Prädiktoren für eine extrapulmonale Tuberkulose in Frankfurt am Main, 2008–2023

Der Einfluss von mykobakterieller Lineage und Wirtsfaktoren in einer Kohorte von 1.035 Patientinnen und Patienten

Einleitung

Die Tuberkulose (TB) ist in erster Linie eine Lungenerkrankung. Sie kann sich jedoch auch an zahlreichen anderen Organen wie den Lymphknoten, dem Skelett oder dem Gastrointestinaltrakt manifestieren.[1] Der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zufolge versteht man unter einer extrapulmonalen Tuberkulose (EPTB) eine TB ohne Beteiligung des Lungenparenchyms, der Trachea und der Bronchien.[1] In Deutschland betrug der EPTB-Anteil im Jahr 2023 etwa 24 %, wovon gut die Hälfte extra- und intrapulmonale Lymphknoten betraf.[2] Wegen der Seltenheit der übrigen Manifestationen und der oft unspezifischen Symptomatik wird die Diagnose EPTB oft verzögert gestellt. Insofern ist es von praktischer Bedeutung, die EPTB-Prädiktoren zu kennen. Als solche bekannt sind Faktoren wie weibliches Geschlecht oder eine Herkunft insbesondere aus Ländern Südostasiens und Subsahara-Afrikas.[3,4] Kontrovers diskutiert wird die Bedeutung der Lineage des TB-Stammes.[5–8]

Als Lineages werden im Sinne der Koevolution an verschiedene Bevölkerungsgruppen angepasste Abstammungslinien des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes (Mtbc) bezeichnet, die sich molekularbiologisch unterscheiden. Aufgrund ihres bevorzugten Auftretens in bestimmten Regionen tragen sie neben der numerischen eine entsprechende geografische Bezeichnung. Die Lineages 1 (indo-ozeanisch), 2 (ostasiatisch) 3 (ostafrikanisch-indisch) und 4 (euroamerikanisch) sind weltweit verbreitet und in ihrer Gesamtheit deutlich häufiger Auslöser für eine TB des Menschen als *M. africanum* (Lineages 5 und 6), die ebenfalls in Afrika vorkommenden Lineages 7–10 und *M. bovis*.[9–12]

In der vorliegenden Arbeit werden auf der Basis von TB-Fällen, die in Frankfurt am Main gemeldet wurden, die Prädiktoren für eine EPTB unter besonderer Berücksichtigung der Lineages analysiert.

Methoden

Zwischen Januar 2008 and April 2023 wurden dem Gesundheitsamt Frankfurt am Main 1.605 TB-Fälle gemeldet. Sofern verfügbar, wurden in Kooperation zwischen dem Gesundheitsamt Frankfurt am Main und den Primärlaboren die entsprechenden mykobakteriologisch positiven Kulturen zur Genotypisierung an das Nationale Referenzzentrum für Mykobakterien am Forschungszentrum Borstel versandt. Dort erfolgte eine Bestimmung der Lineage mittels Gesamtgenomsequenzierung (Whole Genome Sequencing).[13–15] Klinische Daten zu Begleiterkrankungen wurden den Arztbriefen entnommen bzw. bei Bedarf ergänzend von den erkrankten Personen erfragt. Für eine Einteilung der Fälle nach Herkunft wurden die Geburtsländer der Erkrankten den sechs WHO-Regionen zugeordnet: Europa, Östlicher Mittelmeerraum, Amerika, Afrika, Westlicher Pazifikraum und Südostasien.[1]

Die Datenerhebung erfolgte auf der Grundlage von § 25 Infektionsschutzgesetz (IfSG). Im Hinblick auf die mykobakteriologische Genotypisierung liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Lübeck vor (AZ 12-116).

Wie in der Einleitung bereits hervorgehoben, wird mit EPTB eine ausschließlich extrapulmonale TB bezeichnet. Wir führten eine univariable und multivariable logistische Regression durch, um die Assoziation zwischen dem Outcome EPTB und möglichen Prädiktoren zu untersuchen, wie der Lineage der Erreger und Wirtsfaktoren wie Altersgruppe, Geschlecht, Herkunftsregion, HIV-Infektion, Diabetes mellitus, intravenösem (i. v.) Drogengebrauch, Alko-

holkrankheit und Obdachlosigkeit. Die Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm R in der Version 4.3.1., insbesondere den Packages *tidyverse* und *finalfit*.

