

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Prävalenz von TB-Verdachtsfällen und tatsächlichen TB-Erkrankungen
am Beispiel der Kinderklinik Mainz 2012 bis 2017

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin Mainz

vorgelegt von

Paul Daniel van Eys
aus Rendsburg

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

24. März 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	vi
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	2
2.1 Epidemiologie.....	2
2.1.1 Situation weltweit.....	2
2.1.2 Situation in Europa.....	3
2.1.3 Situation in Deutschland.....	4
2.2 Diagnostik.....	9
2.2.1 TB-Diagnostik bei Kindern.....	9
2.2.2 Vorgehen bei extrapulmonaler TB.....	12
2.2.3 TB-Screening vor Immunsuppression.....	13
2.2.4 Nicht tuberkulöse Mykobakteriosen.....	14
2.2.5 Kriterien der Diagnosestellung.....	14
2.2.6 Meldepflicht.....	14
2.3 Therapie.....	15
2.3.1 Dosierung der Standardmedikamente.....	16
2.3.2 Chemoprophylaxe.....	16
2.3.3 Chemoprävention.....	17
2.3.4 Behandlung unkomplizierter TB.....	18
2.3.5 Behandlung komplizierter TB.....	19
2.3.6 Behandlung resistenter TB.....	19
2.4 Ausblick: Neue Leitlinie zur TB.....	21
3 Material und Methoden	22
3.1 Datengewinnung.....	22
3.1.1 Labormedizin.....	22
3.1.2 Bildgebung.....	22
3.1.3 Digitale Patientenakten.....	23
3.1.4 Analoge Patientenakten.....	23
3.1.5 Gesundheitsämter.....	23
3.2 Datenanalyse.....	24
3.2.1 Anmerkungen zur Erfassung, Prozessierung und Auswertung der einzelnen Parameter.....	25
4 Ergebnisse	28
4.1 Epidemiologie.....	28
4.1.1 Alter und Geschlecht.....	28
4.1.2 Fallzahlen, Verlaufsformen und Resistenzen.....	29
4.1.3 Herkunft der Patienten.....	31
4.2 Diagnostik.....	34
4.2.1 Durchgeführte Untersuchungen.....	34
4.2.2 Präanalytische Fehler.....	36
4.2.3 Diagnostische Abläufe.....	39

4.3 Therapie	41
5 Diskussion.....	43
5.1 Epidemiologie.....	43
5.1.1 Vorbehalte und Einschränkungen	43
5.1.2 Geschlecht.....	44
5.1.3 Alter	44
5.1.4 Fallzahlen, Verlaufsformen und Resistenzen	44
5.1.5 Herkunft der Patienten.....	45
5.2 Diagnostik.....	46
5.2.1 Vorbehalte und Einschränkungen	46
5.2.2 Durchgeführte Untersuchungen	46
5.2.3 Präanalytische Fehler	47
5.2.4 Diagnostische Abläufe	48
5.3 Therapie	50
5.3.1 Vorbehalte und Einschränkungen	50
5.3.2 Eingeleitete Therapien.....	50
5.4 Meldepflicht	51
6 Zusammenfassung	52
7 Literaturverzeichnis.....	54
8 Danksagung	58
9 Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Abs.	Absatz
AIDS	engl. acquired immuno deficiency syndrome
Art.	Artikel
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BAMF	Bundesamt für Migration und Flüchtlinge
BCG	Bacille-Calmette-Guérin
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CT	Computertomographie
DZK	Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
DGPI	Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
ECDC	European Centre for Disease Control and Prevention
EMB	Ethambutol
FNA	Feinnadel-Aspiration
HPC	High Priority Country
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IGRA	Interferon-Gamma Release Assay
INH	Isoniazid
KG	Körpergewicht
KO	Körperoberfläche
LTBI	Latente Tuberkuloseinfektion
MDR	engl. multi drug resistance: Multiresistenz
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NAT	Nukleinsäure-Amplifikationstechniken
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NTM	nicht-tuberkulösen Mykobakterien
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PDR	engl. poly drug resistance: Polyresistenz
PZA	Pyrazinamid
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Rifampicin
RR-TB	Rifampicin-resistente Tuberkulose

RTU	Röntgen-Thoraxuntersuchung
SDR	engl. single drug resistance: Monoresistenz
SM	Streptomycin
Tab.	Tabelle
TB	Tuberkulose
TD	Tagesdosis
TDR	engl. total drug resistance: vollständige Resistenz
THT	Tuberkulin-Hauttest
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UM	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
V.a.	Verdacht auf
WHO	Weltgesundheitsorganisation
XDR	engl. extensive drug resistance: Extensive Resistenz
ZfKJ	Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Z.n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: TB-Inzidenz in Deutschland nach Geschlecht.....	4
Abb. 2: TB-Fallzahlen und Asyl-Erstanträge in Deutschland.....	5
Abb. 3: TB-Fallzahlen und -Inzidenz nach Herkunft	5
Abb. 4: TB-Inzidenz bei Erwachsenen und Kindern	6
Abb. 5: TB-Inzidenz bei Kindern 2017 nach Alter/Nationalität.....	6
Abb. 6: Betroffenes Hauptorgan bei Kindern 2017	7
Abb. 7: Betroffenes Hauptorgan bei Erwachsenen 2017.....	7
Abb. 8: Resistenzen nach Geburtsort 2017.....	8
Abb. 9: TB-Fälle in Mainz und Umgebung.....	8
Abb. 10: Alter und Geschlecht der Patienten.....	28
Abb. 11: Numerische Entwicklung der verschiedenen Altersklassen	28
Abb. 12: Patienten mit Z.n. Mykobakterien-Kontakt	29
Abb. 13: Therapiepflichtige Fälle	29
Abb. 14: Altersgruppe/Geschlecht der therapiepflichtigen Patienten	30
Abb. 15: Manifeste TB	30
Abb. 16: Resistenzmuster der manifesten TB-Fälle	31
Abb. 17: Herkunft/Geschlecht der Patienten mit Migrationshintergrund.....	31
Abb. 18: Anteilige Entwicklung des Migrationshintergrunds	32
Abb. 19: TB-Status der Patienten	33
Abb. 20: Alter/Migrationshintergrund der therapiepflichtigen Patienten.....	33
Abb. 21: TB-bezogene Untersuchungen	34
Abb. 22: Anzahl der verschiedenen Untersuchungen/Patienten	35
Abb. 23: Verwendetes Untersuchungsmaterial	35
Abb. 24: Indikation zur durchgeführten Diagnostik	36
Abb. 25: Untersuchungsgründe im zeitlichen Verlauf.....	36
Abb. 26: Präanalytische Fehler.....	37
Abb. 27: Präanalytische Fehler anteilig am Probenaufkommen.....	38
Abb. 28: Beanstandungen nach Probenmaterial	38
Abb. 29: Devianz vom diagnostischen Algorithmus nach Untersuchungskategorie.....	39
Abb. 30: Devianz vom diagnostischen Algorithmus nach Patienten-Herkunft.....	40
Abb. 31: Anteil devianter Diagnostik im zeitlichen Verlauf.....	40
Abb. 32: Abweichungen vom diagnostischen Algorithmus	41
Abb. 34: Initiierte Therapien.....	41
Abb. 35: Beurteilung der initiierten Therapien	42

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Dosierung der Erstrang-Antituberkulotika bei Kindern und Jugendlichen	16
Tab. 2: Dosierung der Erstrang-Antituberkulotika bei Erwachsenen	16
Tab. 3: Definition der Resistenzklassen.....	20
Tab. 4: Beanstandungen nach Untersuchungsart	37
Tab. 5: Beanstandungen nach Untersuchungsmaterial.....	39

1 Einleitung

Etwa 1,7 Mrd. Menschen, das entspricht fast einem Viertel der Weltbevölkerung, sind mit *Mycobacterium tuberculosis* infiziert. Obwohl dieser Erreger seit 1882 bekannt ist und seit den 1940er Jahren wirksame medikamentöse Therapien entwickelt wurden, gewinnt die Tuberkulose (TB) sowohl weltweit, wo sie im Jahr 2011 AIDS als tödlichste Infektionskrankheit abgelöst hat, als auch innerhalb Deutschlands (das eine zeitweilige Trendumkehr der lange rückläufigen Fallzahlen beobachtete) wieder an Bedeutung. Jährlich erkranken etwa 10 Mio. und versterben mehr als 1,5 Mio. Menschen an TB. Zusätzlich ist eine dramatische Zunahme resistenter Erreger zu verzeichnen. 2017 traten weltweit geschätzt mehr als 450.000 neue Fälle multiresistenter TB (MDR-TB) auf – alarmierend ist besonders, dass sich von diesen lediglich 25% in Behandlung befinden. (sämtliche Zahlen vgl. WHO 2018, 1ff.) Damit bleibt die TB für Forschung, Medizin und Gesundheitspolitik eine der großen Herausforderungen der kommenden Jahre und Jahrzehnte.

Vor diesem Hintergrund hat die vorliegende Arbeit zunächst ein epidemiologisches Anliegen. Sie soll eine Übersicht über die Entwicklung der Fallzahlen bei den Patienten des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin (ZfKJ) der Universitätsmedizin Mainz (UM) in den Jahren 2012 bis 2017 bieten. In diesen Zeitraum fallen die als „Flüchtlingskrise“ bekannt gewordenen Migrationsbewegungen der Jahre 2015 und 2016, die medizinisch (unter anderem) dadurch nachdrücklich Relevanz entwickelten, dass in ihrer Folge ein bundesweiter Anstieg der Inzidenz von TB-Erkrankungen verzeichnet wurde. Die Fragestellung lautet, inwieweit sich diese auf nationaler Ebene beobachtete Tendenz lokal im Untersuchungskollektiv abbildet. Dazu wird zunächst in Grundzügen die Entwicklung der Epidemiologie der TB weltweit, in Europa sowie in Deutschland innerhalb des entsprechenden Zeitraums nachvollzogen. Anschließend werden die im genannten Kollektiv identifizierten Fälle dargestellt und in ihrer Epidemiologie untersucht.

In klinischer Hinsicht ist die TB aufgrund der besonderen morphologischen, metabolischen und immunologischen Eigenschaften ihres Erregers eine sowohl in der Diagnostik wie der Therapie sehr komplexe Erkrankung. Aufgrund ihrer mittlerweile relativen Seltenheit – 2017 lag die Inzidenz bei 6,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner – und der daraus resultierenden mangelnden praktischen Routine ist sie damit eine doppelte Herausforderung für den behandelnden Mediziner. Dies gilt in besonderem Maße für Kinder: Bei ihnen ist die Diagnose durch eine niedrigere Erregerlast als bei Erwachsenen und die häufig uncharakteristische Röntgen-Thoraxbildgebung zusätzlich erschwert. Diagnostische und therapeutische Abläufe unterscheiden sich darüber hinaus bei pädiatrischen Patienten noch einmal in den verschiedenen Altersgruppen. Und schließlich liegt die Inzidenz – und damit auch das Maß klinischer Praxis – bei Unter-15-Jährigen mit nur 2,2/100.000 noch deutlich niedriger als bei Erwachsenen. (vgl. RKI 2018, 7)

Daher soll mit dieser Arbeit, neben der epidemiologischen Untersuchung, ein Beitrag geleistet werden zur Analyse der Umsetzung bestehender diagnostischer und therapeutischer Algorithmen der TB im klinischen Alltag. Diese werden anhand der *Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter* (Schaberg et al. 2012) sowie weiterer im Untersuchungszeitraum maßgeblicher Literatur zusammengefasst und auf ihre Einhaltung befragt. Auf diesem Weg soll ein Bewusstsein für gegebenenfalls bestehende Probleme geschaffen und eventuelles Optimierungspotenzial aufgezeigt werden.

2 Literaturdiskussion

Angesichts der medizinischen, sozioökonomischen und kulturgeschichtlichen Bedeutung der TB überrascht es nicht, dass das Angebot an Literatur kaum zu übersehen ist. Eine erste Suchanfrage mit PubMed zum Stichwort „tuberculosis“ erbringt mehr als 260.000 Treffer. Dies macht neben sorgsamer Recherche auch eine restriktive Auswahl notwendig. Da der Untersuchungszeitraum die Jahre von 2012 bis 2017 umfasst, beschränkt sich die systematische Recherche auf diese Zeitspanne sowie die zehn Jahre davor. Für die vorliegende Arbeit wurde zunächst PubMed als Standarddatenbank sondiert, ergänzt um eine Abfrage auf LIVIVO, um deutschsprachige Literatur besser abzudecken. Mit Blick auf Monographien und Dissertationen wurde das Rechercheportal der Mainzer Universitätsbibliothek benutzt. Daraufhin wurde die Datenbank Web of Science verwendet, um die Ergebnisse über eine Sortierung nach Zitierhäufigkeit zu hierarchisieren, und schließlich nach händischer Sichtung der Titel und Abstracts eine Endauswahl getroffen.

2.1 Epidemiologie

Die TB ist eine in ihrer Epidemiologie gut untersuchte Erkrankung. Die Datenerfassung ist in großen Institutionen zentralisiert, was eine systematische und kontinuierliche Überwachung der epidemiologischen Entwicklung sowie das Erkennen von Einflussfaktoren und Risikogruppen ermöglicht.

Für die Darstellung der weltweiten Fallzahlen wurde im Rahmen dieser Arbeit insbesondere auf Veröffentlichungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zurückgegriffen. Soweit nicht anders gekennzeichnet, sind alle Zahlen des entsprechenden Unterkapitels dem *Global Tuberculosis Report 2018* (WHO 2018) entnommen. Die Darstellung der europäischen Fallzahlen stützt sich auf die Publikationen des European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC), welches gemeinsam mit der WHO jährliche epidemiologische Berichte veröffentlicht. Soweit nicht anders gekennzeichnet, entstammen die Daten des entsprechenden Unterkapitels dem Report *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019* (WHO Regional Office for Europe/ECDC 2019).

In Deutschland zählt die TB gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) zu den namentlich meldepflichtigen Erkrankungen. Die einzelfallbasierten Daten werden vom Robert Koch-Institut (RKI) infektionsepidemiologisch ausgewertet und jährlich veröffentlicht. Soweit nicht anders gekennzeichnet, sind alle im entsprechenden Unterkapitel angeführten Daten dem *Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2017* (RKI 2018) entnommen.

2.1.1 Situation weltweit

Im Jahr 2011 hat die TB AIDS als tödlichste Infektionskrankheit weltweit abgelöst. Sie ist die zehnthäufigste Todesursache insgesamt; 2017 sind 1,6 Mio. Menschen an ihr gestorben. Etwa 1,7 Mrd. Menschen – 23% der Weltbevölkerung – haben eine Latente Tuberkuloseinfektion (LTBI) und damit ein Lebenszeitrisiko von ca. 10%, eine aktive TB zu entwickeln.

2017 traten weltweit ca. 10,0 Mio. neue TB-Fälle auf, von denen geschätzt 3,6 Mio. nicht diagnostiziert bzw. nicht gemeldet wurden. Dies entspricht einer Inzidenz von 133/100.000. Erkrankt sind 5,8 Mio. Männer und 3,2 Mio. Frauen über 15 Jahren, sowie 1,0 Mio. Kinder. Die Geschlechterdifferenz ist dabei wahrscheinlich der männlichen Überrepräsentanz in verschiedenen Risikogruppen geschuldet: bei Obdachlosen, Strafgefangenen, Saison- und Wander-

arbeitern, HIV-Positiven und IV-Drogensüchtigen. Die Anzahl der Todesfälle wird auf 1,3 Mio. unter HIV-Negativen und zusätzlich 300.000 Menschen mit HIV-Co-Infektion geschätzt.

Die Krankheitslast ist international sehr ungleich verteilt; Fallzahlen und Verläufe der TB sind eng mit dem Niveau der Lebensbedingungen assoziiert. Durch die Entwicklung effektiver medikamentöser Therapien, in Verbindung mit sozioökonomischem Fortschritt und internationaler Gesundheitszusammenarbeit, ist es in den meisten Industrienationen gelungen, die Fallzahlen auf einen sehr niedrigen Stand zu senken. Auch global ist sowohl absolut wie relativ ein langsamer Rückgang der Fallzahlen zu beobachten. Die weltweite Inzidenz ist von 2000 bis 2017 um durchschnittlich 1,5% pro Jahr gefallen. Im selben Zeitraum fiel die Mortalität unter HIV-Negativen um jährlich durchschnittlich 3% bzw. insgesamt 42%. Dennoch bleibt die TB, besonders in vielen Entwicklungs- und Schwellenländern, ein enormes medizinisches, gesundheitspolitisches, soziales und ökonomisches Problem. Insgesamt 55% der globalen Erkrankungen treten dabei in den fünf nach absoluten Fallzahlen am stärksten betroffenen Ländern auf. Es handelt sich um Indien mit jährlich 2,74 Mio. Erkrankten, entsprechend 27% der Fälle weltweit, China (889.000/9%), Indonesien (842.000/8%), die Philippinen (581.000/6%) und Pakistan (525.000/5%). Die fünf Länder mit den höchsten relativen Fallzahlen sind: Lesotho mit 665 Erkrankten auf 100.000 Einwohner, Südafrika (567/100.000), die Philippinen (554/100.000), Mosambik (551/100.000) und Nordkorea (513/100.000).

Sorge bereitet zudem das zunehmende Auftreten von resistenten Erregern¹: So trat eine isolierte Isoniazid (INH)-Resistenz weltweit bei 7,1% aller neuen Fälle auf. Geschätzt 558.000 Menschen entwickelten eine auf das effektivste First-line-Medikament Rifampicin (RMP) resistente TB, entsprechend etwa 3,5% aller neuen Fälle und 18% aller Fälle nach einer bereits zuvor erfolgten Behandlung. In 82% davon handelte es sich darüber hinaus um eine MDR-TB, d.h. eine kombinierte Resistenz gegen RMP und INH. Dabei stammt wiederum beinahe die Hälfte der MDR-TB-Fälle aus nur drei Ländern: Indien (24%), China (13%) und Russland (10%). Bei geschätzt 8,5% der Fälle mit MDR-TB lag eine extensiv resistente TB (XDR-TB) vor.

Resistente TB-Erreger stellen sowohl medizinisch wie finanziell eine Herausforderung dar: Eine komplette sechsmonatige Standardbehandlung medikamentensensibler TB stellt die Global TB Drug Facility für etwa 40 US \$ bereit. Weltweit werden darunter Erfolgsraten von über 85% gemeldet. Die Therapie resistenter Formen der TB kostet dagegen über 1.000 US \$, die Erfolgsrate bei MDR-TB liegt bei lediglich 55%. (WHO 2018, 6)

2.1.2 Situation in Europa

Im Jahr 2017 traten geschätzt 275.000 neue TB-Fälle in der WHO European Region² auf, das entspricht einer Inzidenz von 30/100.000 und 2,8% der Fälle weltweit. Etwa 4% aller Fälle werden bei Kindern unter 15 Jahren gemeldet.

Unter den HIV-negativen Patienten kam es zu 24.000 Todesfällen. 83% der Fälle in der Region traten in den 18 High Priority Countries (HPC)³ auf; in diesen beträgt die gemittelte Inzidenz 56,3/100.000. Die fünf Länder mit den höchsten relativen Fallzahlen sind Kirgisistan (144/100.000), Republik Moldau (95/100.000), Georgien (86/100.000), Tadschikistan (85/100.000)

¹ Für die Einteilung der Resistenzklassen vgl. Unterkapitel 2.3.6.

² Diese umfasst die Länder Albanien, Andorra, Armenien, Aserbaidschan, Belgien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Georgien, Griechenland, Irland, Island, Israel, Italien, Kasachstan, Kirgisistan, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Monaco, Montenegro, Niederlande, Nord-Mazedonien, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Republik Moldau, Rumänien, Russland, San Marino, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Spanien, Tadschikistan, Tschechien, Türkei, Turkmenistan, Ukraine, Ungarn, Usbekistan, Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland, Weißrussland und Zypern.

³ High Priority Countries sind Armenien, Aserbaidschan, Bulgarien, Estland, Georgien, Kasachstan, Kirgisistan, Lettland, Litauen, Republik Moldau, Rumänien, Russland, Tadschikistan, Türkei, Turkmenistan, Ukraine, Usbekistan und Weißrussland.

und Ukraine (84/100.000). In absoluten Fallzahlen am stärksten betroffen sind Russland (86.000), Ukraine (37.000), Rumänien (14.000), Türkei (14.000) und Kasachstan (12.000).

In den Jahren 2008 bis 2017 ist die Inzidenz um durchschnittlich 4,7% jährlich gefallen, die 24.000 Todesfälle stellen eine Abnahme von fast 60% gegenüber 2008 dar. Diesen Erfolgen steht jedoch eine Rate an resistenten Erregern gegenüber, die sich deutlich oberhalb des globalen Durchschnitts befindet. Geschätzt 109.000 Fälle waren RMP-resistenter oder MDR-TB (letztere macht 84% davon aus) geschuldet. Dem Auftreten dieser Resistenzen bei etwa 3,5% aller neuen Fälle weltweit stehen 17% in den europäischen Ländern gegenüber.

2.1.3 Situation in Deutschland

Wie in den meisten Industrienationen, ist es in Deutschland im Verlauf der letzten Jahrzehnte gelungen, die Fallzahlen auf einen sehr niedrigen Stand zu senken. Der langjährige stete Rückgang ging jedoch 2008 in eine Stagnation bei 4.000 bis 4.500 Fällen jährlich über. Seit dem Jahr 2015 zeigt sich eine Trendumkehr im Zusammenhang mit den Migrationsbewegungen, die als „Flüchtlingswelle“ bekannt wurden. Nach der Zunahme im Jahr 2015 mit 5.843 und 2016 mit 5.949 Fällen, war 2017 ein leichter Rückgang auf 5.486 Fälle zu verzeichnen. Dies entspricht einer Inzidenz von 6,7 Neuerkrankungen je 100.000 Einwohner. Die Mortalität lag bei 0,12 Todesfällen pro 100.000 Einwohner, entsprechend 102 Fällen.

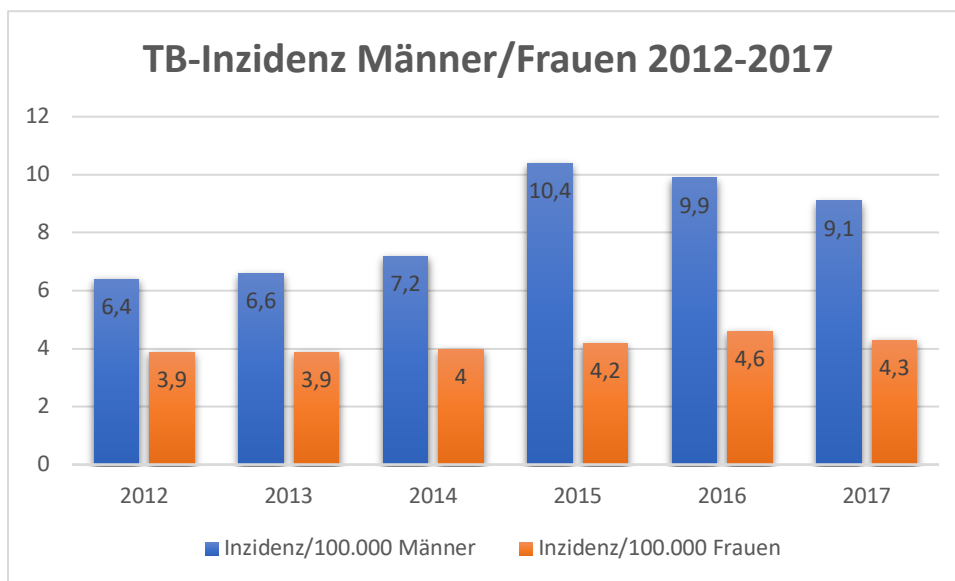


Abb. 1: TB-Inzidenz in Deutschland nach Geschlecht (Daten nach RKI 2018)

Die Verteilung nach den Faktoren Geschlecht, Nationalität und Alter ist erwartungsgemäß ungleichmäßig. So erkrankten 2017 männliche Erwachsene mit einer Inzidenz von 9,1/100.000 2,1mal so häufig wie weibliche (4,3/100.000). Bei Kindern unter 15 Jahren dagegen findet sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit. (RKI 2018, 38)

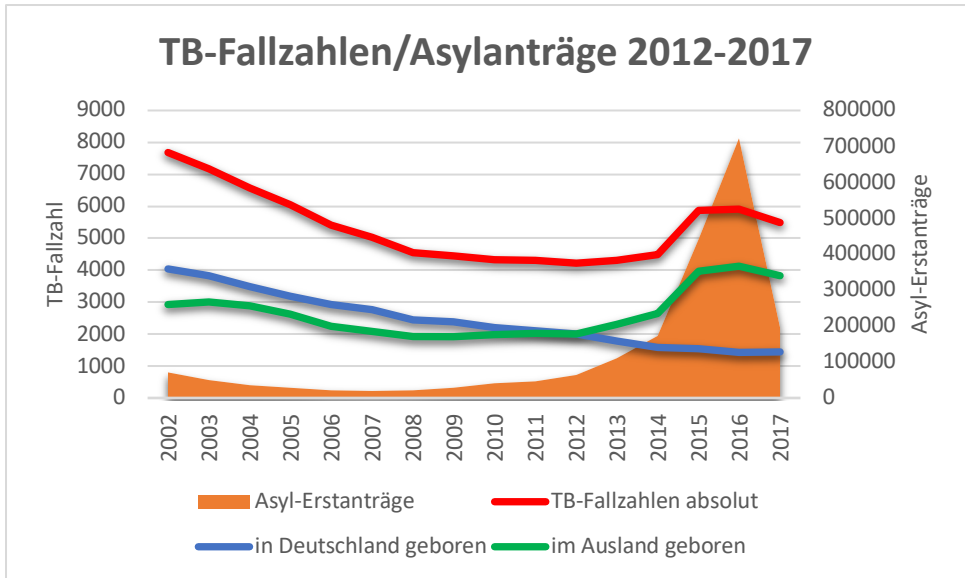


Abb. 2: TB-Fallzahlen und Asyl-Erstanträge in Deutschland (Daten nach RKI 2018/BAMF 2021)

Der Anstieg an TB-Fällen der Jahre 2014 bis 2017 folgte auf eine seit 2008 andauernde Stagnation und korreliert mit dem Anstieg der Zahl an Asyl-Erstanträgen. Der Anteil in Deutschland geborener Patienten war auch während dieser Zeit weiterhin leicht rückläufig.

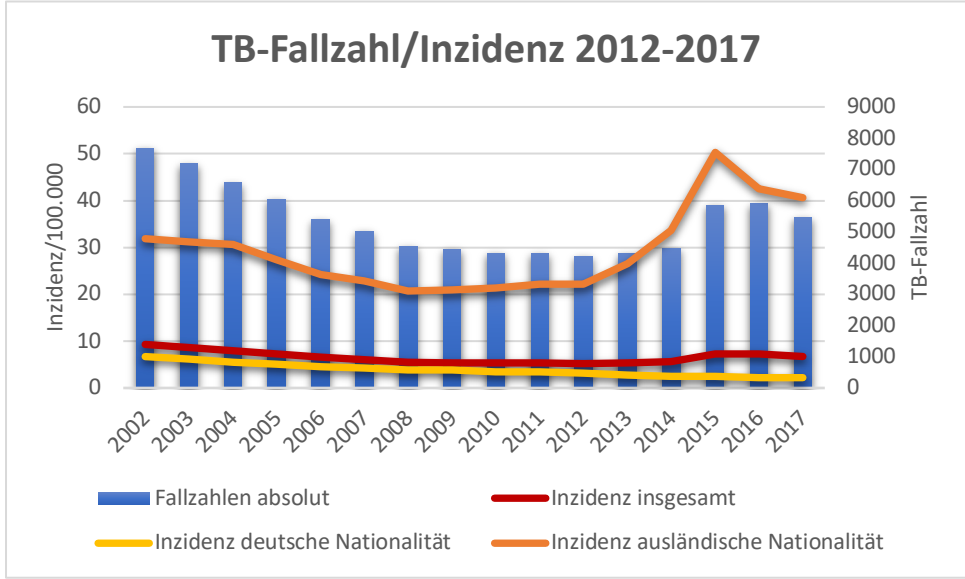


Abb. 3: TB-Fallzahlen und -Inzidenz nach Herkunft (Daten nach RKI 2018)

Unter ausländischen Staatsangehörigen lag die Inzidenz mit 40,6/100.000 im Jahr 2017 mehr als 18mal so hoch wie unter deutschen Staatsangehörigen (2,2/100.000).

