

14. Februar 2017

Tuberkulose

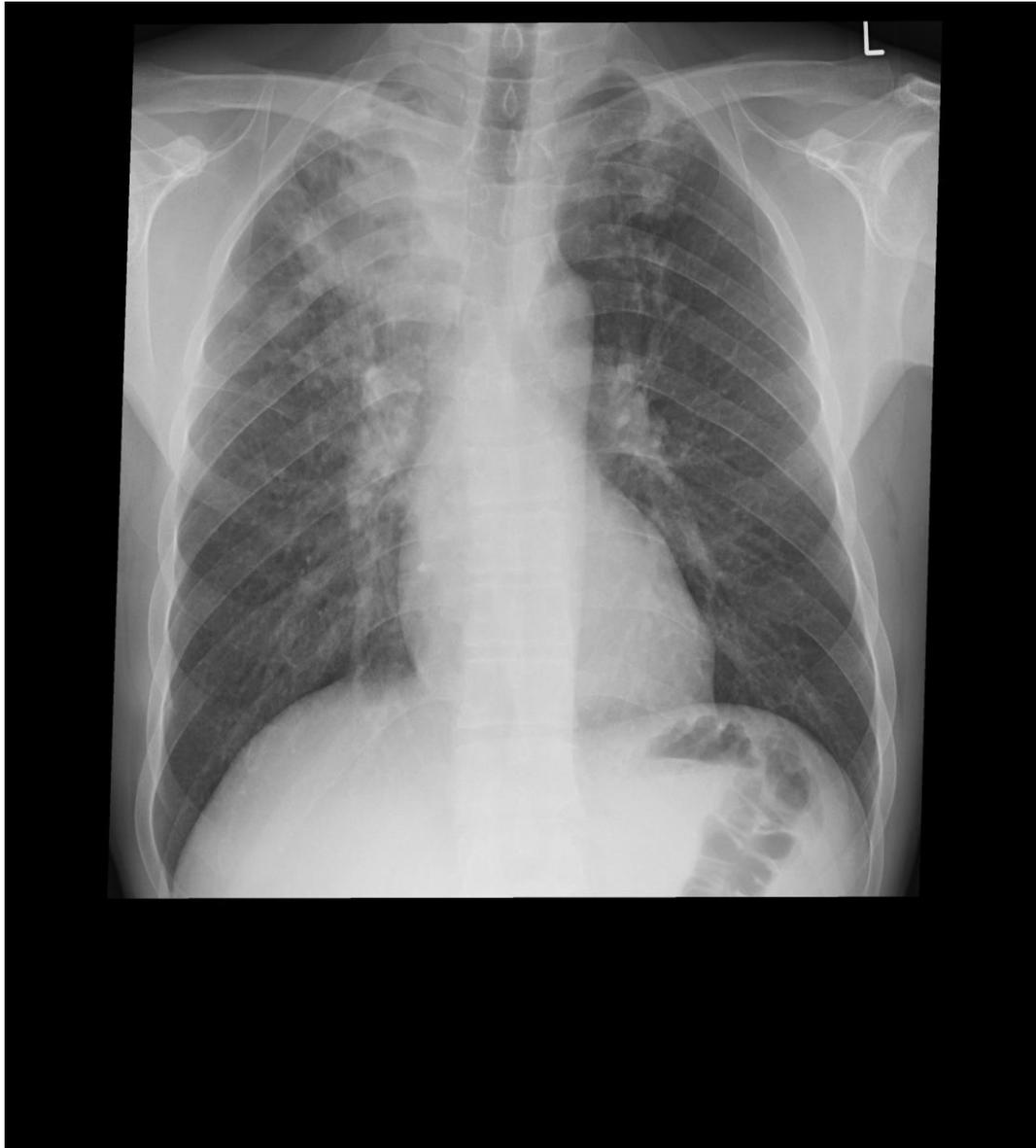
Herausforderungen
in der Praxis des
Gesundheitsamtes

Dr. Peter Witte

Kreis

Minden-Lübbecke

- 311 000 Einwohner
- 13 Städten und Gemeinden
- 12 Tuberkulosefälle/a in 2012 und 2013
(Inzidenz 3,9/100 000)
- 6606 zugewiesene Flüchtlinge in 2015
- 7 Tb-Fälle bei Flüchtlingen in 2015
(Inzidenz 106/100 000)
- 22 Tbc-Fälle in 2016, davon 15 mit Migration
(Inzidenz 7,2/100 000)



Stadien

- Latente tuberkulöse Infektion (LTBI)
- Primärtuberkulose
- Postprimäre Tuberkulose (reaktiv)

Primärtuberkulose:

- Hiluslymphknoten-Tbc
- Pleuritis tuberkulosa
- Meningitis tuberkulosa
- Miliartuberkulose
- Landouzy-Sepsis

„Fahrplan der Tuberkulose“

○ Frühstreuung:

- Tuberkulöse Meningitis (2 Wo. - 3 Mo.).
- Miliartuberkulose (1 - 4 Mo.).

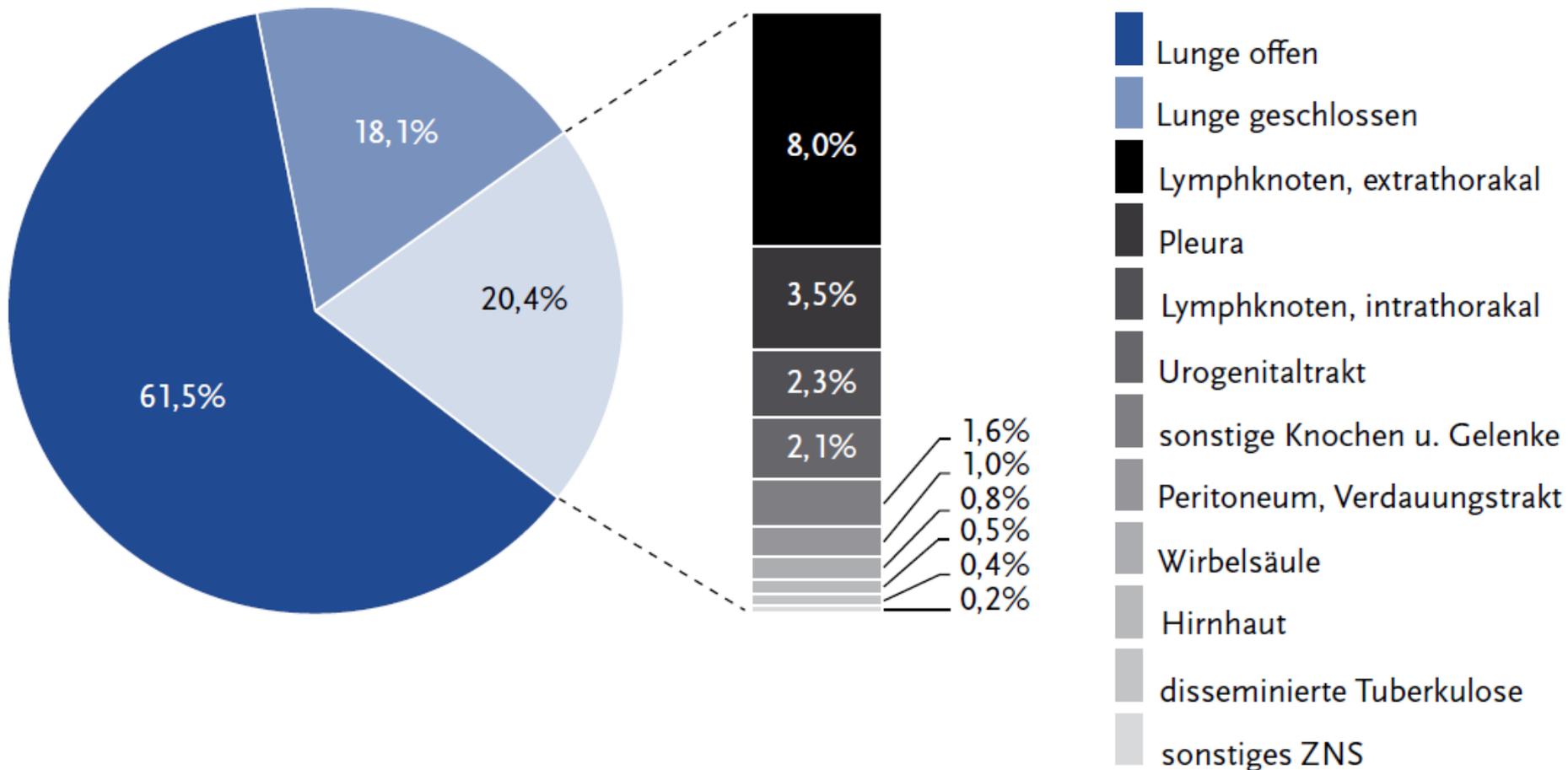
○ Spätstreuung:

- Tuberkulöse Pleuritis (3 - 12 Mo.).
- Skeletttuberkulose (6 Mo. - 4 J.).
- Wirbeltuberkulose (9 Mo. - 2 J. u. länger).
- Kavernöse Lungentuberkulose (1 - 4 J.).
- Nierenbeckentuberkulose (1 - 2 J.).
- Nierentuberkulose (4 - 10 J. u. länger).
- Nebennierentuberkulose (20 J. u. länger).

23.11.2016

Formen der Tuberkulose

Prozentualer Anteil der Tuberkulose-Organmanifestation nach betroffenem Hauptorgan (N=4.202)



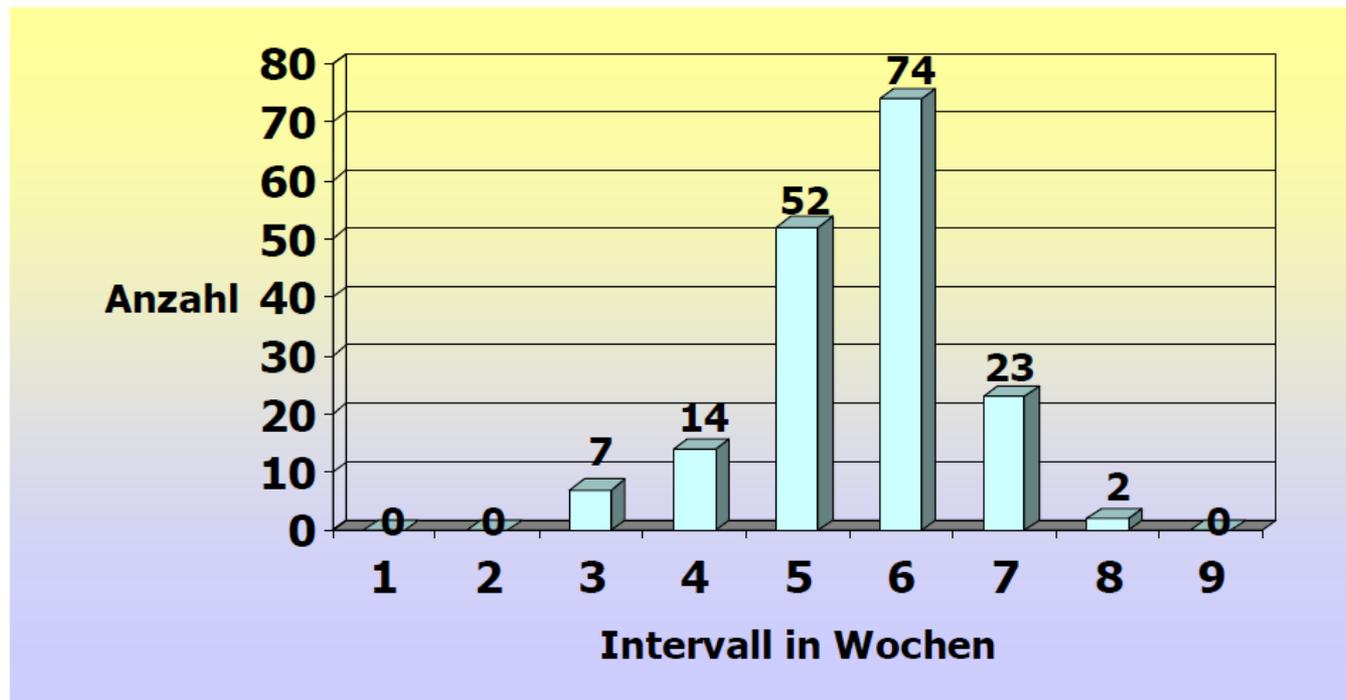
Diagnostik I

Tuberkulintest

Interferon-Gamma-Test
(Quantiferontest/T-Spot)