Ergebnisse

Ausgehend von 1.605 TB-Meldungen in Frankfurt am Main in der Zeit von Januar 2008 bis April 2023 konnten 1.035 zugehörige Mtbc-Isolate sequenziert werden. Hauptgründe für das Nichtvorhandensein von Mtbc-Isolaten waren eine negative oder fehlende Kultur bei geschlossener Lungentuberkulose (PTB) oder bei extrapulmonaler Manifestation. Unter den 1.035 Fällen mit Mtbc-Kultur waren 382 weiblich (36,9 %) (s. Tab. 1). Der Altersmedian betrug 36 Jahre. Knapp ein Viertel (24,8 %) gehörte zur Altersgruppe der 20–29-Jährigen. Der größte Anteil der Patientinnen und Patienten (427/1.035, 41,3 %) stammte aus der WHO-Region Europa, 168 (16,2 %) waren in Deutschland geboren. Am häufigsten war eine TB mit ausschließlicher Lungenbeteiligung (625/1.035, 60,4 %). Eine EPTB fand sich bei 272 (26,3%) und eine Mischform mit pulmonaler und extrapulmonaler Manifestation bei 138 (13,3%) Erkrankten (s. Tab. 1). Insgesamt lag damit bei 410/1.035 (39,6%) Fällen eine extrapulmonale Organbeteiligung vor. Hierbei waren extrapulmonale Lymphknoten die häufigste Manifestation (189/410, 46,1 %) vor Pleura (54/410, 13,2 %), Peritoneum (44/410, 10,7 %) und Skelett (44/410, 10,7 %). Unter allen sequenzierten Mtbc-Stämmen hatte Lineage 4 den größten Anteil (635/1.035, 61,4 %), gefolgt von Lineage 3 (213/1.035, 20,6 %), Lineage 2 (96/1.035, 9,3 %) und Lineage 1 (69/1.035, 6,7 %) (s. Tab. 1). Die Lineages 5, 6 und 7 sowie *M. bovis* wurden zusammengenommen in nur 2,1 % aller Fälle beobachtet (5/1.035, 5/1.035, 1/1.035 und 11/1.035 in der genannten Reihenfolge). Abbildung 1 zeigt kartografisch die Verteilung der Fallzahlen nach WHO-Region und Lineage-Anteilen. Unter Patientinnen und Patienten aus der WHO-Region Europa dominierten Lineage 4-Isolate mit einem Anteil von 86,4 % (369/427). Bei Patientinnen und Patienten aus Südostasien fanden sich am häufigsten Mtbc-Stämme der Lineages 1 und 3 (24,4 % bzw. 37,2 %). Sie wiesen gleichzeitig den höchsten Anteil von EPTB auf (44,5 %).

	n = 1.035	verfügbare Angaben	[%]
Alter (Jahre)			
Median, Spannweite	36 J., 0–92 J.	1.035	
0–19	88	1.035	8,5
20–29	257	1.035	24,8
30–39	229	1.035	22,1
40–49	182	1.035	17,6
50–59	124	1.035	12,0
≥ 60	155	1.035	15,0
Geschlecht			
weiblich	382	1.035	36,9
männlich	653	1.035	63,1
Begleiterkrankungen			
HIV	58	992	5,8
Diabetes mellitus	95	988	9,6
Risikofaktoren			
Obdachlosigkeit	102	1.023	10,0
i. v. Drogengebrauch	56	989	5,7
Alkoholkrankheit	111	975	11,4
WHO-Region			
Afrika	203	1.035	19,6
Östlicher Mittelmeerraum	194	1.035	18,7
Europa	427	1.035	41,3
Amerika	17	1.035	1,6
Südostasien	164	1.035	15,8
Westlicher Pazifikraum	30	1.035	2,9
Lineage der bakteriellen Isolate			
Lineage 1	69	1.035	6,7
Lineage 2	96	1.035	9,3
Lineage 3	213	1.035	20,6
Lineage 4	635	1.035	61,4
Lineage 5	5	1.035	0,5
Lineage 6	5	1.035	0,5
Lineage 7	1	1.035	0,1
M. bovis	11	1.035	1,1
Klinische Manifestation			
pulmonal mit oder ohne extrapulmonale Beteiligung	763	1.035	73,7
pulmonal ohne extrapulmonale Beteiligung	625	1.035	60,4
pulmonal mit extrapulmonaler Beteiligung	138	1.035	13,3
ausschließlich extrapulmonal	272	1.035	26,3

Tab. 1 | Charakteristika der Kohorte der dem Gesundheitsamt Frankfurt am Main im Zeitraum 1/2008 bis 4/2023 gemeldeten TB-Patientinnen und -Patienten mit verfügbarer Mtbc-Kultur (N = 1.035)

HIV = Human Immunodeficiency Virus; i. v. = intravenös; WHO = Weltgesundheitsorganisation