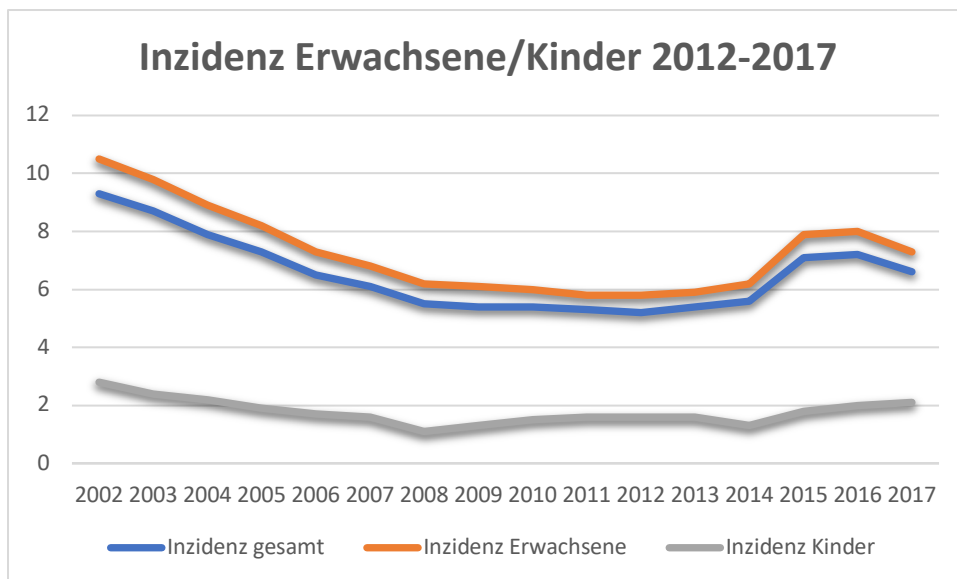


Abb. 4: TB-Inzidenz bei Erwachsenen und Kindern (Daten nach RKI 2018)

Die höchste Inzidenz weisen junge Erwachsene auf: In der Altersgruppe der 20-24Jährigen lag sie 2017 insgesamt bei 18,2/100.000. Hier schlagen sich die Resultate der aktiven Fallfindung nieder, v.a. durch die gesetzlich vorgeschriebenen Screening-Untersuchungen bei Flüchtlingen und Asylsuchenden in den Gemeinschaftsunterkünften. Auch die Umgebungsuntersuchung im Umfeld infektiöser Patienten zählt zur aktiven Fallfindung; sie ist insbesondere bei Kindern bedeutsam, von denen 48,3% auf diesem Weg gefunden werden (gegenüber nur 6% beim Gesamtkollektiv). Mit 81,6% werden die meisten Erkrankten durch passive Fallfindung entdeckt, also die Abklärung tuberkuloseverdächtiger Symptome. Bei den 27,4% in Deutschland geborenen TB-Kranken handelt es sich „meist um ältere Menschen, die sich in den Kriegs- und Nachkriegsjahren infiziert haben und im höheren Alter eine aktive Tuberkulose entwickelten“ (RKI 2012, 8).

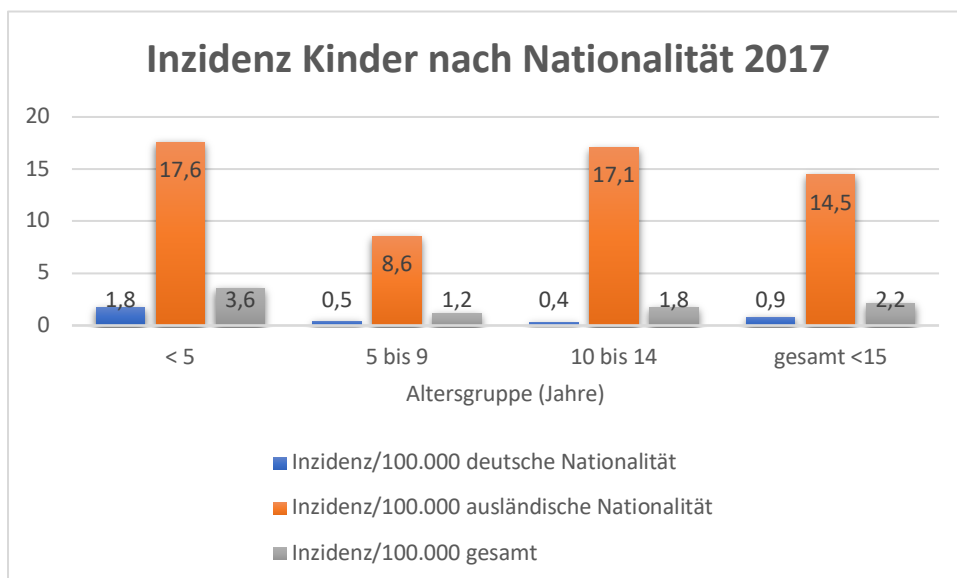


Abb. 5: TB-Inzidenz bei Kindern 2017 nach Alter/Nationalität (Daten nach RKI 2018)

Bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren wurde 2017 eine Inzidenz von lediglich 2,2/100.000 registriert. Auch hier fand sich ein erheblicher Unterschied zwischen Kindern deutscher (0,9/100.000) und ausländischer Staatsangehörigkeit (14,5/100.000). Die Erkrankungshäufigkeit bei Unter-15Jährigen ist ihrerseits ungleich verteilt: Mit 3,6/100.000 findet sich die höchste Inzidenz bei Kindern unter fünf Jahren, die niedrigste mit 1,2/100.000 bei den 5-9Jähri-

gen; in der Altersgruppe der 10-14Jährigen betrug sie 1,8/100.000. Der ausgeprägte Unterschied nach Staatsangehörigkeit zieht sich durch alle Altersgruppen.

Im Hinblick auf den Organbefall gibt es interessante Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen. Bevölkerungswelt war er zu 73,9% pulmonal, zu 26,1% extrapulmonal.

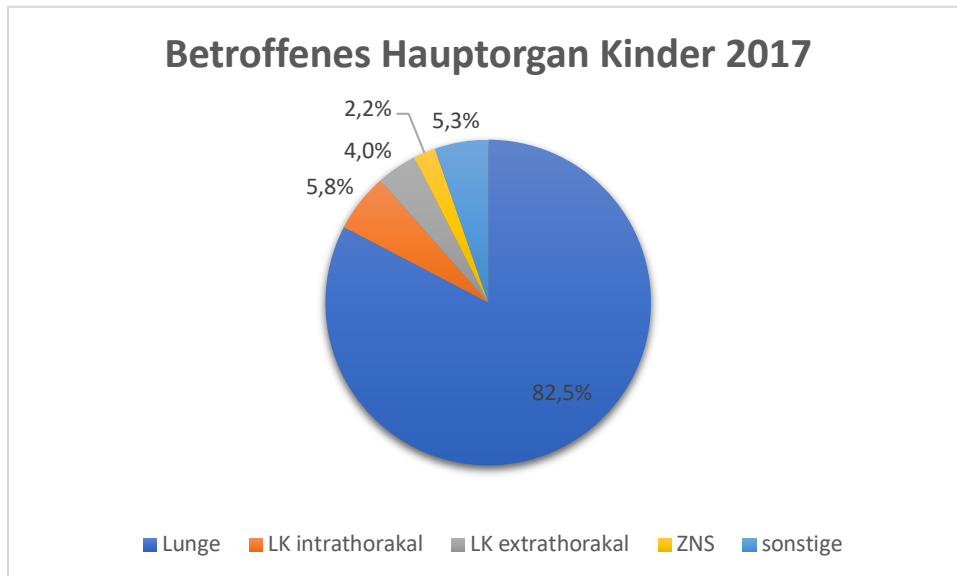


Abb. 6: Betroffenes Hauptorgan bei Kindern 2017 (Daten nach RKI 2018)

Bei Kindern ist in 82,5% der Fälle die Lunge betroffen. Zu 9,8% liegt ein Befall der Lymphknoten vor (5,8% intra- und 4,0% extrathorakal).

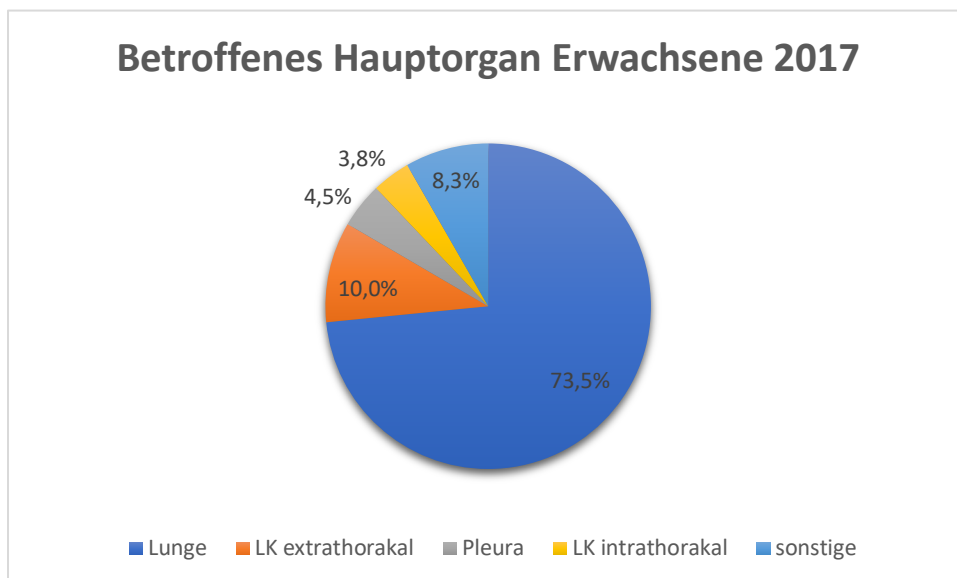


Abb. 7: Betroffenes Hauptorgan bei Erwachsenen 2017 (Daten nach RKI 2018)

Erwachsene erleiden nur in 73,5% der Fälle einen pulmonalen Befall. Der Anteil an Lymphknoten-TB liegt mit 13,8% (3,8% intra- und 10,0% extrathorakal) höher als bei Kindern.

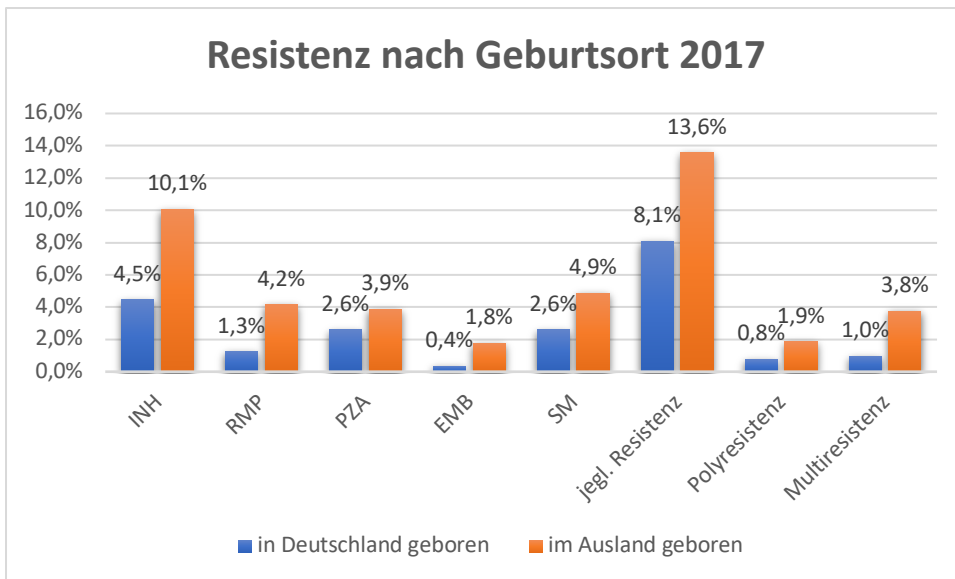


Abb. 8: Resistenzen nach Geburtsort 2017 (Daten nach RKI 2018)

Resistenzen gegen mindestens eines der fünf Standardmedikamente traten 2017 in 431 Fällen entsprechend 11,9% der Gesamtfälle auf; hier lag der Anteil bei im Ausland geborenen Patienten mit 13,6% deutlich über dem bei in Deutschland geborenen Patienten (8,1%). Diese Diskrepanz ist bei der MDR-TB (bei 109 Fällen, entsprechend 3,0% der Gesamterkrankungen) mit 3,8% gegenüber 1,0% noch ausgeprägter. Besonders hohe Anteile an Resistenzen finden sich unter Patienten, die aus den Nachfolgestaaten der Sowjetunion stammen: Resistenzen gegen mindestens eines der fünf Standardmedikamente fanden sich bei 31,3%, Multiresistenzen bei 19,3% der Patienten aus diesem Kollektiv. Eine XDR-TB fand sich in vier Fällen, wovon drei Patienten aus dem Ausland stammten (einer aus dem Irak, zwei aus Russland), während beim vierten keine Angaben zum Geburtsland vorlagen.

Auch die Behandlungsergebnisse differieren in Abhängigkeit vom Resistenzstatus: Während 2017 in Deutschland die Behandlung sensibler Erreger zu 82,6% erfolgreich verlief, wurde MDR-TB nur in 76,4% der Fälle geheilt. (RKI 2020, 63)

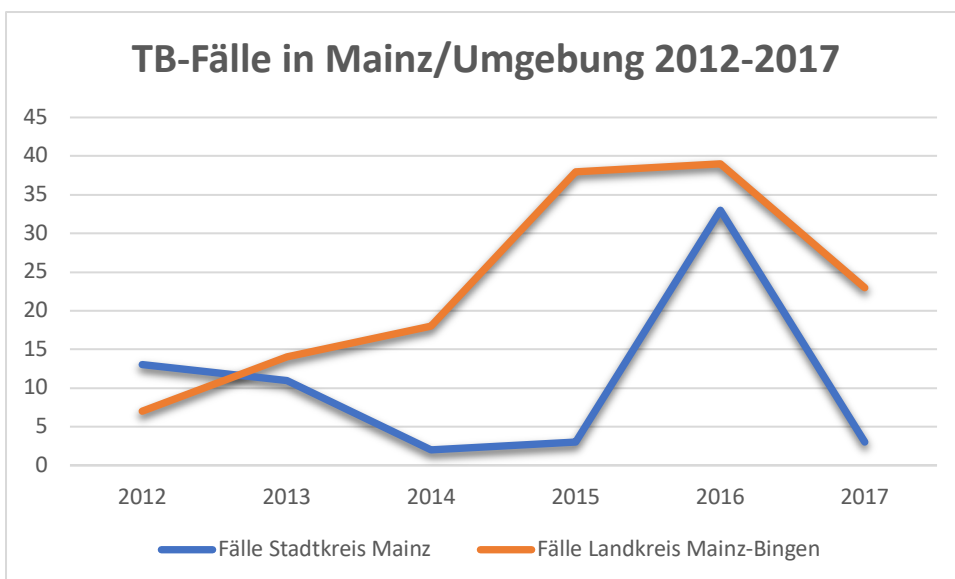


Abb. 9: TB-Fälle in Mainz und Umgebung (Daten nach RKI 2018)

Auch lokal bildete sich der Anstieg der Fallzahlen in den Jahren 2015 und 2016 ab; 2017 war bereits eine deutliche Reduktion zu beobachten.

2.2 Diagnostik

Der Untersuchungszeitraum fällt zusammen mit der Gültigkeit der Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) von 2012 (Schaberg et al. 2012). Sie basieren auf jenen des DZK von 2001 (Schaberg et al. 2001), verschiedenen neueren Empfehlungen der WHO (WHO 2010b), sowie Publikationen einschlägiger Fachgesellschaften (Blumberg et al. 2003, NICE 2011, Ait-Khaled et al. 2010). Diese wurden z.T. an für Deutschland spezifische Gegebenheiten angepasst. Abgelöst wurden diese Empfehlungen Ende 2017 durch die neue S2k-Leitlinie (Feiterna-Sperling et al. 2017).

Neben diesen Empfehlungen von 2012 wurden im Rahmen des klinischen Teils der vorliegenden Arbeit schwerpunktmäßig weitere Veröffentlichungen der WHO (WHO 2010a, WHO 2014, WHO 2015, WHO 2016a), des DZK (Diel et al. 2011), der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (CDC 1995), das *Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen* der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) (Scholz et al. 2009) sowie der *Herold Innere Medizin* (Herold 2011) herangezogen.

2.2.1 TB-Diagnostik bei Kindern

Bestandteile der TB-Diagnostik bei Kindern sind, wie grundsätzlich auch beim Erwachsenen: Anamnese, Klinik/Verlauf, eine geeignete Bildgebung, immunologische Tests, bakteriologische Untersuchungen sowie molekularbiologische Erreger- und Resistenznachweise. (Vgl. Herold 2011, 402ff.) Hierbei gibt es jedoch einige für dieses Patientengut spezifische Besonderheiten. So ist die Röntgen-Thoraxuntersuchung (RTU) häufig uncharakteristisch, und oftmals gelingt bei Kindern aufgrund eines paucibazillären Verlaufs kein Erregernachweis. „Die Diagnose der aktiven Tuberkulose ist aufgrund des eingeschränkten bakteriologischen Nachweises bei meist paucibazillärer Erkrankung erschwert und beruht daher oft auf einer Kombination aus Symptomen, radiologischen und immunologischen Befunden und der Infektionsanamnese. Der Keimnachweis sollte jedoch in jedem Fall angestrebt werden, um die Behandlung gezielt abstimmen zu können. Bei fehlendem Keimnachweis muss entsprechend dem Resistenzspektrum des Indexfalles behandelt werden.“ (Schaberg et al. 2012, 149)

2.2.1.1 Anamnese

Die Anamnese sollte, neben möglichen infektionsrelevanten Kontakten zu TB-Indexfällen, auch eine TB-Vorerkrankung und -behandlung abklären. Ebenso sind Begleiterkrankungen und -medikation, Immunstatus, sowie Risikofaktoren für das Vorliegen einer resistenten TB zu erheben. Auslandsaufenthalte und der BCG-Impfstatus sind zu erfragen.

2.2.1.2 Klinik/Verlauf

Die klassischen Symptome sind bei Kindern und Jugendlichen deutlich seltener zu finden als beim Erwachsenen. Erst im Jugendalter (ab 15 Jahren) nähert sich die klinische Manifestation jener bei Erwachsenen an. Andererseits besteht im Vergleich zu Erwachsenen ein erheblich höheres Risiko für die Progression von der LTBI zur manifesten TB-Erkrankung: Innerhalb des ersten Lebensjahres liegt dieses Risiko bei unbehandelten Kindern bei bis zu 50%, bis zum dritten Lebensjahr bei 25%, bis zum vollendeten 15. Lebensjahr bei 2,5-5%, um danach im Jugendalter erneut auf 10-15% anzusteigen. (Feiterna-Sperling et al. 2017, 18) Grundsätzlich gilt daher, dass bei allen Kindern und Jugendlichen mit suspekter Klinik, Anamnese oder infektionsrelevantem Kontakt eine TB-Diagnostik erfolgen soll.

2.2.1.3 Bildgebung

Obwohl der Befund der RTU „trotz aktiver Erkrankung unauffällig sein bzw. nur geringe oder unspezifische Befunde darstellen“ (Bauer et al. 2016, 589) kann, gehört diese Untersuchung zur vollständigen differentialdiagnostischen Abklärung. „Bei Verdacht auf Tuberkulose sollten Röntgenaufnahmen stets in 2 Ebenen erfolgen.“ (Scholz et al. 2009, 531) Mit dieser Untersuchung „kann, unabhängig von einer klinischen Symptomatik, bei Kleinkindern und immunsupprimierten Patienten unter Umständen noch bevor der THT oder IFN- γ -Test positiv ausfällt, eine aktive Tuberkulose erfasst werden“ (Diel et al. 2011, 368). Nicht zuletzt muss „der Ausgangsbefund der tuberkulösen Erkrankung [...] mit geeigneten bildgebenden Verfahren dokumentiert werden“ (Schaberg et al. 2012, 139). Damit ist das Thorax-Röntgen primäres bildgebendes Verfahren bei Screening, TB-Verdacht und Therapiekontrolle.

CT und MRT sind Fällen schwieriger Differenzialdiagnostik und dem Verdacht auf Komplikationen, bzw. extrapulmonaler TB (Knochen-/Gelenk-, Organ- und meningealer/zerebraler TB) vorbehalten. Der Ultraschalluntersuchung kommt in Niedriginzidenzländern (<20/100.000) eine untergeordnete Bedeutung zu.

2.2.1.4 Immunologische Tests

Sowohl Tuberkulin-Hauttest (THT)⁴ wie Interferon-Gamma Release Assay (IGRA)⁵ testen eine Reaktion der T-Lymphozyten auf Antigene von *M. tuberculosis*. Da beide nicht zwischen LTBI und manifester TB unterscheiden können, soll im Falle pathologischer Testresultate weitergehende TB-Diagnostik erfolgen. Der THT hat gegenüber dem IGRA den Nachteil, dass sowohl die BCG-Impfung wie eine nichttuberkulöse Mykobakteriose zu falsch-positiven Ergebnissen führen.

Eine Frage, zu der Schaberg et al. (2012) keine klare Stellung beziehen, ist jene nach der Priorisierung von THT/IGRA im Rahmen der Diagnostik. Ursächlich ist die „für kleine Kinder und Immunsupprimierte noch eingeschränkte Datenlage“ (Herold 2011, 404), anhand derer bei Kleinkindern „IGRAs dem Tuberkulinhauttest (THT) nach aktuellem Kenntnisstand nicht überlegen“ (Diel und Nienhaus 2015, 271) sind. Auch das DZK befindet: „Bei Kindern unter 15 Jahren mit kulturell bestätigter Tuberkulose ist die Datenlage zur Sensitivität von kommerziell verfügbaren IFN- γ -Tests im Vergleich mit dem THT, nicht zuletzt aufgrund der oft geringen Erregerdichte bei Tuberkulosen im Kleinkindalter, noch unzureichend.“ (Diel et al. 2011, 366)

So beschränken sich Schaberg et al. auf die Empfehlung, „im Kindesalter bevorzugt THT“ zu verwenden (Schaberg et al. 2012, 158). Dies ist Konsens auch im angloamerikanischen Raum: „Both the Centers for Disease Control and Prevention and the American Academy of Pediatrics have recommended only limited use of IGRAs in children aged <5 years.“ (Starke 2012, 582) Begründend schreiben Chiappini et al.: „In conclusion, according to our results, IGRAs sensitivity in children below 5 years of age is particularly low and inferior to TST sensitivity. Considering that this group of children is at high risk for severe disease, the replacement of TST with IGRAs in young children appears to be unsafe.“ (Chiappini et al. 2014, 1293) Auch das DZK empfiehlt „aufgrund fehlender Evidenz über die Zuverlässigkeit von IGRAs bei Kindern unter 5 Jahren“ (Diel et al. 2011, 359) den THT in dieser Altersgruppe als Mittel der Wahl.

Bei älteren Kindern „können beide Tests angewendet werden“ (Diel et al. 2011, 359). Des Weiteren wird „bei Erwachsenen ab dem 15. Lebensjahr nicht mehr eine Kombination beider Testverfahren, sondern prinzipiell der routinemäßige Ersatz des THT durch IFN- γ -Tests in der Umgebungsuntersuchung angeraten“ (Diel et al. 2011, 368).

⁴ Es soll ausschließlich jener mit der Methode nach Mendel-Mantoux verwendet werden. Vgl. Magdorf et al. 2009, 531.

⁵ An der UM wird das Testsystem QuantiFERON-TB-Gold Plus® der Firma Cellestis verwendet.

Zusammenfassen lassen sich die Empfehlungen dahingehend, dass bei Kindern unter fünf Jahren weiterhin der THT zu bevorzugen ist, bei Kindern von fünf bis 15 Jahren sowohl THT wie IGRA angewandt werden können, während bei Über-15-Jährigen ein IGRA verwendet werden soll. Zusätzlich zum THT sollten IGRA eingesetzt werden bei lebensbedrohlichen TB-Formen, V.a. TB bei kutaner Anergie, differenzialdiagnostischen Problemfällen, vor Organtransplantationen, vor Einsatz von TNF α -Blockern, bei Säuglingen mit V.a. TB-Exposition, LTBI sowie der Unterscheidung von Infektionen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) und solchen mit *M. tuberculosis*. (Vgl. Magdorf et al. 2009, 534)

2.2.1.5 Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT)

Der Erregernachweis kann auch molekularbiologisch durch NAT (i.d.R. PCR) geführt werden. NAT besitzen den Vorteil einer niedrigen Nachweisgrenze von 100-130 Erregern/ml sowie der schnellen Verfügbarkeit positiver wie negativer Ergebnisse (zwei bis acht Stunden). Bei mikroskopisch positiv befundenen Sputumproben liegen Sensitivität und Spezifität bei nahezu 100%; bei mikroskopisch negativen, kulturell positiven Proben fällt die diagnostische Sensitivität bei Kindern auf 62-66% mit einer Spezifität von 98%. NAT können nicht zwischen vitalen und toten Erregern unterscheiden.

„Die Indikation zur Durchführung der molekularbiologischen Diagnostik stellt sich vor allem bei stark gefährdeten Patienten (z.B. bei Immunsupprimierten) oder bei Verdacht auf eine Generalisierung der Tuberkulose.“ (Magdorf et al. 2009, 535)

2.2.1.6 Bakteriologische Untersuchungen

Die bakteriologische Untersuchung von Sputum, Nüchternmagensaft, Bronchialsekret, Urin, Stuhl, Liquor und Punktionen bzw. Biopsien hat den direkten Erregernachweis zum Ziel. Das Anstreben eines Erregernachweises bei Verdacht auf TB in jedem Fall und in jeder Altersgruppe gehört zu den Schlüsselempfehlungen von Schaberg et al. (2012). Bei der pulmonalen TB wird bei Kindern ab fünf Jahren eine Probengewinnung aus mindestens drei induzierten Sputa, bei kleineren Kindern die morgendliche (vier Stunden nüchterne) Magensaft-Aspiration an drei aufeinander folgenden Tagen empfohlen. Eine Bronchoskopie mit Sekretaspiration/ bronchoalveolärer Lavage (BAL)/Biopsie ist nur in speziellen Fällen, wie radiologischem Verdacht auf Belüftungsstörungen (ggf. mit therapeutischer Intention) indiziert. Zur Diagnose einer extrapulmonalen TB können Liquor, Pleurapunktat, Knochenmark, Abszessmaterial, Biopsien, Blut, Urin und Stuhl verwendet werden.

Ein mikroskopischer Nachweis (lichtmikroskopisch z.B. nach Ziehl-Neelsen-Färbung oder fluoreszenzmikroskopisch z.B. nach Auramin-Färbung) verlangt eine hohe Keimzahl (Nachweisgrenze 10^4 - 10^5 Erreger/ml, verglichen mit <100 /ml in der Festkultur). Die Sensitivität ist mit ca. 30% im Vergleich zur Kultur recht gering. Eine Unterscheidung zwischen Erregern des *M. tuberculosis*-Komplexes und NTM sowie zwischen lebenden und toten Bakterien ist nicht möglich. Dennoch sollte der mikroskopische Nachweis immer versucht werden. (Magdorf et al. 2009, 534)

Die Anlage einer Erregerkultur ist die Methode höchster Sensitivität und Grundlage für die klassische Resistenztestung. Sie benötigt jedoch lange Anzuchtzeiten von sieben bis 14 Tagen (Flüssigkultur) bzw. 28 bis 42 Tagen (Festkultur) bis zur Verfügbarkeit eines positiven Ergebnisses, bzw. respektive 42/56 Tage für einen sicheren Ausschluss. Ein kultureller Erregernachweis soll immer angestrebt werden, auch bei Vorliegen eines molekularen Direktnachweises. (Schaberg et al. 2012, 137)

2.2.1.7 Phänotypische Resistenzbestimmung

Zudem sollen alle Erstisolate einer Resistenztestung unterzogen werden: „Von jedem kulturellen *M. tuberculosis*-Isolat sollte eine Resistenzbestimmung durchgeführt werden.“ (Magdorf et al. 2009, 535) Die phänotypische Resistenztestung auf die vier Erstrang-Medikamente INH, RMP, Ethambutol (EMB) und Pyrazinamid (PZA) ist Referenzstandard und den molekulargenetischen Methoden in Sensitivität und Spezifität überlegen. „Bei jeder Tuberkulose mit bakteriellem Erregernachweis muss eine phänotypische Empfindlichkeitsprüfung erfolgen.“ (Schaberg et al. 2012, 139) Sie dauert sieben bis 14 Tage nach Identifizierung. Beim Nachweis von Resistenzen sollen Zweitrang- und Reserve-Tuberkulostatika in einem Speziallabor getestet werden.

