

# *Mycobacterium tuberculosis*

## Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit

**Der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit gibt als nationales Beratungsgremium Stellungnahmen zu neuartigen Erregern ab, bewertet neue Erkenntnisse zu bekannten Erregern und erarbeitet entsprechende Empfehlungen für die Fachöffentlichkeit. Diese Serie von Stellungnahmen zu einzelnen Erregern wird als Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes veröffentlicht, speziell unter transfusionsmedizinisch relevanten Aspekten (Bundesgesundheitsbl. 41, 53, 1998). Sämtliche Stellungnahmen sind verfügbar unter [www.rki.de](http://www.rki.de).**

### *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex

Tuberkulose zählt weltweit zu den häufigsten zum Tode führenden Infektionskrankheiten. Die Weltgesundheitsorganisation schätzt, dass 2015 weltweit 10,4 Millionen Menschen neu an Tuberkulose erkrankten und 1,8 Millionen daran verstarben [1]. In den 1990er Jahren schien die Elimination der Tuberkulose noch in greifbarer Nähe. Resistenzentwicklung sowie die Ko-Epidemie aus Tuberkulose und HIV/AIDS begünstigten jedoch die erneute Ausbreitung der Tuberkulose, erschweren ihre Kontrolle und machen eine Elimination zu einer erheblichen Herausforderung, auch für Niedrig-Inzidenzländer [2–6]. In den so genannten Entwicklungsländern treten 95 % der Erkrankungsfälle auf. Aber auch in der Europäischen Union und im Europäischen Wirtschaftsraum stellt die Tuberkulose eine erhebliche Krankheitslast dar [7]. Nach aktuellen Schätzungen soll etwa ein Viertel der Weltbevölkerung mit

Erregern aus dem *Mycobacterium tuberculosis* Komplex infiziert sein [8].

### 1. Wissensstand über den Erreger

Bis ins späte 19. Jahrhundert wurde von der Mehrzahl der Ärzte bezweifelt, dass die Tuberkulose durch Bakterien verursacht wird. Den wissenschaftlichen Beweis trat im Jahr 1882 Robert Koch an, der als Erster den „Tuberkelbazillus“ beschrieb [9]. Neben dem von Robert Koch entdeckten *Mycobacterium tuberculosis* sind weitere Mykobakterien als Erreger der Tuberkulose identifiziert worden. Diese Arten werden unter dem Aspekt der Pathogenität für den Menschen, also der Fähigkeit Tuberkulose auszulösen, und ihrer engen Verwandtschaft als *Mycobacterium (M.) tuberculosis*-Komplex zusammengefasst. Zu den humanpathogenen Erregern zählen *M. tuberculosis*, *M. bovis* (*ssp. bovis* und *caprae*) und *M. africanum* (zu weiteren zum *M. tuberculosis*-Komplex gehörender Spezies s. Abschnitt „Tiere“). Im Jahr 1998 ist die Entschlüsselung des Genoms der wichtigsten Mykobakterienstämme gelungen [10]. Die häufigsten Tuberkulose-Infektionen beim Menschen verursacht *M. tuberculosis*. Der 1908 von den französischen Forschern Albert Calmette und Camille Guérin aus *M. bovis* entwickelte und nach ihnen benannte Impfstoff Bacille Calmette-Guérin (BCG) zählt nach der mikrobiologischen Taxonomie auch zum *M. tuberculosis*-Komplex [11]. Ubiquitäre Mykobakterien und der Impfstamm *M. bovis* Bacillus Calmette-Guérin (BCG) gelten nicht als Erreger der Tuberkulose. Die von ihnen verursachten Krankheiten werden gemäß der aktuellen Falldefinition als Mykobakteriose bzw.

BCG-Erkrankung bezeichnet. Bei Immundefekten kann es zu lebensbedrohlichen disseminierten Erkrankungen kommen (BCGitis), so beispielsweise nach der Impfung von HIV-infizierten Neugeborenen, Neugeborenen mit angeborenen Immundefekten, wie z. B. severe combined immunodeficiency (SCID), oder nach BCG-Instillation in die Harnblase zur adjuvanten, immunmodulatorischen Therapie des Blasenkarzinoms [12–15].

*M. leprae*, der Erreger der Lepra [16, 17], zählt nicht zu den Tuberkulose-Erregern. Gleiches gilt für die sogenannten nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) [18], von denen bisher über 150 Arten mit unterschiedlichem humanpathogenen Potential beschrieben wurden. NTM sind meist nicht bzw. nur fakultativ pathogen. Erkrankungen treten insbesondere im Rahmen von angeborenen und erworbenen Immundefizienzen auf.

### 1.1 Erreger Eigenschaften

Tuberkulose-Bakterien gehören zur Familie der Mycobacteriaceae, die spezifische Charakteristika aufweisen (aerob, unbeweglich, langsam wachsend, stäbchenförmig). Mykobakterien haben einen Zellwandaufbau, der für den mikroskopischen Nachweis der Bakterien Spezialfärbungen (Ziehl-Neelsen-, Auramin-Färbung) erforderlich macht. Die bakterielle Zellwand besteht aus Schichten von Murein, Arabinogalactan, Mycolsäuren und Lipoarabinomannan, die nur kleine Poren enthält und dem Bakterium eine hohe Umweltresistenz verleiht. Phenolisches Glykolipid 1 (PGL-Tb1) ist ein wesentlicher Pathogenitätsfaktor; es wird in den aggressiven Stämmen Beijing und Brazil wieder expri-

miert, während es durch Gendefekt bei den üblicherweise zirkulierenden Stämmen nicht ein Bestandteil der Membran ist [19, 20]. Der Wandaufbau gibt dem Bakterium die Säurefestigkeit in der mikroskopischen Färbung.

Das Tuberkulosebakterium zeichnet sich insbesondere durch die Fähigkeit aus, in einem intrazellulären Membrankompartiment der Wirtszelle, meist eines Makrophagen, zu überleben. Die immunologischen Vorgänge sind dabei komplex [20–26]. Nach Inhalation erregerehaltiger Tröpfchenkerne (Aerosole, s. Abschnitt Infektion und Infektionskrankheit) und Passage der tiefen Atemwege in die Alveolen wird *M. tuberculosis* von Alveolarmakrophagen phagozytiert. Mykobakterien können das Milieu des Phagosoms so verändern, dass es als Lebensraum genutzt werden kann und die Phagosomen-Bildung verhindert wird. Durch die Induktion einer Porenbildung in der Phagosomenmembran wird der Zugang zum nährstoffreicheren Zytoplasma erreicht, was ein Überleben im nährstoffarmen Phagosom ermöglicht. Die Bakterien sind zudem durch die Hemmung der Phagosomen-Reifung resistent gegenüber den lysosomalen Abtötungsmechanismen bzw. inhibieren diese aktiv und sind durch ihre intrazelluläre Lebensweise auch vor dem Angriff von Antikörpern und Immunzellen weitgehend geschützt (nach [23, 24]). Infizierte Makrophagen lösen jedoch durch die Präsentation mykobakterieller Antigene auf der Zelloberfläche für die Erkennung durch spezifische T-Lymphozyten und die Sezernierung von Zytokinen eine spezifische Immunantwort aus [22].

Am Ort der bakteriellen Vermehrung entwickelt sich ein Granulom. Dieses besteht aus aktivierten Makrophagen, Epitheloidzellen und Langhansschen Riesenzellen sowie diese umschließende T-Lymphozytenpopulationen. Im Zentrum kommt es zu einer für die Tuberkulose typischen verkäsenden Nekrose. Im Rahmen der Granulombildung werden Makrophagen durch Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) aktiviert, das von CD4 Th1-Zellen (Th-Zellen = T-Helferzellen) gebildet wird. Da einige Antigene in Antigen-präsentierenden Zellen wie Makrophagen

über den MHC-Klasse-I-Weg zytoplasmatisch prozessiert und auf der Oberfläche präsentiert werden, können auch CD8 T-Zellen stimuliert werden (MHC = Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex, engl. major histocompatibility complex). Weitere T-Zellpopulationen produzieren ebenfalls IFN- $\gamma$  und tragen so zur Makrophagenaktivierung bei (aus Hauer 2005 [23]). Neben IFN- $\gamma$  wird weiteren Zytokinen, wie z. B. Interleukin-12 und Interleukin-18, sowie dem Tumor-Nekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), eine bedeutende Rolle in der Immunabwehr der Tuberkulose zugeschrieben [21, 22, 24, 25].

Durch die Granulombildung wird das Wachstum der intrazellulären aber auch extrazellulären Mykobakterien zwar lokal eingedämmt, sie werden dabei aber nicht völlig abgetötet. Denn auf die Abkapselung im Granulom können die Mykobakterien über verschiedene – bei weitem noch nicht gänzlich verstandene [26] – Mechanismen mit Veränderungen reagieren, die es ihnen ermöglichen, auch bei geringem Sauerstoffpartialdruck in einer Art Ruhezustand mit stark gedrosselter Stoffwechselaktivität und Replikation zu überleben („Dormanz“) [22, 27]. Der Wirt befindet sich im Zustand der „Latenz“ [22]. Gelingt es dem Organismus nicht, die Tuberkulose-Bakterien zu eliminieren, kann es, wenn die beschriebenen Abwehrmechanismen und das komplizierte Zusammenspiel der beteiligten Abwehrzellen nicht mehr funktionieren bzw. es zu Störungen der Granulomarchitektur kommt, zu einer Reaktivierung und damit einer postprimären Tuberkulose durch eine endogene Reinfektion kommen (s. Abschnitt Infektion und Infektionskrankheit). Beispielsweise können weitere Erkrankungen oder therapeutische Ansätze, welche die zur Eindämmung notwendigen immunologischen Vorgänge beeinträchtigen, das Fortschreiten einer Infektion in eine aktive Erkrankung begünstigen. Besonders bedeutsam ist hier die HIV-Infektion [28, 29], sowie die Behandlung mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren [30, 31]. Personen, deren Immunsystem sich mit dem Tuberkulosebakterium bereits auseinandergesetzt hat, können auch neu infiziert werden (exogene Reinfektion) [32].

## Stabilität

Bei der Inaktivierung durch UV-Licht (405 nm) wird *M. tuberculosis* wie andere Bakterien inaktiviert. Bei Bestrahlung mit 3,5 mJ/cm<sup>2</sup> wurden 50 % und bei 7,7 mJ/cm<sup>2</sup> wurden 84 % der *M. tuberculosis* Bakterien abgetötet [33, 34].

Mykobakterien sind thermolabil. Je nach Temperatur und Sonneneinstrahlung können sie theoretisch über mehrere Wochen vermehrungsfähig bleiben [35, 36]. Voraussetzung für eine Ansteckungsfähigkeit auf aerogenem Weg ist die Generierung alveolargängiger Aerosole, so dass in eingetrocknetem Sputum eingeschlossene Erreger nicht als relevante Infektionsquelle erachtet werden [37]. Tuberkulose-Bakterien auf Oberflächen können durch eine Wischdesinfektion mit flächendesinfektionsmitteln mit geprüfter Wirksamkeit gegen Mykobakterien inaktiviert werden [38]. Kontaminierte Wäsche und benutztes Geschirr sind bei mindestens 60 Grad Celsius zu reinigen [37].

## 1.1 Infektion und Infektionskrankheit

### Infektionswege

Eine Infektion mit Tuberkulose-Bakterien erfolgt hauptsächlich aerogen, d. h. durch feinste Tröpfchenkerne in der Luft (Aerosole <5  $\mu$ m Durchmesser). Andere Transmissionswege sind im Kapitel „Weitere Übertragungswege“ dargestellt. Die aerogene Übertragung erfolgt durch Erkrankte, die an einer offenen Lungentuberkulose leiden, d. h. der Krankheitsherd hat Anschluss an die Atemwege. Durch Husten, Niesen, Schreien, Lachen, lautes Sprechen und Singen, d. h. bei verstärkter Ausatmung werden Bakterien aus der Lunge nach außen befördert. Theoretisch kann eine Infektion durch wenige Tuberkulose-Bakterien ausgelöst werden [39]. Zahlreiche Studienergebnisse lassen jedoch den Schluss zu, dass Tuberkulosebakterien im Vergleich zu anderen aerogen übertragbaren bakteriellen Infektionserregern wie Meningokokken und aerogen übertragbaren viralen Infektionserregern wie Varizellen, Masern- oder Influenzaviren weniger leicht übertragen werden [40]. In aller Regel bedarf es einer Exposition mit einer ausreichenden Bakterienmenge und über einen längeren Zeitraum [41].

Extrapulmonale Tuberkulosen kommen als Infektionsquelle nur selten in Betracht, z. B. bei Aerosol-generierenden Maßnahmen im Rahmen einer Abszess-drainage oder -spülung [42, 43].

### Latente tuberkulöse Infektion

Bei sonst gesunden Erwachsenen erkranken nur etwa 5–10% der Infizierten tatsächlich an Tuberkulose [44, 45]. Durch die im Abschnitt „Erregereigenschaften“ beschriebene Granulombildung gelingt bei 90–95% der immunkompetenten infizierten Personen eine Eingrenzung der Infektion durch Abkapselung der Bakterien im Sinne einer latenten tuberkulösen Infektion (LTBI). Eine klinisch pragmatische Definition der latenten tuberkulösen Infektion beschreibt diese als Vorhandensein einer spezifischen Immunantwort (d. h. positiver Tuberkulin Hauttest (THT) oder Interferon Gamma Release Assay (IGRA)) in Abwesenheit von aktiver Tuberkulose [46].

