss auch eine chirurgische Intervention in die Therapieplanung einbezogen werden. Grundsätzlich gehört die Behandlung dieser Patienten in die Hand in der Therapie der Tuberkulose erfahrener Ärzte.

Eine besorgniserregende Entwicklung stellt die sogenannte extensiv resistente Tuberkulose (XDR-TB) dar. Hierbei handelt es sich gemäß WHO-Definition um eine MDR-TB, bei der zusätzlich eine Resistenz gegenüber einem der Fluorochinolone und mindestens gegenüber einem der injizierbaren Tuberkulose-Medikamente (Amikacin, Capreomycin, Kanamycin) vorliegt und die damit nur noch sehr schwer behandelbar ist. Das Vorkommen solcher XDR-TB-Fälle wurde schon in vielen Ländern der Welt festgestellt. Auch in Deutschland wurden einige Fälle u.a. vom Nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien in Borstel diagnostiziert.

# **Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen**

## **1. Präventive Maßnahmen**

Entscheidend für eine effektive Tuberkulosebekämpfung sind die rasche Entdeckung Erkrankter, die Isolierung infektiöser Patienten und eine schnell einsetzende effiziente Therapie.

In Deutschland ist die aktive Fallsuche von Erkrankten eine wichtige Voraussetzung für die Reduzierung der Erkrankungshäufigkeit an Tuberkulose. Diese besteht in der Umgebungsuntersuchung von Kontaktpersonen infektiöser Tuberkulosepatienten.<sup>8</sup> Zu den Zielgruppen für eine aktive Fallsuche gehören darüber hinaus Migranten aus Ländern mit hoher Tuberkulose-Prävalenz (wie Asylsuchende, Flüchtlinge, Aussiedler) und Personengruppen mit erhöhtem Infektionsrisiko, z.B. Obdachlose, Drogengebraucher und Gefängnisinsassen.

Bei infizierten aber noch nicht erkrankten Kontaktpersonen sollte eine präventive Chemotherapie der LTBI erwogen bzw. durchgeführt werden<sup>9</sup> (s. auch Maßnahmen für Kontaktpersonen). Aufgrund eines erhöhten Progressionsrisikos wird eine Testung auf tuberkulöse Infektion für HIV-positive Personen und vor Beginn einer immunmodulatorischen Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren empfohlen.<sup>6,9</sup>

Die **BCG-Impfung** wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut seit 1998 nicht mehr empfohlen. Dies entspricht den Empfehlungen der WHO, die vorgeschlagen hat, in Populationen, deren Infektionsrisiko für Tuberkulose unter 0,1% liegt, keine generelle BCG-Impfung durchzuführen.

**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).<sup>14</sup>

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

Eine **Krankenhausbehandlung** ist bei schwerem Verlauf der Tuberkulose oder Problemen in der Diagnostik und Behandlung indiziert, insbesondere wenn diese im ambulanten Bereich nicht sichergestellt werden kann.

**Hygienische infektionspräventive Maßnahmen** orientieren sich an der Standardhygiene und lassen sich aus der Kenntnis der Übertragungswege und der individuellen Risikoparameter der potenziell Exponierten ableiten. Bei dem aerogenen Übertragungsweg der Tuberkulose stehen die räumliche Isolierung des an offener Lungentuberkulose erkrankten Patienten, Patientenmitarbeit und -verhalten (Hustenhygiene), eine gezielte Luftführung (nach außen) im Isolierungsraum sowie der geeignete Atemschutz für die Kontaktpersonen als risikominimierende Maßnahmen im Vordergrund. Das Verlassen des Patientenzimmers durch den Patienten sollte erst erfolgen, wenn dieser als nicht infektiös eingestuft wird und ist ansonsten auf das Notwendigste zu beschränken (siehe auch „Infektionsprävention bei Tuberkulose“ des DZK 10). Das Tragen eines Mund-Nasenschutzes durch den Erkrankten wird bei Verlassen des Isolierzimmers

bzw. in Anwesenheit anderer Personen empfohlen.<sup>10</sup> Besucher und Personal sind auf die sich aus dem Übertragungsweg abgeleiteten Schutzmaßnahmen (Atemschutzmasken) hinzuweisen. Die Dauer der Isolierung ist vom mikroskopischen Sputumbefund sowie dem klinischen Ansprechen auf die antituberkulotische Therapie abhängig. Jede Entscheidung über die Dauer der Isolierung muss daher vom Arzt individuell getroffen werden. Bezüglich der Desinfektionsmaßnahmen im stationären, ambulanten und häuslichen Bereich sei an dieser Stelle auf die entsprechenden Empfehlungen verwiesen.<sup>10</sup>

Nach §34 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.