2.2.1.8 Molekularbiologische Resistenztestung

Weiterhin steht die Möglichkeit molekularbiologischer Resistenztestung zur Verfügung. Patienten mit Risikofaktoren für eine Resistenz sind zu identifizieren, wobei jede mehr als vierwöchige Vorbehandlung einer Tuberkulose, der Kontakt zu einem Indexfall mit resistenten Erregern und die Herkunft aus Ländern mit hoher Resistenzprävalenz als Risiko anzusehen sind. Bei Vorliegen einer dieser Faktoren soll eine molekularbiologische Testung auf Resistenzgene erfolgen. (Schaberg et al. 2012, 141)

Da die Ergebnisse binnen weniger Stunden vorliegen, soll sie für INH und RMP direkt nach erfolgtem Erregernachweis durchgeführt werden, um eventuell vorliegende Resistenzen zeitnah zu erkennen: „Zumindest bei Verdacht auf eine Erkrankung mit resistenten Erregern sollte unbedingt eine primäre molekularbiologische Resistenztestung vorgenommen werden.“ (Schaberg et al. 2012, 139)

2.2.2 Vorgehen bei extrapulmonaler TB

Generell gilt es, bei der extrapulmonalen TB je nach befallenem Organsystem geeignete Proben von Körperflüssigkeiten oder Geweben für den Erregernachweis zu gewinnen. Extrapulmonale Manifestationen der TB entstehen meist durch eine hämatogene oder lymphogene Streuung. (Vgl. Scholz et al. 2009, 528) Prädilektionsorte hierfür sind zervikale, seltener auch mediastinale, abdominale, axilläre oder inguinale Lymphknoten. Daher wurde hier die Literatur für die Lymphknoten-TB als häufigster Form extrapulmonaler TB gesichtet. Zwar macht bei Kindern die pulmonale TB mit 82,5% einen noch höheren Anteil aller Erkrankungen aus als bei Erwachsenen, dennoch manifestiert sich kindliche TB zu immerhin 9,8% in den Lymphknoten: davon 5,8% intrathorakal und 4,0% extrathorakal. (RKI 2018, 41)

Schaberg et al. äußern sich nicht detailliert zu diagnostischen Besonderheiten der Lymphknoten-TB bei Kindern, weisen allerdings auf die Bedeutung einer bakteriologischen und histologischen Sicherung der Erkrankung hin. (Schaberg et al. 2012, 143f.)

In anderen Quellen finden sich weiter gehende Empfehlungen. Die diagnostischen Werkzeuge sind prinzipiell dieselben wie bei den pulmonalen Formen. Um aussagekräftige Proben zu gewinnen, stehen die Lymphknotenbiopsie und die Feinnadel-Aspiration (FNA) zur Verfügung. Die Proben können histopathologisch, mikroskopisch, kulturell sowie per NAT/PCR untersucht werden. „Die Diagnose bei isolierter Lymphknotentuberkulose erfolgt in der Regel durch Exstirpation eines betroffenen Lymphknotens und durch die histologische, vor allem aber durch die bakteriologische Aufarbeitung des exstirpierten Materials.“ (Scholz et al. 2009, 541)

Teilweise wird der FNA der Vorzug gegeben: „Wir schlagen einen standardisierten Abklärungsgang vor, in dem bei klinischem Verdacht auf eine Lymphknotentuberkulose in erster Linie eine Mantoux-Probe und eine Feinnadelpunktion durchgeführt wird. Die chirurgische Biopsie ist erst bei zytologisch und mykobakteriologisch nicht konklusiven Resultaten der Feinnadelpunktion indiziert.“ (Oberbörsch et al. 2000, 1704) Auch die WHO befürwortet die FNA:

„Fine-needle aspiration of enlarged lymph glands – for staining of acid-fast bacilli (AFB), culture and histology – has been shown to be useful, with a high bacteriological yield.“ (WHO 2014, 29)

Eine definitive Diagnose erfolgt wie bei der pulmonalen TB über den direkten Erregernachweis, wobei die Kultur den Goldstandard, NAT/PCR eine schnellere Alternative darstellen: „A definitive diagnosis of tuberculous lymphadenitis can be made by culture or polymerase chain reaction demonstration of *M. tuberculosis* in an affected lymph node, thereby permitting distinction from other mycobacteria that may cause lymphadenitis. Culture remains the gold standard for diagnosis, but may take 2–4 weeks to yield results. (...) Nucleic acid amplification tests (NAATs) may provide a rapid, specific, and sensitive means of diagnosis.“ (Fontanilla 2011, 558f.) Ergänzend haben auch hier, je nach Lokalisation, die RTU, die Ultraschallbildgebung und die CT ihren Platz. Beim Screening kommt den immunologischen Tests THT und IGRA dieselbe Rolle zu wie bei den pulmonalen Verlaufsformen; IGRA ermöglichen zudem eine differentialdiagnostische Abgrenzung von der in Deutschland vermutlich häufigeren NTM-Lymphadenitis.⁶

2.2.3 TB-Screening vor Immunsuppression

Bei intaktem Immunsystem erkranken ca. 10% der Infizierten an TB. Zahlreiche Faktoren wirken abwehrmindernd und führen zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko: Dazu zählen Malnutrition, Stress, Diabetes mellitus, Alkohol- und Drogenabhängigkeit, HIV/AIDS und andere Immundefekte, Silikose, Hodgkin-/Non-Hodgkin-Lymphome, Leukämien und weitere Tumorerkrankungen sowie Langzeit-Hochdosis-Kortikosteroid-Therapie, Immunsuppressiva und Zytostatika. Insbesondere vor Verabreichung immunmodulierender Medikamente kann daher das Screening auf eine bestehende LTBI bzw. eine aktive TB sinnvoll sein, um das Risiko einer Aktivierung bzw. eines Progresses zu reduzieren. Gesichert ist ein erhöhtes Risiko bei Therapie mit TNF α -Antagonisten. „Aufgrund des erhöhten Tuberkulose-(TB)-risikos beim Einsatz von TNF- α -Inhibitoren bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis und anderer Autoimmunerkrankungen sollte bei allen Patienten vor anti-TNF- α -Therapie eine aktive TB ausgeschlossen werden und ein Screening auf das Vorliegen einer latenten tuberkulösen Infektion (LTBI) erfolgen.“ (Diel et al. 2009, 329) Als Screening-Instrumente stehen, neben einer sorgfältigen Anamnese, die immunologischen Tests THT/IGRA sowie die RTU zur Verfügung. Während die Bildgebung bei Erwachsenen zu den Methoden der ersten Wahl gehört, sollte sie bei Unter-15Jährigen aufgrund der niedrigeren Sensitivität bei relevanter Strahlenbelastung nur nach positivem THT/IGRA erfolgen.

Zusätzlich zu den TNF α -Blockern wurden in den letzten Jahren zahlreiche weitere immunsuppressiv wirkenden Biologika zur Behandlung von Autoimmun- und Krebserkrankungen entwickelt. Für viele dieser Substanzen ist das Risiko der Reaktivierung einer latenten TB noch nicht bekannt. Die WHO schließt zudem nicht-medikamentöse Ursachen einer Immundefizienz in die Indikationsstellung zum TB-Screening ein: „Systematic testing and treatment of LTBI should be performed in people living with HIV, adult and child contacts of pulmonary TB cases, patients initiating anti-tumor necrosis factor (TNF) treatment, patients receiving dialysis, patients preparing for organ or haematological transplantation and patients with silicosis.“ (WHO 2015, 13) Dem fügen die CDC Empfehlungen zum Screening hinzu bei „conditions requiring prolonged high-dose corticosteroid therapy and other immunosuppressive therapy (...), some hematologic disorders (e.g., leukemias and lymphomas), other specific malignancies (e.g., carcinoma of the head and neck)“ (CDC 1995, 27).

Cheng et al. befinden in ihrer Studie: „Our study results support the contention that all types of cancer increase the risk of the development of active tuberculosis, but with varying degrees.

⁶ „Mykobakterielle Erkrankungen der Halslymphknoten bei Kleinkindern werden [...] zu ca. 85% durch NTM (am häufigsten wird *M. avium* nachgewiesen) und nur in etwa 15% durch den *M. tuberculosis*-Komplex verursacht.“ Scholz et al. 2009, 529

This is likely due to both intrinsic immunosuppression due to the cancer itself, the immunosuppressive effects of chemotherapy, or other host factors that may increase the susceptibility to both cancer and tuberculosis.” (Cheng et. 2017, 641) Sie gelangen zu folgendem Schluss: “Those with hematologic malignancies and head and neck [cancers] are at the highest risk and should be targeted for LTBI screening and treatment.” (Cheng et al. 2017, 643)

2.2.4 Nicht tuberkulöse Mykobakteriosen

Nicht tuberkulöse Mykobakteriosen werden durch Mykobakterien verursacht, die nicht zum *M. tuberculosis*-Komplex gehören. Es sind über 200 Spezies bekannt⁷, für die verschiedene Klassifikationssysteme bestehen. Sie kommen weltweit v.a. im Wasser und Boden vor; zwar können auch sie unter bestimmten Voraussetzungen humanpathogen sein, Mensch-zu-Mensch-Übertragungen sind jedoch nicht dokumentiert. Auch besteht keine Meldepflicht. Als Risikofaktoren für eine Erkrankung gelten eine „Schwächung des Immunsystems (insbesondere HIV, Knochenmarksempfänger, Rauchen, Alkoholkrankheit), vorbestehende Lungenerkrankungen (z.B. COPD, frühere mykobakterielle Erkrankungen, Pneumokoniosen, Bronchiektasen, Lungenkarzinom, Emphysem, thorakale Fehlbildungen und Deformitäten, zystische Fibrose) sowie eine genetisch bedingte erhöhte Empfänglichkeit (genetische Defekte in der IFN- γ /IL-2-Achse)“ (Herold 2011, 407). Die hervorgerufenen Krankheitsbilder können in Abhängigkeit vom Immunstatus des Patienten und der Erregerspezies sehr unterschiedlich ausfallen. Insbesondere bei Kleinkindern sind hauptsächlich Manifestationen zervikaler Lymphadenitis durch *M. avium* beschrieben, bei Immundefizienz sind Erkrankungen möglich, die „unter dem klinischen Bild klassischer Tuberkuloseformen (z.B. Miliartuberkulose) auftreten, aber auch mit selteneren oder untypischen Symptomen einhergehen: intestinale, kutane, systemische Manifestationsformen“ (Scholz et al. 2009, 529). Die Diagnostik und Therapie dieser Entitäten soll jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung sein.

2.2.5 Kriterien der Diagnosestellung

Die Definition einer behandlungsbedürftigen TB erfolgt im Kindesalter anhand der folgenden Kriterien (Vgl. Scholz et al. 2009, 529.): 1. kultureller Nachweis von *M. tuberculosis*, 2. Kontakt zu infektiösem TB-Indexfall, 3. positiver THT bzw. IGRA, 4. Hinweise auf TB in bildgebender Diagnostik *und/oder* klinischer Symptomatik *und/oder* Verlauf. Die Diagnose einer manifesten TB ist gesichert, wenn ein kultureller Nachweis erfolgt ist, kann aber ebenso angenommen werden, wenn Kombinationen von stattgefundenem Kontakt (2.), positivem immunologischem Test (3.) und suspekter Bildgebung (4.) oder nur Test (3.) und Bildgebung (4.) vorliegen. Ein bekannter Kontakt (2.) zusammen mit einem positiven Testergebnis (3.) belegt eine Infektion mit *M. tuberculosis* und erfordert daher weitere Untersuchungen zum Nachweis oder zum Ausschluss einer manifesten TB. Bei Kindern mit stattgefundenem Kontakt (2.) und primär negativem immunologischen Test sollte bis zum Krankheitsausschluss immer von einer Infektion ausgegangen werden.

2.2.6 Meldepflicht

TB ist nach dem *Gesetz zu Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen* (Infektionsschutzgesetz/IfSG) namentlich meldepflichtig. Es besteht eine doppelte Meldepflicht: Der behandelnde Arzt ist gemäß §6 Abs.1 IfSG verpflichtet, die Erkrankung oder den Tod an behandlungsbedürftiger TB an das Gesundheitsamt zu melden. Diese Pflicht gilt unabhängig davon, ob eine Isolation des Krankheitserregers gelungen ist oder die Diagnose aufgrund anderer Kriterien gestellt wurde, sowie unabhängig davon, ob die Behandlung eingelei-

⁷ Für Details vgl. www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html.

tet werden konnte oder nicht. Darüber hinaus ist nach §7 Abs.1 das mikrobiologische Labor zur Meldung des Erregernachweises verpflichtet.

2.3 Therapie

Die TB unterscheidet sich aufgrund der besonderen Eigenschaften ihres Erregers deutlich von anderen bakteriellen Infektionen. Der hohe Anteil der Zellwand an Wachs und Lipiden erschwert die Nährstoffaufnahme nach intrazellulär. Der Zellstoffwechsel ist sehr langsam mit entsprechend geringer Wachstums- und Zellteilungsrate. So liegt die Generationszeit von *M. tuberculosis* bei zwölf bis 18 Stunden. Andererseits bietet dieser Zellwandaufbau weitgehenden Schutz gegen Noxen, weshalb die Antibiotika-Therapie nur in Kombination und über einen langen Zeitraum verabreicht Erfolg verspricht.

In immunologischer Hinsicht fällt auf, dass nicht-aktivierte Makrophagen *M. tuberculosis* zwar phagozytieren, jedoch nicht abtöten können. Ein Virulenzfaktor in der Zellwand der Mykobakterien inhibiert die Phagozytose. Vielmehr gehen die Makrophagen an der in ihrem Zellkörper fortgeführten Erregervermehrung selbst zugrunde. Der Aufenthalt in den Makrophagen hilft den Mykobakterien zudem, sich der humoralen Immunantwort durch Antikörper zu entziehen. Allein durch T-Lymphozyten aktivierte Makrophagen sind in der Lage, phagozytierte Mykobakterien zu zerstören. Regelmäßig gelingt die Erregerkontrolle durch Granulombildung, deren Versagen jedoch stets zu einer Reaktivierung mit ungehemmter Erregervermehrung und Ausbruch einer behandlungsbedürftigen TB führen kann.

In den verschiedenen Milieus tuberkulöser Läsionen finden sich unterschiedliche Populationen von *M. tuberculosis*. (Vgl. hierzu Schaberg et al. 2012, 136f.) Die Kavernen mit hohem Sauerstoffpartialdruck und neutralem pH-Wert beherbergen schnell proliferierende Erregerpopulationen. Auf diese zeigt insbesondere INH sowie, etwas schwächer, RMP gute bakterizide Wirkung; PZA ist dagegen im nicht-sauren Milieu weitgehend unwirksam. Innerhalb der nekrotischen Läsionen herrscht bei niedrigem Sauerstoffpartialdruck ein saurer pH. Die hier auftretenden langsam proliferierenden Populationen sprechen gut auf RMP und PZA an. Fibrotische Herde dagegen beherbergen Bakterienpopulationen mit unregelmäßigem oder ruhendem Metabolismus, sie können nur während der kurzen Phasen aktiven Stoffwechsels angegriffen werden. Hier wirkt v.a. RMP sterilisierend. EMB zeigt keine relevante Wirksamkeit bei langsam proliferierenden Erregern.

Grundsatz einer TB-Therapie bei Kindern ist daher – ebenso wie beim Erwachsenen – die Kombinationstherapie. „Alle manifesten Tuberkulosen werden primär (...) zumindest mit einer 3-fach-Medikamentenkombination behandelt.“ (Scholz et al. 2009, 536) Die Substanzen der verschiedenen Therapieregime entfalten nicht nur additive, sondern synergistische Wirksamkeit. Ihre Kombination dient der Resistenzvermeidung, da jede größere Population bereits spontan mutierte resistente Erreger beinhaltet und diese durch inkonsequente Therapie selektioniert würden. Eine spontane Resistenz gegen INH lässt sich etwa in einem unter 10^7 - 10^8 Erregern, gegen RMP in einem unter 10^8 - 10^9 und gegenüber PZA und EMB in einem von 10^6 Erregern erwarten. (Vgl. hierzu Vareldzis et al. 1994 sowie David 1970.)

Abhängig vom Expositions-, Infektions- und Resistenzstatus stehen bei der TB verschiedene Therapieregime zur Verfügung. Eine Chemoprophylaxe kann bereits nach TB-Exposition indiziert sein, um eine nicht nachweisbare Infektion zu bekämpfen. Die bereits bestehende LTBI kann eine Chemoprävention erfordern, um eine opportunistische Aktivierung zu verhindern. Unterschiedliche Regime existieren auch zur Behandlung der Primärtuberkulose – in Abhängigkeit davon, ob sie sich als unkomplizierte oder komplizierte TB manifestiert. Ein weites Feld stellt darüber hinaus die Therapie der verschiedenen resistenten Tuberkuloseformen dar. Eine

generelle Besonderheit der Behandlung von Kindern ist aufgrund des unterschiedlichen Verteilungsvolumens die Dosierung der verwendeten Substanzen nach Körperoberfläche (KO).

2.3.1 Dosierung der Standardmedikamente

Die empfohlenen Dosierungen der Erstrang-Antituberkulotika⁸ bleiben bei den verschiedenen Regimen gleich und werden daher einmalig an dieser Stelle angeführt. Sie folgen Schaberg et al. (2012) sowie identisch Scholz et al. (2009). Dosierungsangaben in den folgenden Unterkapiteln erfolgen nur im Falle einer Abweichung.

INH:	200mg/m ² KO, entspricht bei Unter-5Jährigen 8-10mg/kgKG, bei 6-9Jährigen 7-8mg/kgKG, bei 10-14Jährigen 6-7mg/kgKG und bei 15-18Jährigen 5-6mg/kgKG; maximale Tagesdosis (TD) 300mg
RMP:	350mg/m ² KO, entspricht bei Unter-5Jährigen 15mg/kgKG, bei 6-9Jährigen 12mg/kgKG, bei 10-14Jährigen 10mg/kgKG und bei 15-18Jährigen 10mg/kgKG; maximale TD 600mg
PZA:	30mg/kgKG; maximale TD bei unter 70kg 1,5g, bei über 70kg 2g
EMB:	850mg/m ² KO, entspricht bei Unter-5Jährigen 30mg/kgKG, bei Über-5Jährigen 25mg/kgKG; maximale TD 1,75g
SM:	20mg/kgKG, maximale TD 0,75g

Tab. 1: Dosierung der Erstrang-Antituberkulotika bei Kindern und Jugendlichen

INH:	4-6mg/kgKG; maximale TD 300mg
RMP:	8-12mg/kgKG; maximale TD 600mg
PZA:	20-30mg/kgKG; maximale TD 2,5g
EMB:	15-25mg/kgKG; maximale TD 1,6g
SM:	15mg/kgKG, maximale TD 1,0g

Tab. 2: Dosierung der Erstrang-Antituberkulotika bei Erwachsenen

2.3.2 Chemoprophylaxe

Die Chemoprophylaxe ist eine Behandlung nach Exposition zu einem infektiösen Indexpatienten, d.h. von Kontaktfällen, die sich bisher nicht infiziert haben bzw. deren Infektion noch nicht nachweisbar ist. Im Unterschied zur Chemoprävention handelt es sich damit um eine medikamentöse Behandlung, bevor der Nachweis für das Vorliegen einer LTBI geführt werden kann. Zu Therapiebeginn gibt es noch keine Reaktion auf die immunologische Auseinandersetzung des Organismus mit *M. tuberculosis*. THT bzw. IGRA bleiben folglich negativ und die Röntgenbildgebung unauffällig. Ziel der Chemoprophylaxe ist es, eine angehende Infektion zu verhindern bzw. zeitnah eine bereits bestehende, aber noch nicht nachweisbare Infektion effektiv zu behandeln.

Als Indikation einer Untersuchung gilt eine kumulative Exposition (z.B. Raumkontakt) von acht Stunden gegenüber Indexpatienten mit positivem mikroskopischem bzw. 40 Stunden bei aus-

⁸ Für die Dosierung von Zweitrang-Antituberkulotika bei Kindern und Jugendlichen vgl. Scholz et al. 2009, 538.

schließlich kulturellem Nachweis; sie ist strenger zu stellen bei besonders vulnerablen Personen, etwa bei Immunsupprimierten, Säuglingen und Kleinkindern. Schaberg et al. empfehlen, die Chemoprophylaxe nach Ausschluss einer aktiven Tuberkuloseerkrankung „bei allen Kindern bis zum fünften Lebensjahr zeitnah nach Kontakt mit einem infektiösen, an Tuberkulose erkrankten Patienten“ (Schaberg et al. 2012, 160f.) zu beginnen. Bei älteren Kindern und Erwachsenen sei eine prophylaktische Chemotherapie „altersunabhängig insbesondere dann zu erwägen, wenn sie eine angeborene, erworbene oder medikamentös induzierte Immunschwäche haben“ (Schaberg et al. 2012, 161).

Scholz et al. fordern die Prophylaxe darüber hinausgehend unabhängig vom Alter der Kinder: „Nach Tuberkuloseexposition sollte Kindern jeder Altersgruppe, auch bei negativem Tuberkulin-Hauttest, eine Chemoprophylaxe mit INH zumindest für 3 Monate verordnet werden.“ (Scholz et al 2009, 543)

Die Chemoprophylaxe erfolgt bei Kindern und Erwachsenen mit INH für drei Monate, sofern beim Indexfall keine Resistenz gegenüber INH bekannt ist. Zwölf Wochen nach dem letzten Kontakt muss die Person erneut auf eine LTBI getestet werden. Bei Beschwerdefreiheit und negativem Testergebnis sollte die Prophylaxe beendet werden. Im Falle einer sekundären Testkonversion wird sie, nach dem Ausschluss einer aktiven Tuberkulose, als präventive Chemotherapie über eine Gesamtdauer von neun Monaten fortgesetzt. Finden sich dagegen Hinweise auf eine TB, soll weitere Diagnostik und eine Therapieeinleitung erfolgen.

2.3.3 Chemoprävention

Eine Chemoprävention ist die Behandlung der LTBI bei nachweislich infizierten Patienten ohne Organbefund bzw. Erkrankung. Ziel ist die Verhinderung einer späteren Erkrankung (post-primäre Infektion) durch Reaktivierung im Organismus persistierender vitaler Erreger. Das Vorliegen einer LTBI ist gekennzeichnet durch einen positiven immunologischen Test bei gleichzeitigem Ausschluss einer TB durch negative Bildgebung, Mikroskopie und Kultur.

„Bei Kindern unter 5 Jahren mit Kontakt zu einer Person mit ansteckungsfähiger Tuberkulose sollte bei positivem THT- und/oder IGRA-Testergebnis und nach Ausschluss der aktiven Erkrankung immer eine präventive Chemotherapie durchgeführt werden.“ (Schaberg et al. 2012, 149) Die Indikation zur Chemoprävention ist darüber hinaus abhängig von klinischer Situation und Alter des Patienten, sowie ggf. dem Vorliegen von Risikofaktoren für eine Reaktivierung. Schaberg et al. (2012, 158) zufolge ist sie in der Regel gegeben bei:

- a) engen Kontaktpersonen zu einem kulturell oder molekularbiologisch gesicherten, an pulmonaler TB mit und ohne mikroskopischem Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum-Direktpräparat erkrankten Indexfall;
- b) radiologischem Nachweis narbiger Veränderungen im Lungenparenchym, die wahrscheinlich Residuen einer postprimären inaktiven TB sind und die niemals antituberkulös behandelt wurden;
- c) Patienten nach Organtransplantation unter iatrogener Immunsuppression;
- d) HIV-positiven Personen;
- e) Personen vor geplanter Therapie mit TNF α -Inhibitoren;
- f) Patienten mit einer schwerwiegenden Grunderkrankung wie Silikose, Diabetes mellitus, malignen Lymphomen, Leukämien oder Kopf-Hals-Karzinomen;
- g) bei einem Z.n. Gastrektomie oder jejunio-ilealem Bypass;
- h) bei i.v.-Drogenabhängigkeit.

Darüber hinaus sollte die Indikation zur Chemoprävention bei Personengruppen mit erhöhter Reaktivierungstendenz erwogen werden, wie Migranten aus Hochinzidenzländern, Strafgefangenen und Obdachlosen. Es stehen mehrere Therapieregime zur Verfügung.

Bei Unter-15Jährigen ist die neunmonatige Gabe von INH Standard, wobei nach drei Monaten eine Röntgen-Kontrolle zum Ausschluss einer manifesten TB erfolgen sollte. Alternativ dazu ist die Gabe von INH und RMP für drei bis vier Monate möglich. Die Monotherapie zeigt eine gute Verträglichkeit, die Kombinationstherapie ist jedoch hinsichtlich der Hepatotoxizität überlegen. (Vgl. Spyridis et al. 2007.) Bei INH-Unverträglichkeit oder -Resistenz kann auch eine alleinige Gabe von RMP über vier Monate erfolgen. Eine WHO-Empfehlung besteht zudem für ein dreimonatiges Kombinationsregime mit INH und Rifapentin mit nur einmal wöchentlicher Gabe bei über-2jährigen Kindern. Rifapentin ist allerdings in Deutschland im Gegensatz zu den USA nur für die TB-Therapie, nicht aber die Chemoprävention zugelassen. (Vgl. WHO 2015.) Generell wird bei den im Vergleich zur neunmonatigen Therapie kürzeren Regimen eine bessere Adhärenz berichtet. Jede Therapieentscheidung soll mögliche Resistenzen, individuelle Risiken für Toxizität und Arzneimittelinteraktionen sowie die erwartbare Adhärenz berücksichtigen.

Bei den Über-15Jährigen ist wiederum die neunmonatige Gabe von INH Standard, mit Röntgen-Kontrolle zum Ausschluss einer manifesten TB nach drei Monaten. Auch hier ist die alternative Gabe von INH 5mg/kgKG (maximale TD 300mg) und RMP 600mg für drei bis vier Monate möglich. Im Falle einer INH-Unverträglichkeit oder -Resistenz kann eine Monotherapie mit RMP 600mg über vier Monate erfolgen. (Spyridis et al. 2007)

2.3.4 Behandlung unkomplizierter TB

Standardbehandlung der unkomplizierten pulmonalen wie auch extrapulmonalen Primärtuberkulose ist bei Kindern und Jugendlichen eine kombinierte Chemotherapie. Ihre Dauer beträgt wie bei erwachsenen Patienten sechs Monate, und setzt sich aus zwei Monaten Initialphase und vier Monaten Kontinuitätsphase zusammen. Kinder werden bei medikamentensensibler TB jedoch im Gegensatz zur initialen Vierfach-Kombinationstherapie aus INH, RMP, PZA und EMB bei Erwachsenen zunächst mit einer zweimonatigen Dreifach-Therapie aus INH, RMP und PZA behandelt. Dies wird damit begründet, dass ein Auftreten von Resistenzmutationen bei der relativ kleineren Erregerlast unwahrscheinlicher ist. Eine initiale Vierfach-Therapie bleibt komplizierten Erkrankungsformen und dem Verdacht auf vorliegende Resistenzen vorbehalten. In der viermonatigen Kontinuitätsphase wird die Therapie wie beim Erwachsenen mit INH und RMP fortgeführt. (Scholz et al. 2009, 532) Bei der peripheren Lymphknoten-TB, der urogenitalen und abdominalen TB können je nach Verlauf zusätzlich chirurgische Interventionen zur Drainage, zur lokalen Sanierung oder zur Beherrschung von Komplikationen erforderlich werden.

Bei Therapieversagen soll eine Reevaluation mit erneuter Erregergewinnung sowie eine Überprüfung der Adhärenz bzw. fraglicher Unterdosierung mittels Bestimmung der Medikamentenspiegel erfolgen.⁹ Bei Vorliegen korrekter Wirkspiegel ist eine Resistenz in Betracht zu ziehen, sehr selten auch das Vorliegen einer Doppelinfektion mit Stämmen unterschiedlichen Resistenzprofils. Ein Krankheitsprogress unter Therapie kann auch, besonders bei HIV-Co-Infektion, durch ein Immunrekonstitutions-Inflamations-Syndrom, eine paradoxe Immunreaktion auf mikrobielle Antigene mit hypererger Zytokinausschüttung unter Immunrekonstitution, simuliert werden.

⁹ Therapeutische Spitzenspiegel im Serum (Abnahme zwei Stunden nach Medikamentengabe, evtl. Wiederholung nach sechs Stunden um Langsam-Absorbierer zu identifizieren) sind: 3-5µg/ml für INH, 8-24µg/ml für RMP, 35-60µg/ml für PZA, 2-6µg/ml für EMB.

2.3.5 Behandlung komplizierter TB

Komplizierte Verläufe mit Einschmelzungen, Kavernenbildung, Pleuraerguss, spezifischen Pneumonien, Belüftungsstörungen sowie Miliartuberkulosen, Knochen-/Gelenks- und konnatale Tuberkulosen und die Meningitis tuberculosa erfordern differenzierte Regime.