Die genauen immunologischen Abläufe einer Abwehrreaktion gegen *M. tuberculosis* und was letztendlich ausschlaggebend dafür ist, ob jemand in Folge an Tuberkulose erkrankt, sind bislang nicht vollständig verstanden [26, 27, 46].

### Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der Tuberkulose, also die Zeit zwischen der Infektion und dem Auftreten der ersten Symptome, kann Wochen, Monate oder gar Jahre betragen. Grundsätzlich ist das Erkrankungsrisiko in den ersten beiden Jahren nach der Infektion am höchsten [47]. Erkrankungen im Sinne einer Reaktivierung einer LTBI können aber auch noch nach Jahrzehnten auftreten. Bei Kindern unter fünf Jahren ist die Inkubationszeit kürzer (häufig unter sechs Monaten) und das Erkrankungsrisiko nach einer Infektion, vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern mit 30–40% [48, 49] deutlich höher als bei sonst gesunden Erwachsenen. Tuberkulose im Kindesalter ist daher immer ein wichtiger Hinweis darauf, dass es in der Bevölkerung noch zu Übertragungen kommt.

### (Risiko)-Faktoren

Ob es zu einer Infektion mit *M. tuberculosis* kommt, und ob sich dann daraus eine

aktive Tuberkulose entwickelt, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Dazu zählen:

- Menge und Infektiosität (Ansteckungsfähigkeit) der aufgenommenen Erreger
- Die Infektiosität der Lungentuberkulose ist abhängig von der Erregerlast beim Indexpatienten. Als wichtiges Kriterium gilt hier die mikroskopische Nachweisbarkeit von Erregern im Sputum, Bronchialsekret oder Magensaft als Ausdruck einer hohen Erregerlast [50]. Die mikroskopische Nachweisgrenze von *M. tuberculosis* liegt bei  $10^3$ – $10^4$  Bakterien pro ml. Eine besonders hohe Erregerlast findet sich häufig bei Patienten, bei denen sich durch Abhusten des verkäsenden nekrotischen Materials Kavernen in der Lunge mit Anschluss an das Bronchialsystem gebildet haben. Die Infektiosität von Patienten, bei denen kein mikroskopischer, aber ein kultureller oder molekularbiologischer Keimnachweis gelingt, ist demgegenüber geringer [51, 52]. So sind kulturell positive, mikroskopisch negative Patienten nur für etwa 15% der Folgefälle verantwortlich [53, 54]. Erkrankte Kinder unter 10 Jahren sind seltener bzw. wenn, dann in aller Regel weniger infektiös, da die Bakteriedichte im Sputum geringer ist, sie seltener kavernöse Tuberkulosen entwickeln und einen schwächeren Hustenstoß haben [48, 49, 55]. Wie viele Erreger ausgeschieden werden, wird von der Ausprägung der Erkrankung, aber auch in erheblichem Maße von der Häufigkeit des Hustens bestimmt [56, 57]. Ein Hustenstoß erzeugt etwa die gleiche Menge an Aerosol wie fünf Minuten lautes Sprechen [58]. Die Vermehrungsfähigkeit der Erreger nimmt unter einer effektiven Behandlung in aller Regel rasch ab [59, 60]. Unter einer wirksamen medikamentösen Kombinationstherapie sind Patienten meist innerhalb von 2–3 Wochen (in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Erkrankung und der Antibiotika-Resistenz der Mykobakterien) nicht mehr infektiös [37].
- Häufigkeit und Intensität des Kontaktes mit an Tuberkulose erkrankten Personen

Die Wahrscheinlichkeit, sich mit Tuberkulose-Bakterien zu infizieren, steigt mit der Dauer des Aufenthalts in Räumen mit bakteriell kontaminierter Luft [61, 62] und der Anzahl der Erreger pro Volumeneinheit Luft [50, 51, 63]. Deshalb ist eine Infektion unter freiem Himmel wie auch infolge flüchtiger Kontakte in einem Raum prinzipiell möglich [64], aber weniger wahrscheinlich als in geschlossenen Räumen und bei intensiven Kontakten [40].

- Empfänglichkeit (Disposition) der dem Erreger ausgesetzten Person  
Das Geschlecht (Männer sind im Erwachsenenalter häufiger betroffen), das Alter zum Zeitpunkt der Infektion sowie genetische und körperliche Faktoren, wie z. B. eine geschwächte Abwehrlage, haben einen Einfluss darauf, ob die eingedrungenen Mykobakterien vom Immunsystem erkannt und abgetötet bzw. eingegrenzt werden oder eine Erkrankung auslösen können [26, 40, 47, 65, 66]. Die Gründe für die unterschiedliche Empfänglichkeit von Männern und Frauen sind wahrscheinlich multifaktoriell [67]. Eine der Ursachen für die erhöhte Vulnerabilität im Kleinkindalter ist die noch nicht vollständig ausgebildete zelluläre Abwehr [65, 66]. Deshalb ist auch die Gefahr komplizierter Erkrankungsformen, wie der Miliartuberkulose und der tuberkulösen Meningitis, im Rahmen der Primärinfektion im Kleinkindalter (<2 Jahre) besonders hoch.

Auch das Erkrankungsrisiko für Menschen mit einer unbehandelten HIV-Infektion ist deutlich erhöht. Es liegt etwa um den Faktor 10 bis 30 höher als bei Personen ohne Ko-Infektion [47, 68–70]. Daher sollte, auch aufgrund der therapeutischen Konsequenzen, jedem Tuberkulosepatienten eine HIV-Testung angeboten werden [71].

Verstärkte Aufmerksamkeit hat in den letzten Jahren das erhöhte Tuberkuloserisiko von Personen mit Diabetes mellitus erfahren [72, 73], und auch Rauchen wurde als ein relevanter Risikofaktor erkannt [74, 75].

Darüber hinaus spielen, besonders

in Ballungsgebieten, soziale Faktoren wie Armut und Obdachlosigkeit sowie Drogengebrauch und Alkoholkrankheit (verbunden mit z. B. Mangelernährung und Begleiterkrankungen), eine wichtige Rolle in der Krankheitsdisposition [76–79].

### Symptomatik, Krankheitsbild

Die latente tuberkulöse Infektion verläuft asymptomatisch. Die im Rahmen einer Primärinfektion entstehenden knötchenförmigen Tuberkel (spezifische epitheloidzellige Granulome, s. Abschnitt Erregereigenschaften) können im Abheilungsprozess verkalken. Wie bereits ausgeführt, können Tuberkulose-Bakterien darin über Jahrzehnte lebensfähig bleiben und im weiteren Verlauf spontan oder begünstigt durch eine Abwehrschwäche reaktivieren. Die Auseinandersetzung des Organismus mit den Tuberkulose-Bakterien ist 6–8 Wochen nach Infektion mittels der im Abschnitt 1.4 beschriebenen Testverfahren nachweisbar.

Lässt sich jedoch radiologisch ein tuberkulöser Primärkomplex (erbs- bis haselnußgroßer lokalisierter Entzündungsherd mit reaktiv aktiviertem lokal drainierendem Lymphknoten, sehr selten extrapulmonale Lokalisation) oder eine andere pathologische Veränderung (z. B. Infiltrat) nachweisen, so liegt eine manifeste Tuberkulose vor.

Die aktive Tuberkulose manifestiert sich bei etwa 80 % der Patienten als Lungentuberkulose, sie kann prinzipiell aber jedes Organ befallen [80, 81]. Dementsprechend vielgestaltig präsentiert sich diese Erkrankung und ist, auch aufgrund der häufig fehlenden charakteristischen Krankheitszeichen, oft nicht leicht zu diagnostizieren. Insbesondere im Kindesalter ist die Tuberkulosediagnose aufgrund der meist bakterienarmen Ausprägung und unspezifischen Symptomatik eine Herausforderung [49, 82]. Eine klassische Manifestation im Kindesalter ist die hiläre Lymphknotentuberkulose.

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. Bei ausgedehntem Befall können durch die

Einschmelzung entzündeter Lungenherde Kavernen entstehen. Jeder länger als drei Wochen bestehende Husten sollte unbedingt ärztlich abgeklärt werden. Bei blutigem Auswurf ist eine zügige Abklärung erforderlich [80]. Mögliche weitere Allgemeinsymptome sind Einschränkungen des Allgemeinbefindens, Appetitmangel, Gewichtsabnahme, leichtes Fieber, vermehrtes Schwitzen (besonders nachts), Müdigkeit, allgemeine Schwäche oder Zeichen ähnlich denen eines grip-palen Infektes. Erkrankte Kinder zeigen in über der Hälfte der Fälle keine spezifischen Symptome oder fallen nur durch eine verzögerte Entwicklung auf [82]. Bei der extrapulmonalen Tuberkulose sind die Symptome je nach Lokalisation verschieden.

Erkrankungen an Tuberkulose, die sich direkt aus einer Erstinfektion mit *M. tuberculosis* entwickeln, werden als primäre Tuberkulose bezeichnet [83]. Nach Sitz des Primärherdes (Reaktion an der Eintrittspforte der Mykobakterien) findet sich als häufigste Form die pulmonale Tuberkulose (Lunge und Atemwege bis zum Kehlkopf), sehr selten finden sich extrapulmonale Primärlokalisationen (z. B. Verdauungstrakt und Haut).

Die postprimäre Organtuberkulose kann sich unmittelbar aus einer Primärtuberkulose entwickeln (Frühmanifestation als Folge einer hämatogenen oder lymphogenen Streuung) oder durch spätere Reaktivierung von ruhenden Streuherden (Spätmanifestation) [83].

Typische Manifestationen bzw. Komplikationen der frühen postprimären Tuberkulose sind die Miliartuberkulose, bei der sich multiple hirse- bis linsengroße Tuberkuloseherde in der Lunge und in anderen Organen wie Leber, Milz oder Nieren finden, und die tuberkulöse Meningitis. Besonders gefährdet durch eine primär hämatogene Aussaat sind dabei Säuglinge und Kleinkinder [49, 82], sowie Immungeschwächte. Die Miliartuberkulose ist ein schweres Krankheitsbild, das (beim Erwachsenen) durch deutliches Krankheitsgefühl, hohes Fieber, und – je nachdem ob eine eher pulmonale oder meningeale Ausprägung vorliegt – Kopfschmerz, Atemstörung und Husten gekennzeichnet ist. Ein weiteres frühes Krankheitsbild der postprimären Tuberkulose ist die Pleuri-

tis tuberculosa, die mit atemabhängigen Schmerzen und Luftnot einhergeht.

Durch Reaktivierung von Organherden können sich als Spätmanifestation der postprimären Tuberkulose auch nach vielen Jahren u. a. Knochen-, Gelenk- oder Urogenitaltuberkulosen mit entsprechender organspezifischer Symptomatik entwickeln.

### Bakteriämie

Sowohl bei Primärtuberkulose als auch im Rahmen einer Reaktivierung kann auf bronchogenem, lymphogenem und hämatogenem Weg eine Aussaat der Tuberkulose-Bakterien erfolgen. Durch die Streuung kann es zu Miliartuberkulose und Meningitis mit entsprechend schweren Krankheitsverläufen kommen. Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts war die Bakteriämie durch *M. tuberculosis* bekannt [84–86]. Unter anderen konnte Faber schon früh zeigen, dass sich Tuberkulose-Bakterien im Blut befinden können [85]. Er inokulierte das Blut von über 1000 Tuberkulosepatienten in Meerschweinchen, welche nachfolgend in 4,2 % der Fälle tuberkulöse Läsionen entwickelten. Durch Tierversuche ist auch die hämatogene Streuung aus der Lunge in andere Lungenareale und extrapulmonale Organe wie Lymphknoten, Milz, Leber, Pankreas und Nebennieren, sowie von dort wieder zurück in die Lungen belegt [87, 88].

Insbesondere seit dem Auftreten von HIV/AIDS wurden eine Vielzahl von Studien bzw. Fallserien zum bakteriologischen Nachweis (kulturell oder DNA) aus dem Vollblut von Tuberkulosepatienten publiziert [89–101]. Die Mehrheit der untersuchten Tuberkulosepatienten war febril und hochgradig immunsupprimiert (meist HIV-infiziert) und/oder zeigte disseminierte schwere Tuberkuloseverläufe mit meist hoher Mortalität. In Einzelfällen ist der Bakteriennachweis auch aus dem Blut HIV-negativer Tuberkulosepatienten beschrieben, die sich in der Regel jedoch ebenfalls mit schwereren Krankheitsverläufen präsentieren [84, 91, 94, 96–98, 102]. Auch ein aktueller systematischer Review bestätigt die Beobachtung, dass eine *M. tuberculosis*-Bakteriämie vorrangig immunsupprimierte Personen betrifft [103].