**Wiederm Zulassung zu einer Gemeinschaftseinrichtung:** Bei initial mikroskopischem Nachweis von säurefesten Stäbchen müssen nach Einleitung einer wirksamen Therapie in drei aufeinanderfolgenden Proben von Sputum, Bronchialsekret oder Magensaft mikroskopisch negative Befunde vorliegen. Bestanden initial Fieber oder Husten, so ist eine 2 Wochen anhaltende Entfieberung oder das Abklingen des Hustens abzuwarten. In der Regel können Gemeinschaftseinrichtungen nach einer lege artis durchgeführten antituberkulotischen Kombinationstherapie über drei Wochen und bei Vorliegen von 3 negativen Befunden (s.o.) wieder besucht werden. Ein schriftliches ärztliches Attest ist erforderlich.

**Kontaktpersonen** unterliegen den üblichen Kontrollmaßnahmen.<sup>8</sup> Es ist auf tuberkuloseverdächtige Symptome, insbesondere auf Husten unklarer Ursache, zu achten. Bei Personen, die einer der besonders gefährdeten Gruppen angehören (z.B. HIV-infizierte Personen), sollte die Tuberkulose frühzeitig in die Differenzialdiagnostik einbezogen werden. Muss beim Indexfall von einer Primärtuberkulose ausgegangen werden (in aller Regel bei Kindern und Immungeschwächten), so wird unter den Kontaktpersonen (Familie, Bekanntenkreis, Arbeitsplatz, Personal in Einrichtungen u. a.) auch gezielt nach der Infektionsquelle gesucht. Diese Umgebungsuntersuchung ist insbesondere im Umfeld erkrankter Kinder sinnvoll, da Kinder nach einer Infektion häufiger und schneller an einer Tuberkulose erkranken als Erwachsene.

Ist von einer latenten tuberkulösen Infektion auszugehen, so kann das Fortschreiten in eine aktive Tuberkulose durch eine **chemopräventive Therapie** verhindert werden.<sup>9</sup> In der Regel wird über neun Monate INH verabreicht, alternativ ist die Behandlung mit INH und RMP über 3 – 4 Monate bzw. bei INH-Resistenz oder -Unverträglichkeit mit RMP über 4 Monate möglich. Bei der Indikationsstellung werden individuelle Faktoren (Alter, Begleiterkrankungen und –medikation, Risikofaktoren für eine aktive Tuberkulose und unerwünschte Arzneimittelwirkungen, zu erwartende Therapieadhärenz etc.) berücksichtigt.

Da insbesondere kleine **Kinder** besonders anfällig sind und zudem schwere generalisierte Krankheitsverläufe entwickeln können, sollten bei Bekanntwerden eines infektiösen Indexpatienten vor allem Kinder mit entsprechendem Kontakt sofort in die Umgebungsuntersuchung einbezogen und gemäß den Empfehlungen<sup>8</sup> getestet und behandelt werden. Bereits infizierte Kinder (positiver THT/IGRA) sollten nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose eine **Chemoprävention** über 9 Monate mit INH erhalten (sofern keine Hinweise auf INH-Resistenz beim Indexfall vorliegen, dann Rücksprache mit Spezialisten). Bei Kindern ab einem Alter von 5 Jahren ist bei negativem Testausfall dieser nach 8 (-12) Wochen zu wiederholen und gemäß Testausfall entsprechend zu verfahren (s.o.). Bei exponierten Kindern unter 5 Jahren wird auch im Falle eines initial negativen THT dringend empfohlen, nach Ausschluss einer aktiven Erkrankung eine sogenannte **Chemoprophylaxe** mit INH über 3 Monate durchzuführen. Damit soll eine Infektion verhindert bzw. bei bereits erfolgter (aber noch nicht immunologisch nachweisbarer) Infektion diese behandelt werden. Ist der THT bzw. IGRA nach Ablauf dieser Zeit unverändert negativ, so kann die INH-Prophylaxe beendet werden. Kommt es jedoch unter Chemoprophylaxe nach 3 Monaten zu einer Testkonversion (Umschlag von negativem zu positivem Test), so sollte nach sicherem Ausschluss einer Erkrankung die Chemoprophylaxe als chemopräventive Therapie über weitere 6 Monate (insgesamt also 9 Monate INH-Einnahme) fortgeführt werden.