Die Therapie der komplizierten Primärtuberkulose erfolgt bei Unter-15Jährigen mittels einer initialen Gabe von INH, RMP und PZA über zwei Monate gefolgt von INH/RMP über sieben Monate. Eine Alternative bietet die initiale Vierfachtherapie (INH, RMP, PZA, EMB) über zwei Monate, gefolgt von INH und RMP über vier Monate. Eine Miliartuberkulose wird ebenfalls initial vierfach, jedoch über eine Gesamtdauer von zwölf Monaten therapiert, „eine Zusatztherapie mit Prednisolon (initial 2mg/kgKG/Tag) für mindestens sechs Wochen [ist] wahrscheinlich sinnvoll“ (Scholz et al. 2009, 539). Auch im Fall symptomatischer Belüftungsstörungen können systemisch Glukokortikoide eingesetzt werden (Prednisolon 2mg/kgKG/Tag bis max. 250mg oder Dexamethason 0,6 mg/kgKG/Tag bis max. 80mg). Die Einnahmedauer ist nach radiologischem bzw. bronchoskopischem Befund zu richten und beträgt meist vier Wochen, gefolgt von einem Ausschleichen über weitere vier Wochen. Die Meningitis tuberculosa wird initial für zwei Monate mit INH, RMP, PZA und EMB therapiert, wobei Protionamid (7,5-15mg/kgKG, maximale TD 500mg) als besser liquorgängige Alternative zu EMB verwendet werden kann, gefolgt von INH und RMP für zehn Monate. Ergänzt wird dieses Regime um Prednisolon 2mg/kgKG/Tag bis max. 250mg oder Dexamethason 0,6 mg/kgKG/Tag bis max. 80mg für mindestens sechs Wochen in absteigender Dosierung. Knochen-/Gelenkstuberkulose wird mit INH, RMP, PZA und EMB für zwei Monate, gefolgt von INH und RMP für sieben bis zehn Monate therapiert.

Bei Über-15Jährigen werden Pleura-, Lymphknoten-, Urogenital-TB, abdominale TB sowie TB des Perikards und Miliartuberkulose (mit Ausnahme eines ZNS-Befalls, Therapie hierfür s.u.) mit dem sechsmonatigen Standard-Regime therapiert. TB der Knochen und Gelenke wird mittels INH, RMP, PZA und EMB für zwei Monate, gefolgt von INH und RMP für vier bis sieben Monate behandelt, während die TB des ZNS mittels INH, RMP, PZA und SM für zwei Monate, gefolgt von INH und RMP für zehn Monate therapiert wird. Zusätzlich wird eine Prednisolon-Gabe von 40mg/d empfohlen, welche nach zwei bis drei Wochen um jeweils 10mg pro Woche reduziert werden soll. Im Fall einer komplizierten Lungen-TB kann eine Gesamt-Therapiedauer von neun Monaten nach dem Schema INH, RMP, PZA, EMB für zwei Monate, gefolgt von INH, RMP, PZA für einen Monat, gefolgt von INH und RMP für sechs Monate sinnvoll sein. (Schaberg et al. 2012, 143ff.)

2.3.6 Behandlung resistenter TB

Die deutsche Einteilung der unterschiedlichen Resistenzklassen folgt WHO-Definitionen. (Vgl. Schaberg et al. 2012, 145.) Es werden unterschieden:

SDR:	Einfach- oder Monoresistenz entsprechend einer in vitro Resistenz von <i>M. tuberculosis</i> gegenüber einem der Erstrang-Medikamente INH, RMP, PZA, EMB sowie SM (engl.: single drug resistance)
PDR:	Polyresistenz entsprechend einer in vitro Resistenz von <i>M. tuberculosis</i> gegenüber mindestens zwei Erstrang-Medikamenten, jedoch nicht gleichzeitig INH und RMP (engl.: poly drug resistance)
MDR:	Multiresistenz entsprechend einer in vitro Resistenz von <i>M. tuberculosis</i> gegenüber mindestens INH und RMP (engl.: multi drug resistance)
XDR:	Extensive Resistenz entsprechend einer in vitro Resistenz von <i>M. tuberculosis</i> gegenüber mindestens INH und RMP plus einem Fluorochinolon plus einem der injizierbaren Medikamente Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin (engl.: extensive drug resistance)
TDR:	Hierunter verstehen manche Experten eine Situation, in welcher die bekannten Erst- und Zweitang-Medikamente in der in vitro Resistenztestung nicht mehr wirksam sind (engl.: total drug resistance)

Tab. 3: Definition der Resistenzklassen

Die medikamentenresistente TB im Kindesalter ist in Deutschland eine Ausnahme, die Datelage zu ihrer Behandlung sehr dünn. Die meisten Zweitang-Antituberkulotika haben in Deutschland keine Zulassung für Kinder und Jugendliche, so dass die Therapie i.d.R. als individueller Heilversuch durchgeführt werden muss. Des Weiteren haben alle dieser Medikamente eine geringere oder zumindest weniger klar belegte Effektivität und zugleich meist ein deutlich höheres Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Daher gilt grundsätzlich: „Die Behandlung von komplexen Organtuberkulosen sowie Multiresistenz muss in jedem Fall in Kooperation mit erfahrenen pädiatrisch infektiologischen Zentren erfolgen.“ (Schaberg et al. 2012, 151) Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien in Deutschland ist das Forschungszentrum Borstel.

Die Therapie soll mögliche bzw. gesicherte Resistenzen abdecken, weshalb ein Erregernachweis und die Resistenzbestimmung immer anzustreben sind. Zu berücksichtigen sind: Resistenzen des Indexpatienten (falls bekannt), die sofort verfügbaren Ergebnisse einer INH- und RMP-Resistenz-PCR sowie das Resultat der kulturellen Anzucht mit Resistenztestung (sobald vorliegend). Eine kalkulierte Therapie kann anhand epidemiologischer Daten zu Resistenzen (Vgl. WHO 2016b.) eingeleitet werden. Die Therapieempfehlungen bei Resistenzen und Unverträglichkeiten sind komplex und sollen hier nicht detailliert ausgeführt werden.¹⁰ An dieser Stelle sollen nur allgemeine Kriterien für die Auswahl der Medikamente benannt werden. So sollen mindestens vier als sensibel getestete Medikamente kombiniert werden. Das Therapieregime sollte dabei möglichst alle verwendbaren Erstrangmedikamente umfassen, mindestens ein injizierbares (i.d.R. Amikacin) sowie ein Fluorchinolon (i.d.R. Moxifloxacin).

Die Kombination soll, im Fall einer bereits erfolgten Vorbehandlung, mindestens drei Medikamente enthalten, die zuvor noch nicht verwendet wurden; niemals sollte ein einzelnes Medikament einem bislang wirkungslosen Therapieregime zugefügt werden.

¹⁰ Es sei verwiesen auf die einschlägigen Quellen. Diese sind neben Schaberg et al. 2012 die Publikationen WHO 2014 und 2016a sowie Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis 2012.

2.4 Ausblick: Neue Leitlinie zur TB

Aufgrund des in den Jahren zuvor beobachteten Anstiegs der TB-Fallzahlen bei Erwachsenen und Kindern sowie einer Zunahme von Resistenzen wurde 2017 eine S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter verfasst. (Feiterna-Sperling 2017) Sie wurde unter Federführung der DGPI als Konsensentscheidung nach AWMF-Vorgaben auf Grundlage internationaler Empfehlungen und Studien erstellt. Berücksichtigung fanden die aktuellen Empfehlungen des DZK, der WHO, der American Thoracic Society und der CDC. Diese Leitlinie löst damit die Empfehlungen von Schaberg et al. (2012) ab.

Geändert haben sich im Wesentlichen die Dosierungsanweisungen für Kinder und Jugendliche bei INH, PZA und RMB sowie die Therapieempfehlungen zur SDR- und MDR-TB. Unter den Zweitrangmedikamenten wurden die empfohlenen Dosierungen, welche 2011 aufgrund mangelnder Daten im Kindesalter noch überwiegend auf Expertenerfahrung beruhten, für Levofloxacin, Amikacin, Protionamid/Ethionamid, Cycloserin/Terizidon und Linezolid erhöht. An neuen Substanzen wurden Bedaquilin, Delamanid und Meropenem eingeführt; SM, welches zuvor uneinheitlich den Erst- bzw. Zweitrangmedikamenten zugeordnet wurde, spielt keine Rolle mehr.

3 Material und Methoden

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine Auswertung der Verdachts- und Krankheitsfälle von TB sowie jener Fälle, die einem Screening unterzogen worden sind. Das Kollektiv sind die entsprechenden Patienten des ZfKJ der UM. Der Untersuchungszeitraum umfasst die Jahre von 2012 bis 2017.

3.1 Datengewinnung

Eine direkte Identifikation der Fälle im digitalen Patientenmanagement-System SAP über die ICD-10-Verschlüsselung hat sich als nicht praktikabel erwiesen. Daher erfolgte sie über den Umweg der Sichtung aller im Untersuchungszeitraum unter den Patienten des ZfKJ der UM durchgeführten, für TB einschlägigen Diagnostik. Die diagnostischen Maßnahmen wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie sowie den Stationen der entsprechenden Fachabteilung durchgeführt. Die in Deutschland für TB geltende Meldepflicht gemäß IfSG ermöglichte zudem eine Gegenprobe über die eingegangenen Meldefälle bei den Ämtern für Veterinär- und Gesundheitswesen Mainz-Bingen und Wiesbaden.

3.1.1 Labormedizin

Im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene gelang es im Rahmen einer Systemabfrage des digitalen Datenverarbeitungsprogramms M/Lab, alle im Untersuchungszeitraum mit Bezug auf TB eingegangenen Proben einzusehen. Es handelt sich hierbei um Material welches immunologisch (IGRA: QuantiFERON-TB Gold Plus®), bakteriologisch (Mikroskopie mit Ziehl-Neelsen-Färbung, Kultur, phänotypische Resistenztestung) und molekularbiologisch (NAT/PCR, molekularbiologischer Resistenz-Direktnachweis) untersucht wurde.

Die gewonnenen Daten umfassen neben Auftrags-, Tages- und Patientenummer Vor- und Nachname, Geburts-, Abnahme-, Eingangs- und Bearbeitungsdatum, die einsendende Fachabteilung und Station, die Art des eingesandten Probenmaterials, die Lokalisation der Proben-gewinnung, die Art der durchgeführten Untersuchung mit Ergebnis und ggf. Kommentaren. Das Ergebnis selbst ist teilweise je nach Untersuchung über die Zuordnung negativ/positiv hinaus näher qualifiziert: im Fall der Mikroskopie bei Nachweis säurefester Stäbchen um die Anzahl je Gesichtsfeld, bei durchgeführten Kulturen im Fall eines Mykobakterienwachstums um die nachgewiesene Spezies.

3.1.2 Bildgebung

Zusätzlich wurde eine Systemabfrage zur Gewinnung der diagnostischen Daten in der Sektion Kinderradiologie der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie durchgeführt. Hierbei wurden Untersuchungen ermittelt, welche im Referenzzeitrahmen mit tuberkulosebezogener Fragestellung oder entsprechendem Untersuchungsbefund durchgeführt wurden. Auf diese Weise war es möglich, auch Fälle zu identifizieren, bei denen nach einer initialen Bildgebung keine weitere Diagnostik mehr erfolgt ist.

Die gewonnenen Daten umfassen neben Vor- und Nachnamen die zuweisende Fachabteilung, das Geburts- und Untersuchungsdatum, die Art der durchgeführten Bildgebung, die zugrunde-liegende Fragestellung sowie den Befund.

3.1.3 Digitale Patientenakten

Anhand der so ermittelten Namen und Patientennummern wurden im digitalen Patientenmanagement-System die elektronischen Krankenakten der identifizierten Patienten hinzugezogen. Diese Krankenakten enthalten ebenfalls die Ergebnisse der durchgeführten Laboruntersuchungen und bildgebenden Diagnostik, sodass eine Gegenprobe auf Vollständigkeit der im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene sowie der Sektion Kinderradiologie der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie gewonnenen Daten erfolgen konnte. Die digitalen Arztbriefe geben zudem Einblick in Anamnese, differenzialdiagnostische Erwägungen, klinischen Verlauf und das ggf. gewählte Therapieregime.

Den elektronischen Patientenakten wurden entnommen: Vor- und Nachname, Patienten- und Fallnummer, Geburtsdatum, Geschlecht, Nationalität und Geburtsland sowie Details einer gegebenenfalls initiierten Therapie. Ergebnisse extern durchgeführter Untersuchungen (Labor, Bildgebung) wurden einbezogen, sofern sie in der hausinternen Patientenakte als solche dokumentiert und ihr Befund vermerkt war. Im Falle von Lückenhaftigkeit oder Unklarheit der digitalen Patientenakten wurden die analogen Patientenakten hinzugezogen.

3.1.4 Analoge Patientenakten

Die ebenfalls immunologische Untersuchung THT wird nach Mendel-Mantoux mit Tuberkulin PPD RT 23 SSI auf Station durchgeführt und in der analogen Patientenakte dokumentiert. Da sie nicht digital erfasst wird, besteht keine Möglichkeit einer systematischen Abfrage der durchgeführten Tests. Dies machte eine händische Sichtung der entsprechenden Krankenakten notwendig. Sie wurde durchgeführt für alle auf den oben genannten Wegen identifizierten unter-5jährigen Patienten. In diesem Subkollektiv soll dem THT der Vorzug vor der alternativen immunologischen Untersuchungsmethode IGRA gegeben werden. Sie wurde weiterhin durchgeführt bei allen auf den oben genannten Wegen identifizierten 5-15Jährigen, die keinen IGRA erhalten haben. In diesem Subkollektiv können THT und IGRA gleichwertig verwendet werden. Ferner wurde sie durchgeführt bei allen therapiepflichtigen Patienten sowie im Fall von Widersprüchlichkeiten und Unklarheiten in den anderen Quellen.

Als Problem erwies sich allerdings die unvollständige Verfügbarkeit der analogen Patientenakten. Die Akten des Untersuchungszeitraums sind weder – wie jene früherer Jahrgänge – systematisch mikrofilmarchiviert, noch – wie jene späterer Jahrgänge – konsequent digitalisiert worden. Zwar gibt es ein (räumlich ausgelagertes) Zentralarchiv, aus dem anhand der Fallnummern Akten angefordert werden können, doch enthielt dieses bei Weitem nicht alle für die vorliegende Untersuchung relevanten Unterlagen. Ein erheblicher Anteil befindet sich in diversen Abteilungs- und Studienarchiven, welche soweit möglich ebenfalls gesichtet wurden. Jedoch existiert keine zentrale und systematische Erfassung des physischen Verbleibs der einzelnen Patientenakten, sodass ein nicht unwesentlicher Anteil nicht lokalisiert werden konnte. Es wurden insgesamt 184 Akten von 156 Patienten recherchiert.¹¹ Von diesen 184 Akten waren nur 130 auffindbar, entsprechend einem Anteil von 70,7%. Die 54 nicht auffindbaren verteilten sich auf 46 Patienten, welche damit für alle den THT betreffenden Fragestellungen statistisch nicht berücksichtigt werden konnten.

3.1.5 Gesundheitsämter

Schließlich wurden im Fall der nach IfSG meldepflichtigen manifesten Tuberkuloseerkrankungen die zuständigen Ämter für Veterinär- und Gesundheitswesen Mainz-Bingen und Wiesbaden hinzugezogen. Im Rahmen einer Akteneinsicht der im Referenzzeitraum eingegangenen Meldungen erfolgte eine Gegenprobe der bis dahin recherchierten Erkrankungsfälle. Da-

¹¹ Die Akten werden nicht je Patient, sondern je „Fall“ angelegt, wobei jeder neue Krankenhausaufenthalt als weiterer „Fall“ prozessiert wird – daher kann es mehrere Akten pro Patient geben.

durch sollten zum einen bei der bisherigen Recherche eventuell übersehene Fälle identifiziert sowie zum anderen die korrekte Abwicklung des Meldevorgangs überprüft werden. Zu diesem Zweck wurde das Eingangsdatum der geforderten Meldungen durch Labor und behandelnden Arzt erfasst.

3.2 Datenanalyse

In Zusammenführung sämtlicher Daten entstanden die Tabellen, welche dieser Untersuchung zugrunde liegen. Tabelle 1 (Basistabelle) umfasst folgende Parameter:

1. Patienten-ID
2. Geschlecht
3. Geburtsdatum
4. Aufnahmedatum
5. Alter bei Aufnahme
6. Altersklasse
7. Migrationshintergrund
8. Nationalität/Geburtsland
9. TB-Status
10. Resistenzstatus
11. Durchführung/Ergebnis THT
12. Durchführung/Ergebnis IGRA
13. Durchführung/Ergebnis PCR
14. Durchführung/Anzahl/Ergebnis Mikroskopie
15. Durchführung/Anzahl/Ergebnis Kultur
16. Durchführung/Ergebnis molekularbiologischer Resistenz-Direktnachweis
17. Durchführung/Ergebnis phänotypische Resistenztestung
18. Durchführung/Ergebnis Bildgebung
19. Art der Diagnostik
20. Beurteilung des Gesamt-Diagnostikalgorithmus
21. Initiierte/empfohlene Therapie
22. Beurteilung der initiierten/empfohlenen Therapie
23. Beurteilung der Einhaltung der Meldepflicht durch Labor und behandelnden Arzt

Tabelle 2 (Probentabelle) umfasst folgende Parameter:

1. Auftragsnummer
2. Probenmaterial
3. IGRA
4. PCR
5. Mikroskopie
6. Kultur
7. molekularbiologischer Resistenz-Direktnachweis
8. phänotypischer Resistenztest
9. Beanstandung durch das Labor

3.2.1 Anmerkungen zur Erfassung, Prozessierung und Auswertung der einzelnen Parameter

3.2.1.1 Tabelle 1

In Tabelle 1 wurde zur Anonymisierung im Rahmen der Untersuchung eine Patienten-ID als fortlaufende Nummerierung der alphabetisch geordneten Nachnamen der Patienten zugewiesen.

Die Erfassung des Geschlechts erfolgte binär. Eine dritte Kategorie wie „sonstiges“, welche abweichenden Geschlechtsidentitäten oder dem Gedanken der Genderfluidität Rechnung tragen würde, existiert nicht.

Die Diagnostik der TB ist komplex und langwierig und zieht sich gelegentlich über mehrere separate Krankenhausaufenthalte hin. Daher wurde bei Patienten mit negativem TB-Status der Aufnahmetag desjenigen Aufenthalts erfasst, innerhalb dessen die erste negative Probe entnommen wurde. Bei allen anderen TB-Status wurde der Aufnahmetag des Aufenthalts erfasst, innerhalb dessen die erste positive Probe entnommen wurde. Das Alter der Patienten bei Aufnahme wurde tabellenkalkulatorisch automatisiert nach der Rechenvorschrift „Aufnahmedatum minus Geburtsdatum“ ermittelt; es werden nur volle Lebensjahre angegeben. Anschließend wurden die Patienten nach ihrem Alter in Gruppen zusammengefasst.

Im SAP-Register „Patientendaten“ ist die Herkunft – und hierbei insbesondere die Nationalität – der Patienten teilweise inakkurat, lückenhaft (z.B. nur Nationalität oder nur Geburtsland) und widersprüchlich dokumentiert. Wo verfügbar, wurden daher Informationen aus anderen Teilen der Dokumentation, bspw. dem Anamnesebogen hinzugezogen, um Diskrepanzen aufzulösen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden zudem sowohl Patienten ausländischer Staatsbürgerschaft, wie auch im Ausland geborene Patienten mit (zum Zeitpunkt ihres TB-bezogenen Krankenhausaufenthalts) deutscher Staatsbürgerschaft als „Menschen mit Migrationshintergrund“ zusammengefasst.¹² Die mögliche Ungenauigkeit, damit gegebenenfalls auch Menschen deutscher Abstammung und Staatsbürgerschaft zu erfassen, die bspw. während Auslandsaufenthalten der Eltern geboren wurden, wird an dieser Stelle in Kauf genommen.

Angesichts der insgesamt niedrigen Fallzahlen wurde bei Nationalität und Geburtsland eine Zuordnung nach Regionen anstelle von Einzelstaaten gewählt. Dabei wird der Regionalzuordnung der Vereinten Nationen nach dem M49-Standard gefolgt.¹³

Der TB-Status wurde gemäß dem Kenntnisstand bei Untersuchungsende erfasst. Hierbei ist es möglich, dass diese Einteilung auf Basis einer unvollständig durchgeführten Diagnostik erfolgt. Als beabsichtigte TB-Screenings wurden alle Untersuchungen gewertet, die bei Patienten vor Einleitung einer Therapie mit TNF α -Blockern oder sonstigen Biologika mit immunsuppressiver Wirkung, klassischen Immunsuppressiva, hochdosiertem Kortison und Chemotherapie, oder mit immunsupprimierenden Erkrankungen wie HIV, Leukämien und Lymphomen angeordnet wurden. Damit ist die Indikation zum TB-Screening bewusst weit gefasst, da es im Rückblick schwierig ist, die genaue Rationale des behandelnden Arztes allein anhand der Aktenlage nachzuvollziehen. So können z.B. klinische Erwägungen eine zusätzliche Rolle bei der Entscheidung für das Screening geführt haben, die nicht in der Patientenakte dokumentiert worden sind. Zudem könnte zum Zeitpunkt der Anordnung zunächst eine invasivere Immunsuppression vorgesehen worden sein als letztendlich durchgeführt wurde. Die Resistenzlage wird auf Basis der in domo durchgeführten molekularbiologischen Resistenz-Direktnachweise

¹² Das RKI befindet in dieser Hinsicht: „Der Vergleich der Daten zur Staatsangehörigkeit mit den Angaben zum Geburtsland zeigt, dass die alleinige Erfassung der Staatsangehörigkeit zu einer gewissen Unterschätzung der Bedeutung eines Migrationshintergrundes führen würde. (...) So besaßen 64,1% der Erkrankten eine ausländische Staatsangehörigkeit, jedoch waren 69,6% im Ausland geboren.“ (RKI 2018, 24)

¹³ "Standard Country or Area Codes for Statistical Use", zuletzt publiziert 1999 durch die Statistics Division des Department of Economic and Social Affairs der United Nations; Vgl. <https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49/>.

bzw. phänotypischen Resistenztestungen oder der extern im Nationalen Referenzzentrum Borstel erfolgten Untersuchungen angegeben.

Durchführung und Ergebnisse aller diagnostischen Maßnahmen werden gemäß der Auswertung aller oben genannten Datenquellen angeführt. Im Zusammenhang mit dem TB-Verdacht vor Aufnahme in die UM angefertigte Fremdbilder fanden Berücksichtigung, sofern ihr Befund in der Akte referiert wird bzw. die Bilder durch einen Radiologen im Hause revidiert worden sind. Beim Vorliegen sowohl externer wie interner Aufnahmen mit widersprüchlichen Befunden folgt die Arbeit der Beurteilung durch die Radiologie in domo. Die Bildgebung wird ausschließlich dann als positiv/suspekt gewertet, wenn die Vereinbarkeit mit einer TB sich ausdrücklich im Befundtext findet. Beschreibend angeführte Strukturen, welche prinzipiell mit einer TB vereinbar wären, vom Untersucher jedoch nicht verbatim entsprechend interpretiert werden, bleiben ohne Berücksichtigung. Weiterhin wurde in der vorliegenden Arbeit lediglich erfasst, ob eine Bildgebung stattgefunden hat, die mit Blick auf TB relevante Ergebnisse hätte liefern können. Dabei wird nicht berücksichtigt, ob TB in der Fragestellung ausdrücklich erwähnt wurde oder nicht. Eine TB-Abklärung muss keine Rolle gespielt haben bei der Anforderung der Untersuchung, sondern nur der Umstand, dass in zeitlichem Zusammenhang mit anderen TB-diagnostischen Maßnahmen eine Bildgebung stattgefunden hat, welche bei der Fragestellung nach TB diagnostisch verwertbar ist. Auch die Art der Bildgebung (Sonographie, Röntgen, CT, MRT) wird allein auf ihre Eignung zu einer TB-Diagnostik, nicht auf ihre Angemessenheit hin befragt, da sie möglicherweise in einem anderen klinischen Zusammenhang durchgeführt und innerhalb dieses angemessen gewesen sein kann.

Der Parameter „Art der Diagnostik“ beschreibt, ob es sich bei den durchgeführten Maßnahmen um ein Screening bei geplanter Immunsuppression, einem Screening aus sonstigem Grund, die Diagnostik bei V.a. pulmonale TB oder bei V.a. extrapulmonale TB gehandelt hat. Die Gesamtheit der Diagnostik wird dann auf Konformität mit den geltenden Algorithmen bewertet. Dabei wird nach Altersgruppe und Art der TB differenziert.

Ist auf Basis der durchgeführten Diagnostik eine Therapie initiiert bzw. empfohlen worden, wurde diese als Chemoprophylaxe, Chemoprävention, Therapieschema unkomplizierte TB, Therapieschema komplizierte TB bzw. spezielles Therapieschema bei Resistenz kategorisiert. Das verordnete Therapieregime wird dann auf korrekte Indikationsstellung, Konformität mit den geltenden Therapie-Algorithmen und auf Einhaltung geeigneter Dosierungen bewertet. Dabei wird nach Alter des Patienten sowie nach Art der therapeutischen Intention wiederum in Chemoprophylaxe, Chemoprävention und Therapie (hier zusätzlich nach unkomplizierter/ komplizierter/resistenter TB) differenziert. Maßgeblich bei der Beurteilung der Dosierungen sind die in Kapitel 2.3.1 angegebenen Werte. Die Errechnung der Körperoberfläche erfolgte aufgrund der in Arztbrief bzw. Akte angegebenen Werte für Körpergröße und Körpergewichts zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung anhand der Formel nach Dubois. Als fragwürdig sollen in dieser Untersuchung Dosierungen betrachtet werden, welche die jeweils empfohlene Minimal- bzw. Maximaldosierung um mehr als 20% unter- bzw. überschreiten. In allen Fällen resistenter Erreger ist das jeweilige Therapieschema in Abstimmung mit dem Nationalen Referenzzentrum Borstel erarbeitet worden. Da es sich um individuelle, hochspezifische und komplexe Regime handelt, wurden diese hier keiner weiteren Hinterfragung unterzogen, sondern pauschal als korrekt gewertet.

Schließlich wird die Einhaltung der Meldepflicht, jeweils gesondert durch das untersuchende Labor und den behandelnden Arzt, beurteilt.

3.2.1.2 Tabelle 2

Die Auftragsnummer wird im Zentrallabor der UM durch das digitale Datenverarbeitungsprogramm vergeben. Über sie kann jede im Labor eingegangene Probe identifiziert werden. Je Probe sind unterschiedliche Untersuchungsaufträge möglich.

Als Untersuchungsdatum wurde das Datum der jeweiligen Probenentnahme berücksichtigt. Die eingesandte Probe wurde nach Untersuchungsmaterial klassifiziert sowie Durchführung und jeweiliges Ergebnis der Untersuchungen vermerkt.

Eingegangene Proben können aufgrund präanalytischer Fehler durch das Labor beanstandet werden. Falls möglich, erfolgt dennoch eine Bearbeitung, die Befundung unterliegt dann einem Vorbehalt. Zum Teil ist eine Bearbeitung jedoch unmöglich. Es können mehrere Beanstandungen je Probe bestehen; diese wurden im Rahmen der vorliegenden Untersuchung sämtlich erfasst.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologie

4.1.1 Alter und Geschlecht

In den Jahren 2012 bis 2017 wurden im ZfKJ der UM 323 Patienten auf TB untersucht. Darunter waren 34 Unter-1Jährige, 70 1-4Jährige, 121 5-14Jährige, 67 15-17Jährige und 31 Über-18Jährige. 157 der Patienten waren männlich und 166 weiblich.