Der Nachweis von *M. tuberculosis* aus Blut ist nicht Bestandteil der Routinediagnostik der Tuberkulose. Das Nationale Referenzzentrum für Mykobakterien am Forschungszentrum Borstel empfiehlt die kulturelle Untersuchung von Vollblut nur bei Patienten mit zellulärem Immundefekt [104].

### Spätfolgen

Die unkomplizierte Tuberkulose heilt unter einer effektiven Therapie in der Regel folgenlos aus. Je nach Krankheitsbild kann es jedoch zu durchaus schweren Folgeschäden, z. B. Narbenbildung, kommen [105]. Bei initial ausgeprägt kavernösen Lungentuberkulosen können Vernarbungen und Schrumpfungen des Lungengewebes und bei Beteiligung des Rippenfells Pleuraschwarten zu Einschränkungen der Lungenfunktion führen. Ausgehend von einer Kavernenwand oder von einem Tuberkulom kann sich auch ein Bronchiolarkarzinom entwickeln (Narbenkarzinom), und in persistierenden Kavernen können sich Aspergillome bilden. Bei extrapulmonalen Tuberkulosen sind, auch in Folge von Defektheilung oder Spätfolgen nach therapeutischen Eingriffen, Funktionseinschränkungen des betroffenen Organs bzw. Organsystems möglich, so beispielsweise Bewegungseinschränkungen der Wirbelsäule [106] oder neurologische Defizite oder Krampfanfälle in Folge einer tuberkulösen Meningitis [107].

Insbesondere bei Patienten, die wegen einer komplexen Medikamentenresistenz über längere Zeit mit potentiell toxischen Medikamenten behandelt werden müssen [108], kann es durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu bleibenden Folgeschäden kommen [105]. Dazu zählen beispielsweise Hörminderung bzw. -verlust durch Langzeit-Gabe von Aminoglykosiden [109, 110].

### Mortalität

Vor der Ära der antimikrobiellen Chemotherapie war die Sterblichkeit an Tuberkulose sehr hoch. Die verfügbaren, wenig effektiven Behandlungs- und Präventionsmöglichkeiten bestanden vor allem in der Stärkung der allgemeinen Abwehr in Lungensanatorien, chirurgischen Eingriffen und Beachtung

der Hygieneregeln [81]. In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts starben auf dem Gebiet des Deutschen Reiches jedes Jahr 100.000 bis 120.000 Menschen an der Tuberkulose, die vor allem aus den ärmeren Bevölkerungsschichten kamen. Als Robert Koch am 10. April 1882 seine Entdeckung des Erregers der Tuberkulose in der Berliner Klinischen Wochenschrift publizierte, stellte er zur Bedeutung der Tuberkulose fest: „Die Statistik lehrt, dass 1/7 aller Menschen an Tuberculose stirbt und dass, wenn nur die mittleren productiven Altersklassen in Betracht kommen, die Tuberculose ein Drittel derselben und oft mehr dahinrafft.“ [9]. Als Ursachen waren die damals vorherrschenden Lebens-, Arbeits- und Wohnbedingungen erkannt worden, die eine rasche Ausbreitung der Krankheit ermöglichten. Erst mit der Besserung der allgemeinen Lebensbedingungen, der Erkenntnis der infektiösen Genese und Einführung von antituberkulösen Medikamenten sowie der Bekämpfung und Ausrottung der Rindertuberkulose nahmen die Erkrankungszahlen ab [111].

Neben der Todesursachenstatistik, bei der das Grundleiden der Verstorbenen anhand der Eintragungen zur Todesursache auf dem Leichenschauchein erfasst und entsprechend den Regeln der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen (ICD) ermittelt und zentral zusammengeführt wird, werden Daten zur Häufigkeit von Todesfällen an Tuberkulose über die Meldepflicht gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) [112–114] erfasst. Die Angaben werden direkt mit dem Merkmal Tod an Tuberkulose (hier die meldepflichtige Krankheit) im Rahmen der Basisdaten aller meldepflichtigen Erkrankungen, aber auch über das Behandlungsergebnis erfasst. Für das Jahr 2015 wurde für Deutschland dem RKI in 105 von 5660 TB-Fällen (zu denen entsprechende Informationen in den Basisdaten vorlagen) der krankheitsbedingte Tod an Tuberkulose übermittelt. Die Mortalitätsrate lag bei 0,13 Todesfällen je 100.000 Einwohner, wobei diese Rate mit zunehmendem Alter ansteigt [114].

### Weitere Übertragungswege (oral, Mutter-Kind, Transplantationen, iatrogen, Laborunfälle)

Tuberkulosebakterien (*M. bovis*) können oral durch die Aufnahme von kontaminierten Lebensmitteln (z. B. Rohmilch) übertragen werden. Eine orale Übertragung durch erregerhaltige Nahrungsmittel (z. B. Rohmilch) kommt heute jedoch nur noch in den Gebieten vor, in denen Infektionen mit *M. bovis* in Rinder- oder Büffelbeständen auftreten (s. auch Abschnitt „Tiere“ [115, 116].

Eine Übertragung kann auch während der Schwangerschaft auf den Fetus bzw. das Neugeborene stattfinden, und zwar vor der Geburt über die Plazenta oder während der Geburt bei Genitaltuberkulose der Mutter, durch Verschlucken oder das Eindringen von kontaminierten Körperflüssigkeiten der Mutter in Mund oder Atemwege des Säuglings [117–119]. Eine Infektionsgefährdung durch Muttermilch unbehandelter Tuberkulosepatientinnen besteht nach Einschätzung der American Academy of Pediatrics nicht [120].

Für Empfänger solider Organtransplantate ist aufgrund der iatrogenen Immunsuppression das Risiko durch Reaktivierung bzw. Neuinfektion an einer Tuberkulose zu erkranken je nach Setting gegenüber Immungesunden um ein Vielfaches erhöht. Dies stellt angesichts der unbefriedigenden Sensitivität der verfügbaren Testverfahren auf eine latente tuberkulöse Infektion eine Herausforderung dar [121–124]. Übertragungen durch transplantierte Organe infizierter bzw. erkrankter Spender sind – teilweise belegt durch molekularbiologische Untersuchungen – insbesondere für Lungen-, aber auch Nieren- und Lebertransplantationen, in der Literatur beschrieben [125–128]. Fallberichte finden sich auch für selten beobachtete Übertragungen, so z. B. im Zusammenhang mit einer Herztransplantation [129].

In der Literatur sind auch Fälle von Übertragung durch Nadelstichverletzungen beschrieben. Beispielsweise führte eine Nadelstichverletzung nach Blutentnahme aus einem Port eines unerkant tuberkulösen septischen HIV-Patienten zu einer Hauttuberkulose [130], bei einem anderen Fall kam es nach Stichverletzung im Labor beim Umgang mit einer

positiven Kultur zu einer Hauttuberkulose mit Lymphknotenbeteiligung [131]. Auch Übertragungen durch intramuskuläre Injektionen bzw. Punktionen sind beschrieben [132, 133]. So entwickelten Patienten nach Behandlung in einem chinesischen Akkupunkturzentrum Inokulationstuberkulosen der Haut bzw. der behandelten Körperregionen, in Einzelfällen kam es auch zu schweren Krankheitsverläufen mit pulmonaler und ZNS-Beteiligung [132].

In seltenen Fällen kann eine Infektion durch direkten Kontakt verletzter Haut mit infektiösem Material erfolgen [134, 135].

## 1.2 Epidemiologie

### Prävalenz und Inzidenz weltweit

Die Tuberkulose ist weltweit verbreitet. Laut Schätzung der WHO erkrankten 2015 insgesamt 10,4 Millionen Menschen neu an Tuberkulose und 1,4 Millionen Menschen starben daran [1]. Neben HIV/AIDS sind das die meisten Todesopfer, die auf einen einzelnen Krankheitserreger zurückzuführen sind. Die Anzahl erkrankter Kinder liegt für 2015 nach WHO-Angaben bei etwa 1 Million. Die jeweils aktuellen Daten können dem jährlichen globalen Tuberkulosebericht der WHO entnommen werden.

Die Erkrankungslast variiert weltweit sehr stark. So traten 87% aller für 2015 geschätzten Neuerkrankungen in den 30 sogenannten „high TB burden countries“ auf (dazu zählen vor allem Länder in Subsahara-Afrika und Süd-Ost-Asien). Allein in den sechs Ländern Indien, Indonesien, China, Nigeria, Pakistan und Südafrika treten 60% der weltweiten Tuberkulosefälle auf. Die überwältigende Mehrheit der Erkrankungs- und Todesfälle findet sich dabei bei Personen mit geringem oder mittlerem Einkommen, es sind hauptsächlich junge Erwachsene betroffen. Auf die WHO-Europaregion entfallen 3% der globalen Tuberkulosefälle.

Die aktuellen Schätzungen der WHO gehen global von einem leichten Rückgang der jährlichen Neuerkrankungen seit dem Jahr 2000 um durchschnittlich 1,4% aus, die Mortalität hat im gleichen Zeitraum um 34% abgenommen. Von den 2014 weltweit neu diagnostizierten Lun-

gentuberkulosen mit Erregernachweis im Sputum wurden 83% erfolgreich behandelt (geheilt oder Therapie abgeschlossen). Die geschätzte globale Inzidenz beträgt nach den neuesten Schätzungen 142 je 100.000 Einwohner und ist regional sehr unterschiedlich. In einigen Staaten wie China oder Brasilien sind in den letzten zwanzig Jahren – ausgehend von einem deutlich höheren Inzidenzniveau – deutliche Rückgänge zu verzeichnen. In anderen Staaten, darunter Industrienationen wie Deutschland, hat sich der rückläufige Trend dagegen abgeschwächt oder sogar umgekehrt (s. Abschnitt Tuberkulose in Deutschland). In der Republik Südafrika werden, insbesondere als Folge der hohen HIV Prävalenz mit geschätzt etwa 830 Erkrankten pro 100.000 Einwohner derzeit die höchsten Inzidenzen beobachtet.

Ob das Ziel erreicht werden kann, die Tuberkulose bis zum Jahr 2050 zu eliminieren, d.h. die globale Inzidenz an aktiver Tuberkulose unter 1 pro 1 Million Einwohner zu senken, ist fraglich [1, 6, 136]. Dies auch, da neben HIV weitere Komorbiditäten wie Diabetes [137] und Hepatitis [138] sowie Tabakkonsum [74, 75] eine zunehmende Rolle spielen und die Bekämpfung der Tuberkulose erschweren bzw. ihre Ausbreitung begünstigen.

HIV/AIDS und Tuberkulose verursachen nicht nur eine ähnlich hohe Krankheitslast. Die Epidemien überlappen sich geografisch und betreffen teilweise dieselben Bevölkerungsgruppen. Neben der bereits beschriebenen Erhöhung des Progressionsrisikos und der Progressionsgeschwindigkeit von einer latenten tuberkulösen Infektion zu einer aktiven Tuberkulose, erschwert die Immunschwäche bei einer HIV-Infektion sowohl die Diagnostik auf LTBI und Tuberkulose wie auch die antituberkulöse Therapie. Zugleich ist Tuberkulose die häufigste AIDS-definierende Erkrankung und weltweit bedeutendste Ursache für eine hohe Morbidität und Mortalität unter HIV-Infizierten [28]. Die WHO schätzt, dass unter den im Jahr 2015 neu erkrankten 10,4 Millionen Tuberkulose-Patienten 1,2 Millionen zusätzlich mit HIV infiziert sind. Etwa 400.000 HIV-infizierte Tuberkulose-Patienten verstarben 2015 weltweit [1].

Während die Anstrengungen, mit denen auf die Auswirkungen der HIV-Koinfektion reagiert wird, langsam Erfolge zeigen, sind die Fortschritte bei der Bekämpfung der medikamentenresistenten Tuberkulose bislang begrenzt [1]. Besondere Aufmerksamkeit kommt hier der zunehmenden Verbreitung der multiresistenten Tuberkulose (MDR – definiert als Isoniazid (INH) und Rifampicin (RMP) resistent) und der extensiv resistenten (XDR – definiert als resistent gegen INH und RMP plus einem der Fluorchinolone und einem der injizierbaren Medikamente Amikacin, Kanamycin oder Capreomycin) zu. Die WHO schätzt die Zahl der MDR- Tuberkulosefälle auf 480.000, 45% davon werden allein in Indien, China und der Russischen Föderation beobachtet. Insgesamt erhalten nur 20% der Patienten, die ein MDR-TB Behandlungsregime erhalten müssten, eine solche Therapie. Für die Kohorte der gemeldeten MDR-TB Patienten aus 2013 wurde global nur bei etwa 50% eine erfolgreiche Behandlung erreicht. Weltweit beträgt die Rate an MDR-TB oder Rifampicin-resistenten (RR) Tuberkulosen bei neuen Tuberkulosefällen nach den Schätzungen der WHO 3,9%, bei vorbehandelten Fällen 21%, mit großen regionalen Unterschieden. So finden sich die höchsten Resistenzraten in Zentralasien und Osteuropa mit MDR/RR-TB Raten von teilweise über 30% bei neuen und über 60% bei vorbehandelten Tuberkulosepatienten. Für die hohen Resistenzraten spielt insbesondere die weltweite Ausbreitung bestimmter, mit MDR-TB assoziierter Stämme – z. B. des Beijing-Genotyps, welcher seinen Ursprung in Ostasien hat, eine Rolle [139]. Von 9,5% der weltweit auftretenden MDR-Tuberkulosen wird angenommen, dass es sich um eine XDR-TB handelt, diese Tuberkulosestämme wurden bisher in 105 Ländern beobachtet. Eine realistische Einschätzung der Resistenzsituation wird vielerorts durch die eingeschränkten Laborkapazitäten und finanziellen Restriktionen erschwert.