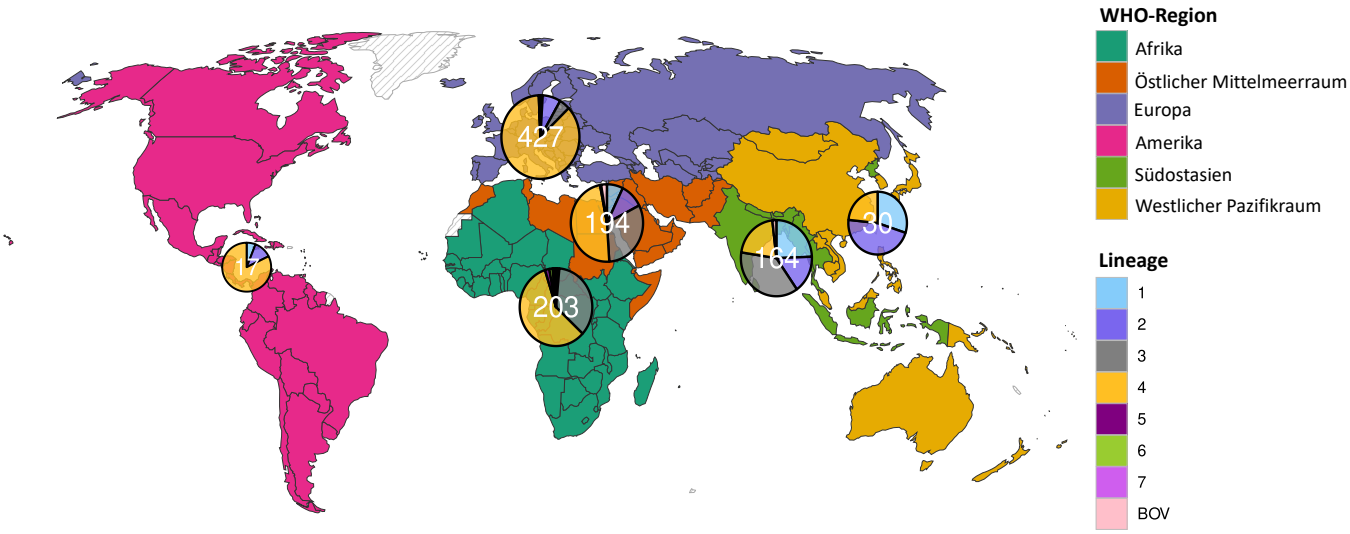

Abb. 1 | Geografische Verteilung der eingeschlossenen bakteriellen Isolate nach Anzahl, WHO-Regionen und Lineages

WHO = Weltgesundheitsorganisation; BOV = *Mycobacterium bovis*

In Abbildung 2 sind die Verteilung der Lineages sowie der EPTB über die Länder mit den höchsten Patientenzahlen bzw. die WHO-Regionen dargestellt.

Univariable Analyse

In der univariablen Analyse (s. Tab. 2) zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen Lineage und dem Vorliegen einer EPTB. Mit der am häufigsten beobachteten Lineage 4 als Referenz betrug für die durch Mtbc-Stämme der Lineage 1 Erkrankten die Odds Ratio (OR) 3,30 (95 % Konfidenzintervall [KI]: 1,97–5,49). Frauen erkrankten häufiger als Männer an einer EPTB (OR: 1,87, 95 % KI: 1,41–2,50), ebenso wie die Altersgruppe der 30–39-Jährigen im Vergleich zur Referenzaltersgruppe der 0–19-Jährigen (OR 2,17, 95 % KI: 1,20–4,11). Als Prädiktor mit der höchsten Signifikanz für eine EPTB erwies sich die WHO-Herkunftsregion. Im Vergleich zu den in Europa Geborenen hatten Erkrankte mit Herkunft aus Südostasien die höchste Wahrscheinlichkeit für eine EPTB (OR: 7,38, 95 % KI: 4,73–11,68). Dagegen waren in der univariablen Analyse i. v. Drogengebrauch (OR: 0,05, 95 % KI: 0,00–0,23), Alkoholkrankheit (OR: 0,25, 95 % KI 0,12–0,47) und Obdachlosigkeit (OR: 0,11, 95 % KI: 0,03–0,27) negativ mit einer EPTB assoziiert, während sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen HIV-Infektion bzw. Diabetes mellitus und EPTB nachweisen ließ. Eine Stratifizierung nach WHO-Regionen ergab eine schwächere Assoziation zwischen Lineage 1 und EPTB, insbesondere für Südostasien (OR: 1,04, 95 % KI: 0,68–1,60) oder den Östlichen Mittelmeerraum (OR: 1,85, 95 % KI: 0,96–3,57).

Multivariable Analyse

Im multivariablen Modell mit Herkunft nach WHO-Region als Kovariable war kein signifikanter Zusammenhang zwischen Lineage und isolierter EPTB mehr nachweisbar. Die entsprechende OR von Erkrankten mit Lineage 1 im Vergleich zur Referenzgruppe (Lineage 4) betrug 1,34 (95 % KI 0,70–2,55) (s. Tab. 2). Die Herkunftsregion blieb jedoch ein signifikanter EPTB-Prädiktor. Die Wahrscheinlichkeit, eine isolierte EPTB zu entwickeln, war mit Europa als Referenzregion bei Patientinnen und Patienten mit Herkunft aus Südostasien am höchsten (OR: 6,00, 95 % KI: 3,41–10,69), gefolgt von Patientinnen und Patienten aus dem Östlichen Mittelmeerraum (OR: 5,95, 95 % KI: 3,61–9,96). Frauen waren auch in der multivariablen Analyse signifikant häufiger als Männer von einer EPTB betroffen (OR: 1,58, 95 % KI: 1,14–2,20), desgleichen die Altersgruppen der 30–39-Jährigen (OR: 2,76, 95 % KI: 1,40–5,68) und der 40–49-Jährigen (OR: 2,18, 95 % KI: 1,06–4,64).