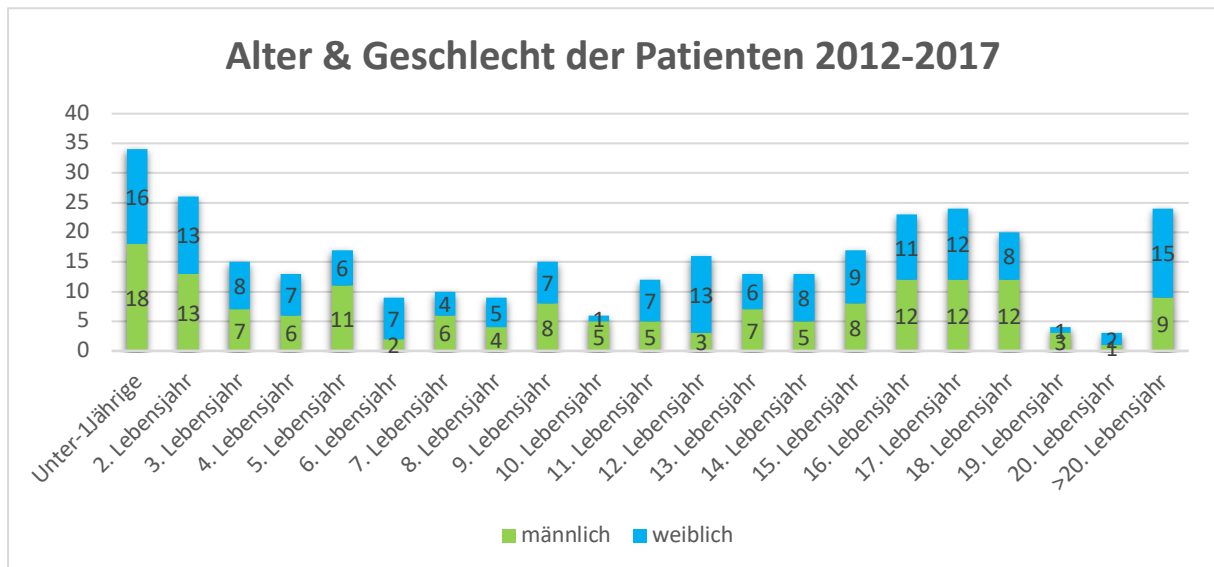


Abb. 10: Alter und Geschlecht der Patienten

Es lassen sich Altersgipfel ausmachen bei den Unter-2Jährigen sowie den 15-18Jährigen. Die Verteilung der Geschlechter ist mit 48,6% männlichen und 51,4% weiblichen Patienten annähernd ausgeglichen.

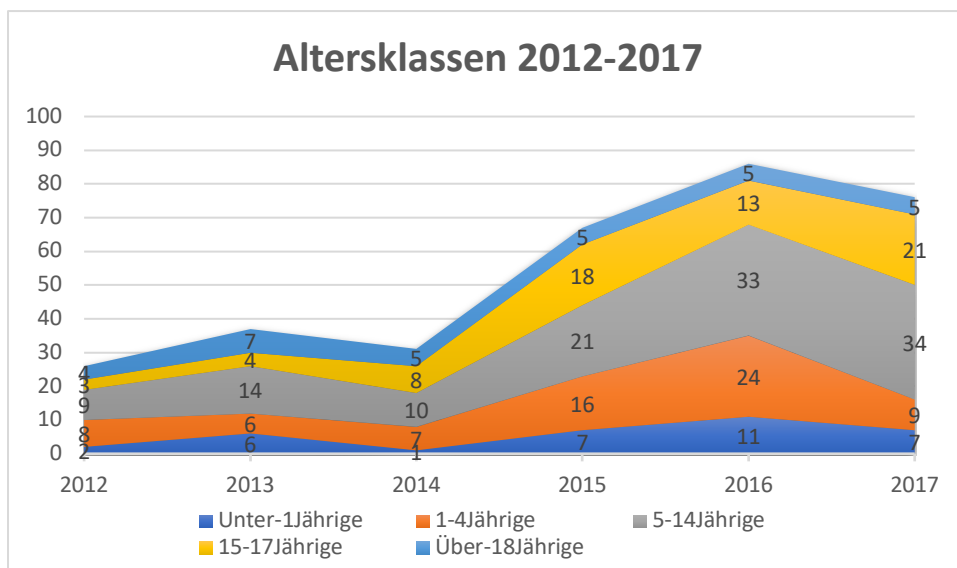


Abb. 11: Numerische Entwicklung der verschiedenen Altersklassen

Der Zuwachs an Patienten in den Jahren 2015 bis 2017 betraf nicht die Altersklasse der Über-18Jährigen.

4.1.2 Fallzahlen, Verlaufsformen und Resistenzen

293 der 323 untersuchten Patienten (90,7%) erwiesen sich als gesund. Allerdings hatten 21 (6,5%) unter ihnen einen nachweisbaren Mykobakterien-Kontakt in der Vorgeschichte, welcher zum Untersuchungszeitpunkt jedoch ohne Krankheitswert war. In sechs Fällen lag eine erfolgreich therapierte TB in der Anamnese vor, in einem eine abgelaufene und in zwölf Fällen eine floride, jedoch nicht therapiewürdige atypische Mykobakteriose. Zwei Patienten hatten eine LTBI ohne Indikation zu einer Therapie.

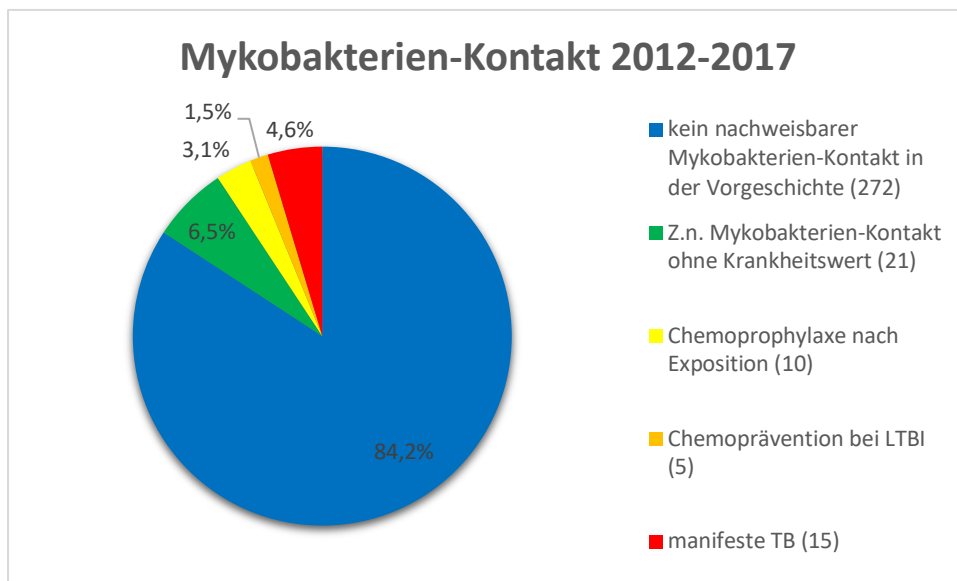


Abb. 12: Patienten mit Z.n. Mykobakterien-Kontakt

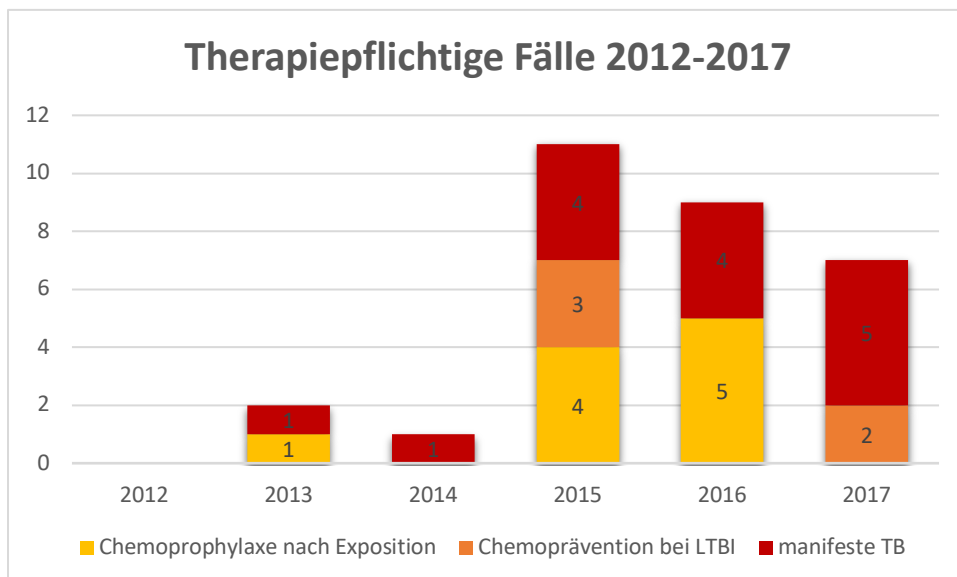


Abb. 13: Therapiepflichtige Fälle

Unter den verbleibenden 30 therapiebedürftigen Fällen (9,3%) wurden zehn (3,1%) nach infektiöser Exposition, jedoch ohne diagnostische Hinweise auf eine TB mittels Chemo-

prophylaxe therapiert. In fünf Fällen von LTBI wurde eine Chemoprävention durchgeführt (1,5%). 15 Patienten hatten eine manifeste TB (4,6%).

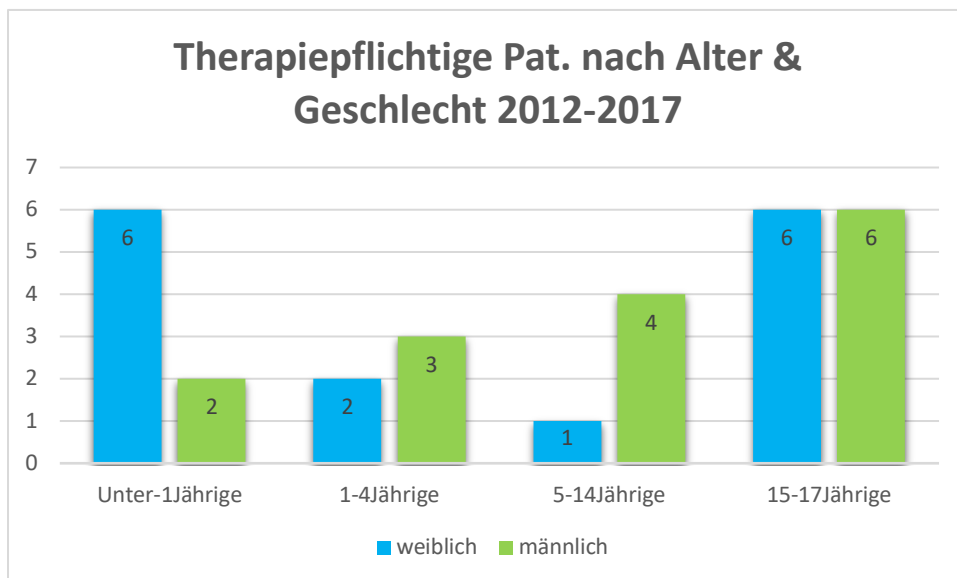


Abb. 14: Altersgruppe/Geschlecht der therapiepflichtigen Patienten

Die Geschlechter sind mit jeweils insgesamt 15 weiblichen und männlichen Patienten gleich verteilt. 40% der therapiepflichtigen Patienten fallen in die Altersgruppe der 15-17Jährigen.

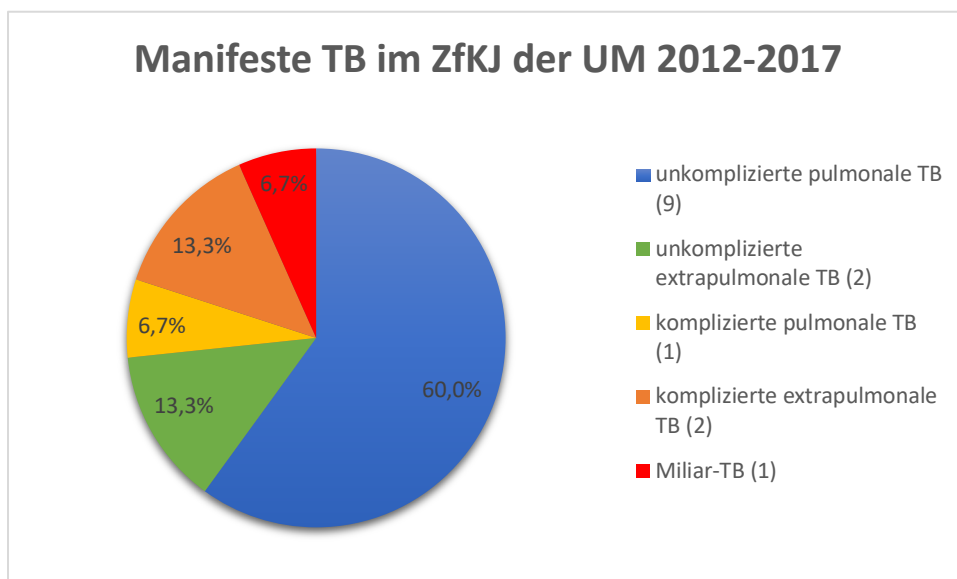


Abb. 15: Manifeste TB

Die 15 Fälle manifester TB verteilen sich auf neun unkomplizierte pulmonale und zwei unkomplizierte extrapulmonale TB. Ein Patient hatte eine komplizierte pulmonale, zwei eine komplizierte extrapulmonale sowie ein Patient eine Miliar-TB.

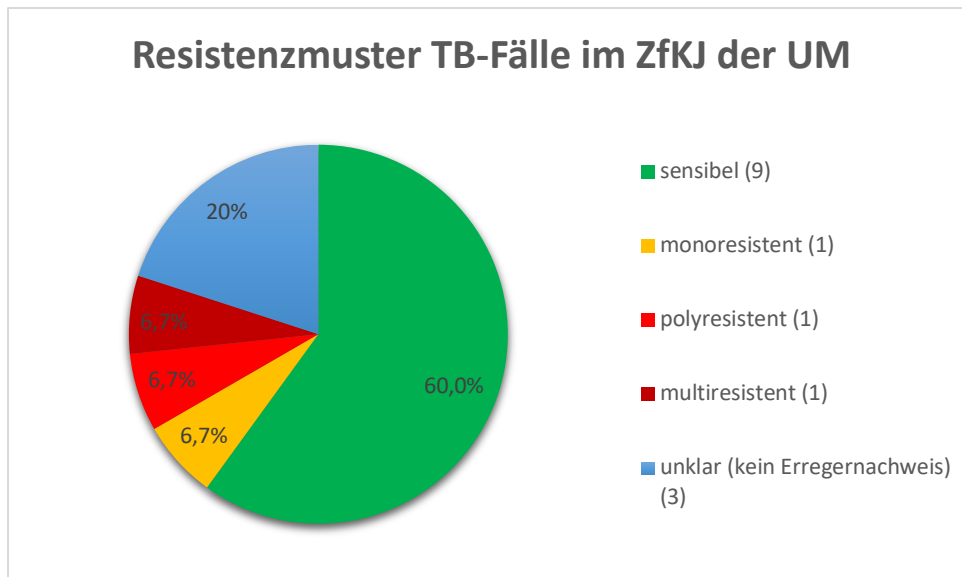


Abb. 16: Resistenzmuster der manifesten TB-Fälle

Unter den 15 manifesten TB-Fällen traten je eine Mono-, eine Poly- und eine Multiresistenz auf; die verbleibenden neun waren sensibel. Eine extensive Multiresistenz wurde nicht beschrieben. In drei Fällen konnte keine Resistenzlage ermittelt werden, da die Diagnose ohne Erregernachweis geführt wurde.

4.1.3 Herkunft der Patienten

Insgesamt 117 Patienten (36,2%) hatten einen Migrationshintergrund, während 206 (63,8%) sowohl in Deutschland geboren wie deutsche Staatsbürger waren.

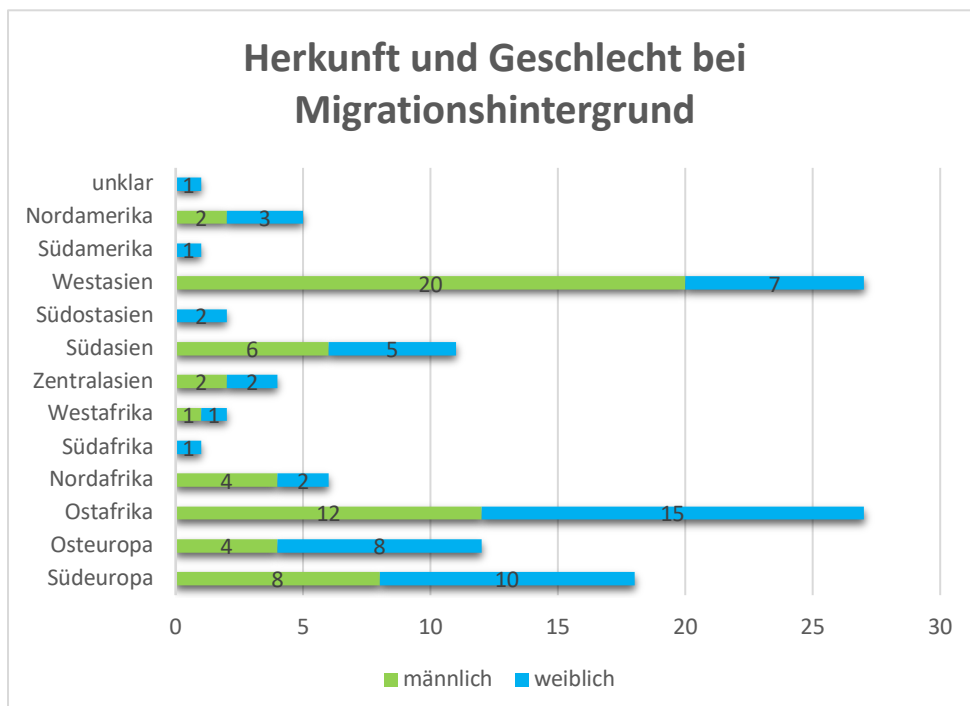


Abb. 17: Herkunft/Geschlecht der Patienten mit Migrationshintergrund

Die Patienten mit Migrationshintergrund verteilen sich nach Herkunft wie folgt: 18 aus Südeuropa, zwölf aus Osteuropa, 27 aus Ostafrika, sechs aus Nordafrika, einer aus Südafrika, zwei aus Westafrika, vier aus Zentralasien, elf aus Südasien, zwei aus Südostasien, 27 aus West-

asien, einer aus Südamerika, fünf aus Nordamerika; in einem Fall ließ sich die Herkunft nicht aus den Unterlagen ermitteln. Die Herkunftsländer mit dem numerisch größten Anteil an Patienten waren hierbei Somalia mit 21, Syrien mit 15, Afghanistan mit neun, Türkei mit acht sowie Marokko und Albanien mit jeweils fünf Patienten.

Unter den Patienten mit Migrationshintergrund dominierte nur bei jenen mit Herkunft aus Westasien deutlich das männliche Geschlecht. Bei den Patienten der anderen Herkunftsregionen war das Geschlechterverhältnis relativ ausgeglichen.

Interessanter Weise trugen die beiden zahlenmäßig am stärksten vertretenen geographischen Subregionen in sehr unterschiedlicher Anzahl zum Kollektiv der behandlungsbedürftigen Patienten bei. Während von den 27 aus Ostafrika stammenden Patienten 14 tatsächlich behandelt werden mussten, waren es unter den ebenfalls 27 aus Westasien stammenden nur zwei. Aus der mit 18 Patienten drittstärksten Gruppe mit südeuropäischer Abstammung waren drei therapiepflichtig.

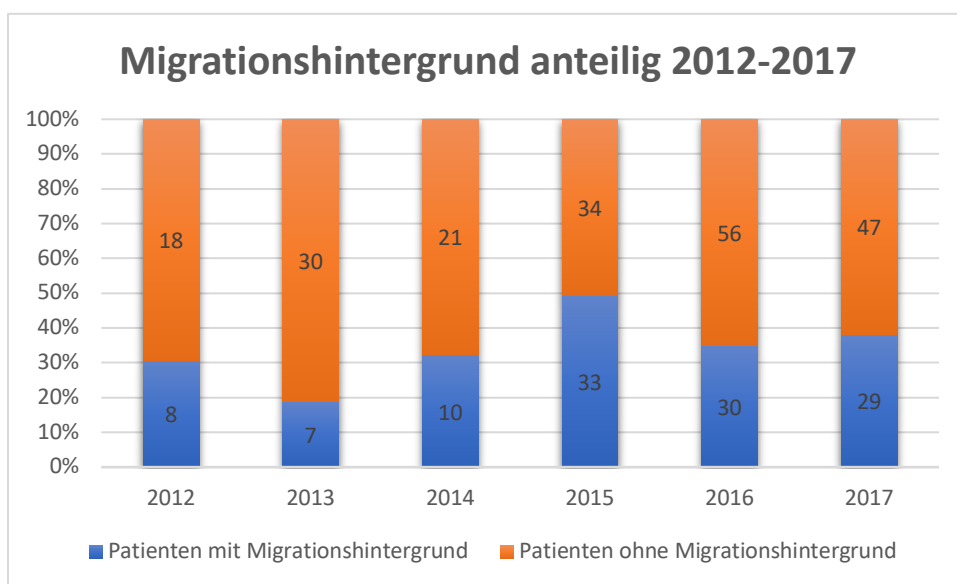


Abb. 18: Anteilige Entwicklung des Migrationshintergrunds

Die Migrationsbewegung der Jahre 2015 bis 2017 bildet sich in den absoluten Zahlen deutlicher ab als beim relativen Anteil der Patienten mit Migrationshintergrund am Gesamt-Patientengut. Wurden in den Jahren 2015 bis 2017 im Durchschnitt jährlich 31 Patienten mit Migrationshintergrund untersucht, waren es 2012 bis 2014 nur acht. Mittelt man die Jahre 2015 bis 2017, erhält man einen Anteil von 40,2% (92/229) mit Migrationshintergrund gegenüber dem Mittel der Jahre 2012 bis 2014 mit 26,6% (25/94). Die Anzahl deutscher Patienten hat sich in den Jahren 2015 bis 2017 allerdings mit 46/Jahr gegenüber 23/Jahr in den Jahren 2012 bis 2014 ebenfalls verdoppelt. Der Zuwachs ist somit nicht allein auf Patienten mit Migrationshintergrund zurückzuführen.

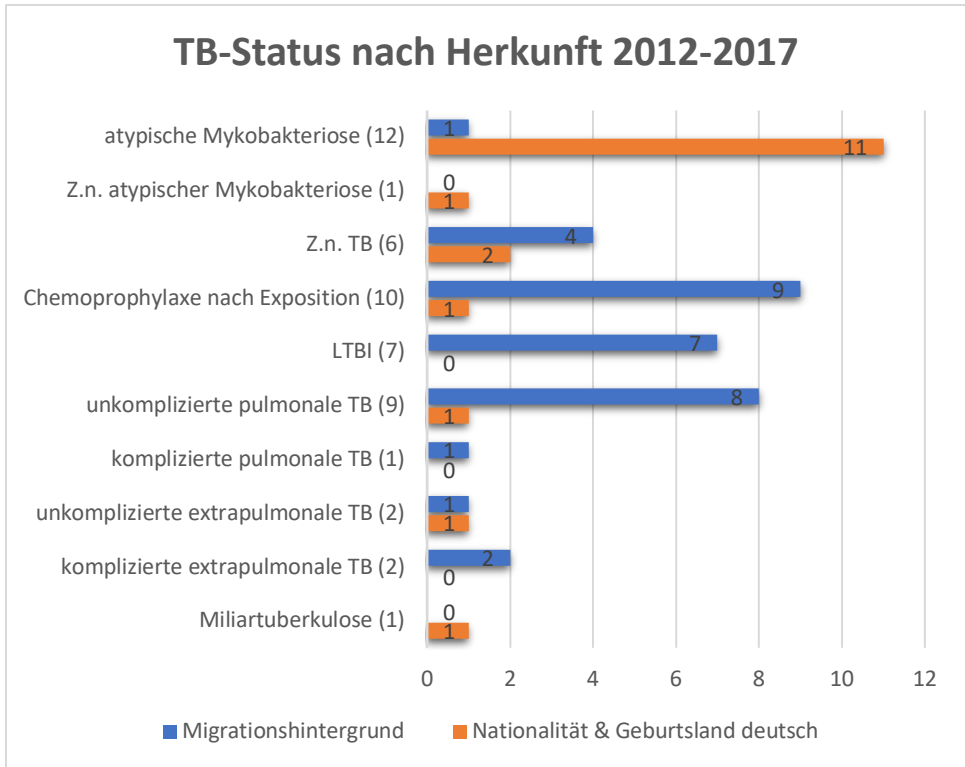


Abb. 19: TB-Status der Patienten

Von den 15 mit Chemoprophylaxe bzw. -prävention behandelten Patienten hatten 14 (93,3%) einen Migrationshintergrund. Die Hälfte dieser Patienten waren ostafrikanischer (fünf somalischer, zwei eritreischer), jeweils zwei afghanischer, albanischer und syrischer sowie ein Patient kosovarischer Abstammung. Ein Patient war sowohl in Deutschland geboren wie auch deutscher Staatsbürger. Die 15 manifesten TB-Fälle betrafen zwölf Patienten (80%) mit Migrationshintergrund. Sieben waren somalischer, je einer marokkanischer, ecuadorianischer, bulgarischer, afghanischer und myanmarischer Abstammung. Drei Patienten (20%) waren sowohl in Deutschland geboren wie auch deutsche Staatsbürger. Zwei der Fälle mit nachgewiesener Resistenz kamen aus Somalia (eine Mono-, eine Multiresistenz), ein Patient mit polyresistenter TB war in Deutschland geboren und deutscher Staatsbürgerschaft.

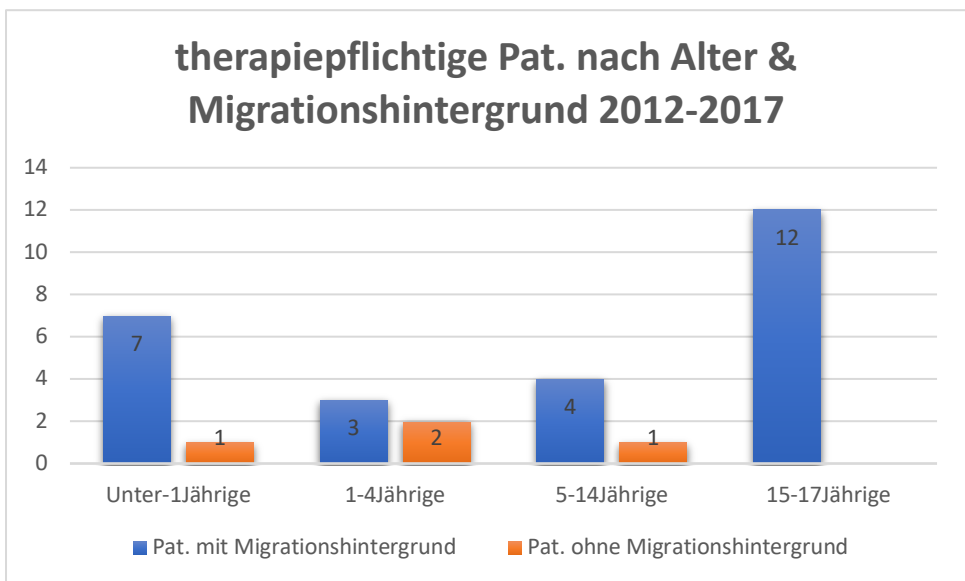


Abb. 20: Alter/Migrationshintergrund der therapiepflichtigen Patienten

Mit zwölf Patienten (40%) ist die Altersgruppe der 15-17-Jährigen unter den therapiepflichtigen Patienten des Untersuchungskollektivs am stärksten vertreten. Insgesamt stehen 26 Patienten mit Migrationshintergrund (86,7%) vier Patienten ohne Migrationshintergrund (13,3%) gegenüber. Unter den manifesten TB-Fällen hatten zwölf (80%) einen Migrationshintergrund.

4.2 Diagnostik

4.2.1 Durchgeführte Untersuchungen

In den Jahren 2012 bis 2017 wurden im ZfKJ der UM 323 Patienten im Rahmen von TB-Screenings und -Diagnostik untersucht. Für dieses Kollektiv wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene im Zusammenhang mit TB-Diagnostik insgesamt 1187 Laboruntersuchungen angefordert.



Abb. 21: TB-bezogene Untersuchungen

Der THT ist keine Laboruntersuchung, sondern wird auf Station durchgeführt. Im Untersuchungszeitraum ist dies 30mal erfolgt. Dem stehen 90 Fälle gegenüber, in denen eine Indikation zum THT vorlag, dieser aber nicht durchgeführt wurde. In 32 davon erfolgte stattdessen ein IGRA.¹⁴

¹⁴ In weiteren 24 Fällen wäre nach diagnostischem Algorithmus ein THT angebracht gewesen, jedoch war die analoge Akte nicht auffindbar und die Durchführung nicht verifizierbar.