### Tuberkulose in der Europäischen Union/im Europäischen Wirtschaftsraum

Nach dem aktuellsten Bericht des European Centre for Disease Prevention and

Control (ECDC) und der WHO Euro wurden 2015 in 30 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union/im europäischen Wirtschaftsraum (EU/EWR) insgesamt 60.195 Tuberkulosefälle gemeldet [6], mit weiter abnehmender Tendenz (Liechtenstein ist 2015 nicht enthalten). Dies entspricht einer durchschnittlichen Meldeinzidenz von 11,7 Erkrankungen je 100.000 Einwohner, die jedoch von 2,1 in Island bis 76,5/100.000 in Rumänien (über ein Viertel aller Fälle der EU/EWR) reicht. Wie in anderen Teilen der Welt erkranken im EU/EWR-Raum deutlich mehr Männer (1,5-mal mehr als Frauen). Von den Patienten mit bekanntem HIV-Testergebnis waren 4,6% koinfiziert.

Innerhalb der EU/EWR gingen die Erkrankungsraten von 2011 bis 2015 durchschnittlich um 5,3% pro Jahr zurück. Diese Abnahme beruht jedoch vor allem auf dem Rückgang in Ländern mit höheren Inzidenzen. In einigen Niedriginzidenzländern blieben die Inzidenzen nahezu unverändert (z. B. Österreich, Frankreich, Tschechien) bzw. stiegen an (Zypern, Griechenland, Luxemburg, Schweden und Deutschland s. u.).

Für die EU/EWR-Staaten wird für das Jahr 2015 eine MDR-TB Rate von 4,1% angegeben; 2,2% bei Neuerkrankungen und 17,2% bei vorbehandelten Patienten. Die höchsten MDR-TB Raten (bei jedoch vergleichsweise geringen Fallzahlen) werden aus den baltischen Staaten berichtet (am höchsten in Estland mit 13,5% bei

neu erkrankten und etwas über 50% bei vorbehandelten Patienten). Insgesamt wurden aus den EU/EWR-Staaten 202 XDR-TB Fälle übermittelt.

Viele der in der EU/EWR gemeldeten Tuberkulosepatienten haben eine ausländische Herkunft. Der Anteil der Patienten mit Migrationshintergrund ist in Westeuropa tendenziell höher (z. B. fast 90% in Norwegen und Schweden) als in Mittel- und Osteuropa (z. B. <1% in Rumänien, Bulgarien und Polen). Innerhalb der EU/EWR stieg der durchschnittliche Anteil an Tuberkulosepatienten mit Migrationshintergrund von etwa 13% in 1997 auf knapp 30% in 2015.

Mit einer Gesamt-Therapieerfolgsrate von 72% (bei in 2014) gemeldeten neuen kulturpositiven Lungentuberkulosepatienten und 40,4% (bei in 2013) gemeldeten MDR-TB-Patienten verfehlen die EU/EWR Staaten die von der WHO gesetzten Ziele nach den aktuellen Therapieerfolgsdefinitionen von 85% bzw. 70% deutlich. Dies liegt am hohen Altersdurchschnitt der Patienten, die während der Therapie häufig auch an anderen Ursachen versterben, am hohen Anteil von Medikamenten-Resistenzen, und daran, dass aus unterschiedlichen Gründen keine erfolgreiche Behandlung dokumentiert wurde.

### Tuberkulose in Deutschland

Nachdem sich in Deutschland seit 2008 der kontinuierliche Rückgang der Erkrankungszahlen bereits deutlich verlangsamt

hatte bzw. die Fallzahlen stagnierten, wird seit 2013 ein Anstieg beobachtet [2, 114] (Abb. 1). Insgesamt weisen die vorhandenen Daten darauf hin, dass die TB-Fallzahlen gegenwärtig vor allem durch die aktuellen demografischen Entwicklungen (Migration und Mobilität) beeinflusst werden. Im Jahr 2015 wurden 5865 Neuerkrankungen registriert, was einer Inzidenz von 7,3 Erkrankungen je 100.000 Einwohner entspricht (2014: 4533 Fälle). Der deutliche Anstieg der Erkrankungszahlen im Jahr 2015 gegenüber 2014 um fast 30% geht in erster Linie auf die aktive Fallfindung bei der gesetzlich vorgeschriebenen Untersuchung von Asylsuchenden zurück [114].

Zwischen 2001 und 2015 ist der Anteil der außerhalb Deutschlands geborenen TB-Patienten von 42% auf 72% gestiegen. Bei etwa der Hälfte aller Patienten befindet sich das Geburtsland innerhalb der Europäischen WHO-Region. Zu den häufigsten Geburtsländern außerhalb Deutschlands zählten 2015 Somalia, Eritrea, Afghanistan und Syrien.

Das Erkrankungsrisiko ist bei ausländischen Staatsbürgern etwa 20-mal so hoch im Vergleich zur deutschen Bevölkerung (2015: Inzidenz 50,3 vs. 2,5/100.000 Einwohner). Im Kindesalter und bei jungen Erwachsenen sind diese Differenzen besonders deutlich. Allerdings ist hier anzumerken, dass die zur Inzidenzberechnung zugrunde gelegten Bevölkerungszahlen die aktuellen Migrationsbewegungen

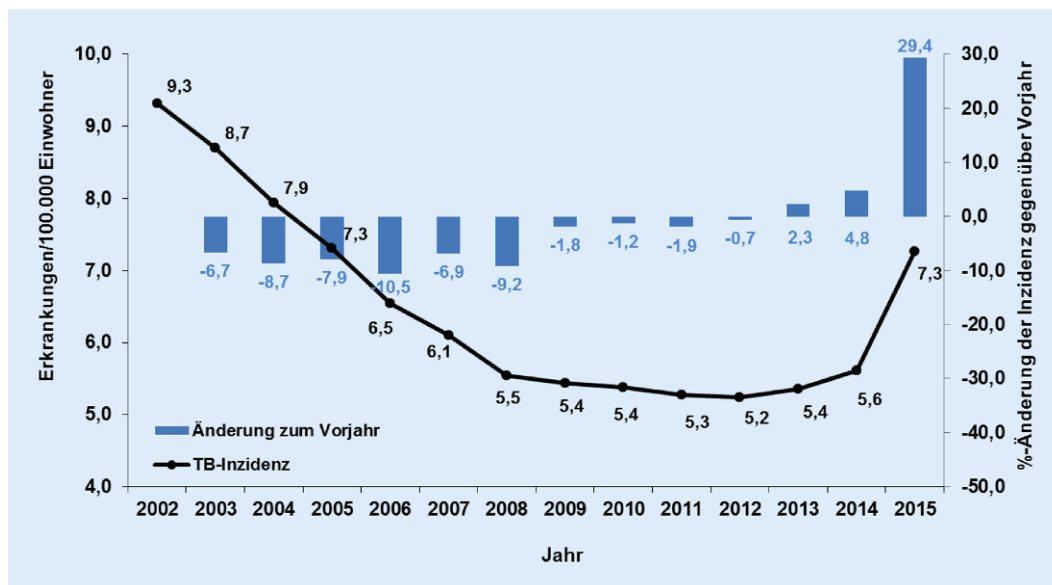


Abb. 1 ◀ Zeitlicher Verlauf der Tuberkulose-Inzidenz von 2002–2015 (Datenquelle: Robert Koch-Institut [114])

noch nicht widerspiegeln. Mit knapp 80 % ist die Lunge (mit oder ohne weitere Manifestationen) das am häufigsten betroffene Organ. Unter den Lungentuberkulosen sind etwa drei Viertel bakteriologisch bestätigt („offene Lungentuberkulose“), 40 % gehören dabei zu der besonders infektiösen mikroskopisch positiven Form. Zu den häufigsten Formen der extrapulmonalen Tuberkulose zählt die Lymphknotentuberkulose (über die Hälfte der extrapulmonalen Fälle).

Bezüglich des Therapieerfolges lag Deutschland auch 2015 mit durchschnittlich 77 % unter dem von der WHO geforderten Ziel eines 85 %igen Behandlungserfolges. Der Behandlungserfolg nimmt mit steigendem Alter der Patienten kontinuierlich ab und erreicht in der Altersgruppe ab 70 Jahren nur noch einen Anteil von etwa 65 %. Dem gegenüber liegt der Anteil erfolgreich behandelter Patienten im Kindesalter und in den mittleren Altersgruppen bis 49 Jahre bei über 80 %.

Die HIV-Koinfektionsrate wird in Deutschland im Meldewesen nicht erfasst. Sie wird basierend auf der Analyse zusätzlicher Datenquellen für Deutschland auf etwa 4,5 % geschätzt [140].

Der Anteil der MDR-TB lag im Jahr 2015 bei 3,3 % (125 Fälle). Besonders hohe Anteile von MDR-TB finden sich bei im Ausland geborenen Patienten, die aus einem der Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion stammen.

Innerhalb Deutschlands sind deutliche regionale Unterschiede in der Tuberkulose-Inzidenz feststellbar. So liegt die Inzidenz in den Stadtstaaten Bremen, Berlin und Hamburg deutlich über dem bundesweiten Durchschnitt.

Die aktuellen Entwicklungen werden jährlich vom RKI in einem umfassenden Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland publiziert ([www.rki.de/tuberkulose](http://www.rki.de/tuberkulose)).

## Tuberkulose bei Tieren

Die durch *M. bovis* verursachte Rindertuberkulose ist heute in Mitteleuropa von untergeordneter Bedeutung, da der Rinderbestand hier weitgehend tuberkulosefrei ist. Deutschland wurde der Status „frei von Rindertuberkulose“ (OFT-Status) im Jahr 1996 (durch Entscheidung der Europäischen Kommission 76/96/EG) zu-

erkannt [141]. Das heißt, dass jährlich in weniger als 0,1 % der Rinderhaltungsbetriebe Tuberkulose festgestellt wird. Neben Rindern sind auch andere Nutztiere (z. B. Ziegen und Schafe) für *M. bovis* empfänglich [116]. Für *M. bovis* bilden neben Mensch und Nutztieren manche Wildtiere (Rotwild, Wildschwein, Dachs, Büffel) ein Reservoir, von dem Erkrankungen weitergegeben werden können [116, 142]. Die Tier-zu-Tier-Übertragung kann dabei aerogen über Aerosole durch hustende Tiere, aber auch durch orale Aufnahme kontaminierten Materials, und möglicherweise auch durch Bisswunden erfolgen [143].

Auch Haus- und Zootiere wie Affen, Elefanten, Hunde, Katzen, Papageien, Meerschweinchen und andere Nager sind für Erreger des *M. tuberculosis*-Komplexes empfänglich und können nach einer Infektion schwer erkranken [115, 143–146].

Hinsichtlich der Übertragung von Tier auf Mensch ist beispielsweise aus dem Hochprävalenzland Pakistan bekannt, dass das Risiko einer *M. bovis* Übertragung bei beruflich exponierten Berufsgruppen wie z. B. Schlachthausarbeitern, erhöht ist [147]. Neben Rindern sind auch andere Tiere wie z. B. die Ziege bei Tier-zu-Menschübertragungen beschrieben [148]. Die Übertragung von Mensch auf Tier ist jedoch, wenn in Westeuropa auch sehr selten, der viel wahrscheinlichere Übertragungsweg [142–145, 149].

Überwiegend bzw. ausschließlich im Tierreich kommen *M. microti* (Erkrankungen beim Menschen beschrieben bei Panteix 2010 [150]), *M. canetti*, *M. pinnipedii* [80, 151], *M. mungi*, *M. orygis* und *M. suricattae* vor [141].

## Meldepflicht und Falldefinition

Tuberkulose gehört zu den Krankheiten, bei denen eine namentliche Meldung an das Gesundheitsamt erfolgt (§ 6 IfSG Meldepflichtige Krankheiten, § 7 IfSG Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern) [112, 113]. Wie bei allen anderen meldepflichtigen Erkrankungen enthält die seit Januar 2001 gültige und zuletzt 2015 aktualisierte Falldefinition [152] klinische, epidemiologische und labor diagnostische Kriterien, die eine gemeldete Erkrankung für die anonymisierte Übermittlung vom Gesundheitsamt an die zu-

ständige Landesgesundheitsbehörde und von dort an das Robert Koch-Institut erfüllen muss [91, 153]. Die Vorgabe der Kriterien zur Erfüllung der Falldefinition erfolgt bundeseinheitlich durch das Robert Koch-Institut und erlaubt somit eine Qualitätskontrolle der erhobenen Daten.