Intervall zwischen Primärinfektion und Tuberkulinkonversion

n = 172



Erläuterungen zum THT-Ergebnis

	Infektion Ja	Infektion Nein
THT Positiv	richtig positiv <ul style="list-style-type: none">- natürliche Infektion mit <i>M. tuberculosis</i>	falsch positiv <ul style="list-style-type: none">- BCG-Impfung,- Infektion durch Umwelt-M.
THT Negativ	falsch negativ <ul style="list-style-type: none">- höheres Lebensalter (≥ 50 Jahre),- zelluläre Immundefekte (z. B. HIV, AIDS, lymphatische Systemerkrankungen),- akute o. kurz zurückliegende Viruserkrankungen (z. B. Influenza, Masern, Mumps, Röteln),- schwere konsumierende Krankheiten (z. B. Malignome),- Schutzimpfung mit Lebendviren (vor < 6 Wo.),- Therapie mit Kortikosteroiden o. Immunsuppressiva,- Fulminante TB (Miliar-TB o. tuberkulöse Meningitis),- Sarkoidose,- Applikations- u. Ablesefehler.	richtig negativ <ul style="list-style-type: none">- keine Infektion mit <i>M. tuberculosis</i>

Negative prädiktive Werte

Infektionsprävalenz	THT _{> 5 mm} Sen/Spez 70/66%	QFT Sen/Spez 85/99%	T-SPOT Sen/Spez 89/86%
1%	99%	100%	100%
10%	95%	98%	99%
20%	90%	96%	97%
60%	59%	81%	84%

Positive prädiktive Werte

Infektionsprävalenz	THT _{> 5 mm} Sen/Spe 70/66%	QFT Sen/Spe 85/99%	T-SPOT Sen/Spe 89/86%
1%	2%	46%	6%
10%	19%	90%	41%
20%	34%	96%	61%
60%	76%	99%	91%

Interferon-Gamma-Test als Screening?

- Quantiferon (QFT)
- Eli-Spot

QFT positiv und dann?

- „...kein Nachweis einer latenten tuberkulösen Infektion“ (DZK 2012)
- PPW: 1,38% (Feil 2015), 16% (Rieder 1997 für THT)

Testwahrscheinlichkeiten (Feil 2015)

(Spez. 95%, Sens. 70 %)

- 100.000 Kinder getestet (Inzidenz 100/100.000)
- 5065 positiv, davon **4995 falsch-pos.** (70 +)
- 94935 negativ, davon **30 falsch neg.**

Chemoprävention:

- Compliance 0,3: NNT 694 Fälle
- Compliance 0,8: NNT 173 Fälle

Intervalle nach Infektion mit Tuberkulosebakterien

- Tuberkulin-/IGRA-Test:

2 - 8 (selten länger) Wochen

Thoraxröntgenbefund:

3 - 6 Wochen oder länger

- Klinische Zeichen:

8

Wochen oder länger

Problem I

- Labor eignet sich nicht als ungezieltes Diagnostikum
- Vorher Eingrenzung der Kontaktpersonen erforderlich
- Zeitintervall zwischen Ansteckung und positivem Laborbefund zu lang

Diagnostik II

Untersuchung von Sputum
oder Bronchialsekret

Mykobakterien Diagnostik

↓ Material

Vorbehandlung

Mikroskopie

10.000 TBB/ml



Kultur 100 TBB/ml

← negativ

→ positiv

Direktnachweis
(NAT z.B. PCR)

1.000 TBB/ml

Molekularbiologische
Resistenztests (v.a. auf RMP)