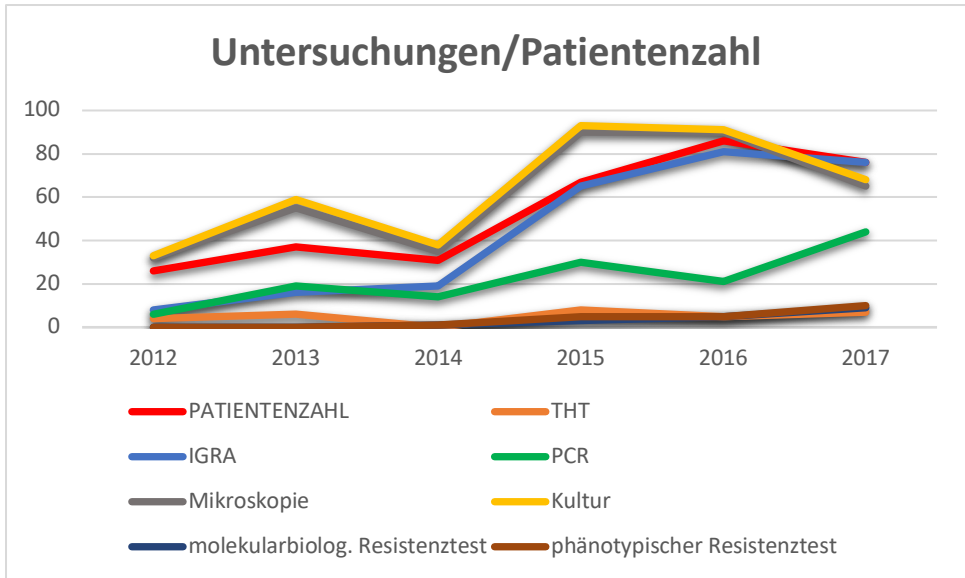


Abb. 22: Anzahl der verschiedenen Untersuchungen/Patienten

Die Anzahl der Laboruntersuchungen korrelierte im Verlauf der Jahre 2012 bis 2017 weitgehend mit jener der Patienten. Deren Anzahl stieg von ihrem Plateau der Jahre 2012 bis 2014 bei etwa 30 Patienten jährlich auf mehr als das Doppelte in den Jahren 2015 bis 2017.

Im Untersuchungszeitraum wurden für 1187 angeforderte Laboruntersuchungen insgesamt 652 Proben eingesandt. Das hierbei verwendete Untersuchungsmaterial lässt sich in folgende Kategorien gliedern:

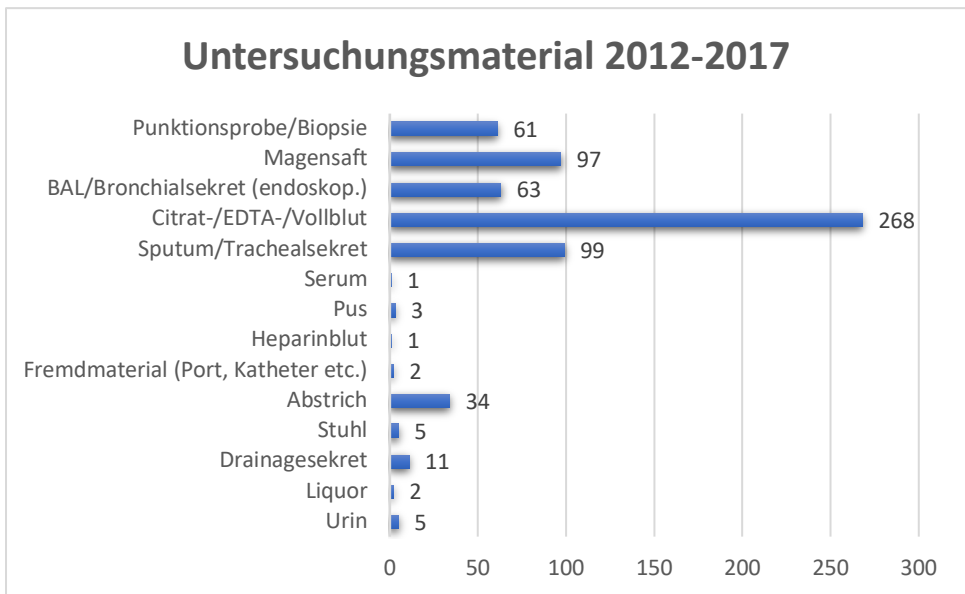


Abb. 23: Verwendetes Untersuchungsmaterial

Die mit Abstand am häufigsten verwendeten Probenmaterialien fallen in die Kategorie Citrat-/EDTA-/Vollblut. 265 dieser Proben wurden für QuantiFERON-TB Gold Plus®-Tests gewonnen.

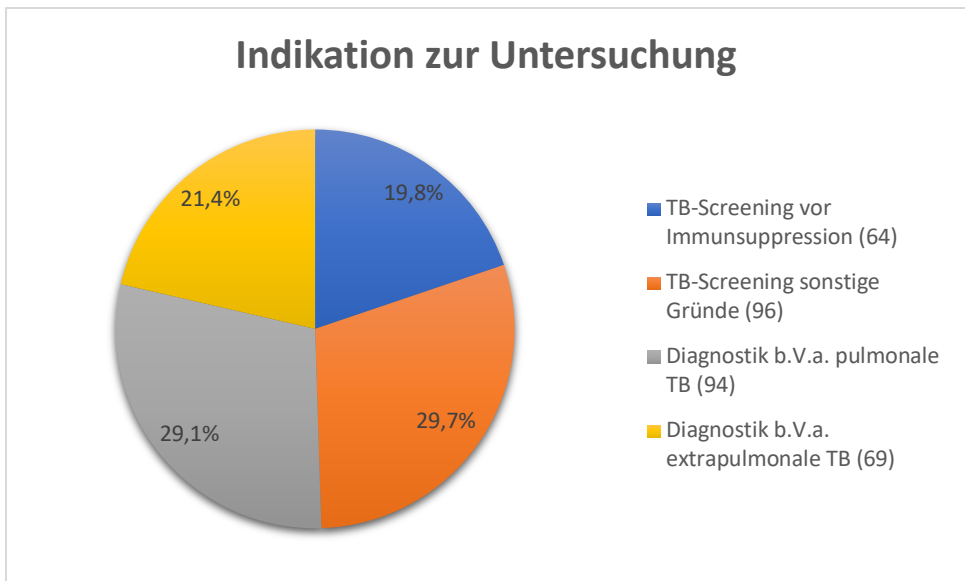


Abb. 24: Indikation zur durchgeführten Diagnostik

Von den 323 untersuchten Patienten wurden 160 einem TB-Screening unterzogen – 64 davon vor geplanter Immunsuppression, 96 aus sonstigen Gründen; die verbleibenden 163 wurden mit V.a. pulmonale (94) bzw. extrapulmonale TB (69) untersucht.

Interessant ist ein Vergleich der Entwicklung der die Untersuchungen motivierenden Indikationen:

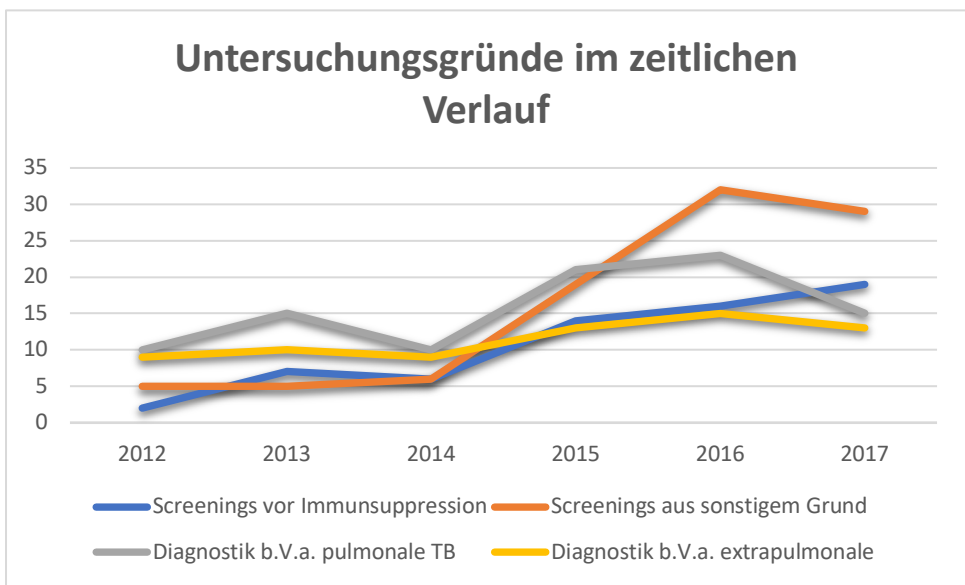


Abb. 25: Untersuchungsgründe im zeitlichen Verlauf

Im zeitlichen Verlauf fällt der überproportional steile Anstieg von Screenings aus sonstigem Grund auf. In diese Kategorie fallen Maßnahmen der aktiven Fallfindung wie Screenings bei Aufnahme und im Rahmen von Kontaktverfolgung.

4.2.2 Präanalytische Fehler

Von insgesamt 1187 angeforderten Untersuchungen erfolgten 273 (23,0%) aufgrund präanalytischer Fehler nur unter Vorbehalt seitens des Labors; 37 (3,1%) der Untersuchungen konnten gar nicht durchgeführt werden.

Untersuchung	Anzahl	beanstandete Proben	nicht zu bearbeiten	Anzahl Beanstandungen	administrative Fehler	probenbezogene Fehler
PCR	134	33 (24,6%)	2 (1,5%)	37	9 (24,3%)	28 (75,7%)
IGRA	265	40 (15,1%)	15 (5,7%) ¹⁵	41	23 (56,1%)	18 (43,9%)
Mikroskopie	367	97 (26,4%)	3 (0,8%)	106	40 (37,7%)	66 (62,3%)
Kultur	382	103 (27,0%)	17 (4,5%)	113	40 (35,4%)	73 (64,6%)
molekularbiolog. Resistenztest	18	0	0	0	0	0
phänomenolog. Resistenztest	21	0	0	0	0	0

Tab. 4: Beanstandungen nach Untersuchungsart

Die Reklamationen untergliedern sich wie folgt:

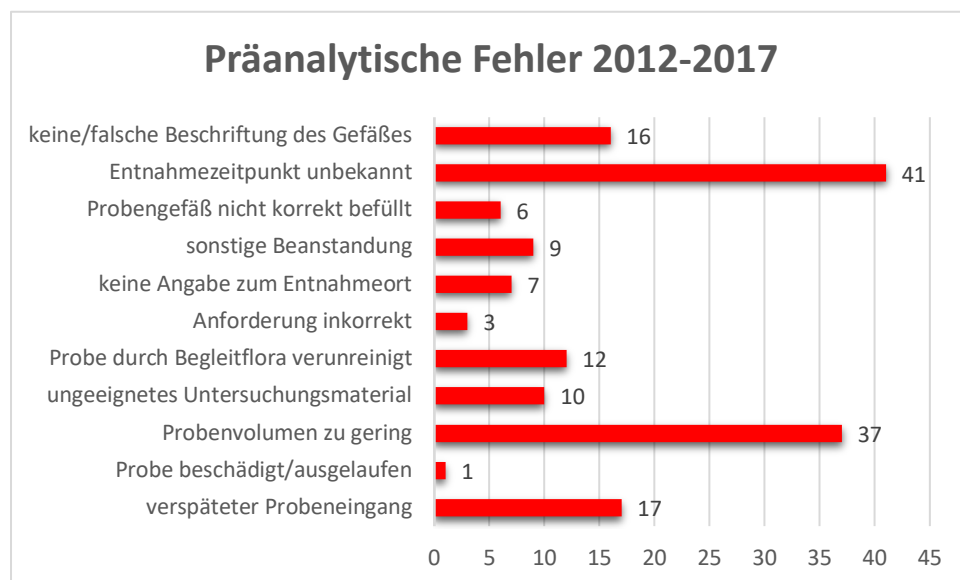


Abb. 26: Präanalytische Fehler

Ein relevanter Anteil der Beanstandungen betrifft mit 67 Fällen (42,1%) die administrative Behandlung der Proben: inkorrekte Beschriftung des Probengefäßes, fehlende Angaben zu Entnahmezeitpunkt und -Ort sowie fehlerhafte Anforderungen. In 92 Fällen (57,9%) gilt die Beanstandung dem Probenmaterial selbst bzw. seinem Zustand: Verunreinigung durch Begleitflora, zu geringes Probenvolumen, beschädigte oder ausgelaufene Probe, verspäteter Eingang im Labor, inkorrekte Befüllung des Probengefäßes, für die gewünschte Untersuchung ungeeignetes Probenmaterial sowie weitere unter „sonstige Beanstandungen“ zusammengefasste Fehler (sämtliche probenbezogen).

¹⁵ Zusätzlich waren 37 (14,0%) patientenbedingt nicht auswertbar (keine ausreichende Stimulationsantwort, erhöhte unspezifische IFN γ -Produktion).

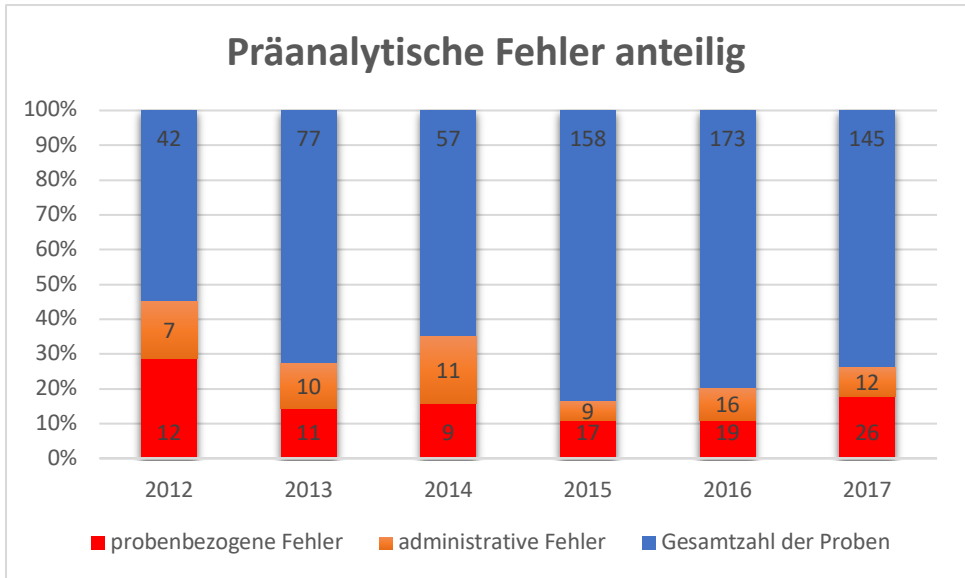


Abb. 27: Präanalytische Fehler anteilig am Probenaufkommen

Im Verlauf der Jahre 2012 bis 2017 zeigte sich in der Tendenz eine prozentuale Abnahme der durch das Labor beanstandeten präanalytischen Fehler. Weiterhin fällt auf, dass der Anteil reklamierter Proben in Abhängigkeit vom Untersuchungsmaterial stark variiert.

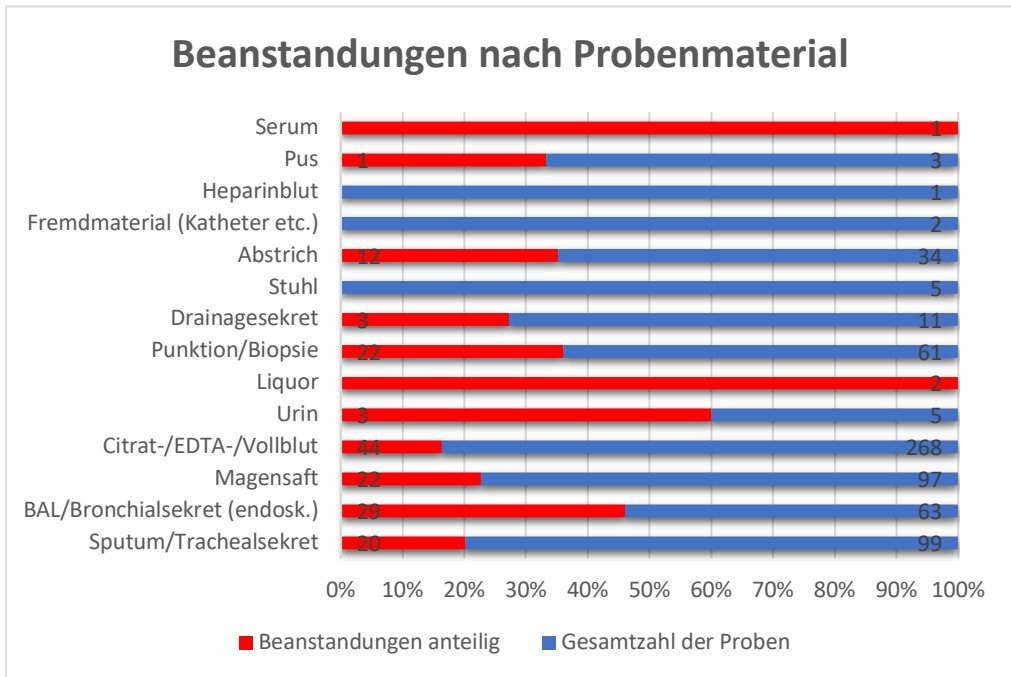


Abb. 28: Beanstandungen nach Probenmaterial

Lässt man die sehr selten verwendeten Untersuchungsmaterialien¹⁶ sowie jene mit sehr wenig Reklamationen¹⁷ außer Betracht, verteilen sich die Beanstandungen aufgeschlüsselt nach Untersuchungsmaterial folgendermaßen:

¹⁶ Hier seien diejenigen ignoriert, welche im Zeitraum 2012 bis 2017 gemittelt weniger als einmal pro Jahr verwendet wurden; dies trifft auf Serum, Pus, Heparinblut, Fremdmaterial, Stuhl, Liquor und Urin zu.

¹⁷ Untersuchungsmaterialien, die im Zeitraum 2012 bis 2017 gemittelt weniger als einmal pro Jahr beanstandet wurden; dies trifft neben den in voriger Fußnote genannten auf Drainagesekret zu.

Untersuchungs- material	An- zahl	beanstan- dete Proben	nicht zu bearbeiten	Anzahl Bean- standungen	administra- tive Fehler	probenbezo- gene Fehler
Abstrich	34	11 (32,4%)	0	12	4 (33,3%)	8 (66,7%)
Punktionen/Biop- sien	61	18 (29,5%)	1 (1,6%)	22	11 (50,0%)	11 (50,0%)
Citrat-/EDTA-/ Vollblut	268	43 (16,0%)	17 (6,3%)	44	23 (52,3%)	21 (47,7%)
Magensaft	97	21 (21,6%)	0	22	10 (45,5%)	12 (54,5%)
BAL/Bronchial- Sekret (endosk.)	63	26 (41,3%)	3 (4,8%)	29	10 (34,5%)	19 (65,5%)
Sputum/Tracheal- sekret	99	19 (19,2%)	9 (9,1%)	20	8 (40,0%)	12 (60,0%)

Tab. 5: Beanstandungen nach Untersuchungsmaterial

Bei Durchführung der Untersuchungen wurden durch das Labor unter den insgesamt 652 eingesandten Proben 159 präanalytische Fehler an insgesamt 147 Proben beanstandet. Das entspricht einem Anteil von 22,5% der abgenommenen Proben. 34 entsprechend 5,2% aller Proben konnten aufgrund der Schwere der Fehler nicht bearbeitet werden.

4.2.3 Diagnostische Abläufe

Bei 151 (46,7%) der 323 Patienten ist der diagnostische Algorithmus eingehalten worden; in 172 Fällen (53,3%) dagegen wurde von ihm abgewichen. Von 160 durchgeführten TB-Screenings sind 52 (32,5%) deviant, von 94 bei V.a. pulmonale TB durchgeführten Diagnostiken sind 69 (73,4%), und von 69 bei V.a. extrapulmonale TB durchgeführten Diagnostiken sind 51 (73,9%) nicht konform mit dem entsprechenden Algorithmus.

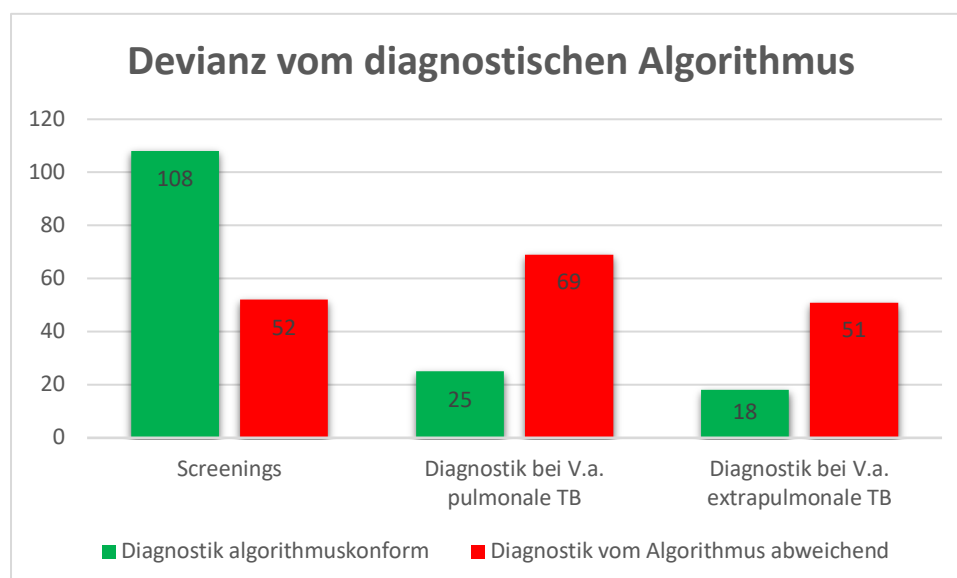


Abb. 29: Devianz vom diagnostischen Algorithmus nach Untersuchungskategorie

Es imponiert ein deutlich höherer Anteil vom Algorithmus abweichender Diagnostik bei den Untersuchungen an TB-Verdachtsfällen gegenüber jenen im Rahmen von Screenings.

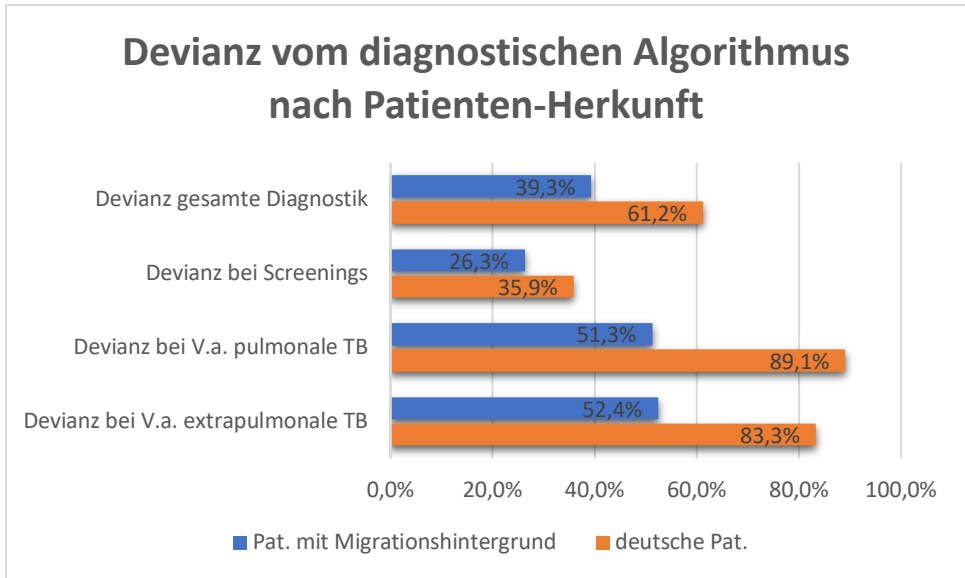


Abb. 30: Devianz vom diagnostischen Algorithmus nach Patienten-Herkunft

Auffällig ist der durchgehend deutlich höhere Anteil nicht mit dem Algorithmus konformer Diagnostik bei deutschen Patienten.

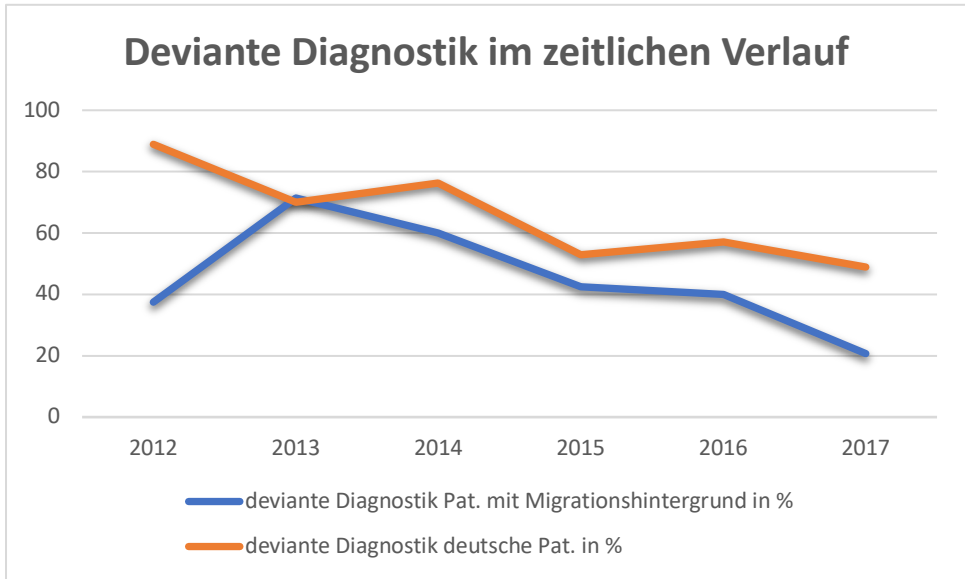


Abb. 31: Anteil devianter Diagnostik im zeitlichen Verlauf

In der Tendenz sinkt der Anteil vom Algorithmus abweichender Diagnostik sowohl bei deutschen Patienten wie jenen mit Migrationshintergrund im Verlauf der Jahre 2012 bis 2017.

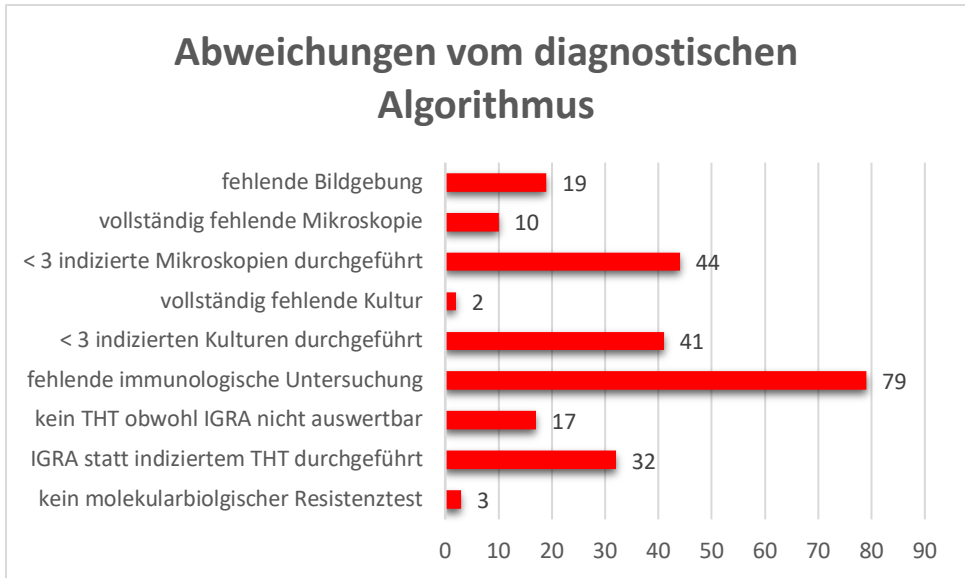


Abb. 32: Abweichungen vom diagnostischen Algorithmus

Die konkreten Abweichungen von den diagnostischen Algorithmen betreffen vorwiegend die immunologische Diagnostik. Diese fehlte in 79 Fällen ganz, in 32 Fällen wurde statt dem indizierten THT ein IGRA durchgeführt, in 17 Fällen hätte bei nicht auswertbarem IGRA ein zusätzlicher THT erfolgen können. 128 der insgesamt 251 Abweichungen traten mithin bei immunologischen Untersuchungen auf. Nach Häufigkeit folgen unvollständig durchgeführte Mikroskopien (44 Fälle) und Kulturen (41 Fälle) mit weniger als den jeweils drei indizierten Untersuchungen.

4.3 Therapie

Infolge der im Untersuchungszeitraum durchgeführten Diagnostik wurde in 29 Fällen eine medikamentöse Behandlung eingeleitet.

