



Epidemiologisches Bulletin

16. März 2009 / Nr. 11

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Welttuberkulosestag 2009: Stoppt TB – jeder trägt Verantwortung

Der Welttuberkulosestag wird jedes Jahr am 24. März begangen. Er steht in diesem Jahr im Rahmen einer bereits im Jahr 2008 ins Leben gerufenen zweijährigen Kampagne der Weltgesundheitsorganisation (WHO) unter dem Motto: Stoppt TB – jeder trägt Verantwortung.

Tuberkulose ist auch heute noch die **weltweit** am häufigsten zum Tode führende behandelbare Infektionskrankheit – insbesondere in Asien und Afrika. Nach Schätzungen der WHO erkrankten im Jahr 2006 weltweit rund 9,2 Millionen Menschen an Tuberkulose und 1,7 Millionen Menschen verstarben an den Folgen dieser Infektionskrankheit. Doch erstmals sind die Erkrankungszahlen weltweit gesunken – mit Ausnahme der europäischen WHO-Region, zu der auch die Staaten der ehemaligen Sowjetunion zählen.

In **Deutschland** geht die Anzahl der Tuberkulose-Neuerkrankungen seit vielen Jahren kontinuierlich zurück. Im Jahr 2007 wurden 5.020 Erkrankungen registriert, das sind knapp 7% weniger als 2006. Ferner wurde auch ein leichter Rückgang resistenter Erreger beobachtet (s. a. Übersicht sowie Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für 2007 auf S. 94 und 95). Trotzdem kann die Tuberkulose auch in Deutschland keineswegs als besiegt gelten. Gehäuft tritt die Erkrankung z. B. bei Patienten mit Migrationshintergrund auf. Die Neuerkrankungsrate liegt in dieser Bevölkerungsgruppe mehr als fünfmal so hoch wie in der deutschen Bevölkerung. Besonders gefährdet sind oftmals auch sozial Schwächere bzw. Personen ohne festen Wohnsitz oder mit Alkohol- und Drogenabhängigkeit. So macht ein Bericht (S. 96) in dieser Ausgabe auf die besondere Situation und das erhöhte Tuberkulose-Risiko von Obdachlosen und Drogenabhängigen in Deutschland aufmerksam.

Zur **Bekämpfung** der Tuberkulose sind umfangreiche Kenntnisse der epidemiologischen Situation, des Vorhandenseins von anderen Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Tabakrauchen) sowie der Resistenzentwicklung des Erregers notwendig. Wichtig ist eine schnelle Fallfindung – vor allem auch bei Patienten mit einem Migrationshintergrund – sowie eine adäquate Therapie, damit die Ausbreitung von weiteren Erkrankungen und die Bildung von resistenten Erregern eingedämmt werden kann. Die frühzeitige Diagnose einer Tuberkulose ist nach wie vor eines der effektivsten Mittel zur Verhinderung einer Übertragung. Die endgültige Diagnose der Tuberkulose kann auch heute noch nur durch den Nachweis von Mykobakterien mittels bakteriologischer oder molekularbiologischer Untersuchungen von Sputum oder anderen Untersuchungsmaterialien erfolgen. Der Bericht auf Seite 98 gibt einen Überblick zu neuen Diagnosemöglichkeiten einer Tuberkulose. Parallel dazu müssen auch neue Therapieansätze sowie die Impfstoffentwicklung vorangetrieben werden.

Die in dieser Ausgabe vorgestellten Berichte zeigen unterschiedliche Ansätze und Möglichkeiten zur Bekämpfung von Tuberkulose auf. Sie unterstreichen das diesjährige Motto des Welttuberkulosestages, auf verschiedenen Ebenen die Verhütung und Bekämpfung der Tuberkulose voranzutreiben. Neben medizinischen Aspekten spielen soziale Gesichtspunkte eine ebenso entscheidende Rolle, um die Tuberkulose zu stoppen.

Diese Woche

11/2009

Tuberkulose

- ▶ Zum Welttuberkulosestag 2009
- ▶ Zur Situation in Deutschland
 - Eckdaten für 2007
 - Kurzanalyse der Meldedaten für 2007
 - Screening unter Obdachlosen und i. v. Drogengebrauchern
 - Neue diagnostische Möglichkeiten durch Interferon-Gamma-Test

Hinweise auf Publikationen und Ausschreibungen

- ▶ Handbuch für den ÖGD erschienen
- ▶ Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2007 publiziert
- ▶ RKI-Ratgeber „Tuberkulose“ im Internet aktualisiert
- ▶ Postgraduiertenausbildung für angewandte Epidemiologie (PAE) am RKI

Meldepflichtige Infektionskrankheiten

Aktuelle Statistik
8. Woche 2009
(Datenstand: 11. März 2009)

ARE/Influenza, aviäre Influenza

Zur Situation in der
10. Woche 2009



Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2007 *

Daten aus dem Robert Koch-Institut

Allgemeine Daten	Anzahl	%-Anteil^{\$}	Inzidenz⁺
Anzahl der Tuberkuloseerkrankungen im Jahr 2007	5.020		6,1
darunter Todesfälle	139		0,2
▶ Demografische Verteilung nach Geschlecht (N=5.007)			
– männlich	2.952	59,0%	7,3
– weiblich	2.055	41,0%	4,9
▶ Demografische Verteilung nach Alter (N=5.020)			
– Erwachsene	4.840	96,4%	6,8
– Kinder <15 Jahre	180	3,6%	1,6
▶ Staatsangehörigkeit (N=4.837)			
– deutsche Staatsangehörige	3.183	65,8%	4,2
– ausländische Staatsangehörige	1.654	34,2%	22,8
▶ Todesfälle nach Geschlecht (N=139)			
– männlich	93	66,9%	
– weiblich	46	33,1%	
Weitere ausgewählte Daten	Anzahl	%-Anteil^{\$}	Inzidenz⁺
▶ Geburtsland (N=4.850)			
– in Deutschland geboren	2.760	56,9%	
– im Ausland geboren	2.090	43,1%	
▶ Betroffene Organsysteme (N=4.892)			
– pulmonale Tuberkulose, darunter	3.932	80,4%	4,8
offene Form	2.984	61,0%	3,6
geschlossene Form	948	19,4%	1,2
– extrapulmonale Tuberkulose	960	19,6%	1,2
▶ Vorgeschichte/Vorerkrankung (N=4.445)			
– mit Vorerkrankung	619	13,9%	
davon mit Angaben zur Vorbehandlung (N=457/619)			
keine Vorbehandlung	80	17,5%	
Vorbehandlung	377	82,5%	
davon mit Angaben zum Ergebnis der Vorbehandlung (N=289/457)			
komplette Vorbehandlung	250	86,5%	
inkomplette Vorbehandlung (Abbruch)	39	13,5%	
– ohne Vorerkrankung (Ersterkrankung)	3.826	86,1%	
▶ Labordiagnostik (N=5.020)			
– Nachweise gemäß Falldefinition	3.506	69,8%	
▶ Resistenzlage (N=3.242)			
– Multiresistenz	66	2,0%	
– jegliche Resistenz (INH, EMB, RMP, PZA, SM)	379	11,7%	
▶ Behandlungsergebnis im Jahr 2006 ** (N=4.968)			
– erfolgreiche Behandlung	3.997	80,5%	
– keine erfolgreiche Behandlung	832	16,7%	
– Behandlung noch nicht abgeschlossen	139	2,8%	

* Die Eckdaten basieren auf den Angaben, die im Rahmen der allgemeinen Meldepflicht von den Gesundheitsämtern für das Jahr 2007 bis zum Stichtag am 01.08.2008 an das Robert Koch-Institut übermittelt wurden.

** Die Daten zum Behandlungsergebnis beziehen sich auf das Jahr 2006 (Stichtag 01.08.2008).

+ Erkrankte pro 100.000 Einwohner

\$ Der Prozentanteil bezieht sich auf die Anzahl der Erkrankungsfälle (N in Klammern), zu denen in Bezug auf die jeweilige Fragestellung entsprechende Informationen vorlagen.

Zur Tuberkulose in Deutschland im Jahr 2007

Im Jahr 2007 wurden insgesamt **5.020 Tuberkulosen** (Vorjahr: 5.382) registriert, was einer **Inzidenz von 6,1 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner** entspricht (Vorjahr: 6,5). Damit setzt sich auch 2007 der in den letzten Jahren beobachtete rückläufige Trend in Deutschland weiter fort.