Differenzierung

molekularbiolog. Methoden

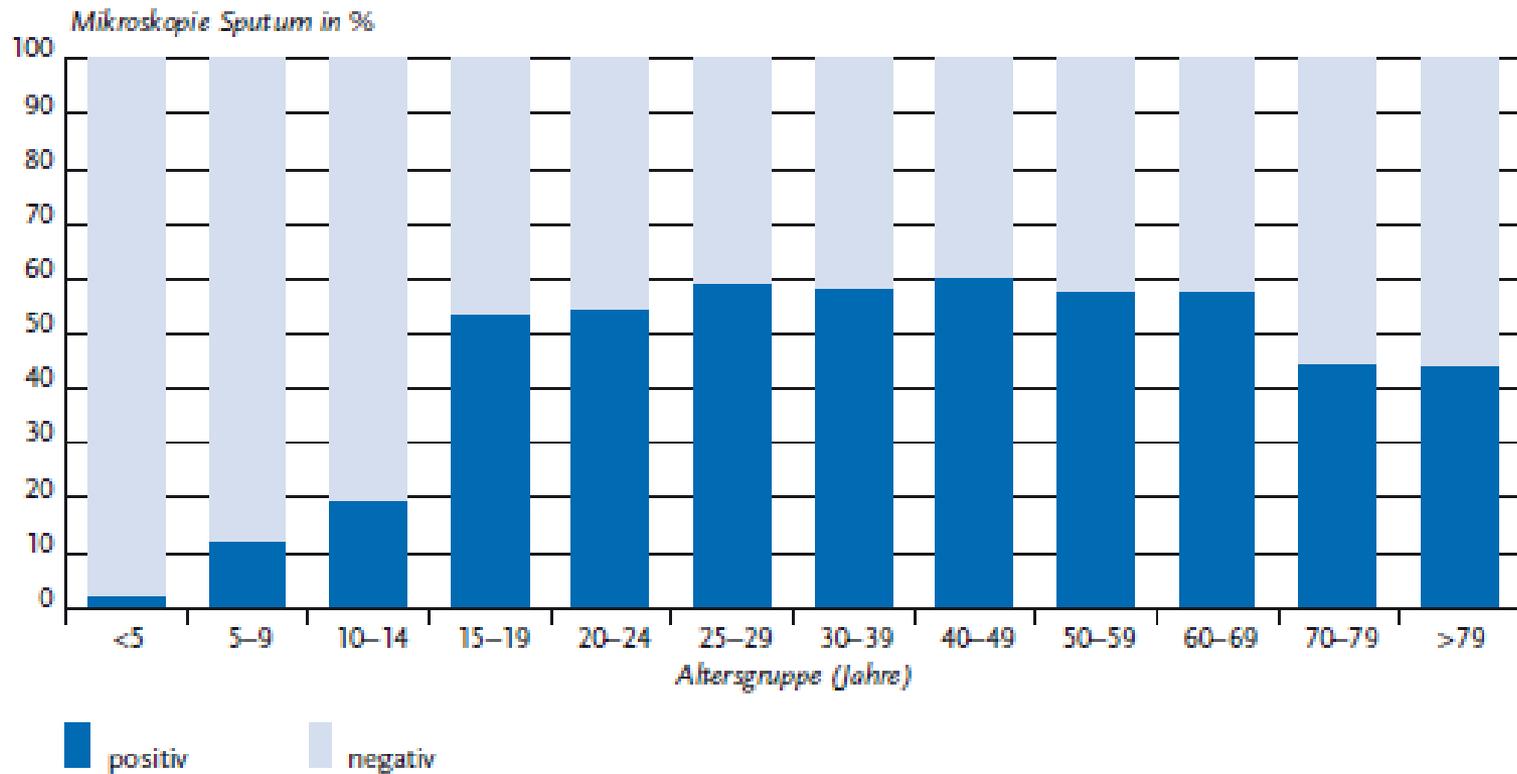
Resistenzbestimmung

auch in Flüssigkultur möglich

RFLP

Epidemiologische Fragestellung

Sputum-Mikroskopie mit Nachweis „säurefester Stäbchen“

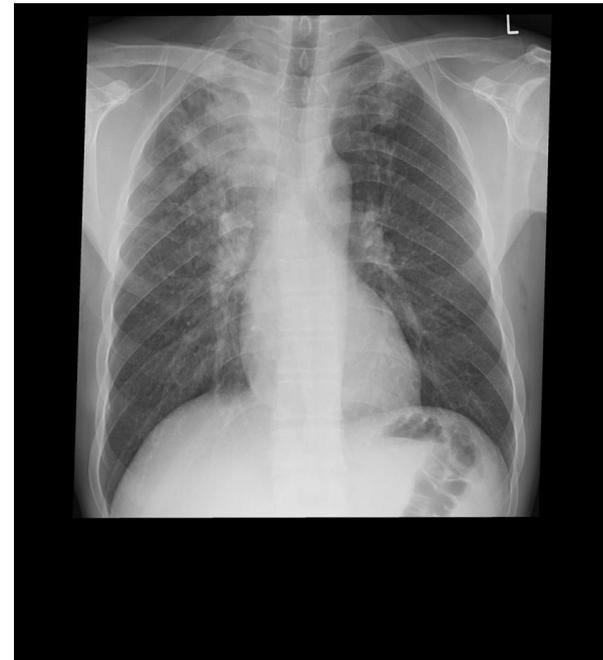


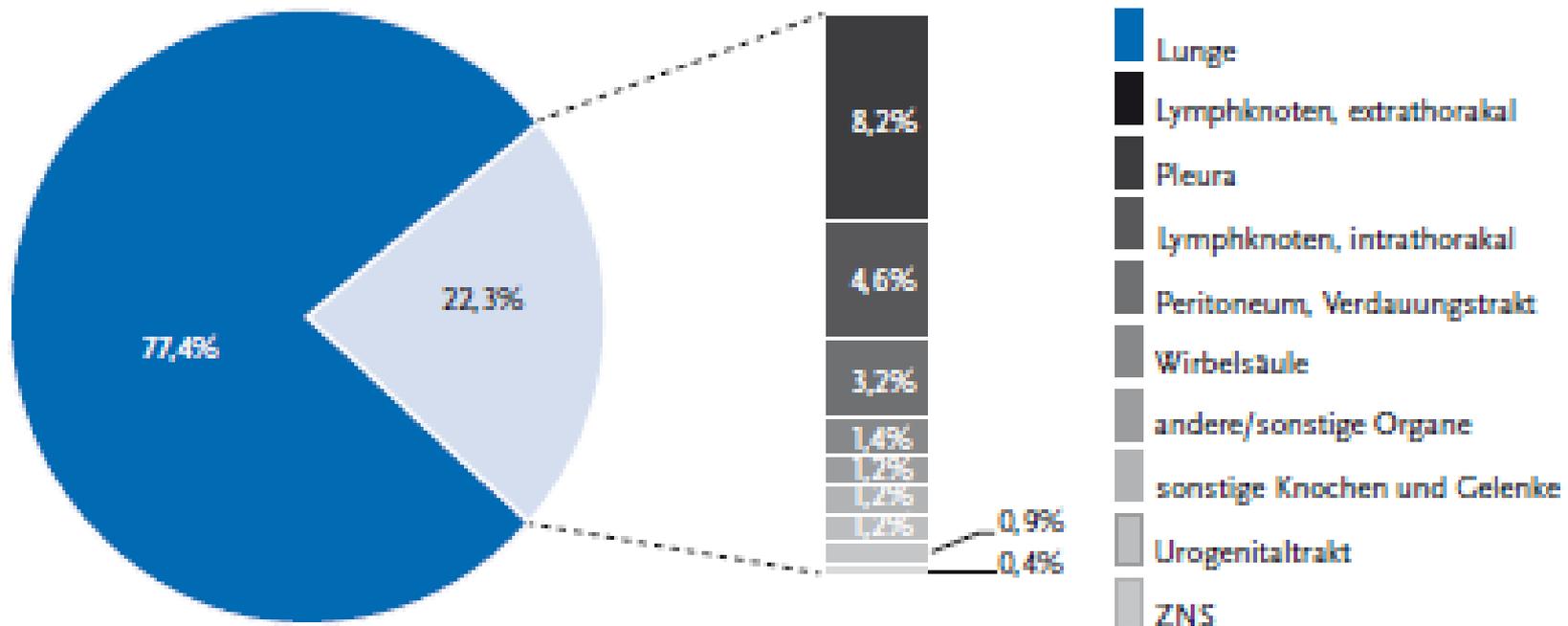
Problem II

- „Direktmikroskopisch positiv“ erfordert massiven Bakterienausstoß
- Kultur dauert 4 – 6 Wochen

Diagnostik III

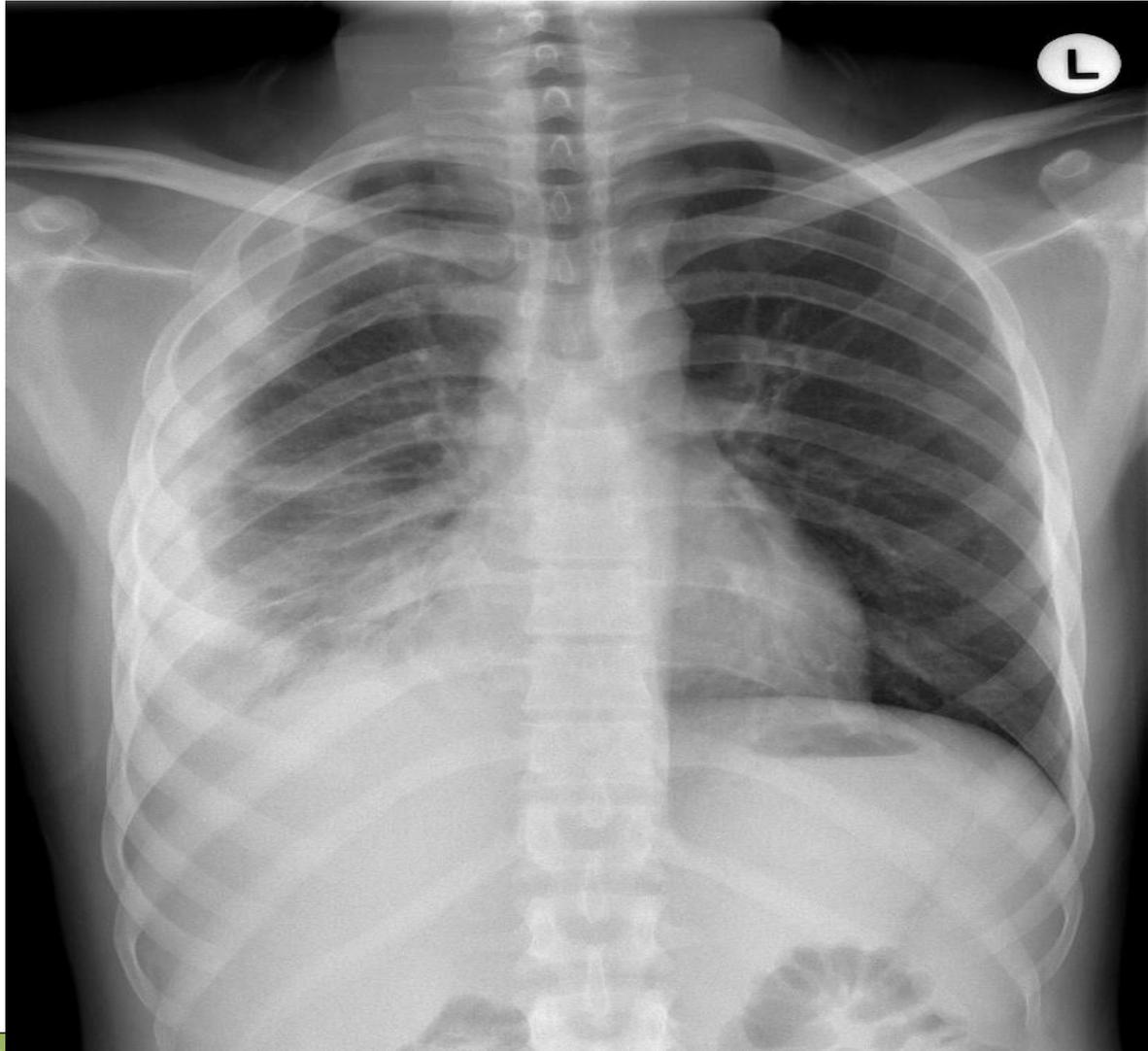
- Röntgenthorax





Quelle: RKI/Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2015

Thorax Patient 1



1. Patient

- 24 Jahre, männlich, Geburtsland Eritrea
- Im März 2014 zunehmende Dyspnoe
- 12.03.14 Stationäre Aufnahme mit „Pneumonie rechts mit Begleiterguß“

Patient 1

- Ergußpunktion: lymphozytärer Erguß, keine säurefesten Stäbchen (3 x insgesamt 2,2 L)
(auch kulturell am 14.05.14 negativ)
- QFT positiv
- Therapie: Cephalosporin und Makrolide
- Entlassung nach 13 Tagen, WV nach 2 Wochen erbeten

Patient 1

- 12. Mai 2014 Aufnahme in Pneumologischer Abt.
- Thorakoskopie: „V.a. tuberkulöse Pleuritis“, PE histologisch ohne Granulome! Kein Nachweis säurefester Stäbchen.
- 05. Juni 2014 Entlassung mit Levofloxacin mit „Chron. fibrinöser Pleuritis rechts“
- 09. Juni Kultur aus PE vom 13. Mai:
M. tuberculosis

Fakten Deutschland 2014

- 4488 Tbc-Fälle (5,6/100 000)
- 989 (24 %) Extrapulmonale Tuberkulose
- 3298 (76 %) Pulmonale Tuberkulose
 - 20,1 % nicht ansteckungsfähig
 - 79,9 % ansteckungsfähig (2698)
 - 45,7% mikroskop. + / - 34,2 % kulturell +
- 2698 (60%) „offen“, **nur 1543 (34%) Sputum + !**

Problem III

Diagnosestellung

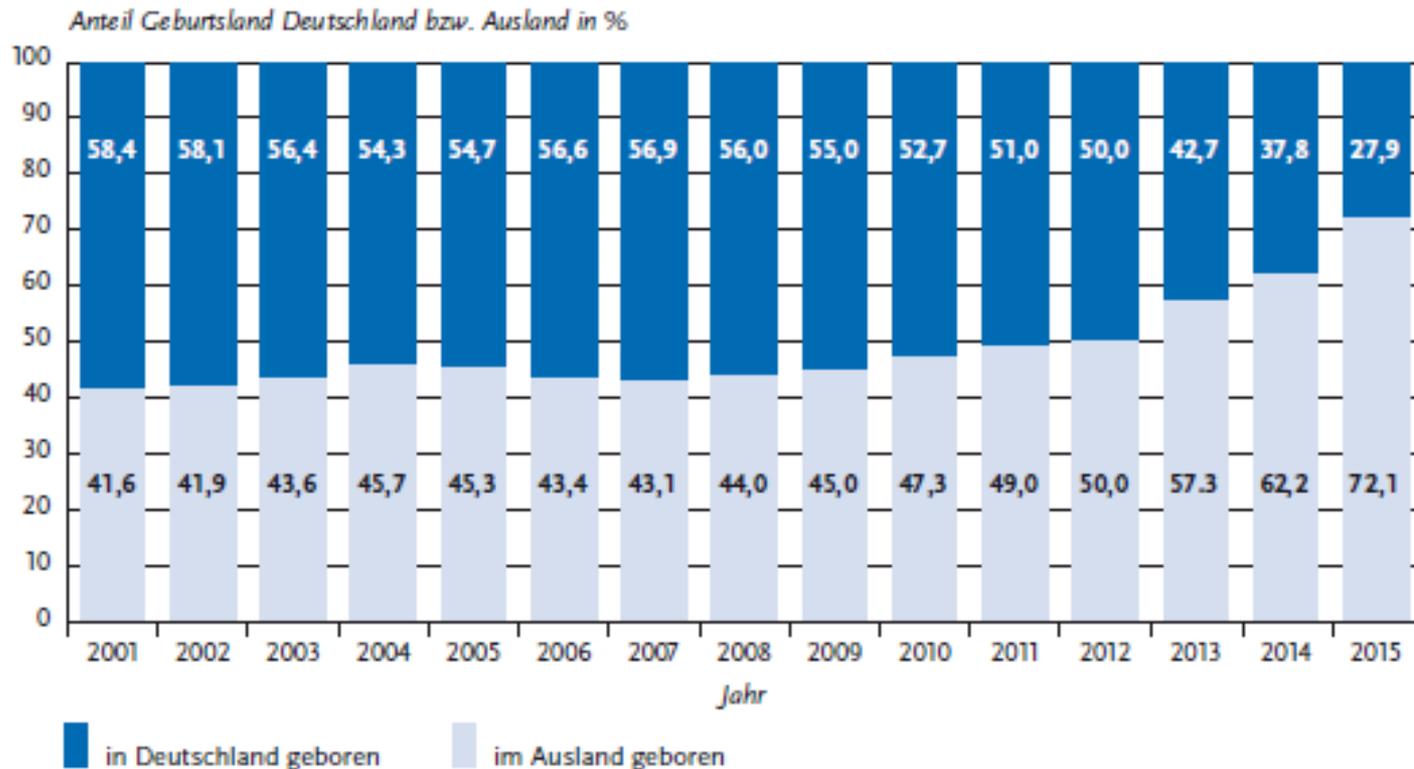
Tuberkuloseform	Inzidenz 2002	Inzidenz 2014	Veränderung
Offen/ pulmonal	5,2	3,3	- 37,7%
Geschlossen / pulmonal	2,0	0,8	- 60%
extrapulmonal	1,7	1,3	- 23,5 %
Sputum + (direktmikroskopisch)	2,5	1,9	- 24%

Tuberkulose 2015 (WHO)