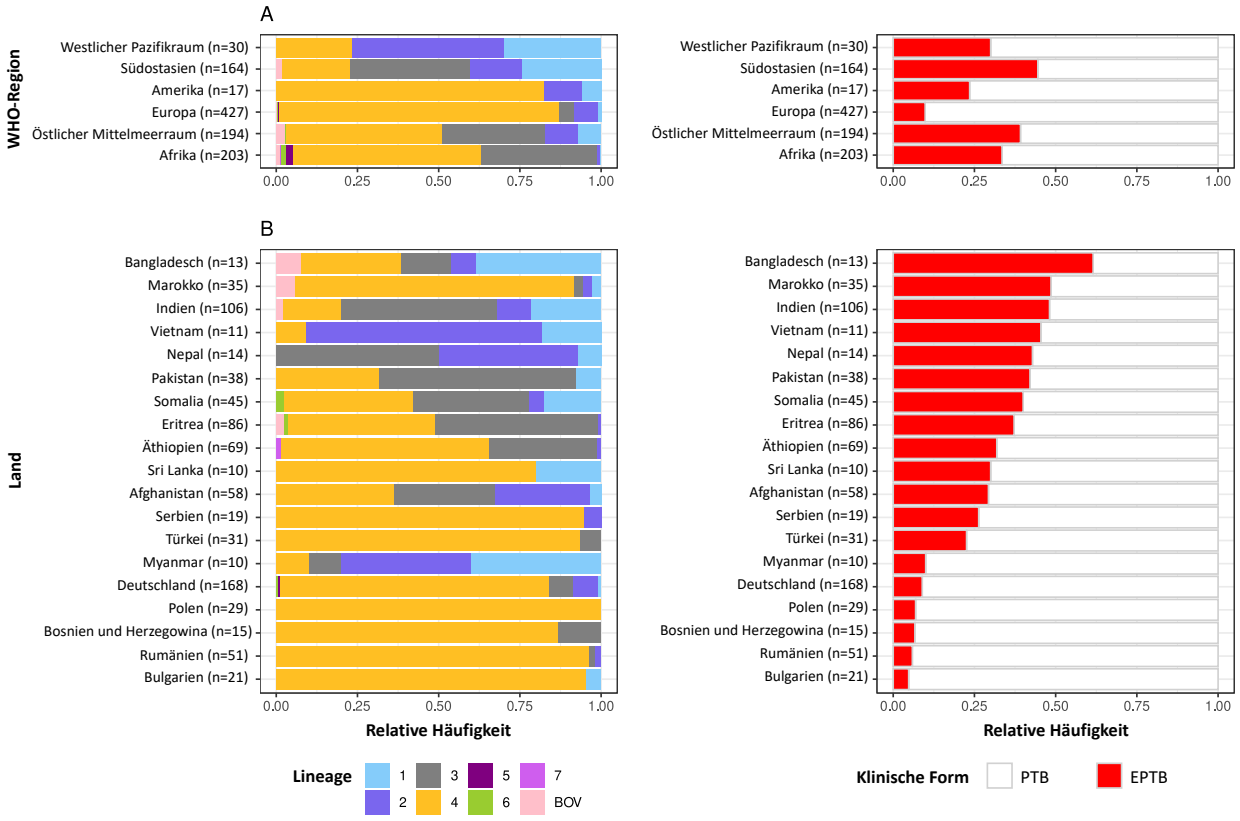

Abb. 2 | Relative Häufigkeit der Mtbc-Lineage und der klinischen Manifestation nach WHO-Region (A) und nach Ländern mit den höchsten Patientenzahlen (n ≥ 10) in unserer Kohorte (B)

Mtbc = *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex; WHO = Weltgesundheitsorganisation; BOV = *Mycobacterium bovis;* PTB = pulmonale Tuberkulose; EPTB = extrapulmonale Tuberkulose

Außer Alkoholkrankheit waren auch in der multivariablen Analyse Obdachlosigkeit (OR: 0,22, 95 % KI: 0,05–0,64), i. v. Drogengebrauch (OR: 0,13, 95 % KI: 0,01–0,69) und Diabetes mellitus (OR: 0,49, 95 % KI: 0,22–0,91) negativ mit EPTB assoziiert und somit Prädiktoren für eine PTB. Für HIV wurde auch in der multivariablen Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (OR: 0,94, 95 % KI: 0,38–2,19). Abbildung 3 visualisiert die Ergebnisse der multivariablen Analyse.

Diskussion

Im Einklang mit den Ergebnissen anderer Autorinnen und Autoren[6–8] hatten TB-Fälle mit Lineage 1 in der univariablen Analyse die höchste OR für die Entwicklung einer EPTB gegenüber Fällen mit Lineage 4. In der multivariablen Analyse mit der WHO-Region als Kofaktor geht dieser Zusammenhang jedoch verloren. Die Herkunftsregion erweist sich sowohl in der uni- als auch in der multivariablen Analyse als stabiler und stärkster Prädiktor. Im Vergleich zu TB-Patientinnen und -Patienten aus der Region Europa hatten Erkrankte aus Südostasien die höchste OR für eine EPTB, gefolgt von Patientinnen und Patienten aus dem östlichen Mittelmeerraum. Die Herkunft entsprechend der WHO-Region ist mit der Verteilung der Lineages assoziiert und zudem mit dem Auftreten einer EPTB. So weisen etwa in Südostasien geborene Patientinnen und Patienten unserer Kohorte unabhängig von der Lineage in 43 % bis 44 % eine EPTB auf, die in Europa Geborenen in Abhängigkeit von der Lineage nur in 5 % bis 25 %. In diesem Sinne stellt die Herkunft einen Confounder in der Beziehung zwischen Lineage und EPTB dar. Hinter der Herkunft nach WHO-Region könnten sich als mögliche kausale Faktoren eine genetisch bedingte Suszeptibilität oder Umweltbedingungen verbergen, die eine EPTB begünstigen könnten. Diese können