Die **Analyse der demografischen Daten** zeigt, dass Männer deutlich häufiger an einer Tuberkulose erkranken als Frauen. Die Inzidenz betrug bei männlichen Patienten 7,3 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und war damit knapp 1,5-mal so hoch wie bei weiblichen Patienten (Inzidenz 4,9). Dieser geschlechtsspezifische Unterschied manifestiert sich vor allem durch die höhere Erkrankungshäufigkeit bei Männern ab einem Alter von 40 Jahren. Die Altersverteilung der Erkrankten zeigt eine Häufung in den mittleren Altersgruppen zwischen 20 und 29 Jahren, die vorwiegend der ausländischen Bevölkerung zuzuschreiben ist, sowie einen Anstieg in den höheren Altersgruppen. Dabei fand sich die höchste Inzidenz mit insgesamt 10 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner im Alter oberhalb von 69 Jahren.

Die **Analyse nach Staatsangehörigkeit** ergab deutliche Unterschiede im Erkrankungsrisiko: So betrug die Inzidenz bei den ausländischen Staatsbürgern 22,8 pro 100.000 Einwohner und war damit rund 5,4-mal so hoch wie in der deutschen Bevölkerung (Inzidenz 4,2). Im Kindesalter und bei jungen Erwachsenen waren diese Differenzen besonders deutlich ausgeprägt. 65,8% der Erkrankten hatten die deutsche Staatsangehörigkeit, 34,2% waren ausländische Staatsbürger. Die erkrankten ausländischen Staatsbürger wiesen im Vergleich zu deutschen Patienten – wie schon in den vergangenen Jahren – eine wesentlich jüngere Altersstruktur auf (Altersmedian 36 Jahre vs. 57 Jahre).

Die **Analyse nach Geburtsland** ergab, dass 56,9% der Patienten in Deutschland und 43,1% im Ausland – vorwiegend in osteuropäischen Ländern – geboren waren. Mit Blick auf die Daten zur Staatsangehörigkeit (s.o.) wird deutlich, dass durch die alleinige Erfassung der Staatsangehörigkeit der Anteil von Migranten unter den Tuberkulose-Patienten nach wie vor unterschätzt wird.

Tuberkulose im Kindesalter: Es erkrankten 180 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren an einer Tuberkulose. Dies entspricht einer Inzidenz von 1,6 pro 100.000 Kinder (2006: 193 Erkrankungsfälle, Inzidenz 1,7). Die höchste Inzidenz war in der Altersgruppe unter 5 Jahren zu finden. Mit 2,5 Erkrankungen pro 100.000 Kinder war sie doppelt so hoch im Vergleich zur Gruppe der 5- bis 9-jährigen bzw. der 10- bis 14-jährigen (Inzidenz jeweils 1,2). Kinder mit ausländischer Staatsangehörigkeit erkrankten im Vergleich zu deutschen Kindern rund 10-mal so häufig an einer Tuberkulose (Inzidenz 9,4 vs. 0,9). Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden im Kindesalter nicht festgestellt.

Organbeteiligung: Die Lunge war mit einem Anteil von 80,4% (3.932 Fälle) das am häufigsten betroffene Organ. Mit einer Inzidenz von 3,6 pro 100.000 Einwohner (2.984

Erkrankungen) war dabei die offene Form der Lungentuberkulose deutlich häufiger zu verzeichnen als die geschlossene Form mit einer Inzidenz von 1,2 (948 Erkrankungen). Ein Drittel der Lungentuberkulosen gehörte zu der besonders ansteckenden mikroskopisch positiven Form (1.305 der 3.932 pulmonalen Erkrankungen). Eine extrapulmonale Tuberkulose wurde in 960 Fällen registriert (19,6%). In knapp der Hälfte dieser Fälle manifestierte sich die Erkrankung in den Lymphknoten (459 der 960 extrapulmonalen Erkrankungen; 47,8%).

Resistenzsituation: Im Jahr 2007 wurde weiterhin ein leichter Rückgang resistenter Erreger registriert: Der Anteil multiresistenter Stämme (mindestens gleichzeitige Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin) sank von 2,2% (79 Fälle) im Jahr 2006 auf 2,0% (66 Fälle) im Jahr 2007. Auch der Anteil von Erregern, die gegen mindestens eines der fünf wichtigsten Erstrangmedikamente resistent sind („jegliche Resistenz“), zeigt eine leicht rückläufige Tendenz und ist von 12,5% (454 Fälle) auf 11,7% (379 Fälle) gesunken.

Bezüglich der Resistenzen besteht ein Zusammenhang mit dem Geburtsland und dem Status der Vorbehandlung. So waren Resistenzen häufiger bei im Ausland geborenen Patienten sowie bei Vorbehandelten zu finden.

Todesfälle: 139 (Vorjahr: 215) Patienten verstarben aufgrund der Tuberkulose. Dies entspricht einer Mortalität von 0,2 pro 100.000 Einwohner. Die Letalität lag bei 2,8% und ist damit gegenüber dem Vorjahr (3,8%) gesunken. Zwei Drittel der Todesfälle (66,9%, 93 Fälle) betrafen Männer.

Da über das **Behandlungsergebnis** einer Tuberkulose frühestens nach Ablauf eines Jahres abschließend entschieden werden kann, ergibt sich eine entsprechende Verzögerung der zu übermittelnden Daten. Für die im Jahr 2006 an einer Tuberkulose erkrankten Patienten lagen bis zum Stichtag am 01.08.2008 für 4.968 von 5.382 Fällen (92,3%) Informationen zur Behandlung vor. Bei 3.997 Erkrankten (80,5%) wurde die Therapie erfolgreich beendet. In 832 Fällen (16,7%) war die Behandlung aus verschiedenen Gründen nicht erfolgreich und in 139 Fällen (2,8%) dauerte die Behandlung noch an. Die Therapie war je nach Altersgruppe unterschiedlich erfolgreich. Während in einem Alter unterhalb von 50 Jahren der Behandlungserfolg noch deutlich über 85% liegt, kommt es in den höheren Altersgruppen zu einer kontinuierlichen Abnahme und erreicht bei den über 69-jährigen nur noch einen Anteil von 62%, was auf die zunehmenden Todesfälle durch Tuberkulose bzw. wahrscheinlich auch auf das gleichzeitige Vorliegen weiterer Erkrankungen in den höheren Altersgruppen zurückzuführen ist. Der Erfolg der Therapie wird auch vom Vorliegen einer Erregerresistenz beeinflusst. So war der Behandlungserfolg bei Patienten, die mit einem multiresistenten Erreger infiziert waren, niedriger als bei Patienten, bei denen ein sensibler Stamm vorlag (Behandlungserfolg 52,1% vs. 81,8%).

Tuberkulose-Screening unter Obdachlosen und Drogenabhängigen in Frankfurt am Main

Ein Modell zur Steigerung der Effizienz aktiver Fallfindung

Während es sich bei der Tuberkulose in Lateinamerika, Afrika und Asien trotz enormer Anstrengung der WHO¹ weiterhin um eine Volkskrankheit mit sehr hoher Durchseuchung handelt, hat sie sich in Deutschland – wie auch in anderen Niedriginzidenzländern Westeuropas und Nordamerikas – primär zu einem Problem von großen Städten und Ballungszentren entwickelt² und betrifft häufig Personen aus Risikogruppen^{3,4} (s. Abb. 1). Gezielte gruppenspezifische Maßnahmen werden daher eine zentrale Rolle in der zukünftigen Präventionsstrategie einnehmen.^{5,6,7}

Als Konsequenz aus der veränderten epidemiologischen Situation hat das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) in seinen aktuellen Empfehlungen⁸ versucht, unter Berücksichtigung neuer diagnostischer Methoden die Praxis der Umgebungsuntersuchungen nach rationalen Kriterien zu vereinheitlichen und damit effizienter zu gestalten.

Um die aktive Fallfindungsrate von 13,8% aller Tuberkulosekranken⁷ zu steigern, sollte auch in Deutschland eine verstärkte Berücksichtigung weiterer Risikogruppen die derzeitige Tuberkulosepräventionsstrategie wirkungsvoll ergänzen.

Die Bedeutung von Obdachlosen und Drogenabhängigen für die Epidemiologie der Tuberkulose gilt in vielen Niedrigprävalenzländern als erwiesen.^{10–16} Mangelndes Gesundheitsbewusstsein, erschwelter Zugang zum Gesundheitssystem, Ressentiments gegenüber Behörden, geringe Einsicht und fehlende Kooperationsbereitschaft der Betroffenen führen in vielen Fällen dazu, dass die Tuberkulose erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt wird. Das häufige Abbrechen einer bereits begonnenen Therapie vermindert zudem die Heilungsrate und kann zu Resistenzbildungen führen.