Ärzte sind nach § 6 Abs. 1 IfSG zur Meldung verpflichtet, wenn sie eine Erkrankung oder den Tod an behandlungsbedürftiger Tuberkulose feststellen. Zu Lebzeiten eines Patienten ist dies immer bei Einleitung einer Behandlung der Tuberkulose der Fall; nach dem Tod eines Patienten immer dann, wenn eine behandlungsbedürftige Tuberkulose anzunehmen war. Die Meldepflicht gilt auch dann, wenn z. B. noch kein bakteriologischer Nachweis vorliegt, aber eine Behandlung eingeleitet wurde. Eine zusätzliche Meldepflicht besteht, wenn Patienten mit behandlungsbedürftiger Lungentuberkulose eine Behandlung verweigern oder abbrechen.

Leiter von mikrobiologischen Laboratorien sind nach § 7 Abs. 1 IfSG zur Meldung der Nachweise von Krankheitserregern verpflichtet, soweit diese auf eine akute Infektion hinweisen. Dies gilt für jeden möglichen Erregernachweis (z. B. Mikroskopie) unabhängig vom Zeitpunkt der Behandlung. Zu übermitteln sind auch die Resistenztestergebnisse [113].

Pathologen sind nach § 8 Abs. 1 Nr. 3 IfSG zur Meldung verpflichtet, wenn ein Befund erhoben wird, der sicher oder mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer Tuberkulose schließen lässt.

Die Auswertungen der Meldedaten werden vom RKI im jährlichen „Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland“ zusammengefasst [114]. Das Meldesystem ermöglicht darüber hinaus die Zusammenführung der Daten auch auf europäischer bzw. internationaler Ebene.

## 1.4 Nachweismethoden und Aussagekraft

### Diagnostik der aktiven Erkrankung

Wesentlicher Eckpfeiler der Tuberkulosedagnostik ist weiterhin der bakteriologische Erregernachweis. Dieser kann aus Sputum, Bronchialsekret oder Trachealsekret, Magensaft (insbesondere bei Kin-



dern), Urin, Pleuraexsudat, Liquor, und – je nach Lokalisation der Erkrankung– aus anderen Punktions- bzw. Biopsieproben erfolgen. Die Wahl des geeigneten Probenmaterials, die korrekte Art der Gewinnung, des Transports und der Weiterverarbeitung sind für eine ausreichende Sensitivität bakteriologischer Untersuchungen von entscheidender Bedeutung [154]. In den letzten Jahren gab es substantielle Fortschritte in der molekularen Tuberkulose-Diagnostik, einschließlich der Einführung automatisierter Systeme, die *M. tuberculosis* und seine Rifampicin-Resistenz in weniger als 2 Stunden detektieren können. Vergleichbare Schnelltestverfahren, die eine Testung weiterer Antibiotikaresistenzen beinhalten sollen, stehen kurzfristig an [155].

Zur raschen Abklärung der Infektiosität sollte bei Verdacht auf das Vorliegen einer pulmonalen Tuberkulose zusätzlich zum kulturellen und ggf. NAT-Nachweis (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 schnell vor, Voraussetzung für ein positives Ergebnis ist aber eine Bakterienzahl von etwa  $10^3$ – $10^4$  Keimen/ml. Zwischen lebenden und toten Bakterien kann dabei nicht unterschieden werden. Auch ist eine Spezieszuordnung mittels Mikroskopie nicht möglich, so dass keine sichere Differenzierung zwischen Tuberkulose-Bakterien und nichttuberkulösen Mykobakterien erfolgen kann. Daher ist es immer erforderlich, auch eine Kultur anzulegen und ggf. zusätzlich ein Nukleinsäureamplifikationsverfahren (NAT) (s. u.) durchzuführen [154].

Für den kulturellen Nachweis hat sich die Dekontamination des Untersuchungsmaterials, z. B. mit N-Acetyl-L-Cystein-NaOH und eine Kombination von flüssigen und festen Kulturmedien als optimal erwiesen. Durch die lange Generationszeit von *M. tuberculosis* (16–20 h) werden auf Festmedien sehr lange Anzuchtzeiten (3–4 Wochen) benötigt. Durch den Einsatz eines Flüssigmediums mit Wachstumsindikator wird die Sensitivität

der Kultur erhöht und die Detektionszeit deutlich verkürzt. In der Regel beträgt die Zeit bis zu einem positiven Ergebnis mit den modernen Kulturverfahren etwa ein bis drei Wochen. Für ein sicheres Ergebnis müssen die Kulturen bis zu 6 Wochen (Flüssigmedien) bzw. 8 Wochen (Festmedien) bebrütet werden bevor sie als „ohne Wachstum“ bewertet werden können.

Die Anwendung von Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT) ermöglicht den sensitiven Nukleinsäurenachweis von Erregern des *M. tuberculosis*-Komplexes direkt aus dem Untersuchungsmaterial. Bei Vorliegen eines begründeten Verdachts und mikroskopisch negativem Sputum sollte, insbesondere bei besonders gefährdeten Patienten (AIDS, Kleinkinder) und schweren Krankheitsbildern (v. a. generalisierte Erkrankung oder tuberkulöse Meningitis), ein schneller Nachweis mit Hilfe der NAT versucht werden. Darüber hinaus kann die NAT bei mikroskopisch positivem Sputum zur raschen Unterscheidung zwischen Tuberkulose-Erregern und nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) eingesetzt werden [156]. Zudem erlauben automatisierte NAT-Verfahren eine vorläufige Beurteilung zu erwartender Medikamentenresistenzen (MDR/RR-Tuberkulose), was eine insuffiziente Therapie bis zum Vorliegen der phänotypischen Resistenzprüfung verhindern kann.

Eine Diagnostik ausschließlich mit Hilfe der NAT sollte nicht erfolgen, da mit dieser Methode für mikroskopisch negative Proben nur eine Sensitivität von 70–90% erzielt werden kann [157]. Der kulturelle Nachweis sollte daher in jedem Fall zusätzlich durchgeführt werden, insbesondere auch um den Erreger für eine phänotypische Empfindlichkeitsprüfung – die auf jeden Fall anzustreben ist – zu isolieren. NAT-Verfahren sind nicht zur Therapiekontrolle geeignet, da auch DNA von nicht mehr lebensfähigen Bakterien über längere Zeiträume zu positiven Testergebnissen führen kann [158].

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 bei *M. bovis* fast immer eine Resistenz gegenüber Pyrazinamid

besteht. Die Differenzierung kulturell isolierter Mykobakterien erfolgt heute in der Regel mit molekularbiologischen Verfahren [156].

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. Die in den letzten Jahren entwickelten Next Generation Sequencing (NGS) Verfahren ermöglichen die Sequenzierung des gesamten Genoms eines Erregers und erlauben aufgrund ihres höheren Auflösungsvermögens noch präzisere Informationen zu möglichen Übertragungswegen [159]. Mit der Gesamt-Genomsequenzierung ergeben sich zudem vielversprechende Möglichkeiten der Verbesserung der Resistenzbestimmung [160].

Beim Nachweis von Tuberkulose-Bakterien 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 in der Kultur Mykobakterien isoliert werden, um evtl. erworbene Resistenzen zu entdecken [154]. 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 wie automatisierter real-time PCR-basierter Schnellresistenztest, Line Probe Assay oder DNA-Sequenzierungsverfahren von einer bereits bewachsenen Kultur oder von mikroskopisch positivem Material (Zeitdauer jeweils etwa ein Tag). Die Amplifikationsverfahren liefern Informationen über eine Resistenz gegenüber Rifampicin, je nach Test gegenüber weiteren Erstrang- bzw. auch Zweitrangantituberkulotika. Wegen der zunehmenden Resistenzproblematik in den Herkunftsländern von

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 lediglich ergänzen und nicht ersetzen.

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 [80].

### Diagnostik der tuberkulösen Infektion

Immunologische Tests, mit denen nach 6–8 Wochen nach Infektion die immunologische Reaktion auf die Auseinandersetzung mit Erregern aus dem *M. tuberculosis* Komplex nachgewiesen werden kann, machen sich die Sensibilisierung von T-Lymphozyten durch mykobakterielle Antigene zu Nutze [26, 41].

So wird beim Tuberkulin-Hauttest (THT) durch intrakutane Applikation von Tuberkulose-Antigenen (Tuberkulin) eine zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ (Typ IV-Allergie) hervorgerufen, die durch Einwanderung von Abwehrzellen zu einer messbaren Hautinduration führt [161]. Da sich Tuberkulin aus über 200 Antigenen zusammensetzt, sind Kreuzreaktionen nach NTM-Infektionen sowie nach BCG-Impfung möglich, was zu Lasten der Testspezifität geht. Seit August 2005 wird in Deutschland das in Deutschland zugelassene Tuberkulin „PPD RT 23 SSI“ (AJ Vaccines A/S Kopenhagen, Dänemark) in der Regel mit einer Stärke von 2 Tuberkulinereinheiten (TE) verwendet [162]. Dieses Tuberkulin wird von der WHO und der Internationalen Union gegen Tuberkulose und Lungenerkrankungen als Standard-

tuberkulin zur Mendel-Mantoux-Testung empfohlen.

Die Interferon-Gamma-Release Assays (IGRA) messen im Blut *in vitro* die Interferon-Gamma-Ausschüttung sensibilisierter T-Lymphozyten nach Stimulation mit Tuberkulose-spezifischen Antigenen [46, 71, 163]. Da sie spezifische Antigene verwenden, die nur mit wenigen nichttuberkulösen Bakterien kreuzreagieren (*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*, *M. flavescens* und *M. gastrii*), sind sie spezifischer als der Tuberkulin-Hauttest. Aufgrund der mittlerweile umfangreichen Evidenz werden sie daher bei Erwachsenen als initiales Testverfahren empfohlen [41]. Bei Kleinkindern (< 5 Jahren) ist die Datenlage noch schwächer, so dass dort für die initiale Testung nach wie vor – sofern verfügbar – dem THT der Vorrang gegeben wird. Wenn möglich sollte bei positivem Testergebnis eine IGRA-Testung nachfolgen. Bei älteren Kindern können sowohl THT als auch IGRA für die initiale Testung verwendet werden [41, 82].

Bei angeborener oder erworbener Immunschwäche (z. B. HIV-Infektion), unter immunsuppressiver Therapie oder bei schwerem generalisiertem Verlauf wie bei der Miliartuberkulose kann eine positive Testreaktion 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. Die Tests erlauben im Falle eines positiven Testergebnisses keine Unterscheidung zwischen latenter Infektion und aktiver Erkrankung oder Aussagen über den Infektionszeitpunkt (frische versus früher erworbene Infektion) und über das Progressionsrisiko. Die immunologischen Tests allein sind daher nicht für die Diagnose einer aktiven Tuberkulose geeignet, das Resultat muss immer in der Gesamtbewertung aller Befunde des diagnostischen Prozederes beurteilt werden (Anamnese, Klinik, radiologische und bakteriologische Befunde) [26].

Serologische, auf der Detektion von Antikörpern basierende Testverfahren, werden zur Diagnose der Tuberkulose bzw. tuberkulösen Infektion von der WHO und auch in Deutschland nicht empfohlen [164, 165].

### Therapie

Die Behandlung der Tuberkulose erfolgt immer als antimikrobielle Kombinations-therapie mit Antituberkulotika. Die eingesetzten Substanzen unterscheiden sich in ihren Wirkmechanismen, so dass gleichzeitig verschiedene bakterielle Stoffwechselwege blockiert werden und somit die Vermehrung der Erreger gestoppt wird. Der zweite wichtige Grund für eine Kombinationsbehandlung ist die Vermeidung der Selektion resistenter Erreger. Die medikamentöse Behandlung muss über Monate durchgeführt werden, um auch ruhende Bakterien zu erfassen.

Zur Behandlung der Tuberkulose stehen die folgenden Standardmedikamente zur Verfügung: Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Ethambutol (EMB) und Pyrazinamid (PZA); Streptomycin (SM) wird mittlerweile von der WHO zu den Zweit-rangmedikamenten gezählt. Darüber hinaus gibt es weitere sogenannte Zweit-rang- oder Reservemedikamente, die bei Resistenzen oder Unverträglichkeiten zum Einsatz kommen [26, 71, 166].

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. Bezüglich therapeutischer Besonderheiten, z. B. im Kindesalter, bei HIV, extrapulmonalen Tuberkulosen oder der Behandlung mit Zweit-rangmedikamenten bei resistenter Tuberkulose, sei an dieser Stelle auf die entsprechenden nationalen Empfehlungen verwiesen [71, 82, 167]. Aktuell werden AWMF-Leitlinien zur Therapie der Tuberkulose beim Erwachsenen sowie im Kindesalter erarbeitet. Die Behandlungsdauer der resistenten Tuberkulose ist, je nach Resistenzmuster und dem darauf gezielt abgestimmten Therapieregime, deutlich länger und kann bis zu zwei Jahre betragen.

Bestehen Zweifel an einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme, sollte die Einnahme überwacht erfolgen [168]. In seltenen Fällen muss, abhängig von den Läsionen, auch eine chirurgische Intervention in die Therapieplanung einbezogen werden [169]. Grundsätzlich gehört

die Behandlung der Tuberkulose in die Hand Therapie-erfahrener Ärzte [71].