	PTB n (%)	EPTB n (%)	OR (univariabel), 95 % KI, p-Wert	OR (multivariabel), 95 % KI, p-Wert
Lineage				
Lineage 4	503 (79,2)	132 (20,8)	–	–
Lineage 1	37 (53,6)	32 (46,4)	3,30 (1,97–5,49) p<0,001	1,34 (0,70–2,55) p=0,376
Lineage 2	74 (77,1)	22 (22,9)	1,13 (0,67–1,86) p=0,634	0,68 (0,36–1,24) p=0,217
Lineage 3	140 (65,7)	73 (34,3)	1,99 (1,41–2,79) p<0,001	0,83 (0,55–1,26) p=0,390
WHO-Region				
Europa	384 (90,6)	40 (9,4)	–	–
Afrika	128 (66,3)	65 (33,7)	4,87 (3,15–7,63) p<0,001	4,20 (2,53–7,05) p<0,001
Östlicher Mittelmeerraum	117 (62,2)	71 (37,8)	5,83 (3,78–9,10) p<0,001	5,95 (3,61–9,96) p<0,001
Südostasien	91 (56,5)	70 (43,5)	7,38 (4,73–11,68) p<0,001	6,00 (3,41–10,69) p<0,001
Westlicher Pazifikraum	21 (70,0)	9 (30,0)	4,11 (1,69–9,36) p=0,001	2,83 (1,04–7,30) p=0,035
Amerika	13 (76,5)	4 (23,5)	2,95 (0,80–8,81) p=0,069	2,70 (0,69–8,88) p=0,117
Geschlecht				
männlich	506 (78,9)	135 (21,1)	–	–
weiblich	248 (66,7)	124 (33,3)	1,87 (1,41–2,50) p<0,001	1,58 (1,14–2,20) p=0,007
Altersgruppe (Jahre)				
0–19	69 (81,2)	16 (18,8)	–	–
20–29	176 (69,8)	76 (30,2)	1,86 (1,04–3,51) p=0,045	1,68 (0,88–3,35) p=0,125
30–39	147 (66,5)	74 (33,5)	2,17 (1,20–4,11) p=0,013	2,76 (1,40–5,68) p=0,004
40–49	139 (78,1)	39 (21,9)	1,21 (0,64–2,37) p=0,565	2,18 (1,06–4,64) p=0,038
50–59	98 (80,3)	24 (19,7)	1,06 (0,53–2,17) p=0,879	2,27 (1,01–5,20) p=0,050
≥60	125 (80,6)	30 (19,4)	1,04 (0,53–2,07) p=0,920	2,07 (0,96–4,61) p=0,068
HIV				
nein	674 (73,7)	241 (26,3)	–	–
ja	47 (82,5)	10 (17,5)	0,60 (0,28–1,15) p=0,145	0,94 (0,38–2,19) p=0,892
Diabetes mellitus				
nein	642 (73,4)	233 (26,6)	–	–
ja	76 (81,7)	17 (18,3)	0,62 (0,35–1,04) p=0,083	0,49 (0,25–0,91, p=0,029
i. v. Drogengebrauch				
nein	665 (72,8)	249 (27,2)	–	–
ja	54 (98,2)	1 (1,8)	0,05 (0,00–0,23) p=0,003	0,13 (0,01–0,69) p=0,055
Alkoholkrankheit				
nein	606 (71,7)	239 (28,3)	–	–
ja	100 (90,9)	10 (9,1)	0,25 (0,12–0,47) p<0,001	0,76 (0,33–1,64) p=0,510
Obdachlosigkeit				
nein	651 (72,1)	252 (27,9)	–	–
ja	94 (95,9)	4 (4,1)	0,11 (0,03–0,27) p<0,001	0,22 (0,05–0,64) p=0,015

Tab. 2 | Univariable and multivariable Analyse von Prädiktoren für eine extrapulmonale Tuberkulose (EPTB) (n = 1.013*)

* nach Ausschluss von 22 Fällen der Lineages 5–7 bzw. *M. bovis*
PTB = pulmonale Tuberkulose; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; WHO = Weltgesundheitsorganisation; HIV = Human Immunodeficiency Virus; i. v. = intravenös

