

Tuberkulose

Tuberkulose-Infektion (Tbc)

Inhaltsübersicht

1. Epidemiologie
2. Fallbericht
3. Klinik & Bildgebung
4. Diagnostik
5. Transmission & Hygiene
6. Therapie

Epidemiologie

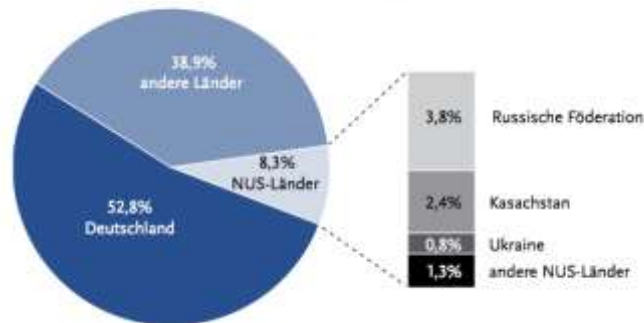
Tbc an Platz 10. der weltweiten Todesursachen

ROBERT KOCH INSTITUT

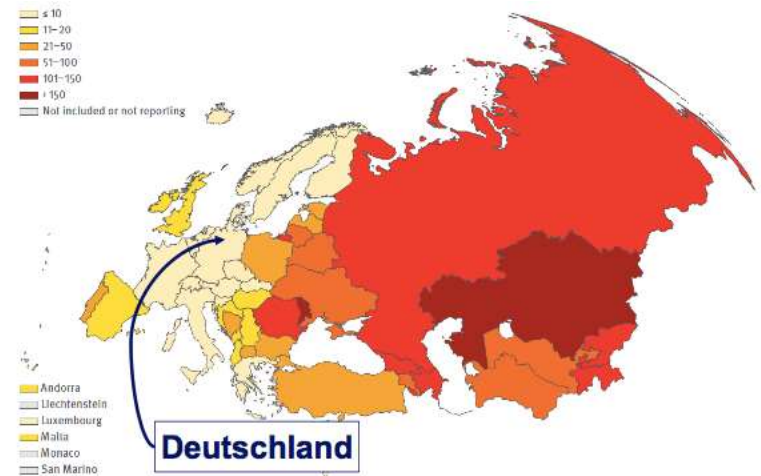


- **Jahresinzidenz** in Deutschland (2016): **7,2/100.000** (2010: 5,3/100.000)
- Steigende Anzahl **neuer Tuberkulose-Infektionen**: **5.486** (2017)

Abb. 7:
Anteil der Tuberkulose-Fälle nach Geburtsland (N=4.191)



European Centre for Disease Prevention and Control / WHO Regional Office for Europe: Tuberculosis surveillance in Europe 2009



© European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

Fallbericht

Anamnese

- **Notfallmässige Vorstellung** in der medizinischen Notaufnahme einer **48jährigen** aus dem **Kosovo** stammenden Patientin:
 - **Fieber**
 - **Kein Husten, keine Dyspnoe**
- Bei ED **systemischer Lupus ery. (SLE)** 2008 mit diskoiden Hautläsionen (Histologische Sicherung) und Nierenbeteiligung werde bei Arthralgien des linken Knies:
 - **Steroidtherapie seit 1,5 Jahren**
- **Auf Nachfrage:**
 - **Stabiles Gewicht** von 55 kg
 - **Seit zwei Monaten Nachtschweiss**

Fallbericht

Diagnostik

- Auskultatorisch **vesikuläres Atemgeräusch** über beiden Lungenflügeln, keine Rasselgeräusche, wenig Giemen, kein Brummen.
- **Aufnahmeröntgen Thorax p.a.**
- **Procedere?**



Fallbericht

Diagnostik

- Nach Isolation ergab eine

Miliar-Tuberkulose (Landouzy-Sepsis)

- Pathogenetisch **massive hämatogene Dissemination in diverse Organe** vor allem bei:
 - *Kindern und Immundefizienten*
- **ZNS-Beteiligung** bis zu ca. 30% (ggf. Liquordiagnostik!)