Umgebungsuntersuchungen unter Kontaktpersonen aus diesen Risikogruppen sind trotz eines hohen Personal- und Zeitaufwands nur selten erfolgreich. Die hohe Mobilität der Drogenabhängigen und Obdachlosen, ihre mangelnde Bereitschaft oder Unfähigkeit, enge Kontaktpersonen zu benennen, sowie die Unzuverlässigkeit bei der Wiedervor-

stellung zum Ablesen des Mendel-Mantoux-Tests spielen in diesem Zusammenhang eine Rolle. Obwohl sie lediglich eine unvollständige Erfassung aller Kontaktpersonen erlaubt, kann eine Umgebungsuntersuchung allerdings auch zur Entdeckung von Tuberkulosekranken ohne epidemiologischen Zusammenhang zum Indexfall führen.

Der Anteil der Drogenabhängigen (9%) und Obdachlosen (8%) unter den Tuberkulosekranken in Frankfurt am Main für das Jahr 2004¹⁷ weist darauf hin, dass auch in deutschen Großstädten Obdachlosigkeit und Drogenabhängigkeit als eigenständige Risikofaktoren für eine Tuberkulose anzusehen sind.

Während Obdachlose nach § 36 Infektionsschutzgesetz (IfSG) das Fehlen einer ansteckungsfähigen Tuberkulose nachweisen müssen, wenn sie in einer Unterkunft mehr als zwei Nächte übernachten wollen, gibt es für Drogenabhängige keine gesetzliche Handhabe für eine Untersuchung auf Tuberkulose. Zudem wird die Regelung für Obdachlose in der Praxis oft nicht konsequent umgesetzt.

In Frankfurt am Main verfolgt man das Konzept der Schadensbegrenzung, um negative Konsequenzen durch Drogenmissbrauch oder Obdachlosigkeit zu minimieren. Eine Reihe von niederschweligen Einrichtungen bietet Aufenthalt, Übernachtung und medizinische Versorgung sowie Sozialbetreuung und Rehabilitation an.

Im Stadtgesundheitsamt Frankfurt wurde von Mai 2002 bis April 2007 in enger Kooperation mit diesen Einrichtungen ein Angebot zur regelmäßigen Röntgenuntersuchung auf Tuberkulose unterbreitet. Damit verbunden war ein umfangreiches Aufklärungsprogramm, das sich sowohl an die Sozialarbeiter und Ärzte der Einrichtungen als auch direkt an die Drogenabhängigen und Obdachlosen wandte.

Unter bevorzugter Behandlung (reduzierte Wartezeiten für Befragung und Röntgenuntersuchung) konnten sich Obdachlose und Drogenabhängige im Gesundheitsamt unabhängig von ihrem Aufenthaltsstatus röntgen lassen. Die

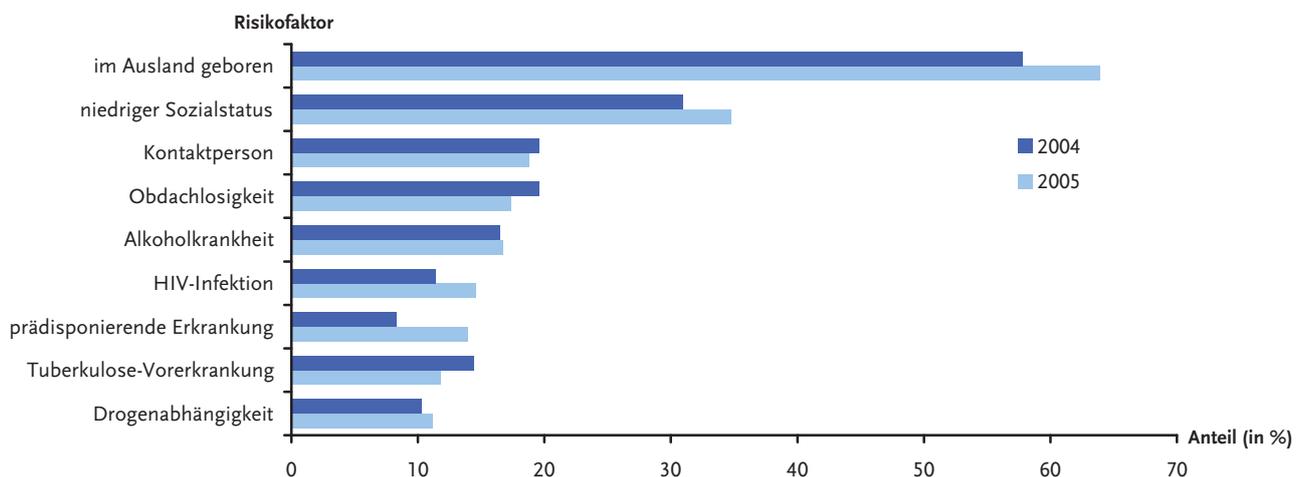


Abb. 1: Häufigkeit von Risikofaktoren unter Tuberkulose-Patienten (Mehrfachnennungen möglich), Frankfurt am Main, 2004/2005

Röntgenbilder wurden unverzüglich von einem Arzt interpretiert und das Ergebnis den Betroffenen mitgeteilt. Bei Vorliegen eines pathologischen Befunds oder eines hochgradigen Verdachts auf eine Lungentuberkulose wurden sofort weitergehende Maßnahmen veranlasst bzw. die stationäre Einweisung organisiert.

Nach Einführung der Röntgenuntersuchung stieg der Anteil der Drogenabhängigen von 4–5 % auf 12–15 % aller am Stadtgesundheitsamt durchgeführten Röntgenuntersuchungen und der Obdachlosen von 5–6,5 % auf 25–27 % an, wobei die Werte über den gesamten Beobachtungszeitraum auf diesem hohen Niveau blieben.

Innerhalb von 5 Jahren konnten so 4.553 Röntgenuntersuchungen an 3.471 Personen durchgeführt und dadurch 39 Tuberkulosekranke einer frühzeitigen Behandlung zugeführt werden. Mit Fallfindungsraten von 1.196/100.000 unter 1.170 Drogenabhängigen und von 1.086/100.000 unter 2.301 Obdachlosen ließ sich innerhalb des Zeitraums von 5 Jahren bei mehr als 1 % aller Untersuchten eine Tuberkulose feststellen. Damit liegt die Fallfindungsrate bei dieser Maßnahme in der gleichen Größenordnung wie bei Umgebungsuntersuchungen (1.037/100.000 Kontaktpersonen im gleichen Zeitraum).

Bei 60 % der Obdachlosen und 88 % der Drogenabhängigen lag eine offene, ansteckungsfähige Lungentuberkulose vor, wobei sich die Häufigkeit von resistenten Keimen nicht von der der Gesamtpopulation unterschied.

Im Falle einer Tuberkuloseerkrankung wurde die Therapie zunächst stationär begonnen und dann von niedergelassenen Ärzten, ggf. unter Betreuung durch die Drogenabhängigen- und Obdachloseneinrichtung, weitergeführt.

Erfreulicherweise beendeten 76 % der Patienten die Therapie, wobei fünf Personen vorübergehend zwangsabgesondert werden mussten. Nachweislich abgebrochen wurde die Therapie nur bei vier Personen (11 %), zusätzlich verließ eine Person die Stadt und fünf weitere Personen verstarben aus anderen Gründen vor Therapieabschluss.

Insgesamt erwies sich das durch das Projekt entstandene Vertrauen sowohl der Mitarbeiter der Einrichtungen als auch der Obdachlosen und Drogenabhängigen zum Sozialmedizinischen Assistenten des Gesundheitsamts als entscheidend für die dauerhafte Akzeptanz des Projekts und die gute Adhärenz an die Behandlung.

Verglichen mit dem zwei- bis dreifachen Zeitaufwand für die Entdeckung eines Tuberkulosekranken durch eine Umgebungsuntersuchung erweist sich diese „Reihenuntersuchung“ nicht nur als effektiv, sondern auch als personal- und kostensparend. Dadurch erübrigen sich aufwändige und meist wenig erfolgreiche Umgebungsuntersuchungen in diesen beiden Risikogruppen.

Obdachlose und Drogenabhängige tragen mit großer Wahrscheinlichkeit auch in weiteren großen Städten Deutschlands analog zu anderen Niedriginzidenzländern Europas und Nordamerikas wesentlich zur Tuberkulosemorbidity bei. Ein niederschwelliges freiwilliges Angebot zur jährlichen Röntgenuntersuchung ohne finanzielle Anreize oder

Androhung von Zwangsmaßnahmen in Kooperation mit Drogenabhängigen- und Obdachloseneinrichtungen erwies sich in Frankfurt am Main über Jahre als ein dauerhaftes, effektives und effizientes Mittel zur aktiven Fallfindung und machte in der Regel die schwierigen und wenig effizienten Umgebungsuntersuchungen in diesen Risikogruppen überflüssig. Diese aktive Fallfindungsmaßnahme lässt sich problemlos in die Tuberkulosefürsorge des öffentlichen Gesundheitsdienstes integrieren. Durch den besseren Zugang zu den Risikogruppen wird die Betreuung im Erkrankungsfall weniger arbeitsaufwändig und führt zu einer für diesen Personenkreis überdurchschnittlich hohen Heilungsrate.