### Chemoprävention und Chemoprophylaxe

Ist von einer latenten tuberkulösen Infektion auszugehen, so kann das Fortschreiten in eine aktive Tuberkulose durch eine chemopräventive Therapie verhindert werden [71]. Es 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 berücksichtigt (Alter, Begleiterkrankungen und -medikation, Risikofaktoren für die Entwicklung einer aktiven Tuberkulose und unerwünschte Arzneimittelwirkungen, zu erwartende Therapieadhärenz etc.).

Vor allem junge Kinder <5 Jahre sind besonders für *M. tuberculosis* empfänglich und können rasch schwere generalisierte Krankheitsverläufe entwickeln. Daher sollten bei Bekanntwerden eines infektiösen Indexpatienten Kinder mit entsprechendem Kontakt sofort in die Umgebungsuntersuchung einbezogen und gemäß den Empfehlungen [41] getestet und chemoprophylaktisch (d.h. bereits vor Nachweis einer Infektion) bzw. chemopräventiv behandelt werden [71, 82].

### Impfung

Die BCG-Impfung wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut seit 1998 vor dem Hintergrund einer rückläufigen Tuberkulose-Inzidenz in Deutschland, der eingeschränkten Wirksamkeit, und dem ungünstigen Verhältnis zwischen der Zahl der durch eine Impfung verhinderbaren Erkrankungen und der relativen Häufigkeit von Impfkomplicationen nicht mehr empfohlen [170]. Dies entspricht der Empfehlung der WHO, die vorgeschlagen hat, in Populationen, deren Infektionsrisiko sehr niedrig liegt, keine generelle BCG-Impfung durchzuführen [171]. Die weltweiten Impfstrategien und verwendeten Impfstämme sind in einem BCG-Atlas abrufbar ([www.bcgatlas.org/](http://www.bcgatlas.org/)).

Es gibt intensive Bemühungen auf europäischer wie internationaler Ebene, neue Impfstoffe zu entwickeln, an denen

auch deutsche Institutionen beteiligt sind. Einige Impfstoffkandidaten befinden sich in klinischen Studien [25, 26].

## 2. Blut- und Plasmaspender

### 2.1 Prävalenz und Inzidenz bei Spenderkollektiven

Zur Inzidenz und Prävalenz der Tuberkulose bei Spenderkollektiven gibt es keine Daten. Durch die Spenderauswahlkriterien ist zu vermuten, dass sowohl Inzidenz als auch Prävalenz geringer sind als in der Allgemeinbevölkerung: Zur Spende werden nur gesunde Personen ohne schwerwiegende Vorerkrankungen zugelassen; Personengruppen, die vermehrt von Tuberkulose betroffen sein können, werden nicht zur Spende zugelassen (i.v. Drogengebraucher, Wohnungslose). Ebenso werden Spender mit unspezifischen Krankheitssymptomen, die auch auf eine Tuberkulose hindeuten können, nicht zur Spende zugelassen (Fieber, Nachtschweiß etc.).

### 2.2 Definition von Ausschlusskriterien

Blutspender werden nach den aktuellen Hämotherapierichtlinien nur dann zur Spende zugelassen, wenn sie frei von Krankheitssymptomen sind. Nach einer Tuberkulose werden sie zurückgestellt, bis nach dokumentierter Heilung 2 Jahre vergangen sind [172].

### 2.3 Spendertestung und Aussagekraft

Blutspender werden nicht auf das Vorliegen einer Tuberkulose getestet.

### 2.4 Spenderbefragung

Im Rahmen der Spenderauswahl werden potenzielle Spender nach allgemeinen Krankheitszeichen (Fieber, Gewichtsverlust, Husten, Krankheitsgefühl) und nach einer Tuberkulose in der Anamnese befragt. Ebenso werden allgemeine Krankheitssymptome, Reiseanamnese und i.v. Drogenkonsum erfasst, die Hinweise auf ein erhöhtes Infektionsrisiko sein könnten.

## 2.5 Spenderinformation und -beratung

Es erfolgt keine spezifische Aufklärung oder Beratung von Spendern hinsichtlich Tuberkulose. Sofern der Verdacht auf eine Tuberkulose besteht, werden potenzielle Spender für die entsprechende Diagnostik und Therapie an Fachärzte bzw. infektiologische Zentren weiter verwiesen.

## 3. Empfänger

### 3.1 Prävalenz und Inzidenz von blutassoziierten Infektionen und Infektionskrankheiten bei Empfängerkollektiven

Es liegen keine Daten zu Prävalenz und Inzidenz in Empfängerkollektiven vor. Transfusionsassoziierte Infektionen wurden bislang nicht beschrieben.

### 3.1 Abwehrlage (Resistenz, vorhandene Immunität, Immunreaktivität, Alter, exogene Faktoren)

Aufgrund der fehlenden Berichte über transfusionsassoziierte Infektionen gibt es keine Daten zu spezifischen Aspekten hinsichtlich der Abwehrlage von Transfusionsempfängern. In der Regel sind Immunsupprimierte für eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* besonders empfänglich/gefährdet (s.o.).

### 3.2 Schweregrad und Verlauf der Erkrankung

Grundsätzlich gibt es bestimmte Faktoren, die dazu beitragen, dass und in welchem Ausmaß sich eine Tuberkulose manifestiert (Begleiterkrankungen, HIV- oder Hepatitis-Koinfektion, Immunsuppression), siehe hierzu 1.2 „Risikofaktoren“.

### 3.3 Übertragbarkeit

Es ist bislang kein Fall einer transfusionsassoziierten Tuberkulose bekannt geworden. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass *M. tuberculosis* im Blut von Tuberkulose-Erkrankten nachweisbar sein kann (siehe 1.2, Bakteriämie). Eine aktuelle vergleichende Untersuchung der Tran-

sriptionsprofile replizierender Tuberkulosebakterien ex vivo im Vollblut erwachsener HIV-positiver und HIV-negativer Patienten ergab, dass *M. tuberculosis* im Blut überlebens- und vermehrungsfähig ist [102]. Bei jeder miliaren Verbreitung befindet sich *M. tuberculosis* zeitweise im Blut, besonders in Makrophagen (siehe 1,2). Bei immungesunden klinisch unauffälligen Blutspendern ist jedoch auch bei Vorliegen einer Tuberkulose keine Bakteriämie zu erwarten.

### 3.4 Häufigkeit der Applikation sowie Art und Menge der Blutprodukte

Da bislang keine transfusionsassoziierten Tuberkulose-Infektionen bekannt geworden sind und Bakteriämien bei klinisch unauffälligen Spenderinnen und Spendern nicht anzunehmen sind, ist nicht bekannt ob bestimmte Blutkomponenten ein potenziell höheres Infektionsrisiko bergen als andere.

## Blutprodukte

### 4.1 Belastung des Ausgangsmaterials und Testmethoden

*M. tuberculosis* vermehrt sich intrazellulär, ist jedoch auch extrazellulär vorhanden. Aus zellulären Blutprodukten ließe sich zellgebundenes *M. tuberculosis* durch die Leukozytendepletion weitgehend entfernen. Grundsätzlich kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Plasma im Rahmen einer Bakteriämie mit Mykobakterien belastet ist.

Eine Bakteriämie tritt jedoch nur bei symptomatischen und HIV-koinfizierten Patienten auf, die nicht zur Spende zugelassen werden. Daher ist in Deutschland nicht von einer Belastung des Ausgangsmaterials für Blutkomponenten und Plasmaprodukte auszugehen.

### 4.2 Möglichkeiten zur Abtrennung und Inaktivierung von Infektionserregern

Die Leukozytendepletion entfernt weitgehend zellgebundenes *M. tuberculosis*, so dass diese Maßnahme einen zusätzlichen

Beitrag für die Sicherheit der so behandelten zellulären Blutprodukte leistet. Für die Sicherheit von Plasmaderivaten spielt *M. tuberculosis* keine Rolle, da es, wie andere Bakterien, durch Filtration zuverlässig abgetrennt wird. Darüber hinaus werden Verfahrensschritte angewendet, die zur Inaktivierung und Abtrennung von Viren wirksam sind und die auch Bakterien sicher zerstören oder entfernen.

### 4.3 Praktikabilität und Validierbarkeit der Verfahren zur Eliminierung/Inaktivierung von Infektionserregern

Die vorliegenden Daten mit anderen Bakterien zeigen eindeutig, dass es durch die Herstellungsverfahren von Plasmaderivaten kein Risiko der Kontamination von Plasmaderivaten mit *M. tuberculosis* gibt. Eine spezifische Verfahrensprüfung hinsichtlich *M. tuberculosis* ist demnach nicht erforderlich.

## 5. Bewertung

Die Tuberkulose wird durch eine meist aerogene Infektion mit Erregern des *M. tuberculosis* Komplex hervorgerufen. Der häufigste Erreger von Tuberkulose beim Menschen ist *M. tuberculosis*. Nur ein kleiner Teil der Infizierten erkrankt an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose. In den meisten Fällen gelingt es dem Organismus, die Tuberkulose-Bakterien erfolgreich zu eliminieren oder sie abzukapseln und damit die Infektion dauerhaft einzugrenzen (latente tuberkulöse Infektion, LTBI). Die Erkrankung an Tuberkulose manifestiert sich bei etwa 80 % der Erkrankten als Lungentuberkulose, sie kann aber prinzipiell jedes Organ betreffen. Grundsätzlich kann es bei schweren Erkrankungen zu einer Bakteriämie kommen, in diesen Fällen sind die Patienten jedoch symptomatisch und würden nicht zur Blutspende zugelassen.

Es gibt bislang auch aus Hochprävalenzländern keine Berichte über transfusionsassoziierte Tuberkulose. Auch liegen keine Daten oder wissenschaftlichen Erkenntnisse vor, die auf eine Belastung von Blut – und Plasmaprodukten durch *M. tuberculosis* hinweisen. Plasmaderivate übertragen durch die kombinierten In-

aktivierungs-/Eliminationsschritte bei der Herstellung keine Tuberkulose.

Dieses Papier wurde fertig gestellt am 06.03.2017 und vom Arbeitskreis Blut am 17.03.2017 verabschiedet. Es wurde erarbeitet von den Mitgliedern der Untergruppe „Bewertung blutassoziierter Krankheitserreger“ des Arbeitskreises Blut: Prof. Dr. Martin Aepfelbacher, Dr. Ursula Bauerfeind, PD Dr. Isabelle Bekeredjian-Ding, PD Dr. Johannes Blümel, Prof. Dr. Reinhard Burger, Prof. Dr. Markus Funk, Dr. Albrecht Gröner, Prof. Dr. Lutz Gürtler, Dr. Margarethe Heiden, Prof. Dr. Martin Hildebrandt, Prof. Dr. Dr. Bernd Jansen, Dr. Ruth Offergeld, Prof. Dr. Georg Pauli, Dr. Uwe Schlenkrich, Dr. Volkmar Schottstedt, Prof. Dr. Rainer Seitz, PD Dr. Dorothea Stahl, Dr. Johanna Strobel, Dr. Hannelore Willkommen sowie unter besonderer Mitwirkung von Dr. Barbara Hauer, RKI.

## Literatur

1. World Health Organisation (2016) Global tuberculosis report 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>. Zugriffen: 25. Juli 2017
2. Fiebig L, Hauer B, Brodhun B, Altmann D, Haas W (2016) Tuberculosis in Germany: a declining trend coming to an end? *Eur Respir J* 47(2):667–670
3. Hauer B, Fiebig L, Brodhun B, Rexroth U, Haas W (2014) Aktuelle Epidemiologie der Tuberkulose weltweit, in Europa und in Deutschland. *Pneumologie* 11(1):10–20
4. Loddenkemper R, Hauer B (2010) Resistente Tuberkulose: Große Herausforderung durch eine Weltepidemie. *Dtsch Arztebl Int* 107(1):10–19
5. World Health Organization (2017) Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Fact sheet 2014. [http://www.who.int/tb/post2015\\_TBstrategy.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf?ua=1). Zugriffen: 25. Juli 2017
6. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I et al (2015) Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J* 45(4):928–952
7. European Centre for Disease prevention and Control (ECDC) / WHO Regional Office for Europe (2017) Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2017. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2017.pdf>. Zugriffen: 25. Juli 2017
8. Houben RMGJ, Dodd PJ (2016) The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med* 13(10):1–13
9. Koch R (1882) Die Aetiologie der Tuberculose. *Berl Medizinische Wochenschrift* 19:221–230