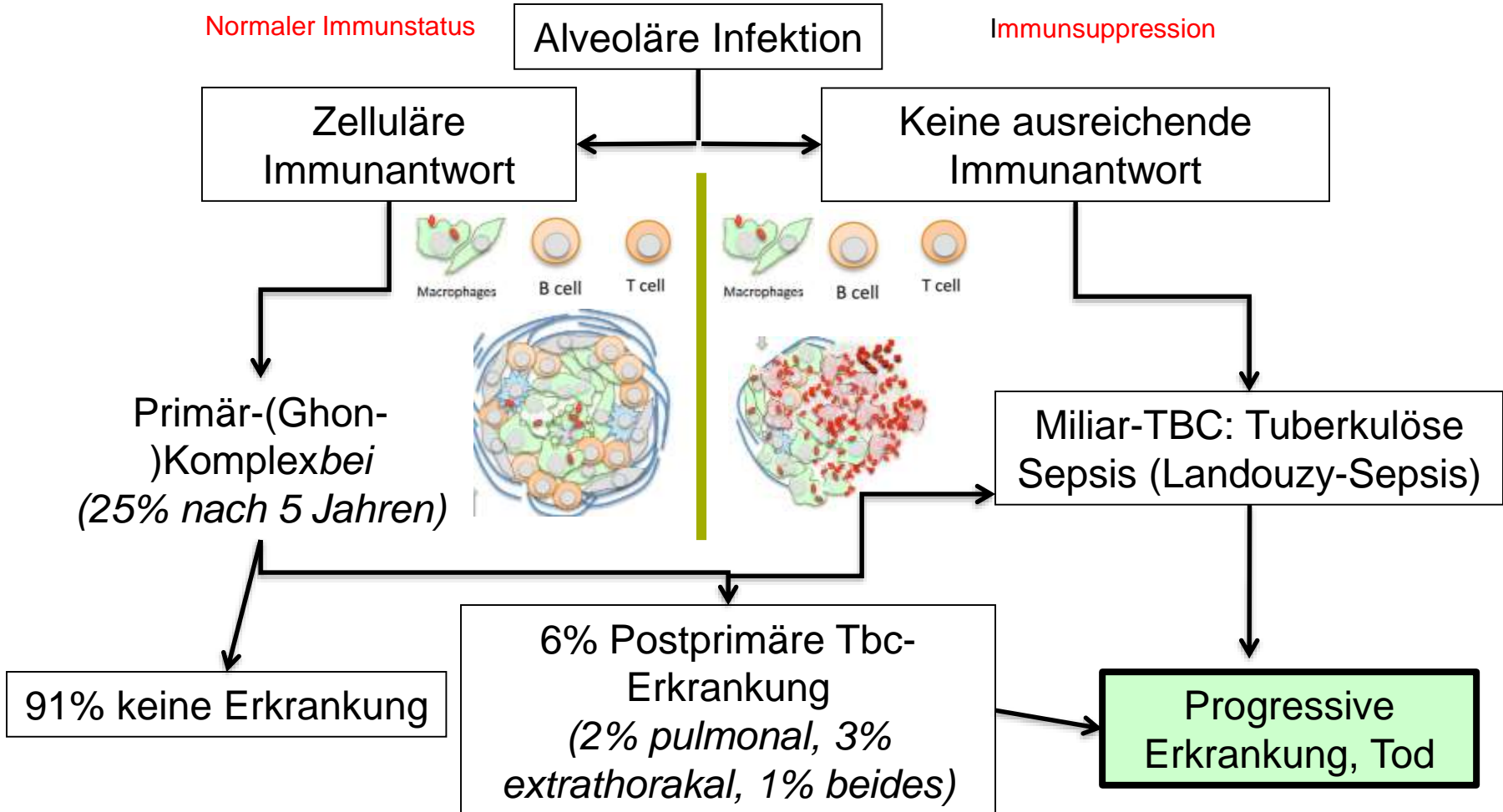
positiver Nachweis von
M. tuberculosis in der
BAL.