Estimated TB incidence rates, 2014



Migrantenanteil unter den TB-Fällen

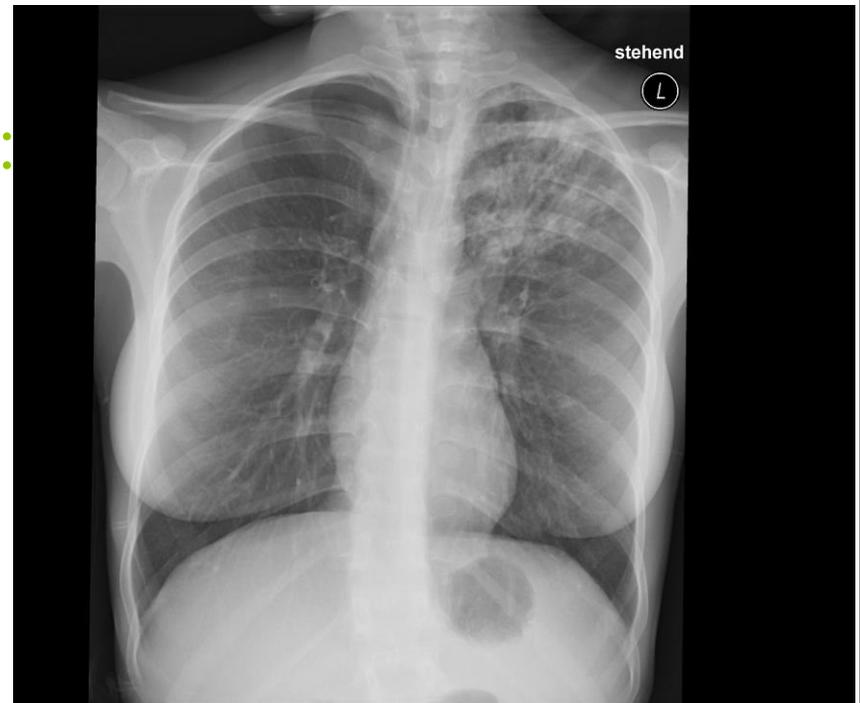


Versorgung Tb-kranker Migranten

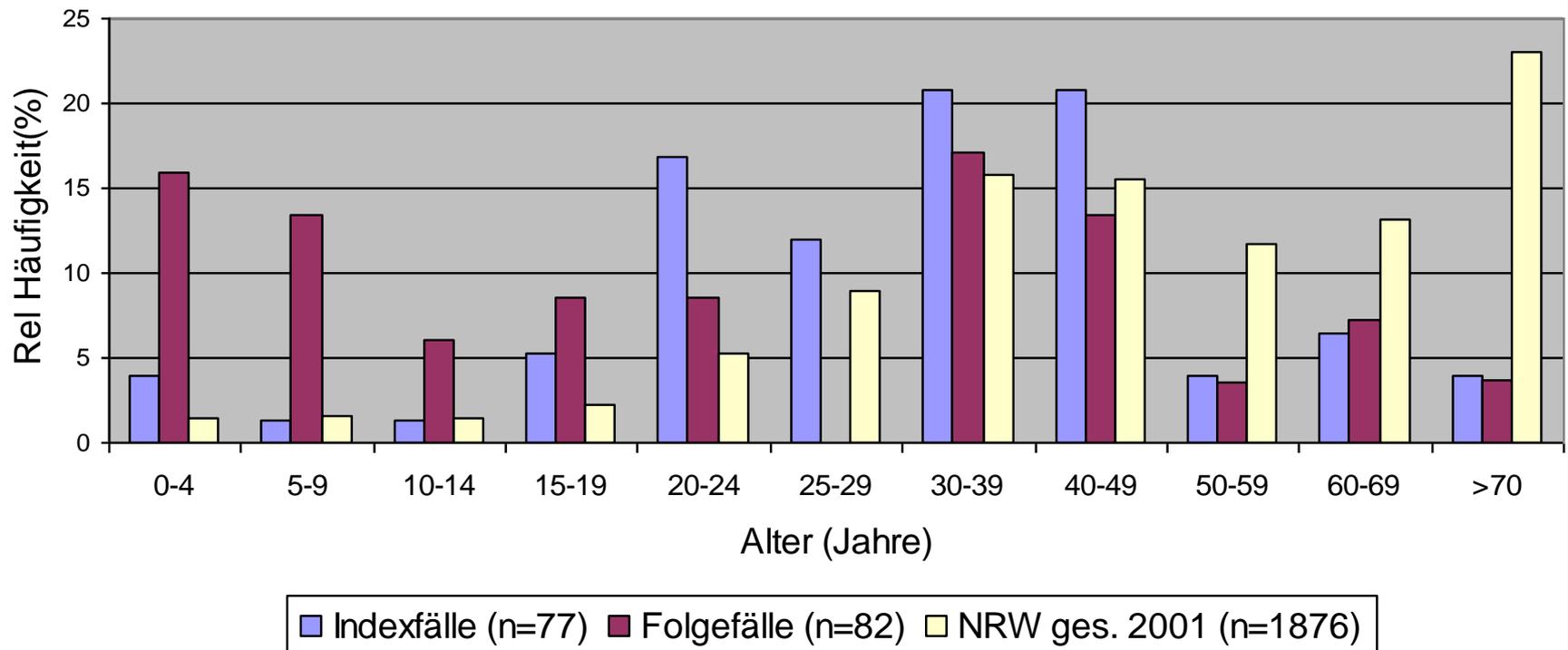
- Diagnose: Röntgen nach § 36(4)
- Einweisung in die Klinik
- Umgebungsuntersuchung (Familie, Unterkunft/Wohngemeinschaft, Klinik!)
- Amb. Versorgung über Hausarzt und Pflegedienst (DOTS) organisieren (nach Zuweisung)
- Regelmäßige Termine mit Erkrankten

-19j. Frau aus Afghanistan
seit 12/2015 in Deutschland
-ab 9/2016 Husten, Gewichtsabnahme,
Nachtschweiß.
-Diagnose: Bronchitis
-Sprachkurs ab 10/2016
-11/2016 Hausarztwechsel:
Einweisung mit
V.a. Tuberkulose

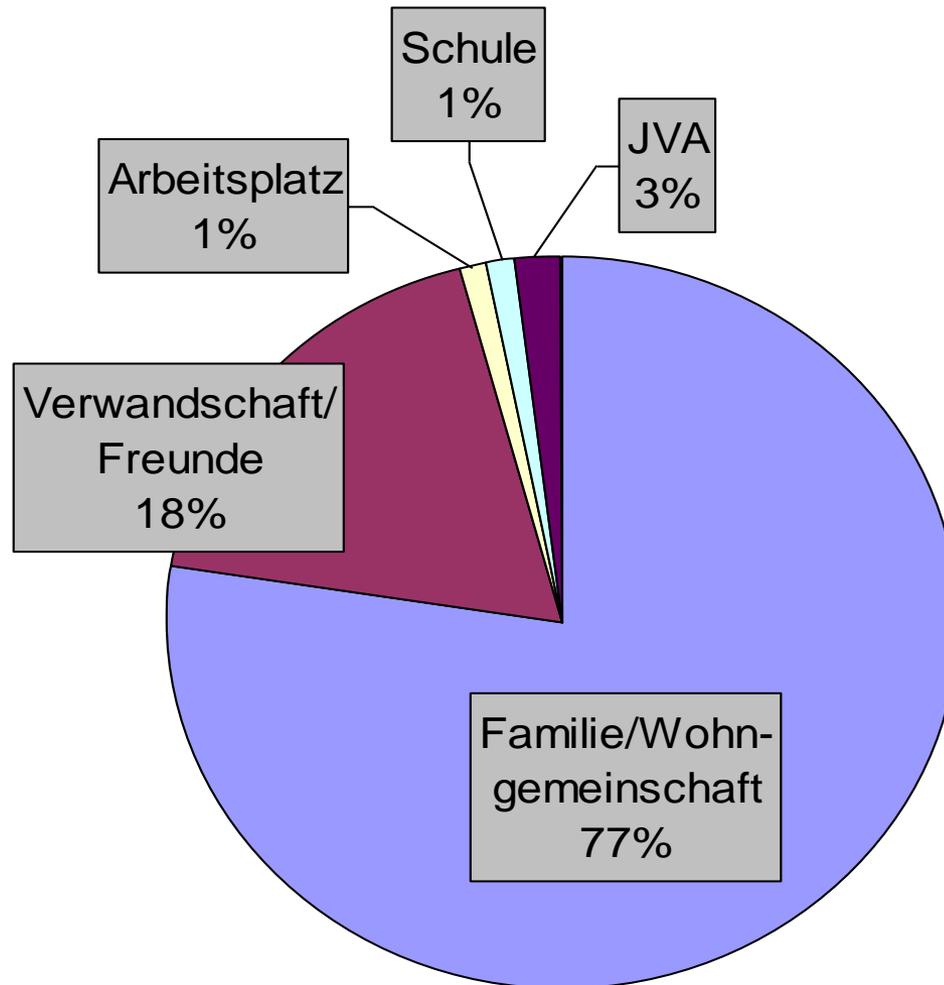
- Kontaktpersonen:
Sprachkurs,
Familien mit 5
Kleinkindern, ?



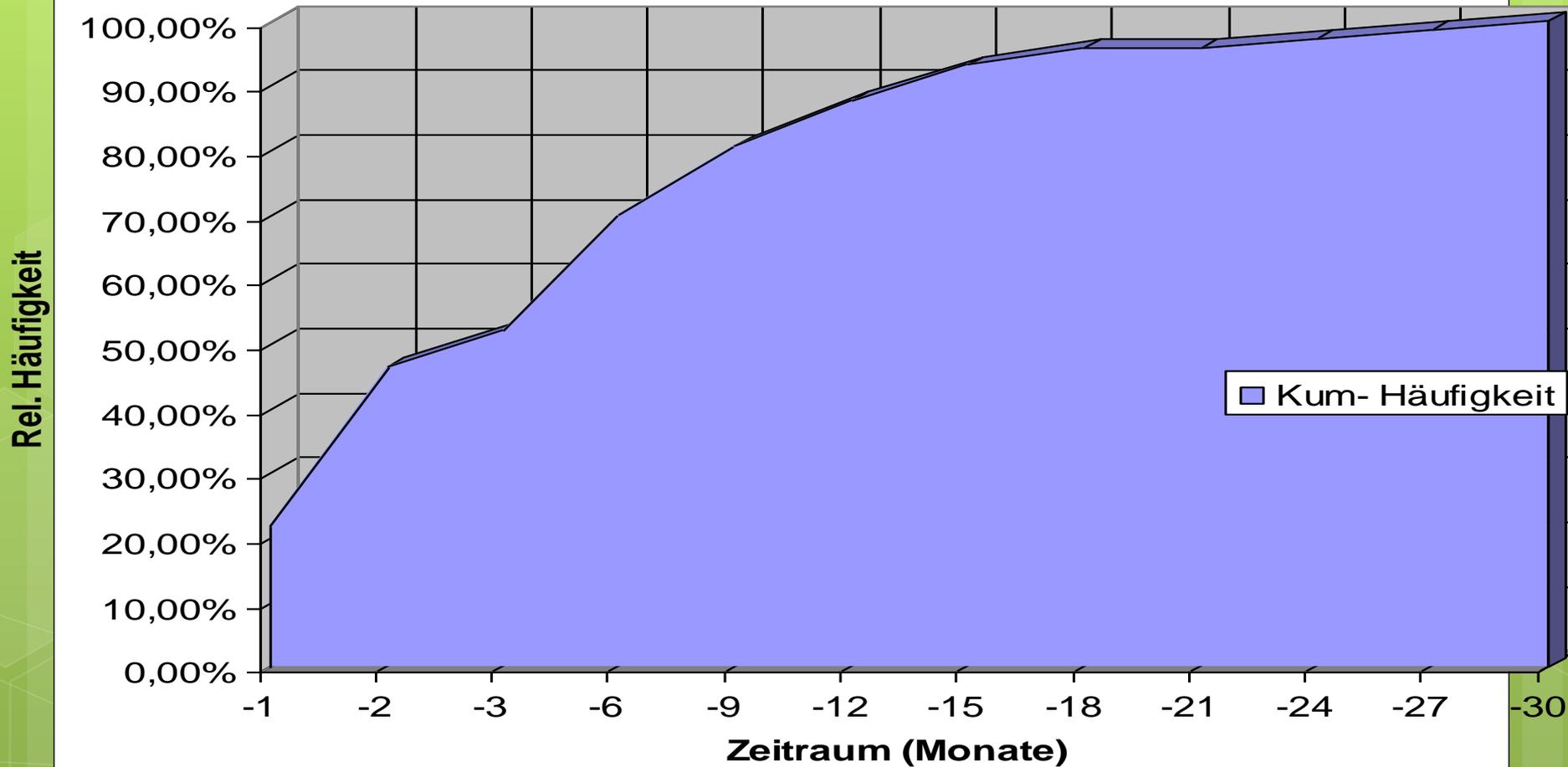
Altersverteilung der Index- und Folgefälle in der Umgebungsuntersuchung