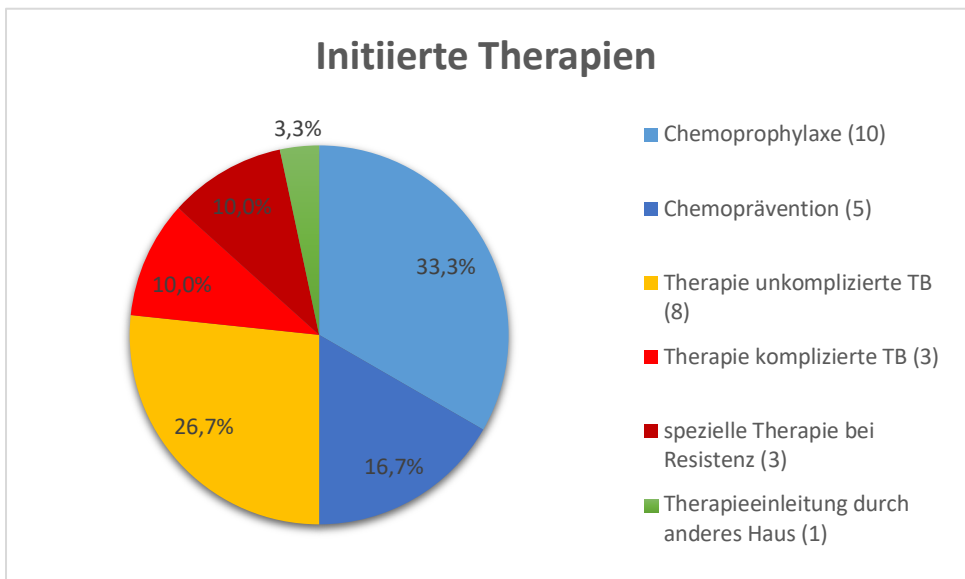


Abb. 33: Initiierte Therapien

Die Behandlungen umfassen neben den unterschiedlichen Therapieregimen bei den verschiedenen Formen manifester TB auch die initiierten Chemoprophylaxen und -präventionen. Ein weiterer Patient wurde während eines konsiliarischen Aufenthalts im ZfKJ der UM mit unkomplizierter extrapulmonaler TB diagnostiziert, die Therapieeinleitung erfolgte dann durch das behandelnde Haus.

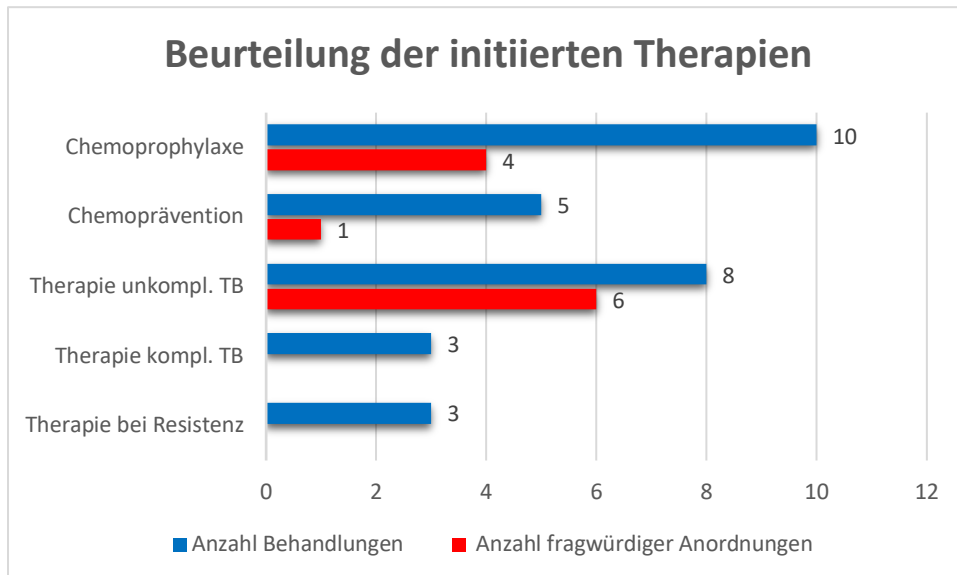


Abb. 34: Beurteilung der initiierten Therapien

Unter den 29 eingeleiteten waren acht (26,7%) Therapien in insgesamt elf verschiedenen Aspekten fragwürdig. Es fanden sich neun Dosierungsfehler; bei zwei Patienten scheint das gewählte Therapieregime zweifelhaft.

Darüber hinaus wurde die Meldepflicht gegenüber dem Gesundheitsamt im Untersuchungszeitraum in zwei Fällen jeweils durch den behandelnden Arzt verletzt.

5 Diskussion

5.1 Epidemiologie

5.1.1 Vorbehalte und Einschränkungen

Aus den insgesamt geringen Fallzahlen an der UM lassen sich epidemiologisch nur eingeschränkt gültige Schlüsse ziehen. Um die Aussagekraft zu erhöhen, werden die innerhalb des Untersuchungszeitraums aufgetretenen TB-Fälle hier überwiegend zusammengenommen betrachtet, und nicht weiter nach einzelnen Jahren untergliedert. Bezogen werden sie dabei auf die durch das RKI gesammelten Fallzahlen des Jahres 2017.

Erschwert wird die Auswertung auch dadurch, dass es kein abgrenzbares epidemiologisches Gesamtkollektiv gibt, anhand dessen sich etwa Inzidenzwerte abbilden ließen. Der Einzugsbereich der Mainzer Universitätsmedizin ist schwierig einzuschätzen, und mit dem ehemaligen Katholischen Klinikum Mainz (mittlerweile Marienhaus Klinikum Mainz) gibt es vor Ort ein weiteres Haus mit pneumologischem Schwerpunkt. Auch hier werden teilweise minderjährige TB-Fälle behandelt, welche in der vorliegenden Untersuchung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus unterliegt der Anteil an Patienten mit Migrationshintergrund sowie deren Nationalitäten zufälligen Faktoren wie der lokalen Kontingentierung Asylsuchender in den Unterkünften.

Zahlenmäßig ergiebiger als die manifesten TB-Fälle ist der Anteil jener Patienten, die aufgrund eines Anfangsverdachts, differentialdiagnostischer Erwägungen oder einer sonstigen Indikation zur TB-Diagnostik untersucht wurden. Diese jedoch können wiederum nicht auf das vom RKI erfasste Patientengut bezogen werden, da die Gesundheitsämter weder die Fälle von LTBI registrieren, noch die nach Exposition initiierten Chemoprophylaxen oder die Verdachtsfälle, bei denen nach durchgeführter Diagnostik eine Erkrankung ausgeschlossen werden konnte. Für all diese besteht keine Meldepflicht, so dass sie in der bundesweiten Statistik nicht auftauchen. Insbesondere die letztlich gesunden Verdachtsfälle machen in der vorliegenden Untersuchung naturgemäß numerisch den größten Anteil aus.

Die Altersgruppe der Über-18Jährigen ist nicht repräsentativ, da sie unter den Patienten des ZfKJ der UM eine Sonderstellung einnimmt. Es handelt sich um Patienten mit chronischen Erkrankungen¹⁸, welche aus Gründen der Therapiefortführung auch als Erwachsene weiterhin in der Kinderklinik behandelt werden. Volljährige ohne entsprechende Vorgeschichte werden gemäß ihrer aktuell führenden Erkrankung nicht in der Kinderklinik, sondern den entsprechenden Fachbereichen behandelt.

Zudem führt das RKI Jugendliche über 15 Jahren statistisch als Erwachsene. Um eine Vergleichbarkeit herzustellen, müsste das hier untersuchte Kollektiv ebenfalls auf die Fälle bei Unter-15Jährigen reduziert werden und damit noch kleiner ausfallen. Dies wird in einigen, jedoch nicht allen Zusammenhängen durchgeführt.

Darüber hinaus ist aus den in Kapitel 4.2.1.1 dargestellten Gründen die Definition eines Migrationshintergrunds (Geburt im Ausland *oder* ausländische Staatsangehörigkeit) in dieser Untersuchung nicht identisch mit jener des RKI. Das RKI erfasst sowohl Geburtsland wie Nationalität der TB-Patienten; diese jedoch jeweils separat, so dass sich daraus keine Gesamtmenge bilden lässt. Um „bessere Aussagen zum Tuberkuloserisiko bei Kindern der zweiten Einwanderergeneration treffen zu können“ wird durch das RKI jedoch zusätzlich „auch das Geburtsland der Eltern [des Patienten] (...) erfasst und ausgewertet“ (RKI 2018 S. 40). Dabei zeigte sich, dass auch unter den in Deutschland geborenen Kindern mit TB 85,3% mindestens einen im Ausland geborenen Elternteil hatten. (RKI 2017 39f.) Auch im Fall eines eventuellen Migra-

¹⁸ Der mit 17 Patienten größte Anteil von ihnen litt an Cystischer Fibrose.

tionshintergrunds können die zur vorliegenden Untersuchung gewonnenen Daten folglich nicht direkt auf die bundesweiten Referenzwerte bezogen werden.

5.1.2 Geschlecht

In den Jahren 2012 bis 2017 sind am ZfKJ der UM 323 Patienten untersucht worden. Unter diesen ist die Verteilung der Geschlechter mit 48,6% männlichen und 51,4% weiblichen Patienten annähernd paritätisch. Betrachtet man im hier untersuchten Kollektiv – im Interesse der Vergleichbarkeit mit den Daten des RKI – nur die Unter-15Jährigen, ist das Verhältnis mit 117 Mädchen (52%) zu 108 Jungen (48%) ebenfalls sehr ähnlich. Dies entspricht den bundesweiten Zahlen: In Deutschland besteht bei Unter-15Jährigen mit TB im Gegensatz zu den Erwachsenen ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. (RKI 2018 S.19) Erst oberhalb dieser Altersgrenze zeigt sich ein ausgeprägter Unterschied der Inzidenz mit mehr männlichen (Inzidenz 2017: 9,1/100.000) als weiblichen (4,3/100.000) Patienten.

Von den 323 untersuchten Patienten hatten 51 (15,8%) tatsächlich zuvor einen Kontakt mit Mykobakterien. Bei 21 (6,5%) davon bestand jedoch kein Krankheitswert: Es handelte sich hierbei um zwölf atypische Mykobakteriosen (neun darunter mit chronischer pulmonaler Grunderkrankung, drei ohne entsprechende Vorerkrankung), sechsmal Z.n. TB, einmal Z.n. atypischer Mykobakteriose, sowie zwei LTBI ohne Behandlungsbedarf.

In 30 Fällen (9,3%) lag dagegen eine Therapieindikation vor. Von den therapiepflichtigen Patienten wurden 15 (4,6%) mittels Chemoprophylaxe bzw. Chemoprävention behandelt, weitere 15 Fälle (4,6%) hatten eine manifeste TB. Auch bei den therapiepflichtigen Fällen ist das Geschlechterverhältnis ausgeglichen und entspricht damit der bundesweiten Lage.

5.1.3 Alter

Unter den therapiepflichtigen Patienten fallen 40% in die Altersklasse der 15-17Jährigen, die vom RKI als Erwachsene geführt werden. Bei den Unter-15Jährigen ist die TB mit einer bundesweiten Inzidenz von 2,2/100.000 eine seltene Erkrankung. Dies spiegelt sich in den niedrigen Fallzahlen an der UM. Innerhalb des Kollektivs der Kinder und Jugendlichen zeigt sich beim TB-Risiko eine Altersabhängigkeit. Bundesweit fielen 2017 von insgesamt 238 Krankheitsfällen bei Unter-15Jährigen 55% in die Altersgruppe der Unter-5Jährigen, 17,6% in jene der 5-9Jährigen und 27,3% in jene der 10-14Jährigen (RKI 2018, S. 38). An der UM gehörten von 18 therapiepflichtigen Unter-15Jährigen 13 (72,2%) der Altersgruppe der Unter-5Jährigen an, einer (5,6%) der Gruppe der 5-9Jährigen und vier (22,2%) jener der 10-14Jährigen. Damit bildet sich die bundesweite Situation eines deutlich höheren Risikos in der niedrigsten Altersgruppe, unter dem Vorbehalt eines sehr kleinen Kollektivs, auch im ZfKJ der UM ab.

5.1.4 Fallzahlen, Verlaufsformen und Resistenzen

Die 15 Fälle manifester TB verteilten sich auf neun unkomplizierte pulmonale und zwei unkomplizierte extrapulmonale Fälle sowie eine komplizierte pulmonale, zwei komplizierte extrapulmonale und eine Miliar-TB. Somit lagen zu 73,3% pulmonale und zu 26,7% extrapulmonale Verlaufsformen vor. Betrachtet man allerdings im Interesse einer besseren Vergleichbarkeit mit den Daten des RKI allein die Unter-15Jährigen im Untersuchungskollektiv, ist die Manifestation zu 42,9% pulmonal, zu 57,1% extrapulmonal. Dem steht bundesweit bei Unter-15Jährigen ein Verhältnis von 82,5% pulmonalen zu 17,5% extrapulmonalen TB gegenüber. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist, dass ein Teil der Patienten mit pulmonalem Befall nicht an der UM, sondern dem anderen großen Mainzer Krankenhaus behandelt wurde. Das ehemalige Katholische Klinikum Mainz (inzwischen Marienhaus Klinikum Mainz) verfügt mit seiner Klinik für Pneumologie, Beatmungs- und Schlafmedizin mit angeschlossener Isolierstation über entsprechende Kompetenz. Die dortigen Behandlungszahlen wurden im

Rahmen der vorliegenden Arbeit allerdings nicht erhoben, weshalb es sich bei der hier vorgeschlagenen Erklärung für die beobachtete Abweichung der Fallzahlen lediglich um eine Vermutung handelt.

Miliar-TB ist bei Kindern und Jugendlichen extrem selten; 2017 entfiel bundesweit nur ein einziger Fall, entsprechend 0,4%, auf diese Verlaufsform. Dass im Untersuchungszeitraum an der UM tatsächlich ein solcher Fall behandelt wurde, führt aufgrund der insgesamt niedrigen Zahl von nur sieben manifesten TB-Fällen bei Unter-15Jährigen zu einem Anteil von 14,3% miliarer Verlaufsformen. Dieser extrem hohe Anteil ist angesichts der niedrigen Gesamtzahl statistisch nicht aussagekräftig. Ebenso ist zu bedenken, dass der Anteil komplizierter Erkrankungsfälle innerhalb des vorselektierten Patientenguts einer Universitätsklinik erwartungsgemäß höher ausfällt.

Bei den zwölf TB-Fällen, bei denen ein Erregernachweis gelungen ist und das Resistenzmuster untersucht werden konnte, wurden in drei Fällen (25%) Resistenzen nachgewiesen. Jeweils einer (8,3%) davon war mono-, poly- und multiresistent. Bundesweit lag der Anteil resistenter Erreger (jeglicher Resistenz) unter den TB-Erkrankten sämtlicher Altersgruppen bei 11,9%, jener der multiresistenten Erreger bei 3,0%. Eine wirkliche Vergleichbarkeit der Daten ist hier aus den eingangs genannten Gründen nicht gegeben.

5.1.5 Herkunft der Patienten

Unter den Angehörigen des Untersuchungskollektivs hatten 117 (36,2%) einen Migrationshintergrund. Bei den 51 Patienten mit relevantem Mykobakterien-Kontakt galt dies bereits für 64,7%. Die 30 therapiepflichtigen Patienten hatten zu 86,7% einen Migrationshintergrund, und die 15 manifesten TB-Fälle betrafen zwölf Patienten (80%) mit sowie drei ohne Migrationshintergrund (20%). Hierbei ist jedoch anzumerken, dass mindestens eine Ansteckung eines deutschen Patienten dokumentierter Weise im Ausland (in Portugal durch den Großvater) stattgefunden hat. Ebenso hatte sich der deutsche Patient mit Z.n. TB im Ausland infiziert (in Litauen, ebenfalls durch den Großvater). Eine weitere Patientin mit einem polyresistenten Erreger war zwar sowohl in Deutschland geboren wie auch deutscher Nationalität, kam jedoch aus einer rumänischstämmigen Familie. Bundesweit waren 2017 72,6% aller TB-Patienten im Ausland geboren. (RKI 2018 S.7)

Um eine bessere Vergleichbarkeit mit den Daten des RKI herzustellen, seien im Folgenden nur die Unter-15Jährigen betrachtet. In dieser Altersgruppe wurden 225 Patienten untersucht, von denen 80 (35,6%) einen Migrationshintergrund hatten. 29 Unter-15Jährige hatten einen medizinisch relevanten Kontakt mit Mykobakterien; von diesen hatten 62,1% einen Migrationshintergrund. Bei 18 von ihnen bestand eine Therapieindikation (einschließlich Chemoprävention und Chemoprophylaxe); 14 (77,8%) davon hatten einen Migrationshintergrund. Eine manifeste TB lag bei insgesamt sieben Unter-15Jährigen vor; von diesen hatten vier (57,1%) einen Migrationshintergrund. Unter den 2017 deutschlandweit durch das RKI erfassten TB-Fällen waren 43,6% der Unter-15Jährigen im Ausland geboren, 60,4% besaßen eine ausländische Staatsbürgerschaft. Insofern kann man unter den oben genannten Vorbehalten feststellen, dass auch der Anteil tuberkulosekranker Kinder mit Migrationshintergrund im Untersuchungskollektiv etwa den bundesweiten Werten entspricht.

Während der Migrationsbewegung der Jahre 2015 und 2016 erhöhte sich die Anzahl der Asyl-Erstanträge von über die letzten zehn Jahre zuvor gemittelt 55.293 jährlich auf 441.899 bzw. 722.370. Zugleich stieg die jährliche TB-Fallzahl von vorher 4.713 im Zehn-Jahres-Durchschnitt auf 5.865 und 5.915. Waren 2005 bis 2014 durchschnittlich 46,1% der in Deutschland an TB Erkrankten im Ausland geboren, stieg dieser Anteil auf 67,7% im Jahr 2015 und auf 69,7% im Jahr 2016. Im ZfKJ der UM fiel dieser Anstieg noch drastischer aus: 2015 hatten 81,8% und 2016 88,9% der therapiepflichtigen Patienten einen Migrationshintergrund. Bereits 2017 begann sich die Lage wieder zu entspannen. Die Zahl der Asyl-Erstanträge sank auf 196.317, es kam deutschlandweit zu 5.486 TB-Fällen, von denen 69,6% im Ausland geboren waren. Auch im Untersuchungskollektiv war die Anzahl 2017 mit nur noch sieben therapie-

pflichtigen Patienten rückläufig. Insofern zeigt die vorliegende Untersuchung im Wesentlichen eine Konkordanz mit den bundesweiten Zahlen. Wiederum gilt jedoch der Vorbehalt einer kleinen Gesamtzahl und einer von jener des RKI abweichenden Definition von Migrationshintergrund. Zudem ist aus den Krankenakten nicht zu ersehen, welche der Patienten mit Migrationshintergrund tatsächlich während der „Flüchtlingswelle“ der Jahre 2015/2016 in Deutschland eingetroffen sind.

5.2 Diagnostik

5.2.1 Vorbehalte und Einschränkungen

Das Vorliegen einer rechtfertigenden Indikation für die durchgeführte Diagnostik entzieht sich rückblickender Beurteilung, da diese sich nur auf die erfolgte Dokumentation stützen kann. Letztere ist gegenüber der klinischen Gesamtschau naturgemäß unvollständig. Daher werden hier nur Abweichungen der erfolgten diagnostischen Maßnahmen von den geltenden Algorithmen sowie inkonsequent oder inkorrekt durchgeführte Diagnostik untersucht. In diesem Zusammenhang kann auch auf das gegenüber den tatsächlich therapiepflichtigen Patienten deutlich größere Subkollektiv derjenigen zurückgegriffen werden, die sich nach anfänglichem Verdacht letztlich als TB-negativ erwiesen haben. Die klinische Ausgestaltung der diagnostischen Abläufe lässt sich an ihnen ebenso gut untersuchen wie an den tatsächlichen Krankheitsfällen, was die Gesamtzahl und damit die statistische Aussagekraft erhöht.

Eine weitere Einschränkung resultiert aus der Dokumentation der THT. Ihre Durchführung erfolgt auf Station und wird nicht digital erfasst, ein Nachweis findet nur in der analogen Patientenakte statt. Die einzige Möglichkeit, tatsächlich alle durchgeführten THT zu erfassen, wäre daher eine systematische händische Sichtung aller im Untersuchungszeitraum angelegten analogen Patientenakten gewesen. Dies ist aus Gründen der Praktikabilität unterblieben. Daraus resultiert als Schwäche der Untersuchung, dass möglicherweise TB-Screenings, die nur mittels THT durchgeführt wurden und dann aufgrund eines negativen Befunds keine weitere Diagnostik nach sich gezogen haben, im Rahmen dieser Untersuchung nicht erfasst wurden.

Denkbar ist zudem, dass einzelne Untersuchungsschritte (insbesondere der immunologischen und bildgebenden Basisdiagnostik) bereits präklinisch erfolgt, jedoch nicht in der Klinikakte dokumentiert worden sind. Eingedenk dieser Möglichkeit wurden sämtliche digitalen, sowie – soweit verfügbar – die analogen Akten bei allen Unter-5Jährigen sowie sämtlichen 5-14Jährigen ohne dokumentierten IGRA sorgfältig gesichtet. Sofern sich Vermerke über ex domo durchgeführte Untersuchungen fanden, wurden diese berücksichtigt.

5.2.2 Durchgeführte Untersuchungen

Die Anzahl durchgeführter Untersuchungen korreliert im Untersuchungszeitraum weitgehend mit jener der Patienten. Statistisch auffällig ist der im zeitlichen Verlauf gegenüber den anderen Diagnostik-Algorithmen überproportional steile Anstieg von Screenings aus „sonstigem Grund“. In diese Kategorie fallen Maßnahmen der aktiven Fallfindung wie Aufnahme-Screenings bei Geflüchteten sowie Kontaktverfolgung und Umgebungsuntersuchungen bei TB-Indexfällen. Die Anzahl dieser Untersuchungen stieg von ihrem Plateau der Jahre 2012 bis 2014 mit durchschnittlich 5,3 jährlich auf 19 im Jahr 2015 und 32 im Jahr 2016. Auch 2017 verblieb sie, trotz bereits wieder deutlich rückläufiger Fallzahlen, mit 29 Untersuchungen auf einem hohen Niveau. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die – aufgrund höherer Präsenz in Klinikalltag und Berichterstattung – gestiegene Sensibilität gegenüber der Erkrankung und potentiellen Infektionsketten.

5.2.3 Präanalytische Fehler

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung fällt ein hoher Anteil inkorrekt abgenommener bzw. prozessierter Laborproben auf, welche allenfalls unter Vorbehalt untersucht werden konnten. Von den 652 eingesandten Proben wurden 22,5% (147) seitens des Labors beanstandet, zwölf davon mehrfach. Bei 5,2% (34) war eine Bearbeitung aufgrund der Schwere der Fehler nicht möglich.

Ein Teil der Beanstandungen lässt sich als Fehler in der administrativen Bearbeitung zusammenfassen, die nicht unmittelbar mit der Probe und ihrer Gewinnung zu tun haben. Dies gilt für insgesamt 67 der 159 Reklamationen (42,1%): Eine inkorrekte Beschriftung des Probengefäßes wurde 16mal bemängelt, in 41 Fällen fehlten Angaben zum Entnahmezeitpunkt und in sieben Fällen zum Entnahmeort; in drei Fällen waren die Anforderungen an sich fehlerhaft. Interessant wäre in diesem Zusammenhang ein Vergleich mit der administrativen Fehlerhaftigkeit bei anderen, alltäglicheren Laboranforderungen. Es steht jedoch zu vermuten, dass es sich bei dieser Art Fehler nicht um ein für die TB-Diagnostik spezifisches Phänomen handelt.

Bei PCR, Mikroskopie und Kultur liegen mit 24,6%, 26,4% und 27,0% ähnliche Beanstandungsquoten vor. Zudem liegt der Anteil präanalytischer Fehler, die sich als „probenbezogen“ zusammenfassen lassen, bei den genannten Untersuchungen mit 75,7%, 62,3% und 64,6% in vergleichbarer Höhe. Dabei handelt es sich um Reklamationen, die dem Probenmaterial selbst bzw. seinem Zustand gelten. Hierzu zählen Verunreinigungen der Probe durch Begleitflora, ein zu geringes Probenvolumen, beschädigte oder ausgelaufene Proben, verspäteter Eingang im Labor, inkorrekte Befüllung des Probengefäßes sowie für die gewünschte Untersuchung ungeeignetes Probenmaterial.

Von den drei genannten Laboruntersuchungen setzt sich der IGRA in beiden Aspekten ab: Sowohl die Quote bemängelter Proben mit 15,1%, wie auch der Anteil probenbezogener Fehler mit 43,9% ist deutlich niedriger als bei PCR, Mikroskopie und Kultur. Gleichzeitig liegt bei ihnen aber mit 5,7% der höchste Anteil präanalytischer Fehler vor, die so schwerwiegend waren, dass eine Bearbeitung durch das Labor unmöglich war. In neun von 15 Fällen war die Ursache ein verspäteter Probeneingang: Die Blutentnahmeröhrchen der an der UM verwendeten IGRA QuantiFERON-TB Gold Plus® sind ohne Verzug an das Mikrobiologische Labor zu senden und müssen dort spätestens 16 Stunden nach Abnahme eingetroffen und in den Inkubator überführt worden sein. Anderenfalls kann die Untersuchung nicht durchgeführt werden. Die verbleibenden sechs Reklamationen, die zu einer Ablehnung der weiteren Bearbeitung führten, waren sämtlich einer inkorrekten Befüllung des Probengefäßes geschuldet: Jedes der vier Blutentnahmeröhrchen des Sets muss mit 1ml Blut befüllt sein. Dies geschieht mittels einer starren Entnahmekanüle, mit welcher nach erfolgter Punktion des Blutgefäßes die vier Entnahmeröhrchen nacheinander durch Perforation ihrer Membran befüllt werden müssen. Dies ist ein unhandlicher und fehleranfälliger Vorgang, weshalb an manchen anderen Häusern eine konventionelle Blutabnahme mit dem 10ml-Lithium-Heparin-Röhrchen üblich ist, aus welchem die eigentlichen Teströhrchen erst im Labor befüllt werden. Eine andere Möglichkeit besteht in der Abnahme mittels Butterfly-System. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass vor Anstechen der Teströhrchen die Schlauchverbindung mit Blut befüllt sein muss, um ein korrektes Probenvolumen zu gewährleisten.

Betrachtet man die Proben nach den verwendeten Untersuchungsmaterialien, so fällt, neben den im Zusammenhang mit dem IGRA besprochenen Blutproben, bei Sputum/Trachealsekret ein hoher Anteil nicht zu bearbeitender Proben auf. Bei einer insgesamt eher niedrigen Beanstandungsquote von 19,2% (19 von 99 eingesandten Proben) war bei 9,1% (9/99) eine Bearbeitung unmöglich. Reklamiert wurden diese Proben allesamt aufgrund einer Verunreinigung durch orale Begleitflora. Dabei handelt es sich um ein generelles Problem bei der Probenabnahme von Sputum bzw. Trachealsekret: Eine mehr oder weniger starke Vermengung mit Saliva ist hierbei schwer zu vermeiden. Eine sekretstimulierende inhalative Provokation mit hypertoner NaCl-Lösung (z.B. NaCl 5,85%) vor Probengewinnung kann helfen, wird jedoch als unangenehm empfunden und ist bei Kindern nicht immer durchführbar. Die Alternative BAL/endoskopisch gewonnenes Bronchialsekret hat mit 4,8% nicht zu bearbeitender Proben

eine bessere Quote, jedoch werden die gewonnenen Mengen häufig als zu gering reklamiert: 15 von 64 entsprechenden Proben (23,4%) wurden aufgrund zu geringen Probenvolumens nur unter Vorbehalt bearbeitet. Zudem ist die Durchführung der Probengewinnung sehr aufwendig. Eine weniger invasive und erfolgversprechendere Alternative ist die Gewinnung von Magennüchternsekret: Im Untersuchungszeitraum konnten alle 97 eingesandten Magensaftproben tatsächlich bearbeitet werden. Auffällig war, dass im Jahr 2017 acht von insgesamt 17 eingesandten Proben dafür beanstandet wurden, dass kein Phosphat-Puffer verwendet worden war. Wie sich herausstellte, war dieses Medium im Januar 2017 neu eingeführt worden, und es ist davon auszugehen, dass diese Verfahrensänderung nicht allen Mitarbeitern bekannt war bzw. aus Gründen der Stationsroutine nicht umgesetzt wurde.

Unter den 61 ganz überwiegend im Rahmen der Abklärung eines V.a. Lymphknoten-TB gewonnenen Punktionen/Biopsien bezogen sich acht (13,1%) Reklamationen bei insgesamt elf probenbezogenen Beanstandungen auf ein zu geringes Probenvolumen; in dieser Hinsicht sind die entnehmenden Chirurgen für die Anforderungen des mikrobiologischen Labors zu sensibilisieren.