### 3. Maßnahmen bei Ausbrüchen

Bei Häufungen von Tuberkulose-Erkrankungen (mindestens 2 Erkrankungen mit epidemiologisch gesichertem Zusammenhang) ist eine durch das Gesundheitsamt koordinierte Ausbruchsuntersuchung erforderlich. Die Feintypisierung isolierter Stämme durch molekulare Methoden und der anschließende Vergleich dieser Stämme untereinander stellt ein wichtiges 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 der zuständigen Gesundheitsbehörde mitgeteilt werden.

#### ***Meldepflicht***

Nach dem 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 antituberkulotische Kombinationstherapie eingeleitet wurde oder (falls dies nicht möglich war) eine ärztliche Indikation hierzu vorlag. 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). Ferner sind Therapieverweigerung oder ein Behandlungsabbruch meldepflichtig. Auch Resistenzentwicklungen unter Therapie sollten dem Gesundheitsamt gemeldet werden.

Gemäß §7 IfSG besteht für das Labor 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 in respiratorischem Material an das zuständige Gesundheitsamt zu melden.

## **Falldefinition**

Die im RKI für „*M. tuberculosis*-Komplex außer BCG (Tuberkulose)“ erarbeitete Falldefinition für Gesundheitsämter kann eingesehen werden im Internet:

[www.rki.de](http://www.rki.de).

Den Gesundheitsämtern liegen die Falldefinitionen des RKI als Broschüre vor. Sie kann bei Einsendung eines mit 2,40 € frankierten und rückadressierten DIN-A4-Umschlages an folgende Adresse kostenfrei bestellt werden: Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet Surveillance, Postfach 65 02 61, 13302 Berlin, Stichwort „Falldefinitionen“.

## ***Beratung und Spezialdiagnostik***

### **Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien**

im Forschungszentrum Borstel

Parkallee 18

23845 Borstel

Leitung: Frau Dr. S. Rüsç-Gerdes

Tel.: 04 5 37 / 188-2130/-2110

Fax: 0 45 37 / 188-3110

E-Mail: [srueschg@fz-borstel.de](mailto:srueschg@fz-borstel.de)

Internet: [www.fz-borstel.de](http://www.fz-borstel.de)

### **Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)**

Auf dem Gelände des HELIOS Klinikum Emil von Behring

Lungenklinik Heckeshorn Eingang Urbanstrasse – Haus Q

Walterhöferstraße 11

14165 Berlin

Generalsekretär: Prof. Dr. T. Bauer

Tel.: 030 / 81 49 09 22

Fax: 030 / 80 49 64 09

E-Mail: [tbauer@dzk-tuberkulose.de](mailto:tbauer@dzk-tuberkulose.de)

Internet: [www.pneumologie.de/dzk/](http://www.pneumologie.de/dzk/)

### **Arbeitskreis Tuberkulose des Fachausschusses Infektionsschutz des Bundesverbandes des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (BVÖGD)**

Vorsitzender: Dr. Martin Priwitzer, Gesundheitsamt Stuttgart

Tel.: 0711 . 216 593 22

E-Mail: [martin.priwitzer@stuttgart.de](mailto:martin.priwitzer@stuttgart.de)

Beratungsnetzwerk Tuberkulose des ÖGD:

[www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2002/Ausgaben/Anlage\\_11\\_02.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2002/Ausgaben/Anlage_11_02.html)