Literatur

1. WHO: Global tuberculosis control – surveillance, planning, financing; WHO Report 2007. Geneva, 2007; WHO/HTM/TB/2007.376
2. Hayward AC, Darton T, VanTam JN, Watson JM, Coker R, Schwoebel V: Epidemiology and control of tuberculosis in Western European cities. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 751–757
3. Fujiwara PI, Frieden TR: Tuberculosis epidemiology and control in the inner city. In: Rom W, Garay S, editors. *Tuberculosis*. Little, Brown & C, New York, 1996, p. 99–112
4. Moore-Gillon JC: Tuberculosis and poverty in the developed world. In: Davis PD, editor. *Clinical tuberculosis*. Chapman and Hall, London 1998, p. 383–396
5. Hopewell, PC: Targeting tuberculosis prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2017–2022
6. Murray CJL, Salomon JA: Expanding the WHO tuberculosis control strategy: rethinking the role of active case finding. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 2 (9 Suppl 1): S9–S15
7. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, Raviglione MC: European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence – Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) working group. *Eur Respir J* 2002; 19: 765–775
8. Diel R, Forßbohm M, Loytved G, Haas W, Hauer B, Maffei D, Magdorf K, Nienhaus A, Rieder HL, Schaberg T, Zellweger J-P, Loddenkemper R: Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. *Gesundheitswesen* 2007; 69: 488–503
9. Robert Koch-Institut: RKI-Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2006. Robert Koch-Institut, Berlin 2008
10. Story A, van Hest R, Hayward A: Tuberculosis and social exclusion. *BMJ* 2006; 333: 57–58
11. Haddad MB, Wilson TW, Ijaz K, Marks SM, Moore M: Tuberculosis and homelessness in the United States, 1994–2003. *JAMA* 2005; 293: 2762–2766
12. Perlman DC, Salomon N, Perkins MP, Yancovitz S, Paone D, Des Jarlais DC: Tuberculosis in drug users. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (5): 1253–1264
13. Solsona J, Cayla JA, Nadal J, Bedia M, Mata C, Brau J, Maldonado J, Mila C, Alcaide J, Altet N, Galdos-Tanguis H: Screening for tuberculosis upon admission to shelters and free-meal services. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 123–128
14. de Vries G, van Hest RA: From contact investigations to tuberculosis screening of drug addicts and homeless persons in Rotterdam. *Eur J Public Health* 2006; 16: 133–136
15. Southern A, Premaratne N, English M, Balazs J, O’Sullivan D: Tuberculosis among homeless people in London: an effective model of screening and treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 1001–1008
16. Stadtgesundheitsamt Frankfurt: Jahresgesundheitsbericht Infektiologie 2005. Stadtgesundheitsamt Frankfurt, Frankfurt 2006
17. Stadtgesundheitsamt Frankfurt: Jahresgesundheitsbericht Infektiologie 2004. Stadtgesundheitsamt Frankfurt, Frankfurt 2005

Für diesen Beitrag danken wir Dr. Dr. Oswald Bellinger und Dr. Udo Götsch, Stadtgesundheitsamt Frankfurt am Main, die beide als **Ansprechpartner** zur Verfügung stehen (E-Mail: oswald.bellinger@stadt-frankfurt.de, udo.goetsch@stadt-frankfurt.de).

Interferon-Gamma-Tests (IGRAs) – neue diagnostische Möglichkeiten in der Tuberkulosekontrolle

Hintergrund

Den Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation zu Folge ist ein Drittel der Weltbevölkerung mit dem Erreger der Tuberkulose *Mycobacterium (M.) tuberculosis* infiziert. Das lebenslange Risiko einer infizierten immunkompetenten Person, eine aktive, behandlungsbedürftige Tuberkulose zu entwickeln, wird mit 5–20% angenommen, eine HIV-Infektion oder andere schwere immunsuppressive Zustände erhöhen dieses Risiko erheblich. Durch eine präventive Chemotherapie – in aller Regel die neunmonatige Einnahme von Isoniazid – lässt sich bei guter Compliance das Risiko eines Fortschreitens von Infektion zu Erkrankung deutlich reduzieren.¹ Aus diesem Grund konzentrieren sich Niedriginzidenzländer zunehmend auf die Erkennung und Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion (LTBI), d. h. auf Personen, die mit *M. tuberculosis* infiziert sind, aber keine Anzeichen für eine Erkrankung an Tuberkulose zeigen. In Verbindung mit verstärkten Anstrengungen in der aktiven Tuberkulose-Fallfindung bei Risikogruppen (z. B. Migranten aus Hochprävalenzregionen, i. v. Drogenabhängige, Insassen von Justizvollzugsanstalten) soll so die Anzahl zukünftiger Erkrankungsfälle verringert, die Transmission von *M. tuberculosis* langfristig unterbunden und letztendlich eine Eradikation dieser Infektionskrankheit erreicht werden.

Der kontinuierliche Rückgang der Neuerkrankungen an behandlungsbedürftigen Tuberkulosen hat auch in Deutsch-

land zu einer Anpassung der Kontrollstrategien geführt. Es wird auch für Deutschland angenommen, dass die konsequente chemopräventive Therapie von frisch Infizierten bzw. besonders erkrankungsgefährdeten infizierten Personen (z. B. immunsuppressiv Behandelte, insbesondere bei Therapie mit TNF- α -Blockern) in jüngeren und mittleren Altersgruppen langfristig zu einer Reduktion der Erkrankungszahlen und relevanten Kosteneinsparungen für das Gesundheitssystem führt.²

Zur Diagnostik der tuberkulösen Infektion stand lange Zeit lediglich der Tuberkulin-Hauttest (THT) zur Verfügung, der jedoch weder 100%ig sensitiv noch spezifisch ist, letzteres vor allem aufgrund möglicher Kreuzreaktionen durch eine frühere BCG-Impfung und/oder die Infektion mit Umweltnykobakterien. Darüber hinaus ist er als In-vivo-Test in der Handhabung fehleranfällig. Neue In-vitro-Testverfahren, die auf der Produktion von Interferon- γ (IFN- γ) sensibilisierter T-Lymphozyten basieren, haben die diagnostischen Möglichkeiten erweitert.^{3,4}

Interferon-Gamma-Release-Assays

Erstmals nach Entdeckung des Tuberkulins durch Robert Koch im Jahr 1890 eröffnen immunologische Bluttestverfahren quantitative diagnostische Möglichkeiten zum Nachweis einer LTBI. Voraussetzung für die Entwicklung dieser Tests war die Entschlüsselung des kompletten Genoms von *M. tuberculosis*. Sie beruhen auf dem Nachweis der Freiset-

Name	QuantiFERON-TB® Gold In-Tube	T-SPOT.TB® Test
Hersteller	Cellestis (www.cellestis.com)	Oxford Immunotec (www.oxfordimmunotec.com)
Testmedium	Vollblut	periphere mononukleäre Zellen (PBMC)
Antigene	In-vitro-Stimulation mit ESAT-6, CFP-10, Tb 7.7 im beschichteten Röhrchen	In-vitro-Stimulation von isolierten Lymphozyten mit ESAT-6, CFP-10
Messmethode	ELISA	ELISPOT
gemessene Zielgröße	Konzentration von sezerniertem IFN- γ (IU/ml)	IFN- γ produzierende T-Zellen (Spots)/250.000 PBMC
benötigtes Blutvolumen	3 ml	≥ 10 Jahre: 8 ml 2–9 Jahre: 4 ml < 2 Jahre: 2 ml Immunsupprimierte: 16 ml
Inkubation	16–24 h bei 37°C	16–20 h bei 37°C (mit 5% CO ₂)
Zeitfenster bis zur Weiterverarbeitung im Labor	bis zu 16 h bei Raumtemperatur vor Inkubation*	max. 8 h bei Raumtemperatur mit T-Cell Xtend verlängertes Zeitfenster max. 32 h
Test gilt als positiv, wenn (cut-off)	≥ 0,35 IU/ml (Konzentration IFN- γ)	Zahl der Spots ≥ 6 pro 250.000 Zellen
Test gilt als nicht interpretierbar, wenn	Resultat pos. Kontrolle minus neg. Kontrolle < 0,5 IU/ml und Resultat TB-Antigen minus neg. Kontrolle < 0,35 IU/ml oder Resultat pos. Kontrolle minus neg. Kontrolle < 0,5 IU/ml und Differenz zwischen TB-Antigen und neg. Kontrolle < 25 % oder neg. Kontrolle > 8,0 IU/ml	pos. Kontrolle < 20 Spots oder neg. Kontrolle > 20 Spots

Tab. 1: Wesentliche Merkmale des QuantiFERON-TB® Gold In-Tube und des T-SPOT.TB® Test (modifiziert nach Diel R et al.¹⁰), Einzelheiten können den Produktinformationen unter den angegebenen Internetadressen entnommen werden.