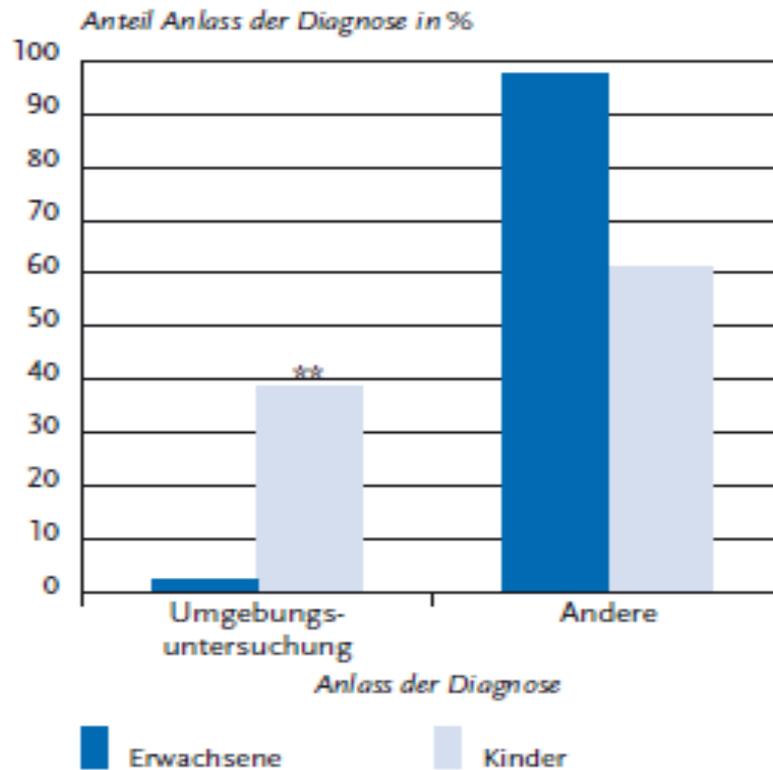
Umgebungsuntersuchung: Kontakt zum Indexfall



Umgebungsuntersuchung: Diagnosezeitraum Folgeerkrankung (n=73)



TB-Fallfindung in der Umgebungsuntersuchung

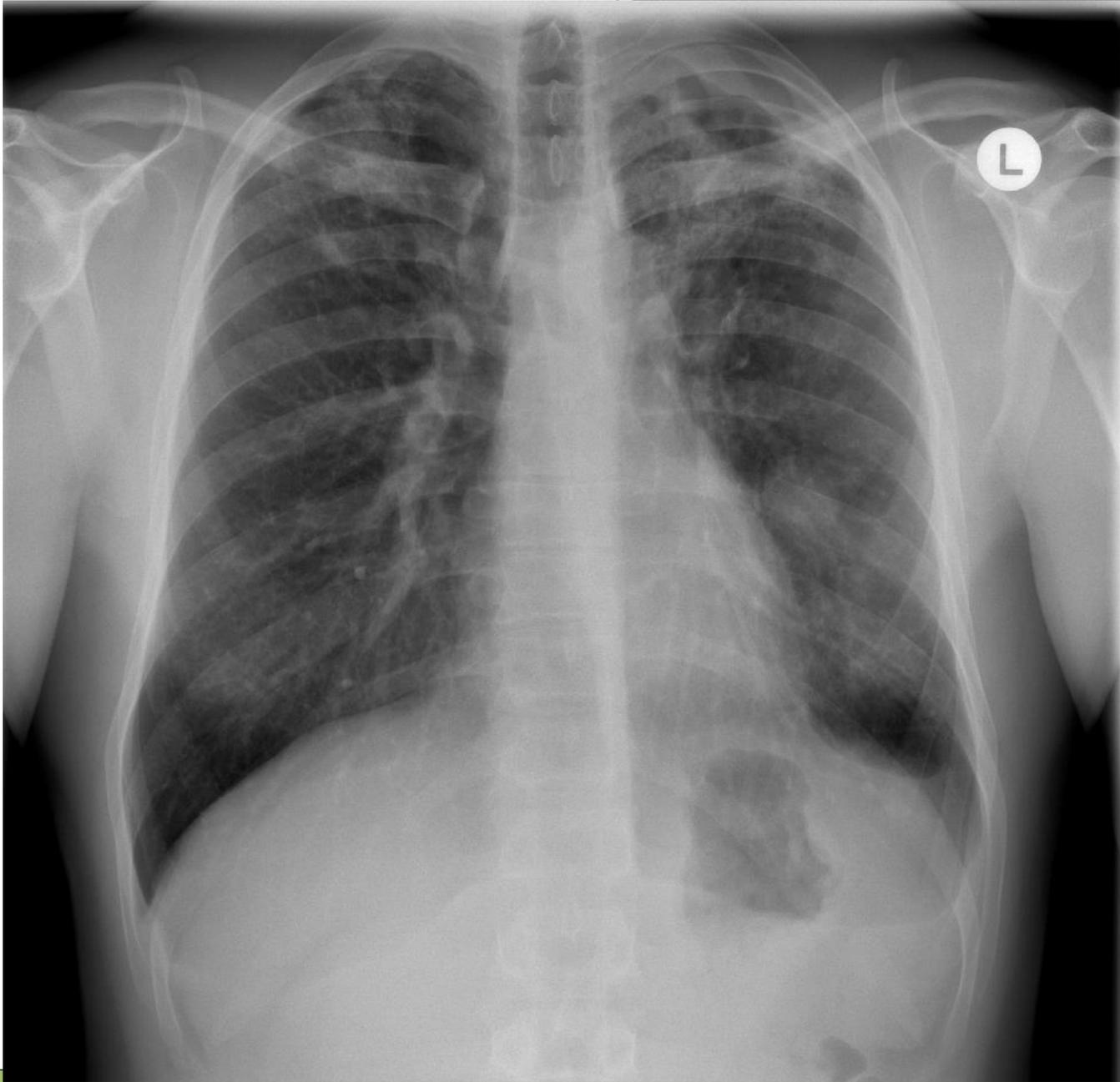


** Bei Kindern aktive Fallfindung signifikant häufiger als bei Erwachsenen ($p < 0,001$).

Patient 3

- 26 Jahre, männl., Geburtsland Deutschland
- Seit Juni 2013 prod. Husten bei bek. Asthma bronchiale, ab Juni 2014 Nachtschweiß

- August 2014 als Kontaktperson (Wohn-gemeinschaft).
 - QFT durch Gesundheitsamt positiv (Indexfall Patient 5!)
- Röntgenthorax



Patient 8

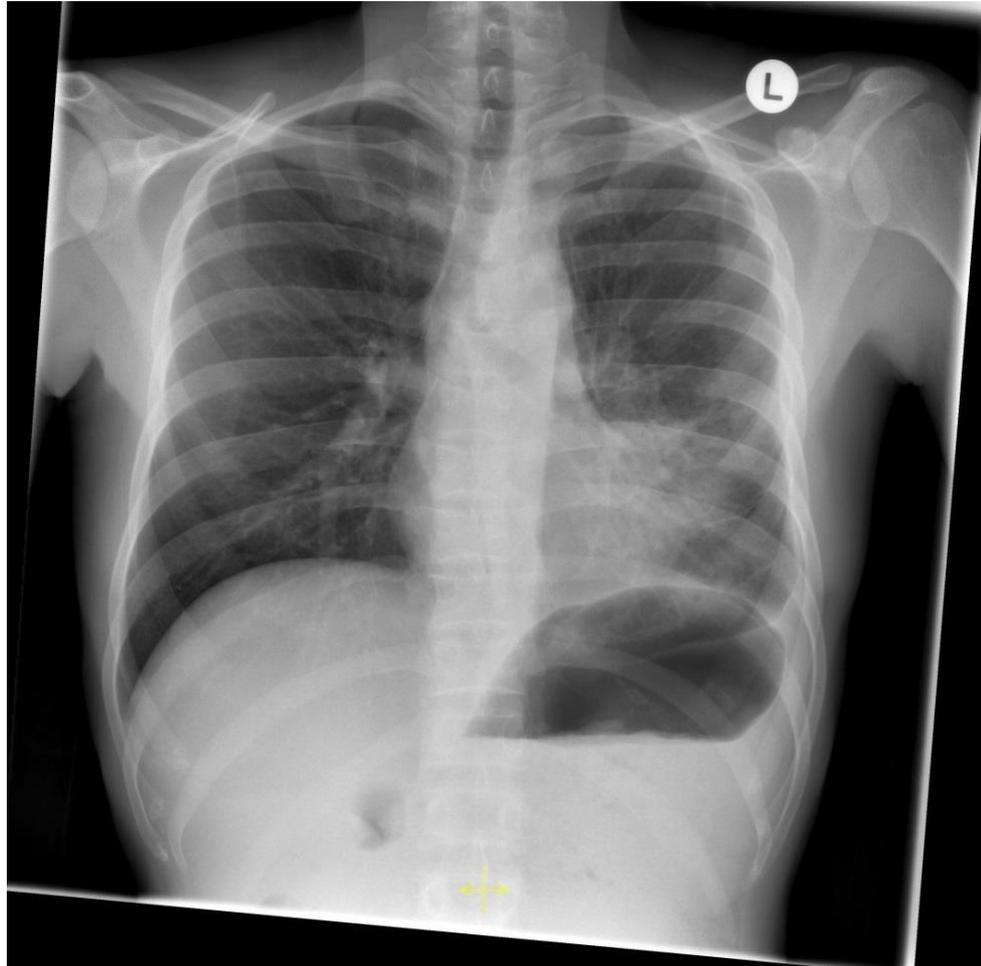
- 24 Jahre alt, männlich
- aus Marokko 10/2015 eingereist
- Bei Aufnahme in der Flüchtlingsunterkunft Röntgenthorax (§ 36 (4))