10. Cole ST, Brosch R, Parkhill J et al (1998) Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 393(6685):537–544
11. Gheorghiu M (1996) Antituberculosis BCG vaccine: lessons from the past. In: Plotkin SA, Fantini B (Hrsg) *Vaccinia, Vaccination, Vaccinology*. Elsevier, Paris, S 87–96
12. Hesseling AC, Johnson LF, Jansen H et al (2009) Disseminated bacille Calmette-Guérin disease in HIV-infected South African infants. *Bull World Health Org* 87(7):505–511
13. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A et al (1992) Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 147(3):596–600
14. Xie J, Codd C, Mo K, He Y (2016) Differential Adverse Event Profiles Associated with BCG as a Preventive Tuberculosis Vaccine or Therapeutic Bladder Cancer Vaccine Identified by Comparative Ontology-Based VAERS and Literature Meta-Analysis. *PLOS ONE* 11(10):e164792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164792>
15. Gantzer A, Neven B, Picard C et al (2013) Severe cutaneous bacillus Calmette-Guérin infection in immunocompromised children: the relevance of skin biopsy. *J Cutan Pathol* 40(1):30–37
16. Britton WJ, Lockwood DN (2004) Leprosy. *Lancet* 363(9416):1209–1219
17. Stellungnahme des Arbeitskreis Blut (2016) *Mycobacterium leprae – Der Erreger von Lepra*. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 59:1508–1521
18. Schönfeld N, Haas W, Richter E et al (2013) Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakterien des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). *Pneumologie* 67:605–633
19. Minnikin DE, Lee OYC, Wu HHT et al (2015) Ancient mycobacterial lipids: Key reference biomarkers in charting the evolution of tuberculosis. *Tuberculosis*, Bd. 95., S 133–S139
20. Arbues A, Lugo-Villarino GC, Neyrolles O, Guillhot C, Astarie-Dequeker C (2014) Playing hide-and-seek with host macrophages through the use of mycobacterial cell envelope phthiocerol dimycocerosates and phenolic glycolipids. *Front Cell Inf* 4(173):1–7
21. Ulrichs T, Kaufmann SHE (2003) Immunologie der Tuberkulose. *Internist* 44(11):1374–1384
22. Ulrichs T (2009) Immunologie der Tuberkulose und Impfstoffentwicklung. In: Forßbohm M, Loytved G, Königstein B (Hrsg) *Handbuch Tuberkulose für Fachkräfte an Gesundheitsämtern*, 1. Aufl. Akademie für öffentliches Gesundheitswesen, Düsseldorf
23. Hauer B, Rohde D, Lodenkemper R (2005) Tuberkulose. *Der. Pneumologie* 2:291–306
24. Kaufmann SHE (1999) Die Immunantwort gegen Tuberkulose. In: Konietzko N, Lodenkemper R (Hrsg) *Tuberkulose*. Thieme, Stuttgart, S 62–78
25. Kaufmann SH (2013) Tuberculosis vaccines: time to think about the next generation. *Semin Immunol* 25(2):172–181
26. Pai M, Behr MA, Dowdy D et al (2016) Tuberculosis Disease Primer. *Nat Rev* 2:1–23
27. Manabe YC, Bishai WR (2000) Latent *Mycobacterium tuberculosis*-persistence, patience, and winning by waiting. *Nat Med* 6(12):1327–1329
28. Corbett EL, Watt CJ, Walker N et al (2003) The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 163(9):1009–1021
29. Lienhardt C, Rodrigues LC (1997) Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risks re-visited? *Int J Tuberc Lung Dis* 1(3):196–204
30. Ehlers S (2005) Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol Suppl* 74:35–39
31. Diel R, Hauer B, Lodenkemper R, Manger B, Krüger K (2009) Empfehlungen für das Tuberkulosescreening vor Gabe von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. *Pneumologie* 63:329–334
32. Marx FM, Dunbar R, Enarson DA et al (2014) The temporal dynamics of relapse and reinfection tuberculosis after successful treatment: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 58(12):1676–1683
33. Lee ES, Yoon TH, Lee MY, Han SH, Ka JO (2010) Inactivation of environmental mycobacteria by free chlorine and UV. *Water Res* 44:13299–13334
34. Murdoch LE, Maclean M, Endarko E, MacGregor SJ, Anderson JG (2012) Bactericidal effects of 405 nm light exposure demonstrated by inactivation of *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Listeria*, and *Mycobacterium* species in liquid suspension and on exposed surfaces. *Sci World J*. <https://doi.org/10.1100/2012/137805>
35. Fine AE, Bolin CA, Gardiner JC, Kaneene JB (2012) A study of the persistence of *Mycobacterium bovis* in the environment under natural weather conditions in Michigan, USA. *Vet Med* 126:765430
36. Kramer A, Schwelke I, Kampf G (2006) How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces. A systematic review. *Bmc Infect Dis* 6:130
37. Ziegler R, Just HM, Castell S et al (2012) Infektionsprävention bei Tuberkulose – Empfehlungen des DZK. *Gesundheitswesen* 74(6):337–350
38. Robert Koch-Institut (2013) Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 56:1706–1728
39. Wells WF (1955) Airborne contagion and air hygiene. An ecological study of droplet infection. Harvard University Press, Cambridge (MA)
40. Rieder HL (1999) Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris
41. Diel R, Loytved G, Nienhaus A et al (2011) Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. *Gesundheitswesen* 73(6):369–388
42. Keijmann J, Tjhie J, Damink OS, Alink M (2001) Unusual nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20:808–809
43. Hutton MD, Stead WW, Cauthen GM, Bloch AB, Ewing WM (1990) Nosocomial transmission of tuberculosis associated with a draining abscess. *J Infect Dis* 161:286–295
44. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF (1974) The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 99(2):131–138
45. Vynnycky E, Fine PE (2000) Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis. *Am J Epidemiol* 152(3):247–263
46. Mack U, Migliori GB, Sester M et al (2009) LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 33(5):956–973
47. Horsburgh CR (2004) Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 350:2060–2067
48. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS et al (2004) The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 8(4):392–402
49. Cruz AT, Starke JR (2010) Pediatric tuberculosis. *Pediatr Rev* 31(1):13–25
50. Shaw JB, Wynn-Williams N (1954) Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am Rev Tuberc* 69(5):724–732
51. Riley RL (1983) The contagiousness of tuberculosis. *Schweiz Med Wochenschr* 113:75–79
52. Sepkowitz KA (1996) How contagious is tuberculosis? *Clin Infect Dis* 23:954–962
53. Behr MA, Warren SA, al Salamon Het (1999) Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 353(9151):444–449
54. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA et al (2008) Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 47(9):1135–1142
55. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B (2008) Paediatric tuberculosis. *Lancet Inf Dis* 8(8):498–510
56. Loudon RG, Spohn SK (1969) Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 99(1):109–111
57. Fennelly KP, Martyrny JW, Fulton KE, Orme IM, Cave DM, Heifets LB (2004) Cough-generated aerosols of *Mycobacterium tuberculosis*: a new method to study infectiousness. *Am J Respir Crit Care Med* 169(5):604–609
58. Loudon RG, Roberts RM (1966) Droplet expulsion from the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 95:435–442
59. Dharmadhikari AS, Mphahlele M, Venter K et al (2014) Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 18(9):1019–1025
60. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R (1976) Transmission of tubercle bacilli: The effects of chemotherapy. *Tubercle* 57(4):275–299
61. Chapman JS, Dyerly MD (1964) Social and other factors in intrafamilial transmission of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 90:48–60
62. Loudon RG, Williamson J, Johnson JM (1958) An analysis of 3,485 tuberculosis contacts in the city of Edinburgh during 1954–1955. *Am Rev Tuberc* 77(4):623–643
63. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, Sultan LU, Wittstadt F, Shivpuri DN (1962) Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis* 85:511–525
64. Golub JE, Cronin WA, Obasanjo OO et al (2001) Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* through casual contact with an infectious case. *Arch Intern Med* 161(18):2254–2258
65. Smith S, Jacobs RF, Wilson CB (1997) Immunobiology of childhood tuberculosis: a window

- on the ontogeny of cellular immunity. *J Pediatr* 131:16–26
66. Guzzetta G, Kirschner D (2013) The roles of immune memory and aging in protective immunity and endogenous reactivation of tuberculosis. *PLOS ONE* 8(4):e60425
  67. Nhamoyebonde S, Leslie A (2014) Biological differences between the sexes and susceptibility to tuberculosis. *J Infect Dis* 15(Suppl 3):100–106
  68. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA et al (1989) A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 320:545–550
  69. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH et al (1999) Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 13:501–507
  70. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P et al (2000) Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS* 14:1985–1991
  71. Schaberg T, Bauer T, Castell S et al (2012) Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 66(3):133–171
  72. Jeon CY, Murray MB (2008) Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 5(7):e152
  73. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N (2014) Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology* 144(2):171–185
  74. Slama K, Chiang CY, Enarson DA et al (2007) Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 11(10):1049–1061
  75. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR (2007) Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 167(4):335–342
  76. Story A, Murad S, Roberts W et al (2007) Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax* 62(8):667–671
  77. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Ravignone M (2009) Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med* 68(12):2240–2246
  78. Lacerda SNB, de Abreu Temoteo RC, Monteiro de Figueiredo TMR et al (2014) Individual and social vulnerabilities upon acquiring tuberculosis: a literature systematic review. *Int Arch Med* 12(7):35
  79. van Hest NA, Aldridge RW, de Vries G et al (2014) Tuberculosis control in big cities and urban risk groups in the European Union: a consensus statement. *Euro Surveill* 19(2072):9
  80. Robert Koch-Institut (2013) Tuberkulose. RKI-Ratgeber für Ärzte. [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Tuberkulose.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html). Zugegriffen: 25. Juli 2017
  81. Haas W, Brodhun B, Starker A (2006) Tuberkulose. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 35. Robert Koch-Institut, Berlin
  82. Magdorf K, Bialek R, Detjen AK et al (2013) Tuberkulose und nichttuberkulöse mykobakterielle Krankheiten. In: DGPI Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, 6. Aufl. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, S 551–570
  83. Siemon G, Kropp R (1999) Diagnose und Differentialdiagnose der pulmonalen und extrapulmonalen Tuberkulose. In: Konietzko N, Loddenkemper R (Hrsg) Tuberkulose. Thieme, Stuttgart
  84. Liebermeister G (1909) Studien über Komplikationen der Lungentuberkulose und über die Verbreitung der Tuberkelbazillen in Organen und im Blut der Phthisiker. *Virchows Arch F Path Anat* 197:332
  85. Faber HK (1914) A culture of bacillus tuberculosis from the blood post mortem of a case of miliary tuberculosis. *JAMA* 63:1656–1658
  86. Clough MC (1917) The cultivation of tubercle bacilli from the circulation blood in miliary tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1:598–621
  87. Ho RS, Fok JS, Harding GE, Smith DW (1978) Host-parasite relationships in experimental airborne tuberculosis. VII. Fate of Mycobacterium tuberculosis in primary lung lesions and in primary lesion-free lung tissue infected as a result of bacillemia. *J Infect Dis* 138(2):237–241
  88. McMurray DN (2003) Hematogenous reseeding of the lung in low-dose, aerosol-infected guinea pigs: unique features of the host-pathogen interface in secondary tubercles. *Tuberculosis* 83(1):131–134
  89. Saltzman BR, Motyl MR, Friedland GH, McKittrick JC, Klein RS (1986) Mycobacterium tuberculosis bacteremia in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 256:390–391
  90. Barber TW, Craven DE, McCabe WR (1990) Bacteremia due to Mycobacterium tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. A report of 9 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 69(6):375–383
  91. Bouza E, Díaz-López MD, Moreno S, Bernaldo de Quiros JC, Vicente T, Berenguer J (1993) Mycobacterium tuberculosis bacteremia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 153(4):496–500
  92. Sharafeldin GS, Khalil EA, El Hag IA et al (2007) Haematogenous dissemination of tuberculous lymphadenitis. *East Afr Med J* 84(1):3–7
  93. Schluger NW, Condos R, Lewis S, Rom WN (1994) Amplification of DNA of Mycobacterium tuberculosis from peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis. *Lancet* 344(8917):232–233
  94. Shafer RW, Goldberg R, Sierra M, Glatt AE (1989) Frequency of Mycobacterium tuberculosis bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *Am Rev Respir Dis* 140(6):1611–1613
  95. Esteban J, de Gorgolas M, Santos-O'Connor F, Gadea I, Fernández-Roblas R, Soriano F (2001) Mycobacterium tuberculosis bacteremia in a university hospital. *Int J Tuberc Lung Dis* 5(8):763–768
  96. Chiu YS, Wang JT, Chang SC et al (2007) Mycobacterium tuberculosis bacteremia in HIV-negative patients. *J Formos Med Assoc* 106(5):355–364
  97. Gopinath K, Kumar S, Singh S (2008) Prevalence of mycobacteremia in Indian HIV-infected patients detected by the MB/BacT automated culture system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27(6):423–431
  98. El Sahly HM, Teeter LD, Musser JM, Graviss EA (2014) Mycobacterium tuberculosis bacteriaemia: experience from a non-endemic urban centre. *Clin Microbiol Infect* 20(3):263–268
  99. Lewis DK, Peters RP, Schijffelen MJ et al (2002) Clinical indicators of mycobacteremia in adults admitted to hospital in Blantyre, Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 6(12):1067–1074
  100. Jacob ST, Pavlinac PB, Nakiyingi L et al (2013) Mycobacterium tuberculosis bacteremia in a cohort of HIV-infected patients hospitalized with severe sepsis in Uganda—high frequency, low clinical suspicion [corrected] and derivation of a clinical prediction score. *PLOS ONE* 8(8):e70305
  101. Crump JA, Ramadhani HO, Morrissey AB et al (2012) Bacteremic disseminated tuberculosis in sub-saharan Africa: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 55(2):242–250
  102. Ryndak MB, Singh KK, Peng Z et al (2014) Transcriptional profiling of Mycobacterium tuberculosis replicating ex vivo in blood from HIV- and HIV+ subjects. *PLOS ONE* 9(4):e94939–22
  103. Pavlinac PB, Lokken EM, Watson JL, Richardson BA, Crump JA, John-Stewart GC (2016) Mycobacterium tuberculosis bacteremia in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 20(7):895–902
  104. Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien (2014) Präanalytikhandbuch. [http://www.fz-borstel.de/cms/fileadmin/content\\_fz/downloads/Referenzzentrum/NRZ-Præanalytik.pdf](http://www.fz-borstel.de/cms/fileadmin/content_fz/downloads/Referenzzentrum/NRZ-Præanalytik.pdf). Zugegriffen: 25. Juli 2017
  105. Kropp R, Siemon G (1999) Therapie der Tuberkulose. In: Konietzko N, Loddenkemper R (Hrsg) Tuberkulose. Thieme, Stuttgart, S 137
  106. Moon MS, Kim SS, Moon YW, Moon H, Kim SS (2014) Surgery-related complications and sequelae in management of tuberculosis of spine. *Asian Spine J* 8(4):435–445
  107. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB et al (2014) Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 14(10):947–957
  108. Van der Walt M, Lancaster J, Odendaal R, Davis JG, Shean K, Farley J (2013) Serious treatment related adverse drug reactions amongst anti-retroviral naïve MDR-TB patients. *PLOS ONE* 8(4):e58817
  109. Sturdy A, Goodman A, José RJ et al (2011) Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment in the UK: a study of injectable use and toxicity in practice. *J Antimicrob Chemother* 66(8):1815–1820
  110. Avong YK, Isaakidis P, Hinderaker SG et al (2015) Doing No Harm? Adverse Events in a Nation-Wide Cohort of Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis in Nigeria. *PLOS ONE* 10(3):e120161
  111. Wilderott H (1995) Das große Sterben - Seuchen machen Geschichte. Jovis Verlag, Berlin
  112. Infektionsschutzgesetz (2000) Bundesgesetzblatt Teil I G5702, S. 1045, Bonn
  113. Forßbohm M, Loytved G, Hauer B (2009) Auswirkungen des Infektionsschutzgesetzes auf die Erfassung der Tuberkulose. In: Forßbohm M, Loytved G, Königstein B (Hrsg) Handbuch Tuberkulose für Fachkräfte an Gesundheitsämtern, 1. Aufl. Akademie für öffentliches Gesundheitswesen, Düsseldorf
  114. Robert Koch-Institut (2016) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2016. Robert Koch-Institut, Berlin
  115. Dedié K, Bockemühl J, Kühn H, Volkmer K-J, Weinke T (1993) Bakterielle Zoonosen bei Tier und Mensch. Enke Verlag, Stuttgart