* Aufbewahrung der inkubierten Blutentnahmeröhrchen bzw. Plasmaproben möglich, Hersteller bietet mobilen Inkubator an

zung von IFN- γ durch Lymphozyten, welche im Rahmen einer früheren oder aktuellen Infektion gegenüber *M. tuberculosis*-spezifischen Peptiden sensibilisiert wurden (daher als *Interferon Gamma Release Assay*, abgekürzt IGRA bezeichnet). Durch die Zugabe synthetischer Peptide und Inkubation wird in vitro die Immunaktivierung von T-Lymphozyten stimuliert und das nachfolgend sezernierte IFN- γ bzw. die Zahl der IFN- γ -produzierenden Zellen bestimmt. Die verwendeten Antigene ESAT-6 (*early secreted antigenic target 6 kD protein*) und CFP-10 (*culture filtrate protein 10*) decken die Aminosäuresequenz der Proteine der RD1-Region (*region of difference 1*) ab (beim QuantiFERON-TB[®] Gold In-Tube Test werden zusätzlich Peptide des Proteins TB7.7(p4) verwendet). Da der genetische Abschnitt der RD1-Region sowohl *M. bovis* BCG als auch den meisten Umweltmykobakterien (Ausnahmen: *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*) fehlt, wird das **Testergebnis durch eine frühere BCG-Impfung bzw. durch Exposition gegenüber den meisten Umweltmykobakterien nicht** im Sinne eines falschpositiven Resultats **beeinflusst**.^{3,4,5,6}

In Deutschland sind seit 2004 zwei Testverfahren kommerziell erhältlich: der QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube Test, welcher auf der ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)-Technik basiert, sowie der T SPOT.TB[®] Test, ein ELISPOT (Enzyme-linked Immunospot Assay)-basierter Test (s. Tab. 1). Für beide Verfahren liegt eine CE-Zertifizierung sowie eine Zulassung durch die US-amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) vor.

Während mit dem QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube Test quantitativ die Menge an sezerniertem IFN- γ aus dem Vollblut bestimmt wird, wird im T SPOT.TB[®] Test nach Separation der Lymphozyten die Anzahl der IFN- γ -produzierenden peripheren mononukleären Zellen (PBMC) gemessen („Spots“). Beide Tests beinhalten eine Nullkontrolle (als negative Kontrolle) und eine Mitogenprobe (als positive Kontrolle). Tabelle 1 zeigt eine Gegenüberstellung der beiden Tests inklusive der von den Herstellern empfohlenen Grenzwerte (*cut-offs*) sowie der Kriterien für das Vorliegen

von unschlüssigen bzw. nicht interpretierbaren („*indeterminate*“) Ergebnissen. Letztere werden (sofern labortechnische u./o. Transportfehler ausgeschlossen werden können) – meist als Ausdruck einer mangelnden T-Zellantwort in der Mitogenprobe und damit als indirekter Hinweis auf eine Anergie – vor allem bei immunsupprimierten Personen und vermutlich etwas häufiger bei Verwendung der ELISA-basierten Tests beobachtet.^{3,4}

Tabelle 2 beschreibt die wesentlichen Vor- und Nachteile in der Anwendung der IGRAs, insbesondere im Vergleich zum THT.

Sensitivität und Spezifität der IGRAs

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien publiziert, in welchen IGRAs unter Verwendung unterschiedlicher Antigene und Antigenkombinationen eingesetzt wurden.^{3,4} Problematisch ist der fehlende Goldstandard zur Diagnostik einer latenten tuberkulösen Infektion, da zum Vergleich lediglich der THT mit seinen bereits geschilderten Einschränkungen zur Verfügung steht.⁷ Damit sind hinsichtlich der Sensitivität bei LTBI keine sicheren Aussagen möglich. Ersatzweise wird daher die Sensitivität bei Patienten mit bakteriologisch bestätigter – vornehmlich pulmonaler – Tuberkulose untersucht, wobei fraglich ist, ob die hier beobachteten Sensitivitätsraten gleichermaßen für die Diagnose der LTBI gelten.⁷

In der Mehrzahl dieser Studien erwiesen sich die RD1-basierten IGRAs im Vergleich zum THT bei Personen mit nachgewiesener Tuberkulose als ähnlich sensitiv bzw. sensitiver (gepoolte Daten⁴: Sensitivität IGRAs: Elispot 90 %, QuantiFERON TB Gold 78 %, QuantiFERON TB Gold In-Tube 70 %; Sensitivität THT 77 %). Hinsichtlich der Spezifität bei Personen mit geringem Infektionsrisiko sind die IGRAs, insbesondere aufgrund des oben geschilderten fehlenden Störfaktors BCG-Impfung, dem THT deutlich überlegen (gepoolte Daten⁴: QuantiFERON-Tests bei BCG-Geimpften 99 %, bei BCG-Geimpften 96 %; Elispot bei vornehmlich Geimpften 93 %; THT bei BCG-Geimpften 59 %, bei BCG-Ungeimpften allerdings sehr gut mit 97 %).

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> ▶ höhere Spezifität, da keine Beeinflussung durch BCG und die meisten Umweltmykobakterien ▶ bessere Korrelation zur Expositionsintensität ▶ vermutlich höhere Sensitivität bei Immunsuppression ▶ keine Wiedervorstellung zur Testablesung ▶ Reduktion des Arbeitsaufwandes (für den Untersucher) ▶ erleichtertes Screening größerer Personenzahlen ▶ im Idealfall Testergebnis am nächsten Tag ▶ geringere Anfälligkeit für Ablebias und -fehler ▶ i.d.R. „einfaches“ Positiv/Negativ-Resultat ▶ da in vitro: keine Booster-Reaktion, keine Starkreaktionen ▶ langfristig günstige Kostenrelation, da keine Kontrolle falschpositiv Getesteter 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ venöse Blutabnahme, Vakuumsystem empfohlen ▶ setzt lebensfähige Lymphozyten voraus ▶ setzt Verfügbarkeit eines qualifizierten Labors voraus ▶ Arbeitsaufwand für Labor ▶ zeitliche Limitationen bei Weiterverarbeitung der Blutprobe ▶ Transportlogistik (Temperatur, Lagerung) ▶ Fehlermöglichkeiten bei Blutabnahme, Transport, Testdurchführung ▶ höhere Kosten als THT ▶ Einzeluntersuchungen kaum praktikabel, da aufwändig ▶ mögliche Beeinflussung des Testergebnisses durch Antituberkulotika ▶ erlaubt ebenfalls keine Differenzierung zwischen Infektion und Erkrankung ▶ zur Zeit noch unbefriedigende Datenlage zu einigen Personengruppen

Tab. 2: Vor- und Nachteile der IFN- γ -Tests gegenüber dem THT

Darüber hinaus zeigten die IGRAs in mehreren Ausbruchsstudien eine bessere Korrelation mit der zeitlichen und räumlichen Exposition zu einem Tuberkulose-Indexfall.^{3,8}

Prognostische Bedeutung der IGRA-Testresultate

Zur Schlüsselfrage, inwieweit ein positives IGRA-Resultat Rückschlüsse auf die Wahrscheinlichkeit der Progression der Infektion zu einer späteren Erkrankung zulässt, ist die Datenlage noch beschränkt. Eine jüngere Kohortenstudie bei engen Kontaktpersonen aus Deutschland zeigte während des zweijährigen Beobachtungszeitraums eine Progressionsrate IGRA-Test-positiver Personen (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube) von 14,6% im Vergleich zu 2,3% bei THT-Positiven.⁹ Die Erkrankten (die alle aus unterschiedlichen Gründen nicht chemopräventiv behandelt wurden) zeigten dabei im ELISA maximale IFN- γ -Werte. Weitere Studien zur Einschätzung der prädiktiven Werte sind dringend erwünscht,⁷ aufgrund der langen Beobachtungszeiten und unter ethischen Aspekten ist die Planung solcher Studien jedoch schwierig, da dann die Personen mit angekommener LTBI unbehandelt bleiben müssten.