Patient 8

Sputum direkt-
mikrosk. positiv



Patient 8:

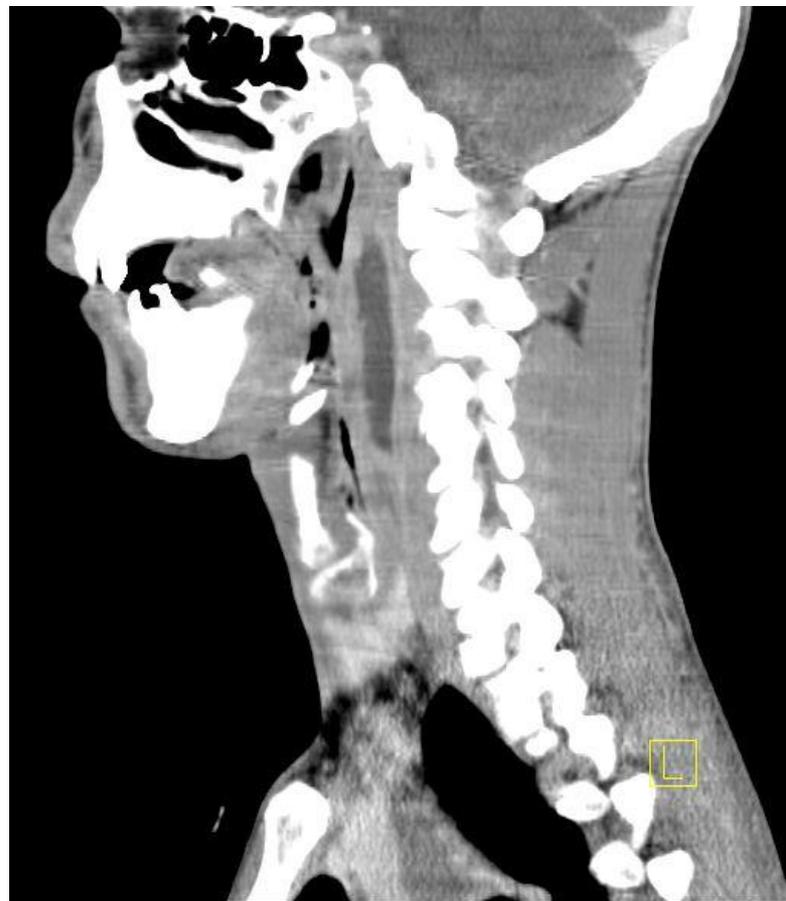


Patient 8

Überwachung

- Zunehmende Dysphagie
- Gewichtsabnahme von 13 kg seit der Klinikentlassung

Patient 8



Knochen-Tuberkulose der Clavicula



Tuberkulosetherapie

○ Isoniazid (INH)

- hemmt die DNA Synthese
- Dosis 5mg/kgKG,
- Nebenwirkungen:
 - Leberschäden
 - Akne
 - Anämie
 - selten neurologische Symptome, Krampfanfälle, Polyneuropathie
- Kontrollen: Leberwerte,
- Blutbild

○ Rifampicin ®

- hemmt RNA Synthese
- Dosis: 10mg/kgKG
- Nebenwirkungen:
 - Leberschäden
 - Anämie
 - Durch Enzyminduktion ist die Wirkung anderer Medikament vermindert z. B. Kontrazeptiva
 - Färbt Körperflüssigkeiten Urin, Tränen Speichel
- Kontrollen: Leberwerte, Blutbild

Tuberkulosetherapie

○ Pyrazinamid (PZA)

○ Wirkmechanismus unklar
intrazellulär

○ Dosis: 25-35 mg/kg KG

○ Nebenwirkung:

○ Hepatotoxisch

○ Hyperuricämie,
Gelenkschmerzen

○ Kontrollen:

Leberwerte, Blutbild,
Nierenwerte

○ Ethambutol (EMB)

○ Störung der Biosynthese der
Zellwand

○ Nebenwirkung:

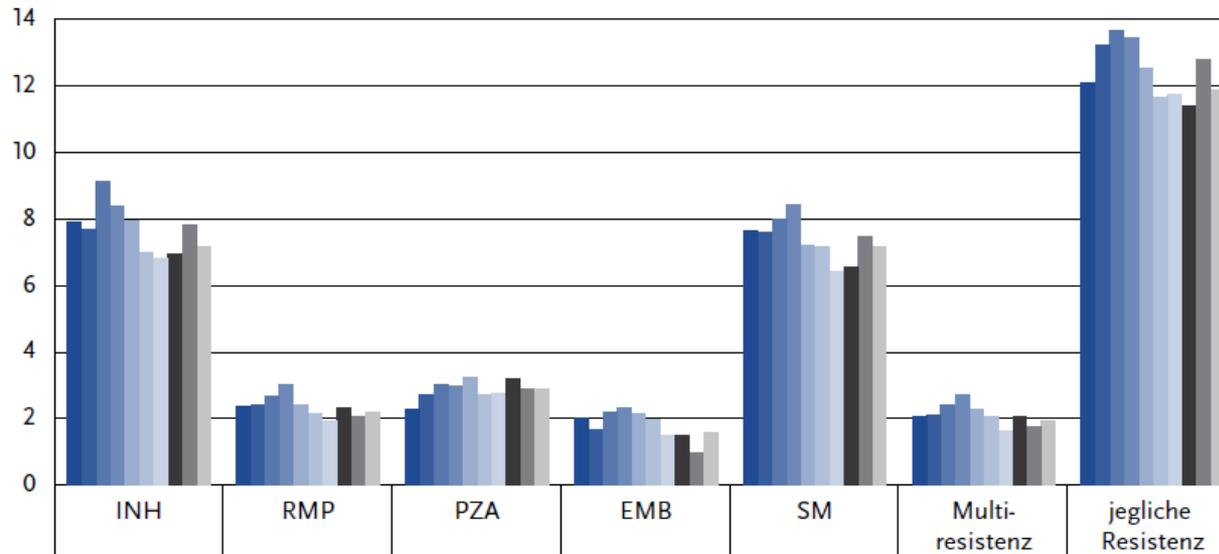
○ Entzündung des Sehnerv
möglich, bis zur Erbblindung!

○ Dosisanpassung bei
Niereninsuffizienz

○ Kontrollen: Nierenwerte,
Augenarzt!

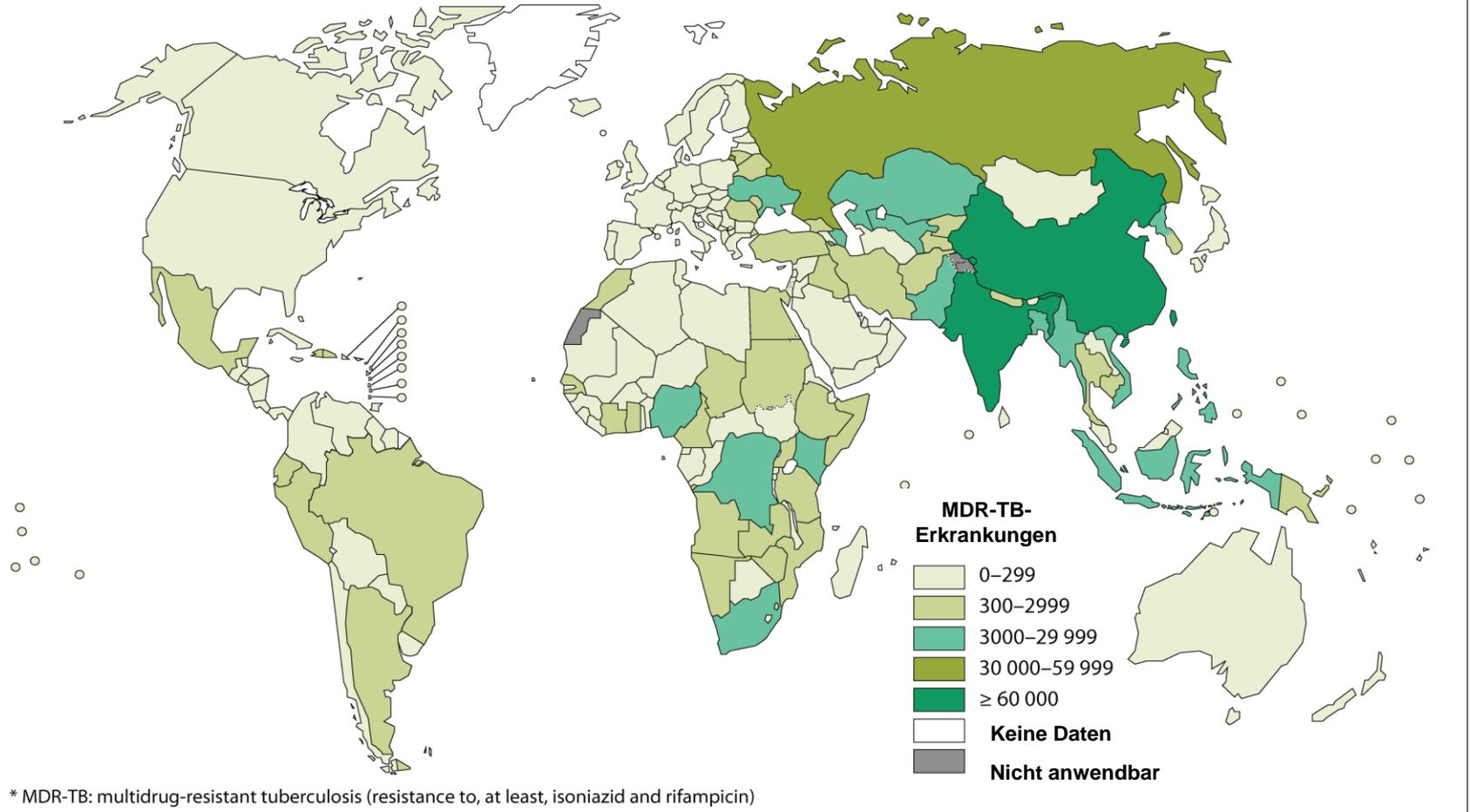
Resistenzen gegen Antituberkulotika

Anteil resistenter Erreger in %



	INH	RMP	PZA	EMB	SM	Multi-resistenz	jegliche Resistenz
2002	7,9%	2,4%	2,3%	2,0%	7,6%	2,1%	12,0%
2003	7,7%	2,4%	2,7%	1,7%	7,6%	2,1%	13,2%
2004	9,1%	2,7%	3,0%	2,2%	8,0%	2,4%	13,6%
2005	8,4%	3,0%	3,0%	2,3%	8,4%	2,7%	13,4%
2006	7,9%	2,4%	3,2%	2,1%	7,2%	2,3%	12,5%
2007	7,0%	2,2%	2,7%	2,0%	7,2%	2,1%	11,6%
2008	6,8%	1,9%	2,8%	1,5%	6,4%	1,6%	11,8%
2009	7,0%	2,3%	3,2%	1,5%	6,5%	2,1%	11,4%
2010	7,8%	2,0%	2,9%	1,0%	7,4%	1,7%	12,8%
2011	7,2%	2,2%	2,9%	1,6%	7,1%	2,0%	11,9%