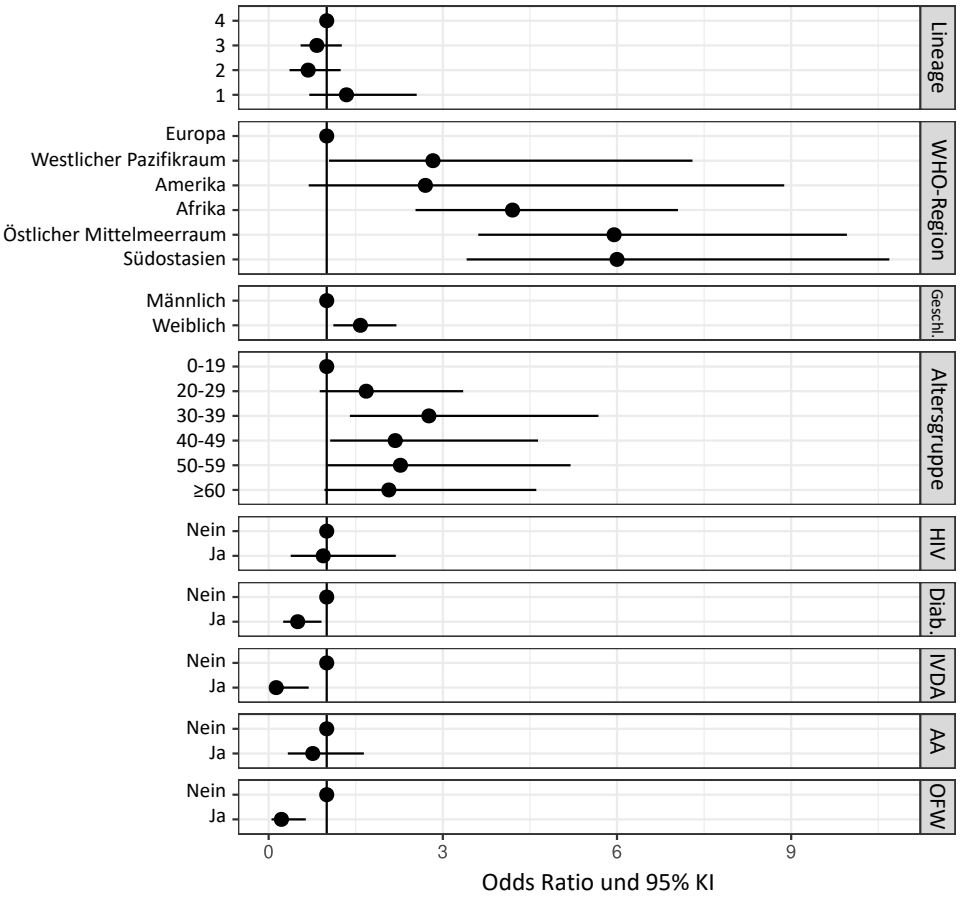

Abb. 3 | Odds Ratios und 95 % Konfidenzintervalle für verschiedene EPTB-Prädiktoren in der multivariablen Analyse

EPTB = extrapulmonale Tuberkulose; KI = Konfidenzintervall; WHO = Weltgesundheitsorganisation; Geschl. = Geschlecht; HIV = Human Immunodeficiency Virus; Diab. = Diabetes mellitus; IVDA = intravenöser Drogengebrauch; AA = Alkoholkrankheit; OFW = ohne festen Wohnsitz

durch die uns zur Verfügung stehenden Daten jedoch nicht ermittelt und untersucht werden. Pareek et al. fanden eine stärkere Assoziation zwischen Ethnizität und EPTB als zwischen Lineage und EPTB.[5]

Wie von zahlreichen anderen Autorinnen und Autoren berichtet,[5,16–19] zeigte sich auch in unserer Untersuchung ein erhöhter EPTB-Anteil unter Frauen. Die Ursache dafür ist unbekannt. In der multivariablen Analyse waren Obdachlosigkeit, i. v. Drogenkonsum und Diabetes mellitus negativ mit einer EPTB assoziiert. Patientinnen und Patienten mit i. v. Drogenkonsum sind in unserer Kohorte überdurchschnittlich häufig obdachlos und werden daher häufiger zum Ausschluss einer PTB gemäß § 36 Abs. 4 IfSG geröntgt, was zu einem Detektionsbias führen kann. Über die in unserer Kohorte beobachtete negative Assoziation zwischen Diabetes mellitus und EPTB berichten auch Sheuly[20] und Pang.[19] Eine plausible Ursache ist nicht bekannt.

Ferner wurden die in die Studie eingeschlossenen 1.035 Fälle mit 570 Fällen ohne Isolat aus dem gleichen Meldezeitraum verglichen. Letztere wiesen erwartungsgemäß mit einem Anteil von 44,4 % einen signifikant höheren Anteil von EPTB auf als die in die Studie Eingeschlossenen (26,3 %, $p < 0{,}05$). Im Hinblick auf die oben genannten Prädiktoren zeigten sich lediglich bei der Herkunft Unterschiede. Im Wesentlichen stammten die Fälle ohne Isolat häufiger aus dem östlichen Mittelmeerraum (24,7 % versus 18,7 %, $p < 0{,}05$) und seltener aus der WHO-Region Afrika (15,2 % versus 19,6 %, $p < 0{,}05$).