Eine in der vorliegenden Arbeit beobachtete Tendenz ist der relative Rückgang präanalytischer Fehler im Zusammenhang mit steigender Untersuchungshäufigkeit. Der Untersuchungszeitraum lässt sich unterteilen in die Jahre mit geringen Probeaufkommen (2012 bis 2014, durchschnittlich 58,7 Proben/Jahr) und die Jahre mit erhöhtem Probeaufkommen (2015 bis 2017, durchschnittlich 158,3 Proben/Jahr). Für diese beiden Zeiträume unterscheidet sich die relative Fehleranzahl deutlich – insbesondere wenn man die oben erläuterten acht Beanstandungen im Rahmen der Verfahrensänderung bei Magensaft-Proben im Jahr 2017 außer Betracht lässt. Es ergibt sich dann eine relative Häufigkeit von 18,2 probenbezogenen und 15,9 administrativen Fehlern je 100 Proben für 2012 bis 2014 gegenüber 11,3 probenbezogenen und 6,3 administrativen Fehlern je 100 Proben für 2015 bis 2017. Eine plausible Erklärung hierfür ist die gestiegene Routine im Umgang mit TB-Diagnostik.

5.2.4 Diagnostische Abläufe

Bei 172 (53,3%) der insgesamt 323 Patienten wurden im diagnostischen Ablauf Abweichungen von den jeweiligen Algorithmen festgestellt. Hierbei imponiert ein deutlich höherer Anteil irregulärer Diagnostik bei den Untersuchungen an TB-Verdachtsfällen gegenüber jenen im Rahmen von Screenings. Während bei den TB-Screenings 32,5% (52/160) vom Algorithmus abweichen, sind es bei den Untersuchungen im Rahmen der Abklärung von V.a. extrapulmonale TB 73,9% (51/69) und bei V.a. pulmonale TB 73,4% (69/94), die nicht mit dem Standardablauf übereinstimmen. Diese Diskrepanz ist mutmaßlich der ungleich höheren Komplexität der beiden letzteren Algorithmen geschuldet.

Vorwiegend betreffen die beobachteten Abweichungen die immunologische Diagnostik. Auffällig war insbesondere die nachlässige Durchführung der THT: Indiziert war sie gemäß dem jeweiligen diagnostischen Algorithmus bei insgesamt 117 Patienten. Bei weiteren 24 Patienten mit Indikation zum THT war die analoge Akte nicht auffindbar und eine Durchführung somit nicht verifizierbar. Indikationsgemäß erfolgt ist der THT in lediglich 27 Fällen (23,1%). Bei 32 Patienten wurde er inkorrekt Weise durch einen IGRA ersetzt. Dies spricht dafür, dass nicht immer Unkenntnis der Notwendigkeit einer immunologischen Untersuchung ursächlich war, sondern die Tatsache, dass der QuantiFERON-TB Gold Plus® klinisch sehr viel einfacher durchführbar ist und schneller ein Ergebnis vorliegt. Insgesamt 79 Patienten haben weder einen IGRA noch einen THT, und somit trotz vorliegender Indikation keinerlei immunologische Diagnostik erhalten. In 17 Fällen hätte bei nicht auswertbarem IGRA ein zusätzlicher THT erfolgen können.

Von den 251 identifizierten Abweichungen vom jeweiligen Standardablauf traten mithin 128 bei immunologischen Untersuchungen auf. Das ist umso verwunderlicher, als diese die absolute Basisdiagnostik darstellen, die zu jedem diagnostischen Algorithmus dazugehört. Es fällt

auf, dass zahlreiche der 79 Patienten, bei denen keine immunologische Diagnostik durchgeführt worden ist, sehr viel aufwendigere und speziellere Untersuchungen erhalten haben. So wurden bei 70 von ihnen Mikroskopien durchgeführt, 65 haben eine Bildgebung erhalten, und bei allen 79 wurden Kulturen angelegt. Bei 26 dieser Patienten wurde eine PCR durchgeführt. Diese ist, im Gegensatz zu THT/IGRA, eigentlich besonders stark gefährdeten Patienten (bspw. unter Immunsuppression) bzw. dem Verdacht auf eine Generalisierung der TB vorbehalten. Auch in diesen Fällen sollte sie die immunologische Untersuchung jedoch keineswegs ersetzen. Die beschriebenen Vorgänge müssen daher als unlogische und inkonsequent durchgeführte Diagnostik bezeichnet werden.

Ebenfalls als unvollständig anzusehen ist die Diagnostik bei den 44 Patienten, die weniger als drei Mikroskopien, sowie jenen 41, bei welchen weniger als drei Kulturen angelegt worden sind. Alle diese Patienten sind bei V.a. pulmonale TB untersucht worden und hätten laut Algorithmus jeweils drei der beiden genannten Untersuchungen erhalten sollen. Bei weiteren zehn Patienten ist trotz Indikation gar keine Mikroskopie durchgeführt, bei zwei Patienten keinerlei Kultur angefertigt worden.

In 19 Fällen erfolgte keine Bildgebung. Auch dies ist unverständlich, handelt es sich doch um Basisdiagnostik, die darüber hinaus der weiteren Verlaufskontrolle dient.

Der molekularbiologische Resistenz-Direktnachweis wurde in drei Fällen versäumt. Es handelte sich um zwei Patienten aus Somalia mit gelungener Erregerisolation, deren Herkunft aus einem Hochrisikoland eine dringende Indikation zur Durchführung gewesen wäre. In der phänotypischen Resistenzbestimmung erwies sich der Erregerstamm eines der beiden Patienten später glücklicherweise als sensibel. Beim anderen dagegen wurde tatsächlich eine Mono-resistenz festgestellt. Im dritten Fall handelte es sich um eine Patientin mit Miliar-TB, die zwar sowohl in Deutschland geboren wie auch deutscher Nationalität war. Dennoch hätte ihre Herkunft aus einer rumänischstämmigen Familie zu einem molekularbiologischen Test Anlass geben können. Bei ihr wurde später in der phänotypischen Resistenztestung sogar eine Poly-resistenz diagnostiziert.

Die besondere Brisanz dieser Fälle liegt darin, dass die phänotypische Resistenzbestimmung zwar als Goldstandard gilt, ihre Durchführung allerdings sieben bis 14 Tage dauert. Die Ergebnisse des molekularbiologischen Resistenz-Direktnachweises dagegen liegen innerhalb weniger Stunden vor. Insofern hätten die betreffenden Patienten bei korrekter und umsichtiger Einhaltung der diagnostischen Abläufe deutlich schneller einer wirksamen Therapie zugeführt und eine weitere Selektion resistenter Erreger verhindert werden können. Folgerichtig wurde im August 2015 an der UM die routinemäßige Durchführung des molekularbiologischen Verfahrens durch das Labor bei jeder kulturell oder durch PCR gesicherten TB implementiert.

Eine weitere, allgemeine Beobachtung ist, dass der Anteil vom Standardvorgehen abweichender Diagnostik bei deutschen Patienten mit 61,2% deutlich höher ausfiel als bei den Patienten mit Migrationshintergrund mit 39,3%. Dies betrifft sämtliche Untersuchungskategorien: Bei den durchgeführten Screenings war das Verhältnis devianter Diagnostik 35,9% zu 26,3%, im Fall der Diagnostik bei V.a. extrapulmonale TB 83,3% zu 52,4%, und bei jener bei V.a. pulmonale TB sogar 89,1% zu 51,3%. Ursache für die gewissenhaftere Einhaltung der Abläufe beim Kollektiv der Patienten mit Migrationshintergrund könnte ein Bewusstsein für die höheren Inzidenzen bei diesem Patientengut sein. Zugleich deutet diese Diskrepanz darauf hin, dass die Nichteinhaltung der Algorithmen zumindest teilweise nicht aus Unkenntnis geschieht. Dessen ungeachtet sollten selbstverständlich alle Patienten, bei Vorliegen einer Indikation für TB-Diagnostik, diese gleichermaßen algorithmuskonform erhalten.

Und schließlich zeigte sich in der Tendenz, vergleichbar dem Befund bei den präanalytischen Fehlern, im Verlauf der Jahre 2012 bis 2017 mit dem Anstieg der Fallzahlen ein Absinken der Quote devianter Diagnostik. Diese Beobachtung trifft sowohl auf die Patienten mit wie jene ohne Migrationshintergrund zu. Die naheliegende Erklärung lautet auch hier, dass eine häufigere Konfrontation mit einem bestimmten Krankheitsbild – oder dem Verdacht auf dessen

Vorliegen – die Kenntnis von und das Bewusstsein für die korrekten Abläufe in Diagnostik und Therapie schärft.

5.3 Therapie

5.3.1 Vorbehalte und Einschränkungen

Eine retrospektive Bewertung der durch einen anderen Behandler gewählten Therapiemaßnahmen ist insofern problematisch, als sie sich nur auf die Auswertung der erfolgten Dokumentation stützen kann. Es fehlt die klinische Zusammenschau der Gesamtsituation, aus welcher heraus jener seine Anordnungen getroffen hat. Aus dieser können sich selbstverständlich durchaus Aspekte ergeben, die vom Standardvorgehen abweichend getroffene Therapieentscheidungen zu legitimieren vermögen. Andererseits ist man rückblickend dem behandelnden Arzt gegenüber insofern im Vorteil, als man simultan über viele Informationen, Untersuchungsergebnisse sowie den gesamten Diagnostik- und Behandlungsverlauf verfügt, die sich dem Kollegen nur sukzessive und mit teilweise erheblicher Latenz eröffnet haben. Daher sind die im Folgenden angeführten Beobachtungen keineswegs als Verdikt ex cathedra, sondern lediglich kritische Hinterfragung zu verstehen.

5.3.2 Eingeleitete Therapien

Unter den 29 im Untersuchungszeitraum eingeleiteten Therapien waren acht (26,7%) in insgesamt elf verschiedenen Aspekten fragwürdig. Dies betraf in sechs Fällen die verordnete Dosierung mindestens eines der verwendeten Medikamente. So wurde bei vier Chemoprophylaxen die empfohlene Höchstdosierung um jeweils 25%, 70%, 64% und 23% überschritten. Eine Chemoprävention erfolgte mit der doppelten empfohlenen Maximaldosis. Bei einer Therapie nach dem Schema für unkomplizierte TB wurde eine Substanz um 39% über-, eine andere um 48% unterdosiert. In einem Fall war das verwendete Therapieregime fragwürdig (in der Initialphase wurde statt der indizierten Vierfach- nur eine Dreifach-Kombination verabreicht). Bei einem weiteren Patienten war sowohl das Therapieregime (in der Initialphase statt der indizierten Dreifach- eine Vierfach-Kombination erhalten) wie die Dosierung betroffen (eine Substanz um 21% über-, eine weitere um 33% unterdosiert).

Es ist damit eine relativ große Anzahl an Dosierungsfehlern festzustellen. Diese beruhen möglicherweise darauf, dass eine korrekte Berechnung der Körperoberfläche zur Dosisfindung nicht erfolgt ist und stattdessen die durch Schaberg et al. (2012) und Scholz et al. (2009) alternativ angegebenen Dosierungen nach Körpergewicht verwendet wurden. In den Tabellen beider Publikationen, die für die Behandlung kindlicher TB als maßgeblich angesehen werden dürfen, finden sich neben den körperoberflächebezogenen Dosierungen orientierend nach Altersgruppe Angaben zu gewichtsbezogener Dosierung, teilweise unter Angabe von Minimal- bis Maximaldosierungen. Dafür spricht, dass die angeordneten Dosierungen sich häufig innerhalb dieses Korridors bewegen. Allerdings sind diese Angaben gerade bei Säuglingen und Kleinkindern mit Vorsicht zu verwenden, da eine korrekt nach Körperoberfläche errechnete Dosierung teilweise deutlich von diesen Werten abweicht.

5.4 Meldepflicht

Die Meldepflicht wurde im Untersuchungszeitraum in zwei Fällen verletzt. Bei einem handelt es sich um eine komplizierte extrapulmonale TB des Jahres 2013, die bei unauffälliger Bildgebung und fehlgeschlagenem Erregernachweis auf Grundlage eines positiven IGRA und einschlägiger Klinik diagnostiziert worden ist. Trotz erfolgter Einleitung einer antituberkulotischen Therapie ist die Meldung durch den behandelnden Arzt unterblieben. Da keine Erregerisolation gelang und folglich auch keine Meldung durch das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene erfolgt ist, erlangte das zuständige Gesundheitsamt erst im Zusammenhang mit der vorliegenden Untersuchung Kenntnis von dieser Patientin.

Der andere Fall aus dem Jahr 2016 war ebenfalls eine komplizierte extrapulmonale TB, bei der die Erregerisolation misslungen ist. Folglich kam es auch hier nicht zu einer Meldung seitens des Labors. Es handelte sich um eine Übernahme aus einem anderen Haus zur Durchführung einer geplanten OP; die Diagnosestellung basierte auf einem positivem IGRA sowie einschlägiger radiologischer Zeichen während des Aufenthalts im ZfKJ der UM. Zwar wurden dem behandelnden Haus bei Rücküberweisung die entsprechenden Untersuchungsergebnisse und der Therapieplan mitgeteilt, wiederum unterblieb jedoch die Meldung durch den behandelnden Arzt. Auch dieser Fall war dem Gesundheitsamt bis dato unbekannt.

In Fällen einer TB-Diagnose ohne Erregernachweis entfällt die Redundanz der verbindlichen Meldung an das Gesundheitsamt durch das Labor. Gerade in diesen Fällen kommt es folglich in besonderem Maße auf die Gewissenhaftigkeit des behandelnden Mediziners an. Da die Sammlung der Daten meldepflichtiger Erkrankungen nicht allein epidemiologischer Auswertung dient, sondern Maßnahmen wie Kontaktverfolgung, Umgebungsuntersuchungen und Isolationen motiviert, kann eine solche Missachtung der Meldepflicht konkrete und schwerwiegende medizinische Folgen nach sich ziehen.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte zunächst ein epidemiologisches Interesse. Im Untersuchungsverlauf zeigte sich, dass aus den in Kapitel 5.1.1 erläuterten Gründen die entsprechenden Fragestellungen nur eingeschränkt zu beantworten sind. Zusammenfassend lässt sich jedoch feststellen, dass die in ihrem Rahmen erhobenen Daten – im Wesentlichen und unter dem Vorbehalt eines numerisch kleinen Kollektivs – in Konkordanz mit den bundesweiten Werten sind. Dies gilt sowohl für den Anteil von Patienten mit Migrationshintergrund wie den beobachteten Anstieg der Fallzahlen im Zusammenhang mit der „Flüchtlingskrise“ der Jahre 2015 und 2016.

Die auf den Untersuchungszeitraum folgenden Jahre zeigten eine Rückkehr nicht nur auf das vorherige Niveau, sondern mit 4.127 Fällen und einer Inzidenz von 5,0/100.000 in 2020 (RKI 2021, 13) auf den niedrigsten Stand überhaupt seit Einführung des IfSchG. Man darf folglich sagen, dass das deutsche Gesundheitssystem sich als leistungsfähig genug erwiesen hat, den Einstrom zu absorbieren und die damit verbundenen komplexen medizinischen Herausforderungen zu bewältigen, wie sie sich pars pro toto im Zusammenhang mit der TB gezeigt haben. Der begrüßenswerte Rückgang der absoluten wie relativen TB-Fallzahlen hat jedoch zur Konsequenz, dass Ärzte immer weniger mit diesem Krankheitsbild konfrontiert werden. Die geringere Praxis darf jedoch keinesfalls zu verringerter klinischer Kompetenz im Umgang mit der TB führen.

Vor diesem Hintergrund muss man feststellen, dass es im Fall der ZfKJ der UM hinsichtlich der Abläufe sowohl in der Diagnostik wie der Therapie Verbesserungspotenzial gibt. Dem könnte bspw. durch die Erarbeitung einer SOP unter Bezug auf die neue S2k-Leitlinie zur TB (Feiterna-Sperling et al. 2017) und der gezielten Sensibilisierung der Mitarbeiter für den Umgang mit TB begegnet werden. Konkret und orientiert an den Befunden der vorliegenden Untersuchung scheint, neben der allgemein zu fordernden Kenntnis und Einhaltung der aktuellen diagnostischen und therapeutischen Algorithmen, eine Betonung folgende Aspekte prioritär:

1. Vermeidung präanalytischer Fehler durch einwandfreie Gewinnung und Prozessierung von TB-Proben sowie korrekte Erstellung der entsprechenden Untersuchungsaufträge; insbesondere die Bedeutung adäquater Befüllung (unter Erwägung alternativer Abnahmeverfahren mittels Lithium-Heparin-Röhrchen oder Benutzung von Butterfly-Kanülen) und zeitnaher Versendung der Probengefäße beim QuantiFERON-TB Gold Plus®, sowie Nutzung der Möglichkeit einer Stimulation mit NaCl 5,85% vor der Gewinnung von Sputum/Trachealsekret (Alternative: Abnahme von Magensaftproben)
2. bei Neuerungen und Änderungen bestehender Abläufe wie der Einführung von Phosphat-Puffern bei Magensaftproben auf gute Kommunikation achten
3. Dosierung der Medikamente bei Kindern und Jugendlichen konsequent nach errechneter Körperoberfläche
4. nachvollziehbare Dokumentation aller klinischen und präklinischen Maßnahmen, nicht zuletzt aus forensischen Gründen
5. Einhaltung der gesetzlichen Meldepflicht

Des Weiteren, und unabhängig vom Krankheitskomplex der TB, sollten die Schwierigkeiten bei der Recherche und Verfügbarkeit analoger Patientenakten auf universitärer Ebene adressiert werden.

Eine abschließende Betrachtung soll dem Umgang mit einer besonderen Patientenklientel gelten. Hat die Zunahme der Fälle im Zusammenhang mit der „Flüchtlingswelle“ einerseits der TB zu erneutem Interesse verholfen, verdeutlicht umgekehrt die Beschäftigung mit der TB die Relevanz der Achtsamkeit gegenüber Menschen mit Migrationshintergrund (und insbesondere Geflüchteten), sowie Angehörigen anderer Randgruppen wie Obdachlosen, Inhaftierten und Drogenabhängigen. Wichtig ist hierbei erstens das Verständnis des Zusammenhangs zwi-

schen Lebensbedingungen und Erkrankungsrisiko. Zweitens ist, gerade bei einer infektiologisch brisanten und schwierig zu behandelnden Erkrankung wie der TB, die Bedeutung der Patientencompliance kaum zu überschätzen. Ein Ereignis aus dem Untersuchungszeitraum mag, wenn es auch für sich genommen nur anekdotischen Charakter hat, in diesem Zusammenhang als Illustration dienen: Ein Geflüchteter mit Lungen-TB entzog sich 2017, nachdem seine Altersangabe durch Röntgenanalyse widerlegt und er für volljährig erklärt worden war, der Verlegung vom ZfKJ in eine Erwachseneneneinrichtung – und damit der Fortführung seiner Behandlung – durch Flucht aus dem Krankenhaus. Über den weiteren Verlauf dieses Falles war dem zuständigen Gesundheitsamt zum Zeitpunkt der Anfrage im Januar 2019 nichts bekannt. Dieses infektiologische Worst-Case-Szenario zeigt, wie wichtig eine umsichtige und umfassende Betrachtung des Patienten und seiner Gesamtsituation ist. Der Erfolg einer langwierigen, einschränkenden und nebenwirkungsreichen Therapie wie jener der TB ist von der Herstellung eines hohen Maßes an Einsicht und Compliance abhängig. Gerade mit Blick auf (minderjährige, teilweise unbegleitete) Geflüchtete sind hierbei, neben sprachlichen und kulturellen Barrieren, traumatisierende Erfahrungen im Herkunftsland und auf der Flucht, sowie mit dem ausländerrechtlichen Verfahren verbundene Ängste zu bedenken.

Während in Deutschland die Erfahrung im Umgang mit der TB abnimmt, steigt perspektivisch gesehen die Bedrohung durch zunehmend resistenterer Erregerstämme, national wie international, weiter an. Die multidimensionalen gesundheitspolitischen und medizinischen Anstrengungen zur Kontrolle dieser Erkrankung müssen daher dringend aufrechterhalten werden. In Deutschland scheint die TB derzeit auf dem Rückzug – besiegt ist sie noch nicht. Das Erreichen der Ziele der End-TB-Strategy der WHO hängt auch hier nicht zuletzt von der Gewissenhaftigkeit jedes einzelnen Behandlers ab.

7 Literaturverzeichnis

Aït-Khaled N, Alarcón E, Armengol R, Bissell K, Boillot F, Caminero JA, Chiang C-Y, Clevenbergh P, Dlodlo R, Enarson DA, Enarson P, Fujiwara PI, Harries AD, Haldal E, Hinderaker SG, Lienhardt C, Monedero I, Rieder HL, Rusen ID, Trébucq A, Van Deun A, Wilson N (2010) Management of tuberculosis. A guide to the essentials of good practice, 6th edition. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.

Bauer C, Schmähl A, Kreuter M (2016) Bildgebung und Labordiagnostik bei Tuberkulose. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 233(5): 587-593.

Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, Fujiwara P, Grzemska M, Hopewell PC, Iseman MD, Jasmer RM, Koppaka V, Menzies RI, O'Brien RJ, Reves RR, Reichman LB, Simone PM, Starke JR, Vernon AA (2003) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 167 (4): 603-662.

Bundesamt für Migration und Flüchtlinge (2021) Aktuelle Zahlen – Ausgabe Juni 2021 [Internet], abgerufen am 18.10.2021, URL: https://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Statistik/AsylinZahlen/aktuelle-zahlen-juni2021.pdf;jsessionid=2A82CA1815B4DA285AB293B7FE0A7234.intranet242?_blob=publicationFile&v=3.

Centers for Disease Control and Prevention (1995): Essential components of a tuberculosis prevention and control program; and Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. Morbidity and Mortality Weekly Report 44(No. RR-11).

Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, Cnossen S, Shrier I, Menzies D, Greenaway C (2017) Risk of Active Tuberculosis in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis, Clinical Infectious Diseases 64(5): 635-44.

Chiappini E, Bonsignori F, Mazzantini R, Sollai S, Venturini E, Mangone G, Cortimiglia M, Olivito B, Azzari C, Galli L, de Martino M (2014) Interferon-gamma release assay sensitivity in children younger than 5 years is insufficient to replace the use of tuberculin skin test in western countries. The Pediatric Infectious Disease Journal 33(12): 1291-3.

Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Krüger K (2009) Empfehlungen für das Tuberkulose-Screening vor Gabe von TNF-alpha-Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. Pneumologie 63:329–334.

Diel R, Loytved G, Nienhaus A, Castell S, Detjen A, Geerdes-Fenge H, Haas W, Hauer B, Königstein B, Maffei D, Magdorf K, Priwitzer M, Zellweger JP, Loddenkemper R (2011) Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. Pneumologie 65(6): 359–378.

Diel R, Nienhaus A (2015): Aktuelle Fragestellungen zum Tuberkulose-Screening mit Interferon-Gamma-Release Assays (IGRAs), *Pneumologie* 69(05): 271-275.

Feiterna-Sperling C, Brinkmann F, Adamczick C, Ahrens F, Barker M, Berger C, Berthold LD, Bogyi M, von Both U, Frischer T, Haas W, Hartmann P, Hillemann D, Hirsch FW, Kranzer K, Kunitz F, Maritz E, Pizzulli A, Ritz N, Schlags R, Spindler T, Thee S, Weizsäcker K (2017) S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter. *Pneumologie* 71(10): 629–680.

Fontanilla JM, Barnes A, von Reyn CF (2011) Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clinical Infectious Diseases* 53(6): 555-62.

Herold G (Hrsg.) (2011) *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold Verlag.

Magdorf K, Bialek R, Dentjen A, Haas WH, Höger P, Kreth HW (2009) Tuberkulose und nicht tuberkulöse mykobakterielle Krankheiten. In: Scholz H, Belohradsky BH, Bialek R, Heininger U, Kreth HW, Roos R. *DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen* 5. Aufl. Stuttgart/New York: Thieme, 528-544.

National Collaborating Centre for Chronic Conditions and the Centre for Clinical Practice at NICE (2011) Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE clinical guideline 117. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK).

Oberbörsch K, Maurer HM, Hess T, Kroner T (2000) Rationelle Abklärung der Lymphknotentuberkulose. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 130: 1702-5.

Robert Koch-Institut (2013) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2012. Berlin: Robert Koch-Institut.

Robert Koch-Institut (2014) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2013. Berlin: Robert Koch-Institut.

Robert Koch-Institut (2015) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2014. Berlin: Robert Koch-Institut.

Robert Koch-Institut (2016) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2015. Berlin: Robert Koch-Institut.

Robert Koch-Institut (2017) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2016. Berlin: Robert Koch-Institut.

Robert Koch-Institut (2018) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2017. Berlin: Robert Koch-Institut.

Robert Koch-Institut (2019) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2018. Berlin: Robert Koch-Institut.

Robert Koch-Institut (2020) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019. Berlin: Robert Koch-Institut.

Robert Koch-Institut (2021) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2020. Berlin: Robert Koch-Institut.

Schaberg T, Forûbohm M, Hauer B, Kirsten D, Kropp R, Loddenkemper R, Magdorf K, Rieder H, Sagebiel D, Urbanczik R (2001) Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 55(11): 494-511.

Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diel R, Greinert U, Hauer B, Lange C, Magdorf K, Loddenkemper R (2012) Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). *Pneumologie* 66(3): 133-171.

Scholz H, Belohradsky BH, Bialek R, Heininger U, Kreth HW, Roos R (2009) DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen 5. Aufl. Stuttgart/New York: Thieme.

Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis (2012) Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Boston: Harvard Medical School.

Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, Gourgiotis D, Tsolia MN (2007) The Effectiveness of a 9-Month Regimen of Isoniazid alone versus 3- and 4-Month Regimens of Isoniazid plus Rifampin for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children: Results of an 11-Year randomized Study. *Clinical Infectious Diseases* 45(6): 715-22.

Starke JR (2012) Interferon- γ Release Assays for the Diagnosis of Tuberculosis Infection in Children. *The Journal of Pediatrics* 161(4): 581-2.

Vareldzis B, Grosset J, de Kantor J, Crofton J, Laszlo A, Felten M, Raviglione MC, Kochi A (1994) Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. *Tubercle and Lung Disease* 75(1): 1-7.

David HL (1970) Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Applied Microbiology* 20(5): 810-814.

World Health Organization (2010a) Rapid Advice: Treatment of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (2010b) Treatment of tuberculosis: guidelines, 4th edition. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (2014) Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children 2nd edition, Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (2015) Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (2016a) WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (2016b) Tuberculosis Country Profiles. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (2018) Global Tuberculosis Report 2018. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control (2019) Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019 – 2017 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.

8 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuvorderst sei meinem Doktorvater für die wohlwollende Betreuung dieser Arbeit gedankt. Seine Methode besteht im Gewähren weitreichender Gestaltungsfreiheit bei gleichzeitig verlässlicher Verfügbarkeit im Krisenfall, gepaart mit der Fähigkeit, die Statik wankender akademischer Moral gutgelaunt wieder ins Lot zu bringen. Einige wenige, wohlplatzierte Schläge seiner intellektuellen Machete eröffneten stets neue, unverhoffte Ausblicke und gangbare Pfade durch das ausweglos scheinende Dickicht meines wuchernden Promotionsprojekts. Es ist gewiss nicht immer der Fall, dass Doktoranden die Arbeitstreffen mit ihrem Betreuer durchweg in besserer Stimmung verlassen, als sie diese angetreten haben... Vielen Dank lieber – Du bist ein Vorbild in fachlicher wie in menschlicher Hinsicht!

Einen herzlichen Dank auch an für die Hilfe bei der Recherche der radiologischen Unterlagen, sowie insbesondere an für seine scharfsinnige und durchaus zeitaufwändige Unterstützung und Beratung im Zusammenhang mit der Erhebung der mikrobiologischen Daten meiner Untersuchung. Für die aufmerksame und überaus zügige Erstdurchsicht und -korrektur der Arbeit danke ich zudem

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meiner Familie für den Beistand während aller mit einer Promotion verbundenen Höhen und Tiefen. Der erfolgreiche Abschluss dieses Forschungsprojekts, das sich zeitlich über die biographischen Großereignisse des Studienabschlusses, Berufseinstiegs, Wohnorts- und Arbeitsplatzwechsels und die Geburt dreier Kinder erstreckte, ist ganz wesentlich der Unterstützung durch meine geschuldet. Ohne ihre Entlastung, Rückendeckung und fortwährende psychosoziale Betreuung wäre meine Dissertation unmöglich zur Fertigstellung gelangt. Danke, danke vielmals!