Geschätzte Anzahl der MDR-TB unter den gemeldeten pulmonalen Tuberkulosen, 2011



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

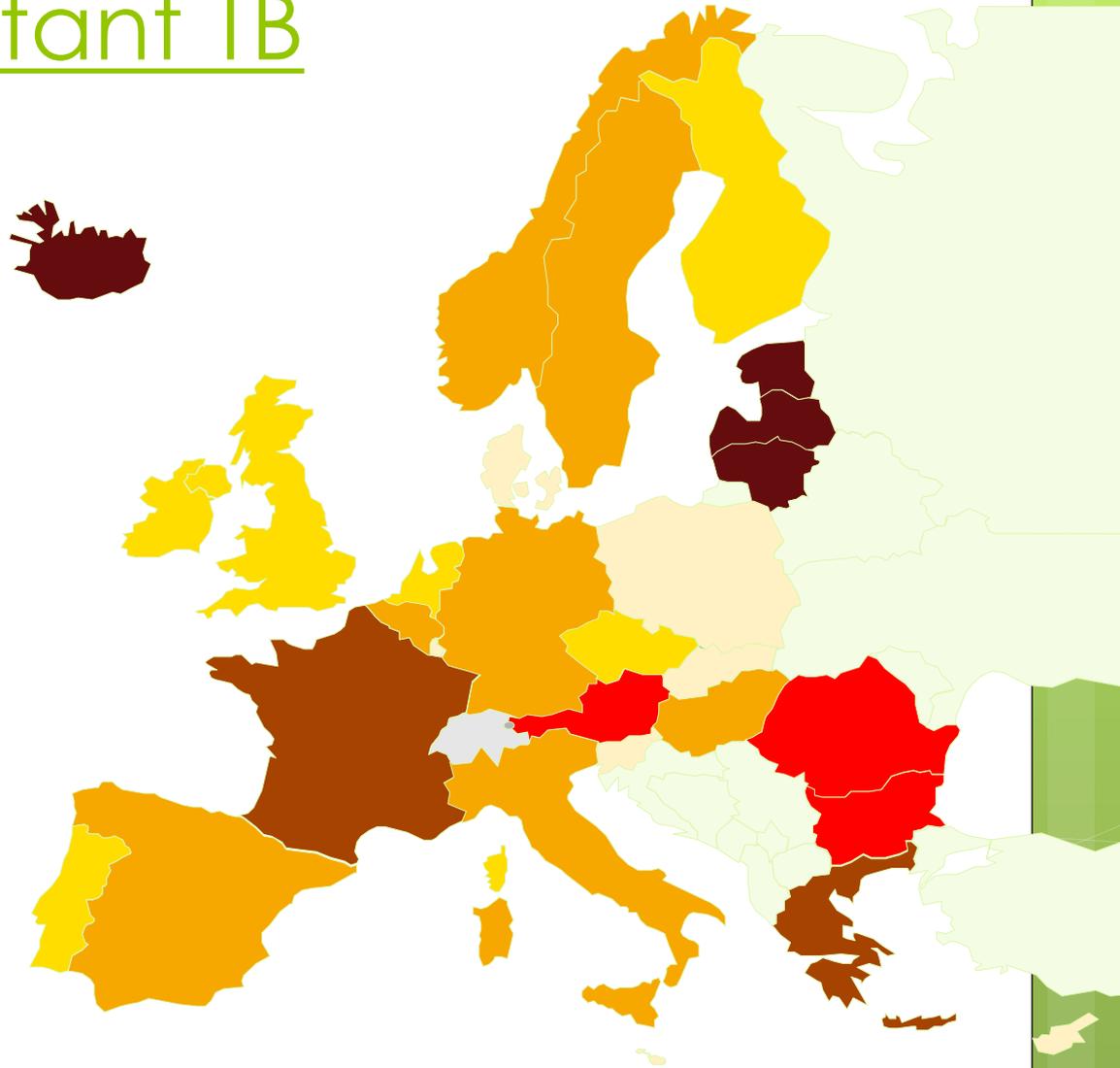
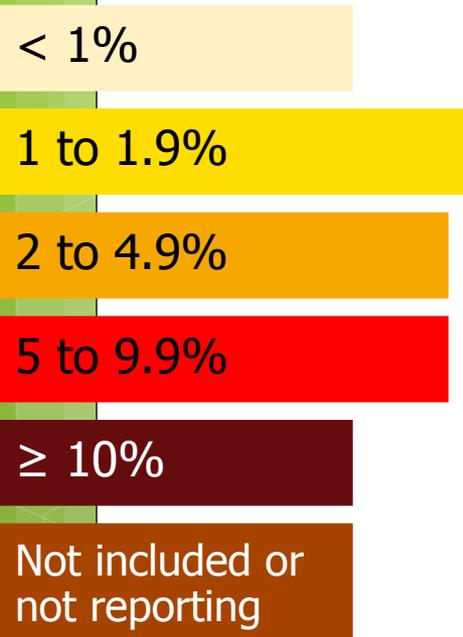
Source: *Global Tuberculosis Report 2012*. WHO, 2012.



Dr. med. Peter Witte

Multidrug-resistant TB

Figure 7: Percentage of multidrug resistance among all confirmed TB cases by country, EU/EEA, 2012



Problem IV:

Resistenzen gegen Antituberkulotika

Therapieprobleme der multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB)

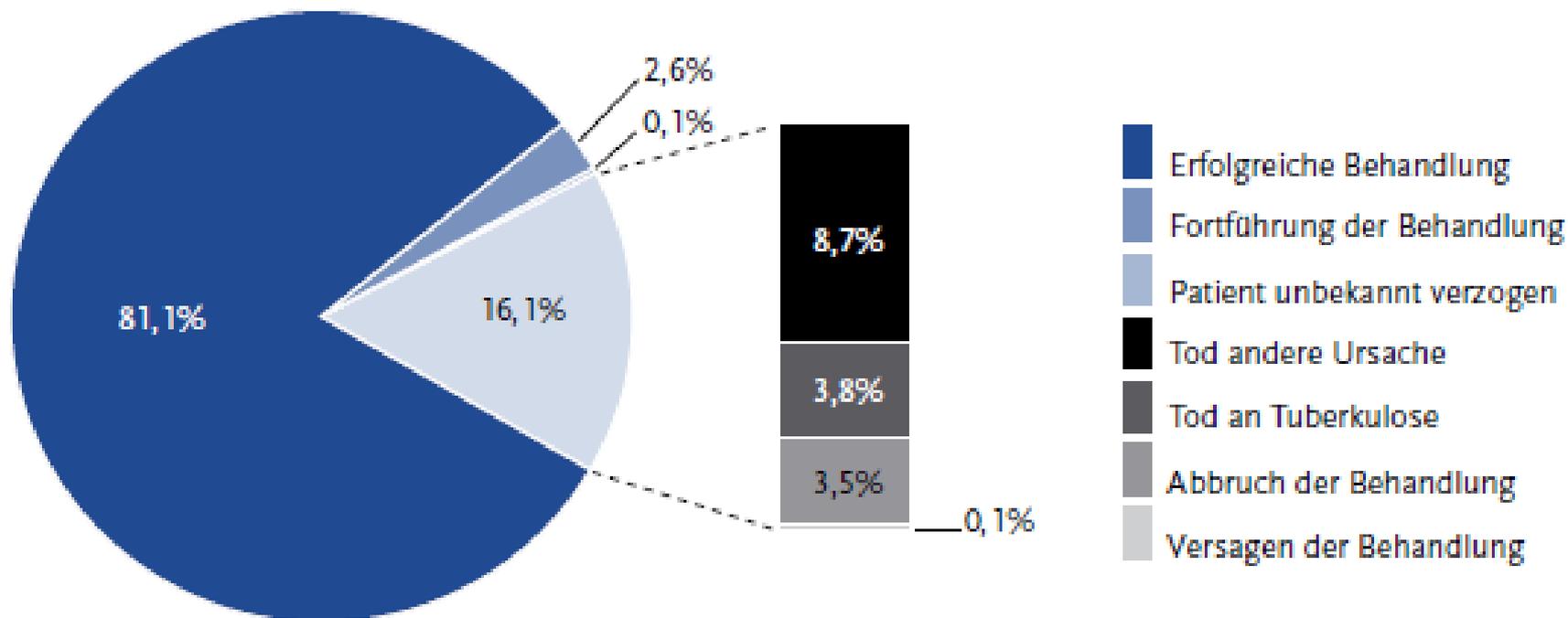
- Lange Behandlungsdauer (18-24 Monate)
- Hohe Kosten für Medikamente und stationären Aufenthalt
- Häufig unerwünschte Medikamentenwirkung
- Schlechte Behandlungsergebnisse (Heilung ca. 60%)
- Übergang in ein chronisches Stadium (Tuberkulosebakterien im Sputum > 2 Jahre)

Therapieempfehlungen für Erwachsene

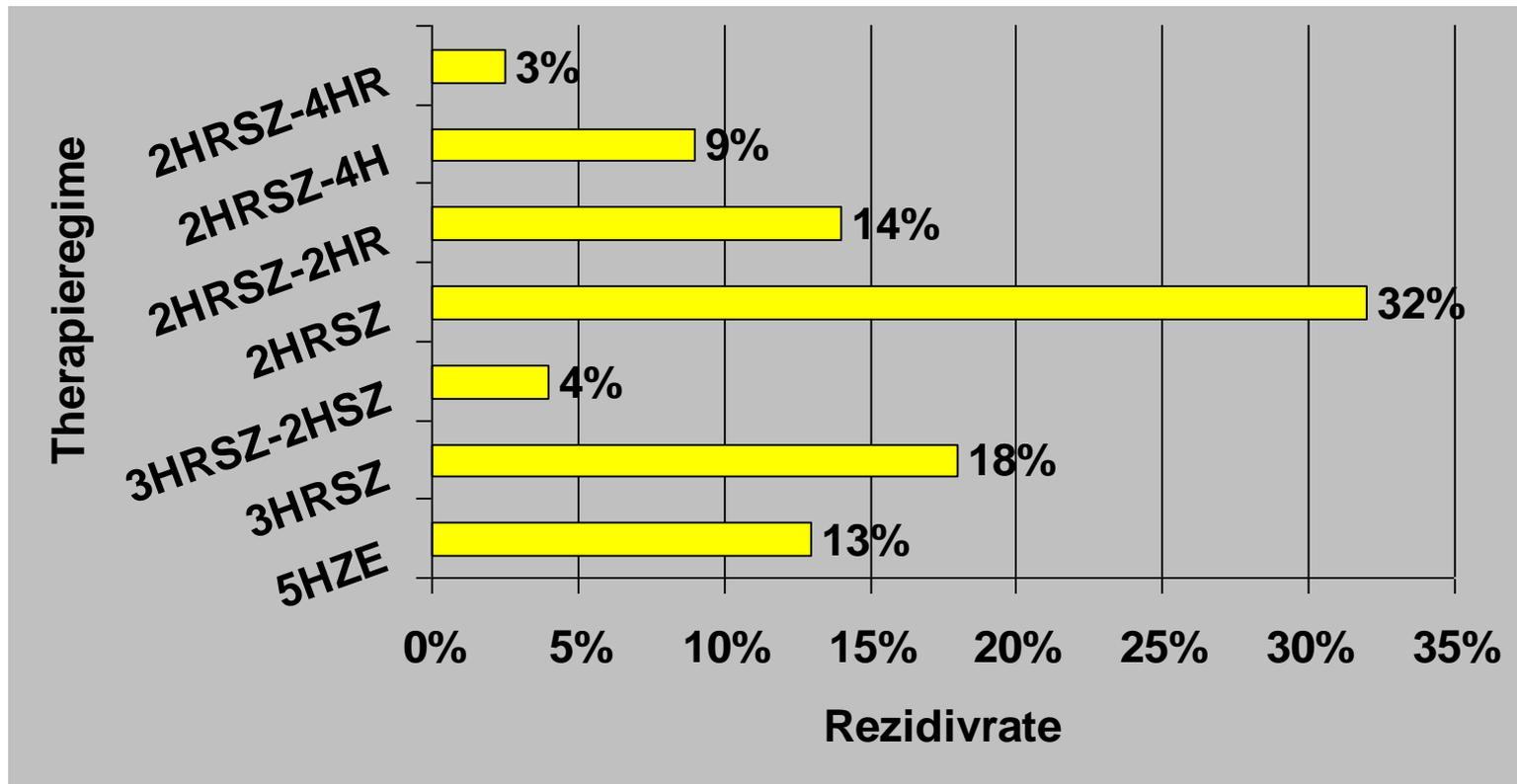
Formen der TB	Initiale Phase	Stabilisierungsphase
	Monate / Medikamente	Monate / Medikamente
Pulmonal / thorakal	2 HRZE	4 HR
Pulmonal / Minimal TB	2 HRZ	4 HR
Extra-thorakal	2 HRZ (E)	4 HR
Meningitis / zerebr. TB	2 HRZE	10 HR