Unsere Studie hat einige Limitationen: Die geringe Anzahl von Patientinnen und Patienten mit einzelnen EPTB-Manifestationen wie Pleura oder Skelett lässt eine verfeinerte Analyse von Prädiktoren für einzelne klinische Phänotypen nicht zu. Des Weiteren waren Patientinnen und Patienten mit Lineage 1 in unserer Kohorte mit 6,7 % unterrepräsentiert, was möglicherweise zum Verlust der Signifikanz als EPTB-Prädiktor in der multivariablen Analyse beigetragen hat. Schließlich sind die WHO-Regionen zwar international gebräuchlich für eine geografische Zuordnung und daher von uns zur Einteilung der Herkunft genutzt worden, jede einzelne Region umfasst jedoch eine Vielzahl von Ländern und verschiedene ethnische Gruppen mit teils sehr ungleichen klimatischen Bedingungen und Lebensweisen. Insofern lässt die Studie keine weiteren Rückschlüsse auf die möglichen kausalen Faktoren zu, die sich hinter der Herkunft verbergen können. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des unvermeidlichen Ausschlusses von Personen ohne Mtbc-Isolat im Sinne eines Selektionsbias ist nach den Ergebnissen des Gruppenvergleichs nicht zu erwarten.

Zusammenfassung

Unsere Daten weisen auf die Herkunft, insbesondere aus den WHO-Regionen Südostasien und Östlicher Mittelmeerraum, die Zugehörigkeit zu den Altersgruppen der 30–59-Jährigen und weibliches Geschlecht als wichtigste EPTB-Prädiktoren hin. Demgegenüber tritt die Bedeutung der Lineage in den Hintergrund. Klinikerinnen und Kliniker sollten daher gerade bei den beschriebenen Risikokonstellationen und unklaren Symptomen die Möglichkeit einer EPTB in Betracht ziehen. Welche kausalen Faktoren hinter der Herkunft als EPTB-Prädiktor stehen, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Des Weiteren erscheint eine differenziertere Untersuchung von Prädiktoren für die verschiedenen EPTB-Manifestationen auf der Grundlage einer größeren Datenbasis sinnvoll.

Literatur

1 WHO. Consolidated guidance on tuberculosis data generation and use Module 1 Tuberculosis surveillance Geneva: World Health Organization; 2024. https://www.who.int/publications/i/item/9789240075290

2 Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2022.

3 Hayward SE, Rustage K, Nellums LB, van der Werf MJ, Noori T, Boccia D, et al. Extrapulmonary tuberculosis among migrants in Europe, 1995 to 2017. Clin Microbiol Infect. 2021;27: 1347.e1-1347.e7. doi:10.1016/J.CMI.2020.12.006

4 Wetzstein N, Drummer A-P, Bockey A, Herrmann E, Küpper-Tetzel CP, Graf C, et al. Occurrence of extrapulmonary tuberculosis is associated with geographical origin: spatial characteristics of the Frankfurt TB cohort 2013–2018. Infection 2023;51:679-87. https://doi.org/10.1007/s15010-022-01921-9

5 Pareek M, Evans J, Innes J, Smith G, Hingley-Wilson S, Lougheed KE, et al. Ethnicity and mycobacterial lineage as determinants of tuberculosis disease phenotype. Thorax 2013;68:221-9. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201824

6 Séraphin MN, Doggett R, Johnston L, Zabala J, Gerace AM, Lauzardo M. Association between Mycobacterium tuberculosis lineage and site of disease in Florida, 2009–2015. Infect Genet Evol. 2017;55: 366–371. doi:10.1016/j.meegid.2017.10.004

7 Click ES, Moonan PK, Winston CA, Cowan LS, Oeltmann JE. Relationship Between Mycobacterium tuberculosis Phylogenetic Lineage and Clinical

Site of Tuberculosis. Clin Infect Dis 2012;54:211-9. https://doi.org/10.1093/cid/cir788

8 Du DH, Geskus RB, Zhao Y, Codecasa LR, Cirillo DM, van Crevel R, et al. The effect of M. tuberculosis lineage on clinical phenotype. PLOS Glob Public Health 2023;3:e0001788. https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001788

9 Coll F, McNerney R, Guerra-Assunção JA, Glynn JR, Perdigão J, Viveiros M, et al. A robust SNP barcode for typing Mycobacterium tuberculosis complex strains. Nat Commun 2014;5:4812. https://doi.org/10.1038/ncomms5812

10 Bespiatykh D, Bespyatykh J, Mokrousov I, Shitikov E. A Comprehensive Map of Mycobacterium tuberculosis Complex Regions of Difference. mSphere n.d.;6:e00535-21. https://doi.org/10.1128/mSphere.00535-21

11 Coscolla M, Gagneux S, Menardo F, Loiseau C, Ruiz-Rodriguez P, Borrell S, et al. Phylogenomics of Mycobacterium africanum reveals a new lineage and a complex evolutionary history. Microb Genomics 2021;7:000477. https://doi.org/10.1099/mgen.0.000477