Kosteneffizienz

Die bislang veröffentlichten Kosteneffizienzanalysen favorisieren unter ökonomischen Gesichtspunkten meist ein zweistufiges Vorgehen, d. h. die initiale Tuberkulin-Hauttestung, bei positivem Ausfall gefolgt von einem IGRA, bzw. die alleinige Anwendung von IGRAs in speziellen Personengruppen wie BCG-Geimpften und im Gesundheitswesen Beschäftigten. Auch die von Diel et al. für Deutschland durchgeführten hypothetischen Kostenanalysen bei Vergleich verschiedener Strategien im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen (THT allein mit variierenden *cut-offs*, QuantiFERON®-TB Gold Test anstelle THT, QuantiFERON®-TB Gold Test bei positivem THT) ergaben für ein derartiges Vorgehen die höchste Kosteneffizienz.¹⁰

Neuere Berechnungen für Deutschland, die auf den ausgewerteten Daten realer Umgebungsuntersuchungen beruhen sowie die erwähnten Erkenntnisse zu Spezifität⁵ und Progression⁹ berücksichtigen, ergeben eher einen Vorteil der IGRA- gegenüber den THT-basierten Strategien hinsichtlich Kosteneffizienz und Effektivität.¹¹

Stellenwert der IGRAs in der Diagnostik der aktiven Tuberkulose

Bei Vorliegen einer aktiven Tuberkulose liegt das Ausmaß der IFN- γ -Produktion im Mittel zwar statistisch signifikant höher als bei LTBI, aufgrund der großen Überlappungsbereiche ermöglichen aber auch diese Testverfahren **keine Unterscheidung zwischen latenter Infektion und aktiver Erkrankung**.^{3,4} Zur Ausschlussdiagnose einer aktiven Tuberkulose können die Tests daher bei positivem Ausfall – insbesondere bei niedriger Infektionsprävalenz im untersuchten Klientel – helfen, den Verdacht zu erhärten. Bei nicht hundertprozentiger Sensitivität sind jedoch falschnegative Testausfälle möglich, so dass das Ergebnis in jedem Fall unter Berücksichtigung aller anderen Befunde (Klinik, Bakterio-

logie, Radiologie) und Faktoren (Alter, Herkunft, Immunstatus, Risikofaktoren, Begleitmedikation und -erkrankungen) gesehen und bewertet werden muss.^{3,4}

Einen vielversprechenden Baustein in der Diagnose stellen die IGRAs insbesondere bei **schwer diagnostizierbaren Tuberkuloseformen** dar, so bei extrapulmonalen und bakteriologisch negativen pulmonalen Tuberkulosen, allerdings liegen gerade für diese Erkrankungsformen nur wenige Daten zur Sensitivität vor. Hilfreich haben sich die IFN- γ -Tests im Kindesalter zur Differenzierung einer durch *M. tuberculosis* und einer durch Umweltmykobakterien hervorgerufenen Erkrankung erwiesen.⁶

Interessant stellen sich neue Anwendungsbereiche dar, so insbesondere die Anwendung der IGRAs zur Untersuchung bronchoalveolärer Lavage-Flüssigkeit von Patienten mit Verdacht auf eine pulmonale Tuberkulose.¹² Auch die Evaluation der IFN- γ -Tests zur Untersuchung anderer Körperflüssigkeiten wie beispielsweise Liquor könnte zukünftig neue diagnostische Möglichkeiten eröffnen.³

Da eine antituberkulotische Therapie die IFN- γ -Antwort in offensichtlich unvorhersehbarer Weise beeinflusst,^{3,4} ist die **Interferon- γ -Antwort als Verlaufskontrollparameter** einer erfolgreichen Therapie mit den derzeit verfügbaren IGRAs **keine Option**.

Offene Fragestellungen/Forschungsbedarf

Für einige Personen- bzw. Risikogruppen und hinsichtlich diverser methodischer Fragestellungen besteht noch Klärungsbedarf.^{3,7} Angesichts der enormen Studienaktivitäten ist jedoch zu erwarten, dass sich viele der Wissenslücken in absehbarer Zeit schließen lassen werden. So verbessert sich beispielsweise zunehmend die Datenlage für die Testanwendung im Kindesalter, wobei im Kleinkindesalter die Datenlage inhomogen ist und die Wertigkeit der IGRAs noch nicht abschließend beurteilt werden kann.⁷ Bei höhergradig Immungeschwächten muss wahrscheinlich auch für die IGRAs ein – wenn auch im Vergleich zum THT geringerer – Sensitivitätsverlust angenommen werden.^{3,4}

Hinsichtlich des Einsatzes für serielle Testungen zeigt sich, dass auch mit IGRAs bei wiederholter Testung sowohl Konversionen als auch Reversionen zu beobachten sind, deren korrekte Einordnung mangels Langzeiterfahrung noch Fragen aufwirft.³

Empfehlungen für Deutschland

In den aktuellen Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose zu den Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose¹⁰ werden die IGRAs insbesondere als THT-ergänzendes Verfahren im Sinne des geschilderten zweistufigen Verfahrens integriert, wobei für bestimmte Personengruppen auch die alleinige IGRA-Testung als sinnvoll erachtet wird. Es erscheint heutzutage nicht mehr gerechtfertigt, die Indikation für eine Röntgenthoraxaufnahme oder für eine chemopräventive Behandlung allein auf der Grundlage eines positiven Tuberkulin-Hauttests zu stellen. Wann immer möglich, sollte versucht werden, einen positiven Tuberkulin-Hauttest mittels IGRA zu verifizieren. Neue Erkenntnisse werden in zukünftigen Empfeh-

lungen bzw. Updates Berücksichtigung finden; so wird derzeit eine Empfehlung zum Screening vor Einleitung einer Therapie mit TNF- α -Blockern erarbeitet.

Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend haben die IGRAs wesentlich dazu beigetragen, die Diagnostik der tuberkulösen Infektion zu verbessern. Sie erhöhen die diagnostische Sicherheit – vorbehaltlich der noch bestehenden Forschungsdefizite in bestimmten Bereichen – insbesondere bei Personengruppen, bei welchen der THT bekanntermaßen unzuverlässige Resultate liefert (falschpositive THT-Ergebnisse bei BCG-geimpften Personen, falschnegative bei Immunsuppression).

Da mit den heutzutage zur Verfügung stehenden IGRA-Testgenerationen noch keine Unterscheidung zwischen Infektion und Erkrankung möglich ist, kann ein positives Ergebnis den Verdacht auf das Vorliegen einer aktiven Tuberkulose erhärten, ist aber nicht beweisend. Ein negatives Testergebnis macht die Diagnose Tuberkulose unwahrscheinlicher, kann sie aber bei nicht hundertprozentiger Testsensitivität auch nicht sicher ausschließen. Daher müssen die IGRAs ebenso wie der THT im Zusammenhang mit allen anderen diagnostischen Befunden gewertet werden.

IGRAs gehören bei der Tuberkulose derzeit mit zu den am intensivsten untersuchten diagnostischen Methoden, daher kann davon ausgegangen werden, dass viele noch offene wissenschaftliche Fragestellungen in absehbarer Zeit beantwortet werden können. Die Verwendung weiterer und dabei möglicherweise sogar Erkrankungsstadiums-spezifischer Antigene, die Messung zusätzlicher Zytokine (beispielsweise IL-2, CXCL10, IP-10) und Biomarker könnte dazu beitragen, die Sensitivität der Testverfahren (insbesondere auch bei Immunsupprimierten) zu erhöhen und eine Diskriminierung zwischen LTBI und aktiver Tuberkulose zu ermöglichen.