Behandlungsergebnisse der Lungen-TB-Kranken

Tuberkulose-Fälle nach Behandlungsergebnis (N=4.021)



Rezidivraten nach Therapie in Abhängigkeit des Behandlungsregimes

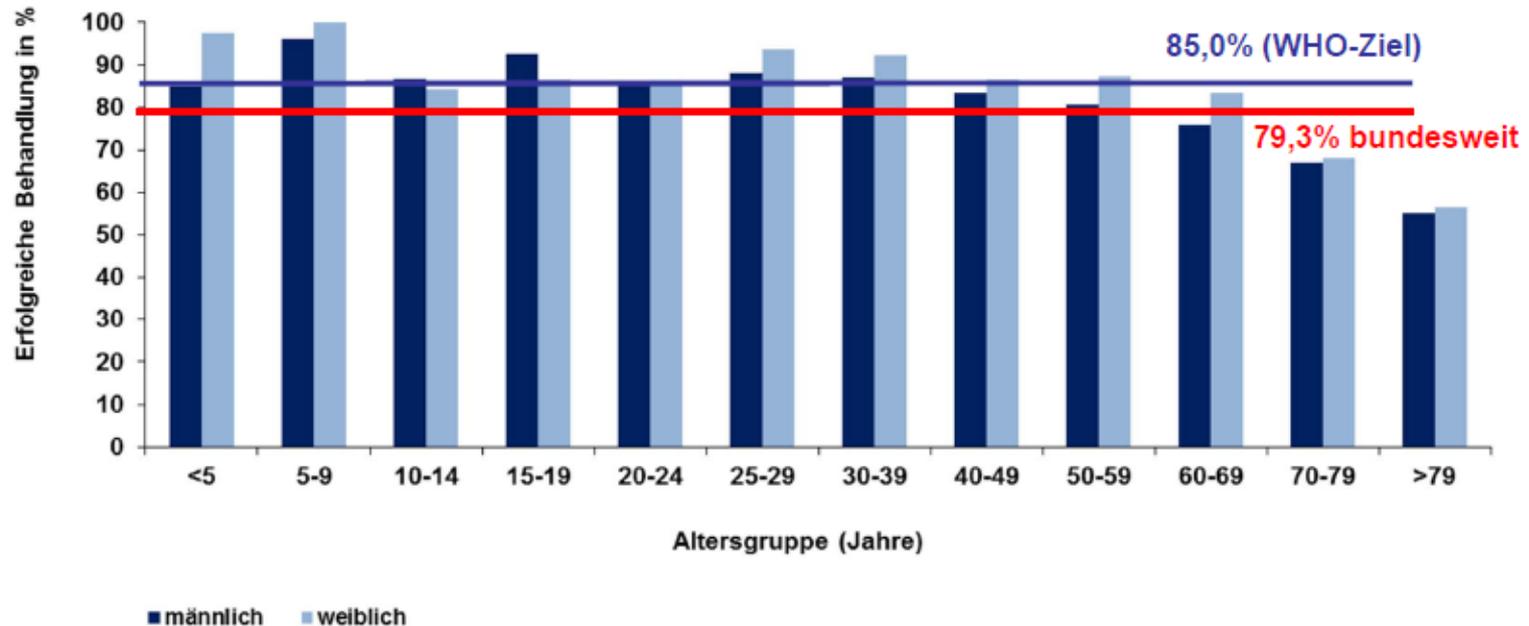


DOT(S)

- Directly observed treatment, short course = direkt überwachte Medikamentengabe i. e. oder w. S.
- Bei bestimmten medizinischen und/oder psychosozialen Risikofaktoren
- Durch Institutionen, Pflegedienst, Gesundheitsamt...
- Kostenträger verschieden

Tuberkulose-Behandlungsergebnis 2012

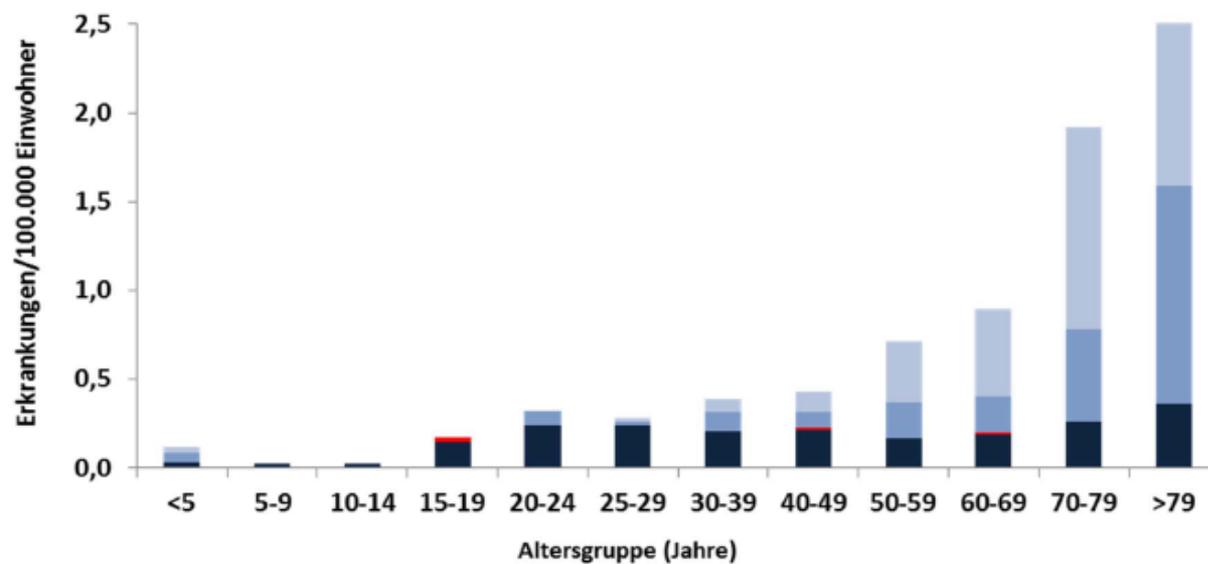
erfolgreich Behandelte nach Altersgruppe und Geschlecht (N=3.835)



Tuberkulose-Behandlungsergebnis 2012

nicht erfolgreich behandelte Fälle nach Altersgruppe (N=618)

ROBERT KOCH INSTITUT



■ Abbruch der Behandlung ■ Versagen der Behandlung ■ Tod an TB ■ Tod andere Ursache

RKI 2014:

Für eine weitere Abnahme der Tuberkulose-Inzidenz
und für das Erreichen der Behandlungsziele in
Deutschland

- ➔ sind besonders gefährdete Bevölkerungsgruppen
bei Präventions-, Überwachungs- und
Kontrollstrategien gezielt zu berücksichtigen;

1. Fall

männlich, 83 kg KG

Entlassungsbrief:

- INH 300 mg für **2** Monate
- RMP 600 mg für **2** Monate
- EMB 1,2 g für **6** Monate
- PZA 2,0 g für **6** Monate

2. Fall

Gewicht 47  41  51 kg

- INH 250 mg
- RMP 600 mg  (450 mg)
- EMB 400 mg  (1000 mg)
- PZA 1,25 g

3. Fall

81 kg

- INH 300 mg für 4 Monate
- RMP 600 mg für 4 Monate
- EMB 1,2 g für 2 Monate
- PZA 2 g für 2 Monate

- Keine Augenärztliche Untersuchung durchgeführt oder empfohlen

4. Fall

59 kg KG; INH-Resistenz

- RMP 600 mg
- EMB 800 mg  1200 mg
- PZA 1,5 g
- Moxifloxacin 400 mg

5. Fall

Lungentuberkulose, 63 kg KG

- INH 300 mg für **4** Monate
- RMP 600 mg für **4** Monate
- EMB 1g für 2 Monate
- PZA 0,5 g für 2 Monate  1,5 g
- Labormeldung 21.08.15, Aufforderung zur
Arztmeldung am 9.9.15, Arztmeldung am
15.09.15

„Es ist gegen die menschliche Natur, nach Abklingen der Symptome noch während Monaten Medikamente zu nehmen. Dies umso mehr, als die Nebenwirkungen der Behandlung oft unangenehmer sind als die Restsymptome der Krankheit.“

(Tuberkulose-Handbuch der Lungenliga Schweiz, 2012)

Probleme V

- Fehler in der Medikation bei Klinikentlassung oder ambulant:
 - Falsche, nicht gewichtsadaptierte Dosierung
 - Falsche Zeiträume
 - Fehlende Kontrolluntersuchung
 - Compliance der Patienten

Der aktuelle Fall

- **4/2015**

64 jährige deutsche Frau erkrankt an mikroskop. pos.

Lungentuberkulose

- (Material ohne Typisierung)

- **6/2015**

66 jähriger Ehemann erkrankt an

**Lymphknoten-Tbc.
Knochen- und
Urogenitaltuberkulose
im Verlauf
diagnostiziert**

- (Typisierung 4/2016 vom NRZ abgelehnt)

26 jährige deutsche Arzthelferin

○ **2004:**

mikroskop. pos.

Lungentuberkulose

(BG-Fall)

○ **08/2016**

mikroskop. pos.

Lungentuberkulose

Rezidiv?

Ermittlung durch das Gesundheitsamt:

- Archiv: Arzthelferin war 2004 Nachbarin zum Ehepaar (als Kontaktpersonen 2004 untersucht: Frau THT + (keine INH-Prävention), Mann THT-).
- Aktuell: Arzthelferin mit beruflichem Kontakt zu erkranktem Ehepaar
- Typisierung im NRZ: identischer Genotyp bei Ehemann und Arzthelferin.

Optionen:

- Arzthelferin steckt 2004 Ehefrau (THT pos.) an
- Ehefrau erkrankt 2015 und
- Infiziert den Ehemann
- Arzthelferin hat Rezidiv

- Ehepaar hat eine Neuerkrankung
- Infiziert Arzthelferin

?