## **Robert Koch-Institut**

Abteilung Infektionsepidemiologie, Fachgebiet „Respiratorisch übertragbare Erkrankungen“

Seestr. 10

13353 Berlin

Ansprechpartner: Herr PD Dr. W. H. Haas

Tel.: 04 5 37 / 188–2130/–2110, Fax: 0 45 37 / 188–3110

E-Mail: [PD Dr. Walter Haas](mailto:PD.Dr.Walter.Haas@rki.de)

Homepage: [www.rki.de](http://www.rki.de) bzw. [www.rki.de/tuberkulose](http://www.rki.de/tuberkulose)

## **Ausgewählte Informationsquellen**

1. World Health Organisation: Global Tuberculosis Control 2012 WHO/HTM/TB/2012.6. [www.who.int](http://www.who.int)
2. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012. Stockholm: ECDC 2012. [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)
3. Robert Koch-Institut: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2010. Robert Koch-Institut, 2012, Berlin. [www.rki.de/tuberkulose](http://www.rki.de/tuberkulose)
4. Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2011. Robert Koch-Institut, 2012, Berlin. [www.rki.de/tuberkulose](http://www.rki.de/tuberkulose)
5. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: 35. Informationsbericht des DZK, 2012, Berlin. [www.pneumologie.de/dzk/](http://www.pneumologie.de/dzk/)
6. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Empfehlungen für das Tuberkulose-Screening vor Gabe von TNF-alpha-Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. Pneumologie 2009; 63: 329 – 334 und Z Rheumatol 2009; 68:411 – 416.

[www.pneumologie.de/dzk/](http://www.pneumologie.de/dzk/)

7. Moser I: Tuberkulose bei Nutz- und Wildtieren und ihre Bedeutung in Deutschland. Epid Bull 2012; 12:104 – 105
8. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. Pneumologie 2011; 65: 359 – 378 und Gesundheitswesen 2011; 73:369 – 388. [www.pneumologie.de/dzk/](http://www.pneumologie.de/dzk/)
9. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter, Pneumologie 2012; 66: 133 – 171. [www.pneumologie.de/dzk/](http://www.pneumologie.de/dzk/)
10. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Infektionsprävention bei Tuberkulose. Pneumologie 2012; 66:269 – 282. [www.pneumologie.de/dzk/](http://www.pneumologie.de/dzk/)
11. MIQ 5: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik; Podbielski, A.; Herrmann, M.; Kniehl, E.; Mauch, H.; Rüssmann, H. (Hrsg.) Heft Tuberkulose / Mykobakteriose; Autoren: Richter, E.; Beer, J.; Diel, R.; Hillemann, D.; Hoffmann, H.; Klotz, M.I; Mauch, H.; Rüscher-Gerdes, S.; ISBN: 978-3-437-41531-9; 2. Aufl. 2010, 78 Seiten



12. Magdorf K et al. Tuberkulose und nicht-tuberkulöse mykobakterielle Krankheiten. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI: DGPI Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, 5., vollständig überarbeitete Auflage 2009, Thieme-Verlag ISBN 978-3-13-144715-9
13. Arbeitskreis Tuberkulose im Fachausschuss Infektionsschutz des Berufsverbandes der Ärztinnen und Ärzte des OGD. Sicherung des Behandlungserfolges bei Tuberkulose. Epid Bull 2012; 11:93–95
14. Nienhaus A. et al. TB Vorsorgeuntersuchung entsprechend der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge in Kombination mit der Biostoffverordnung. In: Nienhaus, Brandenburg, Teschler (Herausgeber): Tuberkulose als Berufskrankheit – Ein Leitfaden zur Begutachtung und Vorsorge, 3., aktualisierte Auflage 2012, ecomed Verlag, ISBN 978-3-609-16444-1, S. 281 – 290.

**Hinweise** zur Reihe „RKI-Ratgeber für Ärzte“ bitten wir an das RKI, Abteilung für Infektionsepidemiologie (Tel.: +49 (0)30 - 18754-3312, Fax: +49 (0)30 - 18754-3533) oder an die [Redaktion des Epidemiologischen Bulletins](#) zu richten.

Stand: 20.12.2013