116. Humblet M-F, Boschiroli ML, Saegerman C (2009) Classification of worldwide bovine tuberculosis risk factors in cattle: a stratified approach. *Vet Res* 40:50
117. Snider D (1984) Pregnancy and tuberculosis. *Chest* 86:105–135
118. Whittaker E, Kampmann B (2008) Perinatal tuberculosis. New challenges in the diagnosis and treatment of tuberculosis in infants and the newborn. *Early Hum Dev* 84:795–799
119. Mittal H, Das S, Faridi MM (2014) Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: Current recommendations & gaps in knowledge. *Indian J Med Res* 140(1):32–39
120. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA et al (2005) Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 115(2):496–506
121. Subramanian AK (2014) Tuberculosis in solid organ transplant candidates and recipients: current and future challenges. *Curr Opin Infect Dis* 27(4):316–321
122. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F et al (2012) The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 40(4):990–1013
123. Morris MI, Daly JS, Blumberg E et al (2012) Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: a donor-derived infections consensus conference report. *Am J Transplant* 12(9):2288–2300
124. Adamu B, Abdu A, Abba AA, Borodo MM, Tleyjeh IM (2014) Antibiotic prophylaxis for preventing post solid organ transplant tuberculosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 4(3):CD8597
125. Ridgeway AL, Warner GS, Phillips P et al (1996) Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to recipients of single lung transplants from the same donor. *Am J Respir Critical Care Med* 153(3):1166–1168
126. Winthrop KL, Kubak BM, Pegues DA et al (2004) Transmission of mycobacterium tuberculosis via lung transplantation. *Am J Transplant* 4(9):1529–1533
127. Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S et al (1997) A hepatic graft tuberculosis transmitted from a living-related donor. *Transplantation* 63(6):905–907
128. Graham JC, Kearns AM, Magee JG et al (2001) Tuberculosis transmitted through transplantation. *J Infect* 43(4):251–254
129. Weile J, Eickmeyer H, Dreier J et al (2013) First case of *Mycobacterium tuberculosis* transmission by heart transplantation from donor to recipient. *Int J Med Microbiol* 303(8):449–451
130. Kramer F, Sasse SA, Simms JC, Leedom JM (1993) Primary cutaneous tuberculosis after a needle stick injury from a patient with AIDS and undiagnosed tuberculosis. *Ann Intern Med* 119:594–595
131. Belchior I, Seabra B, Duarte R (2011) Primary inoculation skin tuberculosis by accidental needle stick. *BMJ Case Rep*. <https://doi.org/10.1136/bcr.11.2010.3496>
132. Liu Y, Pan J, Jin K et al (2014) Analysis of 30 patients with acupuncture-induced primary inoculation tuberculosis. *PLOS ONE* 9(6):e100377
133. Wang J, Zhu MY, Li C et al (2014) Outbreak of primary inoculation tuberculosis in an acupuncture clinic in southeastern China. *Epidemiol Infect* 22:1–6
134. O'Leary PA, Harrison MW (1941) Inoculation tuberculosis. *Arch Dermatology Syph* 44:371–390
135. Goette DK, Jacobson KW, Doty RD (1978) Primary inoculation tuberculosis of the skin. *Protector's paronychia*. *Arch Dermatol* 114:567–569
136. Diel R, Bauer T, Schaberg T (2013) Tuberkulose Fortschritte in den letzten 10 Jahren und Perspektiven für die weitere Entwicklung. *Pneumologie* 10:39–46
137. World Health Organization (2011) Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502252\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502252_eng.pdf). Zugegriffen: 25. Juli 2017
138. Mo P, Zhu Q, Teter C et al (2014) Prevalence, drug-induced hepatotoxicity, and mortality among patients multi-infected with HIV, tuberculosis, and hepatitis virus. *Int J Infect Dis* 9(28):95–100
139. Merker M, Mona S, Duforet-Frebourg N et al (2015) Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. *Nat Genet* 47(3):242–249
140. Fiebig L, Kollan C, Hauer B et al (2012) HIV-prevalence in tuberculosis patients in Germany, 2002–2009: an estimation based on HIV and tuberculosis surveillance data. *PLOS ONE* 7(11):e49111
141. Moser I, Köhler H, Menge C (2014) Die Tuberkulose des Rindes – überraschend wieder oder immer noch präsent? *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere* 42(4):240–249
142. Prodinge WM, Eigentler A, Allerberger F et al (2002) Infection of red deer, cattle, and humans with *Mycobacterium bovis* subsp. *caprae* in Western Austria. *J Clin Microbiol* 40:2270–2272
143. Kaneene JB, Miller R, de Kantor IN, Thoen CO (2010) Tuberculosis in wild animals. *Int J Tuberc Lung Dis* 14:1508–1512
144. Une Y, Mori T (2007) Tuberculosis as a zoonosis from a veterinary perspective. *Comp Immun Microbiol Infect Dis* 30:415–425
145. Washko RM, Hoefler H, Kiehn TE et al (1998) *Mycobacterium tuberculosis* infection in a green-winged macaw (*Ara chloroptera*): report with Public Health implications. *J Clin Microbiol* 36:1101–1102
146. Roberts T, O'Connor C, Nuñez-García J, de la Rua-Domenech R, Smith NH (2014) Unusual cluster of *Mycobacterium bovis* infection in cats. *Vet Rec* 174(13):326
147. Khattak I, Mushtaq MH, Ahmad MU, Khan MS, Haider J (2016) Zoonotic tuberculosis in occupationally exposed groups in Pakistan. *Occup Med* 66(5):371–376
148. Gutierrez M, Samper S, Jimenez MS, van Embden JD, Marin JF, Martin C (1997) Identification by spoligotyping of a caprine genotype in *Mycobacterium bovis* strains causing human tuberculosis. *J Clin Microbiol* 35:3328–3330
149. Schmidt V, Schneider S, Schlömer J et al (2008) Transmission of tuberculosis between men and pet birds: a case report. *Avian Pathol* 37:589–592
150. Panteix G, Gutierrez MC, Boschiroli ML et al (2010) Pulmonary tuberculosis due to *Mycobacterium microti*: a study of six recent cases in France. *J Med Microbiol* 59:984–989
151. Cousins DV, Bastida R, Cataldi A et al (2003) Tuberculosis in seals caused by a novel member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 53:1305–1314
152. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. Ausgabe 2015 gemäß § 4 Abs. 2 des Gesetzes zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG) [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/Downloads/Falldefinitionen\\_des\\_RKI.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/Downloads/Falldefinitionen_des_RKI.pdf?__blob=publicationFile). Zugegriffen 25. Juli 2017
153. Robert Koch-Institut (2004) Leitfaden zur Übermittlung von Fallberichten zur Tuberkulose. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB\\_Leitfaden.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB_Leitfaden.pdf?__blob=publicationFile). Zugegriffen: 25. Juli 2017
154. Richter E, Beer J, Diel R et al (2010) MIQ 5: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. In: Podbielski A, Herrmann M, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H (Hrsg) *Heft Tuberkulose / Mykobakteriose*, 2010. Aufl. Bd. 2.
155. Boyle D, Pai M (2015) UNITAID Tuberculosis Diagnostics Technology & Market Landscape, 4. Aufl. UNITAID, Vernier [https://unitaid.eu/assets/Tuberculosis\\_diagnostics\\_technology\\_and\\_market\\_landscape\\_4th\\_edition\\_Oct\\_2015-1.pdf](https://unitaid.eu/assets/Tuberculosis_diagnostics_technology_and_market_landscape_4th_edition_Oct_2015-1.pdf). Zugegriffen: 8. November 2017
156. Hillemann D, Rüscher-Gerdes S, Richter E (2011) Neue molekular-diagnostische Verfahren in der Tuberkulose-Diagnostik. *Epi Bull* 34:319–321
157. Ling DI, Flores LL, Riley LW, Pai M (2008) Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLOS ONE* 3(2):e1536
158. Mc Hugh TD (2013) Tuberculosis: Diagnosis and Treatment in Advances in molecular and cellular microbiology. CABI, Boston
159. Kohl TA, Niemann S (2015) Gesamtgenomsequenzierung als Mittel zur Aufklärung von Übertragungswegen und Resistenzen von *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex-Stämmen. *Epi Bull* 11(12):90–91
160. Walker TM, Kohl TA, Omar SV et al (2015) Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *Lancet Inf Dis* 15:1193–1202
161. Hirtl T (2000) *Das Tuberkulin*. Von der Geschichte der Tuberkulin-Anwendung über eine Bestandsaufnahme der Gegenwart bis zum Ausblick in eine geforderte Zukunft. Schriftenreihe Gesund in Wien. Literas Universitätsverlag Ges.m.b.H., Wien
162. Sagebiel D, Magdorf K, Lodenkemper R (2005) Von der WHO empfohlenes Tuberkulin PPD RT 23 SS1 in Deutschland zugelassen. *Pneumologie* 59(11):761–762
163. Hauer B, Lodenkemper R, Detjen A et al (2006) Interferon-γ-Tests in der Tuberkulose-Diagnostik - Aktueller Stand. *Pneumologie* 60:29–44
164. World Health Organization (2011) Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis. Policy Statement: 2011. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70684/1/WHO\\_HTML\\_TB\\_2011.14\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70684/1/WHO_HTML_TB_2011.14_eng.pdf?ua=1). Zugegriffen: 25. Juli 2017
165. Hauer B, Diel R, Priwitz M, Rüscher-Gerdes S, Schaberg T, Lodenkemper R (2008) Der neue Tuberkulose-Schnelltest von Diavita – keine Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten. *Pneumologie* 62(8):480–481
166. WHO (2016) Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – 2016 update. <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant->

- 
- [tb/MDRTBguidelines2016.pdf](#). Zugegriffen: 25. Juli 2017
167. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW et al (2014) Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 44(1):23–63
  168. Arbeitskreis Tuberkulose im Fachausschuss Infektionsschutz des Berufsverbandes der Ärztinnen und Ärzte des ÖGD (2012) Sicherung des Behandlungserfolges bei Tuberkulose. *Epid Bull* 11:93–95
  169. Kempker RR, Vashakidze S, Solomon N, Dzidzikashvili N, Blumberg HM (2012) Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 12(2):157–166
  170. St IK (1998) Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut: Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid Bull* 15:98
  171. World Health Organization (2004) BCG vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 79(4):27–38
  172. Bundesärztekammer (2010) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/RiliHaemotherapie2010.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/RiliHaemotherapie2010.pdf). Zugegriffen: 25. Juli 2017