12 Koleske BN, Jacobs WR, Bishai WR. The Mycobacterium tuberculosis genome at 25 years: lessons and lingering questions. J Clin Invest 2023;133. https://doi.org/10.1172/JCI173156

13 RKI – Tuberkulose – Integrierte Molekulare Surveillance der Tuberkulose (IMS-TB) n.d. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/imstb.html (accessed June 7, 2024)

14 Kohl TA, Utpatel C, Schleusener V, Filippo MRD, Beckert P, Cirillo DM, et al. MTBseq: a comprehensive pipeline for whole genome sequence analysis of Mycobacterium tuberculosis complex isolates. PeerJ 2018;6:e5895. https://doi.org/10.7717/peerj.5895

15 Merker M, Blin C, Mona S, Duforet-Frebourg N, Lecher S, Willery E, et al. Evolutionary history and global spread of the Mycobacterium tuberculosis Beijing lineage. Nat Genet 2015;47:242–9. https://doi.org/10.1038/ng.3195

16 Cailhol J, Decludt B, Che D. Sociodemographic factors that contribute to the development of extrapulmonary tuberculosis were identified. J Clin Epidemiol 2005;58:1066–71. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.02.023

17 Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis in the United States, 1993–2006. Clin Infect Dis 2009;49:1350–7. https://doi.org/10.1086/605559

18 Pang Y, An J, Shu W, Huo F, Chu N, Gao M, Qin S, Huang H, Chen X, Xu S. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008-2017. Emerg Infect Dis. 2019 Mar;25(3):457-464. doi: 10.3201/eid2503.180572. PMID: 30789144; PMCID: PMC6390737

19 Forssbohm M, Zwahlen M, Loddenkemper R, Rieder HL. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany. Eur Respir J 2008;31:99e105

20 Sheuly AH, Arefin SMZH, Barua L, Zaman MS, Chowdhury HA. Prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes among pulmonary and extrapulmonary tuberculosis patients of Bangladesh: A cross-sectional study. Endocrinol Diabetes Metab 2022;5. https://doi.org/10.1002/edm2.334

Autorinnen und Autoren

[a,b] PD Dr. Nils Wetzstein | [a] Dr. Raja Idris | [c,d] Natalia Rachwal | [b,e] Dr. Viola Dreyer | [f] PD Dr. Elvira Richter | [g] Prof. Dr. Dr. Thomas A. Wichelhaus | [b,e] Prof. Dr. Stefan Niemann | [c] Dr. Udo Götsch

[a] Medizinische Klinik 2, Infektiologie, Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

[b] Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum, Molekulare & Experimentelle Mykobakteriologie, Borstel, Deutschland

[c] Gesundheitsamt Stadt Frankfurt am Main, Abteilung Infektiologie, Frankfurt am Main, Deutschland

[d] European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Schweden

[e] Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) Standort Hamburg Lübeck Borstel Riems, Borstel, Deutschland

[f] Labor Dr. Limbach und Kollegen, Heidelberg, Deutschland

[g] Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

Korrespondenz: udo.goetsch@stadt-frankfurt.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Wetzstein N, Idris R, Rachwal N, Dreyer V, Richter E, Wichelhaus TA, Niemann S, Götsch U: Prädiktoren für eine extrapulmonale Tuberkulose in Frankfurt am Main, 2008–2023: Der Einfluss von mykobakterieller Lineage und Wirtsfaktoren in einer Kohorte von 1.035 Patientinnen und Patienten

Epid Bull 2025;12/13:20-28 | DOI 10.25646/13040

Diese Arbeit ist in ausführlicher Fassung im November 2024 in der Fachzeitschrift „Clinical Microbiology and Infection“ unter DOI: 10.1016/j.cmi.2024.11.009 online erschienen und kann kostenlos heruntergeladen werden.

Interessenkonflikt

Nils Wetzstein, Natalia Rachwal,* Viola Dreyer, Elvira Richter, Stefan Niemann und Udo Götsch haben keine Interessenskonflikte.

Raja Idris hat ein Vortragshonorar von der Tillotts Pharma GmbH außerhalb dieser Publikation erhalten. Thomas A. Wichelhaus gibt Forschungszuschüsse vom BMBF, von der JPIAMR, der Deutschen Krebshilfe und MSD an, ebenso wie Vortragshonorare und Beratungshonorare von Insmed und Osartis, sämtlich ohne Zusammenhang zu dieser Veröffentlichung.

* Die Koautorin Natalia Rachwal ist Fellow des Fellowship Programms des ECDC. Das Programm wird von der ECDC finanziell unterstützt. Die in diesem Artikel zum Ausdruck gebrachten Ansichten und Meinungen spiegeln nicht die des ECDC wieder. Das ECDC ist nicht für die Zusammenstellung und Analyse von Daten und Informationen verantwortlich und kann nicht für die daraus gezogenen Schlussfolgerungen oder Meinungen haftbar gemacht werden.

Danksagung

Wir danken allen Kolleginnen und Kollegen, die in den Laboren, den Kliniken, den Praxen und im Gesundheitsamt Frankfurt am Main an der Diagnostik, Behandlung und Betreuung der Patientinnen und Patienten beteiligt waren.