Literatur

- Schaberg T, Hauer B, Haas W, Hohlfeld J, Kropp R, Loddenkemper R, Loytved G, Magdorf K, Rieder HL, Sagebiel D: Latente tuberkulöse Infektion: Empfehlungen zur präventiven Therapie bei Erwachsenen in Deutschland. *Pneumologie* 2004; 58: 255–270
- Diel R, Nienhaus A, Schaberg T: Cost-effectiveness of isoniazid chemoprevention in close contacts. *Eur Respir J* 2005; 26: 465–473
- Hauer B: Interferon- γ -Release Assays zur Diagnose der tuberkulösen Infektion. *Mikrobiologie* 2008; 18: 67–75
- Pai M, Zwerling A, Menzies D: Systematic Review: T-Cell-based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177–184
- Diel R, Ernst M, Döscher G, Visuri-Karbe L, Greinert U, Niemann S, Nienhaus A, Lange C: Avoiding the effect of BCG-vaccination in detecting MTB infections with a blood test. *Eur Respir J* 2006; 28: 16–23
- Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, Magdorf K: Interferon- γ release assays improve the diagnosis of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 322–328
- Pai M, Dheda K, Cunningham J, Scano F, O'Brien R: T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis Infection: Moving the research agenda forward. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 428–43
- Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A: Comparative performance of TST, QFT and T-Spot.TB in contact investigations for tuberculosis. *Chest* 2008 [Epub ahead of print]
- Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A: Predictive Value of a Whole-blood IFN- γ -Assay for the development of active TB disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1164–1170
- Diel R, Forßbohm M, Loytved G, Haas W, Hauer B, Maffei D, Magdorf K, Nienhaus A, Rieder HL, Schaberg T, Zellweger J-P, Loddenkemper R: Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose, Gesundheitswesen 2007; 69: 488–503
- Diel R, Harling M: Kosten-Effektivität der Interferon- γ -Release Assay (IGRA). In: Nienhaus A, Brandenburg S, Teschler H (Hrsg.): Tuberkulose als Berufskrankheit. Ein Leitfaden zur Begutachtung und Vorsorge. 2. Auflage. Ecomed Medizin Verlag 2009, S. 213–231
- Strassburg A, Jafari C, Ernst M, Lotz W, Lange C: Rapid diagnosis of pulmonary TB by BAL enzyme-linked immunospot assay in an immunocompromised host. *Eur Respir J* 2008; 31: 1132–1135

Für diesen Beitrag danken wir Dr. Barbara Hauer und Prof. Dr. Robert Loddenkemper, Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, sowie PD Dr. Roland Diel, School of Public Health, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Als **Ansprechpartner** steht Professor Loddenkemper zur Verfügung (E-Mail: rloddenkemper@dzk-tuberkulose.de).

Hinweise auf Publikationen und Weiterbildungsangebote

„Handbuch für den Öffentlichen Gesundheitsdienst“ erschienen

In der vollständig überarbeiteten Neuauflage des bewährten Handbuchs für den ÖGD sind 50 Infektionskrankheiten übersichtlich beschrieben. So ist wieder ein praxisorientierter Leitfaden entstanden, der Amtsärzten, Hygienikern, hygienebeauftragten Ärzten, Labormedizinern und allen im Infektionsschutz und Gesundheitswesen tätigen MitarbeiterInnen eine rasche Orientierung ermöglicht.

M. Littmann, C. Hülße, P. Kober, M. Lafrenz, J. Hallauer: Infektionskrankheiten. Meldepflicht, Epidemiologie, Klinik, Labordiagnostik, Therapie, Prävention. Handbuch für den Öffentlichen Gesundheitsdienst. mph-Verlag GmbH, ISBN 978-3-88681-086-4, 456 Seiten, 36,90 Euro

Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2007

Der „Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2007“, herausgegeben vom Robert Koch-Institut, ISBN 978-3-89606-110-0, 96 Seiten, kann bei Einsendung eines rückadressierten und mit 1,45 Euro frankierten Umschlages für das Format DIN A4 bestellt werden:

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie,
Kennwort „Tuberkulose-Bericht“
Postfach 65 02 61, 13302 Berlin

RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten „Tuberkulose“ aktualisiert

In der Reihe „RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte“ wurde der Ratgeber „Tuberkulose“ im Internet aktualisiert (Stand: März 2009). Er findet sich auf der Internetseite des RKI unter

www.rki.de > Infektionskrankheiten von A–Z > Tuberkulose bzw.
www.rki.de > Infektionsschutz > RKI-Ratgeber/Merkblätter.

Ausschreibung für 15. Kohorte der Postgraduiertenausbildung für angewandte Epidemiologie am RKI

Am 15.09.2009 beginnt eine zweijährige Postgraduiertenausbildung für angewandte Epidemiologie (PAE, ehem. Deutsches *Field Epidemiology Training Programm*, FETP) in der Abteilung für Infektionsepidemiologie des RKI. Ziel dieser seit 1996 etablierten Weiterbildung ist es, Methoden, Fachkenntnisse, Fertigkeiten und Erfahrungen zu erwerben, die zur Aufnahme einer beruflichen Tätigkeit im Bereich Epidemiologie und Infektionsschutz des Öffentlichen Gesundheitsdienstes in Europa befähigen. Informationen dazu finden sich auf der Homepage des RKI: www.rki.de > Service > Stellenangebote.

Bewerbungen als wissenschaftliche Mitarbeiter/innen sind bis zum **15.04.2009** möglich. **Rückfragen** können an Frau Dr. Alpers (Tel.: 030 18 754–36 90, E-Mail: AlpersK@rki.de) gerichtet werden.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

8. Woche 2009 (Datenstand: 11.03.2009)

Land	Darmkrankheiten														
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darmpathogene E. coli			Salmonellose			Shigellose		
	8.	1.-8.	1.-8.	8.	1.-8.	1.-8.	8.	1.-8.	1.-8.	8.	1.-8.	1.-8.	8.	1.-8.	1.-8.
	2009		2008	2009		2008	2009		2008	2009		2008	2009		2008
Baden-Württemberg	65	746	662	1	12	12	1	30	36	25	251	408	0	16	8
Bayern	83	880	677	5	19	16	14	111	148	36	389	515	1	18	7
Berlin	26	219	254	0	10	1	5	47	22	11	58	98	0	4	4
Brandenburg	15	225	201	0	1	2	13	49	40	14	100	134	1	3	1
Bremen	5	26	42	0	0	0	0	3	7	4	18	36	0	0	0
Hamburg	21	182	230	3	6	2	0	4	7	7	118	74	0	3	4
Hessen	50	391	354	0	1	0	2	15	18	19	176	302	1	8	6
Mecklenburg-Vorpommern	30	167	192	0	1	1	2	28	34	9	88	107	0	0	0
Niedersachsen	65	529	563	3	10	5	9	48	29	34	329	502	0	1	7
Nordrhein-Westfalen	179	1.649	1.690	2	22	28	28	150	174	80	822	1.012	0	7	10
Rheinland-Pfalz	27	318	364	0	10	7	7	35	45	23	206	259	0	2	4
Saarland	17	121	145	0	1	0	0	4	7	1	54	70	0	1	0
Sachsen	42	524	635	2	7	13	12	78	123	31	222	319	0	3	1
Sachsen-Anhalt	20	167	156	0	1	2	6	51	72	15	129	234	0	2	1
Schleswig-Holstein	13	220	271	0	4	2	1	7	9	16	91	132	0	1	0
Thüringen	26	204	222	0	0	0	11	84	110	23	129	256	0	2	1
Deutschland	684	6.568	6.658	16	105	91	111	744	881	348	3.180	4.458	3	71	54

Land	Virushepatitis								
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺			Hepatitis C ⁺		
	8.	1.-8.	1.-8.	8.	1.-8.	1.-8.	8.	1.-8.	1.-8.
	2009		2008	2009		2008	2009		2008
Baden-Württemberg	0	14	10	0	10	17	24	114	159
Bayern	6	26	26	1	18	13	18	154	207
Berlin	3	13	15	4	12	11	6	90	109
Brandenburg	0	2	1	0	0	1	2	12	17
Bremen	0	3	1	0	1	0	0	3	6
Hamburg	0	4	15	0	3	3	0	15	12
Hessen	2	15	5	0	4	10	9	45	52
Mecklenburg-Vorpommern	0	8	3	1	1	4	2	8	6
Niedersachsen	0	9	18	1	6	13	3	42	44
Nordrhein-Westfalen	2	31	36	0	27	29	9	121	138
Rheinland-Pfalz	0	4	6	1	7	7	4	45	52
Saarland	0	0	8	0	1	5	2	8	11
Sachsen	0	3	4	3	7	2	0	14	49
Sachsen-Anhalt	1	3	3	0	1	3	2	24	20
Schleswig-Holstein	0	7	5	0	5	1	7	30	38
Thüringen	1	5	3	2	3	2	3	23	9
Deutschland	15	147	159	13	106	121	91	748	929

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die in der ausgewiesenen Woche im Gesundheitsamt eingegangen sind und bis zum 3. Tag vor Erscheinen dieser Ausgabe als klinisch-labordiagnostisch bestätigt (für Masern, CJK, HUS, Tuberkulose und Polio zusätzlich auch klinisch bestätigt) und als klinisch-epidemiologisch bestätigt dem RKI übermittelt wurden, **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen,

8. Woche 2009 (Datenstand: 11.03.2009)

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Darmkrankheiten															Land
Yersiniose			Norovirus-Erkrankung			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose			
8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	
2009		2008	2009		2008	2009		2008	2009		2008	2009		2008	
1	23	38	898	7.509	9.985	111	619	1.364	12	77	86	0	2	14	Baden-Württemberg
5	59	60	1.160	9.869	9.091	278	1.611	1.742	20	124	121	0	6	9	Bayern
1	13	14	173	2.383	3.710	167	867	754	3	39	46	1	7	6	Berlin
0	11	16	398	3.507	4.622	335	1.372	1.622	1	17	17	1	4	2	Brandenburg
0	2	3	193	957	423	11	87	54	1	10	3	0	0	3	Bremen
2	19	9	410	1.799	2.043	62	354	426	1	8	16	0	2	2	Hamburg
4	33	34	482	4.307	5.515	115	539	771	4	32	48	0	5	4	Hessen
1	13	13	155	1.623	3.956	121	703	1.216	2	18	30	0	4	6	Mecklenburg-Vorpommern
6	38	69	754	6.332	10.062	163	1.049	1.191	3	21	22	1	8	13	Niedersachsen
13	96	96	2.090	18.355	20.378	317	2.099	2.858	11	86	114	2	20	22	Nordrhein-Westfalen
6	27	32	527	3.791	5.332	88	619	1.120	7	38	41	0	3	3	Rheinland-Pfalz
1	8	6	139	1.013	1.750	36	200	234	1	8	5	0	1	1	Saarland
4	69	94	714	6.554	8.364	234	1.321	3.291	1	38	40	1	10	9	Sachsen
5	19	38	504	3.536	3.595	217	934	1.504	3	16	16	0	0	1	Sachsen-Anhalt
2	23	32	273	2.137	3.933	47	204	511	1	8	7	0	1	1	Schleswig-Holstein
11	44	69	392	3.277	5.887	93	532	1.467	4	27	5	0	5	3	Thüringen
62	497	623	9.262	76.949	98.646	2.395	13.110	20.125	75	567	617	6	78	99	Deutschland

Weitere Krankheiten										Land
Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Masern			Tuberkulose				
8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.	8.	1.–8.	1.–8.		
2009		2008	2009		2008	2009		2008		
1	11	18	0	3	30	4	72	77	Baden-Württemberg	
6	30	22	0	2	13	11	72	103	Bayern	
3	14	6	1	6	14	1	32	60	Berlin	
0	3	5	0	2	2	1	11	10	Brandenburg	
0	1	1	0	0	1	0	13	4	Bremen	
0	1	2	15	70	0	3	31	23	Hamburg	
0	5	3	0	5	6	10	64	53	Hessen	
0	2	4	0	0	6	5	14	9	Mecklenburg-Vorpommern	
1	12	7	4	13	0	6	43	62	Niedersachsen	
2	27	23	8	40	1	14	163	199	Nordrhein-Westfalen	
1	2	5	0	2	1	1	28	32	Rheinland-Pfalz	
0	0	2	0	0	0	1	9	10	Saarland	
1	7	7	0	0	0	0	12	29	Sachsen	
0	2	1	0	0	0	5	17	34	Sachsen-Anhalt	
0	10	1	0	0	1	1	15	10	Schleswig-Holstein	
0	3	2	0	0	0	3	12	20	Thüringen	
15	130	109	28	143	75	66	608	735	Deutschland	

jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen. – Für das Jahr werden detailliertere statistische Angaben herausgegeben. Ausführliche Erläuterungen zur Entstehung und Interpretation der Daten finden sich im *Epidemiologischen Bulletin* 18/01 vom 4.5.2001.

+ Dargestellt werden Fälle, die vom Gesundheitsamt nicht als chronisch (Hepatitis B) bzw. nicht als bereits erfasst (Hepatitis C) eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 46/05, S. 422). Zusätzlich werden für Hepatitis C auch labordiagnostisch nachgewiesene Fälle bei nicht erfülltem oder unbekanntem klinischen Bild dargestellt (s. *Epid. Bull.* 11/03).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

8. Woche 2009 (Datenstand: 11.03.2009)

Krankheit	8. Woche 2009	1.–8. Woche 2009	1.–8. Woche 2008	1.–52. Woche 2008
Adenovirus-Erkrankung am Auge	2	18	27	180
Brucellose	0	3	3	24
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	1	8	13	123
Dengue-Fieber	7	32	37	273
FSME	0	1	1	288
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	7	6	59
Hantavirus-Erkrankung	0	9	70	243
Hepatitis D	0	0	1	7
Hepatitis E	0	7	21	104
Influenza	2.505	22.315	8.081	14.853
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	7	38	20	152
Legionellose	5	52	49	524
Leptospirose	3	11	8	66
Listeriose	5	40	47	306
Ornithose	0	2	9	22
Paratyphus	0	6	5	86
Q-Fieber	1	11	14	370
Trichinellose	0	0	1	1
Tularämie	0	4	4	15
Typhus abdominalis	1	6	7	69

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Neu erfasste Erkrankungen von besonderer Bedeutung

Erreger anderer hämorrhagischer Fieber – Chikungunya-Fieber:

1. Nordrhein-Westfalen, 39 Jahre, weiblich (Infektionsland Sri Lanka)
2. Nordrhein-Westfalen, 50 Jahre, weiblich (Infektionsland Sri Lanka)
(2. und 3. Chikungunya-Fall 2009)

Infektionsgeschehen von besonderer Bedeutung

Zur Situation bei ARE/Influenza in der 10. Kalenderwoche (KW) 2009

Deutschland: Die Aktivität der ARE ist in der 10. KW weiter zurückgegangen und liegt bundesweit auf einem moderat erhöhten Niveau. Im NRZ sind in insgesamt 92 Sentinel-Proben 41 Influenzaviren nachgewiesen worden (10% Influenza-A/H₃N₂-Viren, 2% A/H₁N₁-Viren und 88% Influenza-B-Viren). Die Positivenrate lag bei 45%. Der Anteil der Influenza-B-Viren erhöhte sich von 3% in der 3. KW kontinuierlich auf 88% in der 10. KW. Weitere Informationen unter <http://influenza.rki.de/agi>.

Europa: In der 9. KW 2009 hatte die Influenza-Aktivität in Zentral- und Osteuropa noch mittlere Intensität, im Westen nahm sie weiter ab und zeigte nur noch Werte von niedriger Intensität an. Influenza A/H₃ ist weiterhin der dominierende Virustyp, aber der Anteil der Influenza-B-Nachweise stieg deutlich an, vor allem Influenza-B-Viren der Viktoria-Linie, die nicht im Impfstoff enthalten sind. Weitere Informationen unter <http://www.eiss.org>.

Aviäre Influenza bei Vögeln/Geflügel

Deutschland und international: Deutschland meldete am 11.03.2009 an die OIE einen positiven Befund von hochpathogener aviärer Influenza A/H₅N₁ bei einer im Januar in der Nähe von Starnberg in Bayern erlegten Wildente. Weitere 38 Wildenten wurden negativ getestet. Informationen zu aviärer Influenza unter <http://www.fli.bund.de>, zum internationalen Geschehen unter <http://www.oie.int/jeng/info>.

Aviäre Influenza bei Menschen

International: Das ägyptische Gesundheitsministerium hat einen weiteren Fall einer humanen Infektion mit A/H₅N₁ bei einem 2-jährigen Jungen aus dem Distrikt Amaria (Gouvernement Alexandria) bestätigt. Der Junge erkrankte am 3. März 2009 und wird im Krankenhaus behandelt. Sein Zustand ist stabil. Weitere Informationen unter http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html.

Quelle: Influenza-Wochenbericht für die 10. Kalenderwoche 2009 aus dem RKI in Zusammenarbeit mit der AGI, dem NRZ für Influenza am RKI und dem Deutschen Grünen Kreuz (DGK).

Impressum

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030.18754-0
Fax: 030.18754-2328
E-Mail: EpiBull@rki.de

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Redaktion

► Dr. med. Jamela Seadat (v. i. S. d. P.)
Tel.: 030.18754-2324
E-Mail: Seadatj@rki.de
► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)
E-Mail: MarcusU@rki.de
► Redaktionsassistentin: Sylvia Fehrmann
Tel.: 030.18754-2455
E-Mail: FehrmannS@rki.de
Fax: 030.18754-2459

Vertrieb und Abonentenservice

Plusprint Versand Service Thomas Schönhoff
Bucher Weg 18, 16321 Lindenberg
Abo-Tel.: 030.948781-3

Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die **aktuelle** Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abruffunktion** unter 030 18.754-2265 abgerufen werden. Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: www.rki.de > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

Druck

MB Medienhaus Berlin GmbH

Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A-14273