Klinik

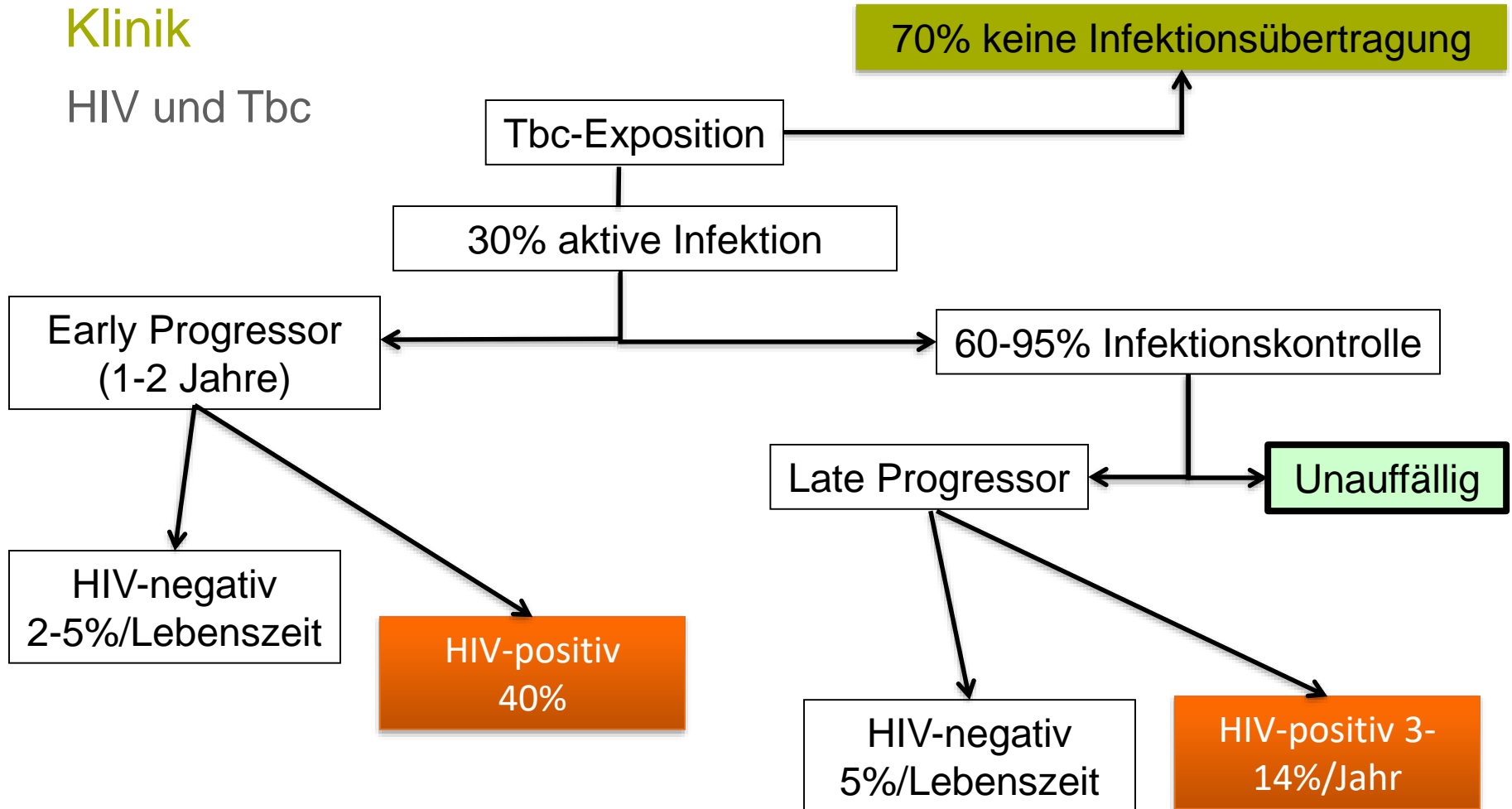
Verlauf der Tbc

**Primäre Tbc-Erkrankung
(Inkubationszeit Wochen-Monate)**



Klinik

HIV und Tbc



Klinik

Symptomatik der pulmonalen Tuberkulose-Infektion

- Im Allgemeinen **langsamer** und oft **symptomarmer** klinischer **Verlauf**.
- Typische **B-Symptomatik** der (**pulmonalen**) **Tuberkulose-Infektion** (50% der Fälle):

Husten

Nachtschweiß

Gewichtsverlust

- **Weitere Symptome** sind insbesondere:

Müdigkeit

**Subfebrile
Temperaturen**

Hämoptoe

Erythema induratum Bazin
(noduläre Vaskulitis)

**Erythema
nodosum**

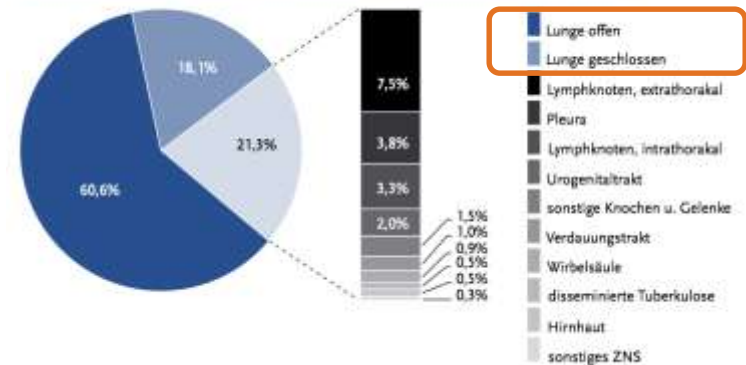
Klinik

Sonderformen extrapulmonale Tbc-Infektion

- **Extrapulmonale Tbc:**

- Bei Immunkompetenten selten **zeitgleich** mit **pulmonaler TBC**
- **Pleura**
- **Lymphknoten** (häufig zervikal)
- **Niere** (aseptische Leukozyturie)
- **ZNS** (Meningoenzephalitis, intrakranielles Tuberkulom)
- **Osteoartikulär** (Wirbelkörper, Hüfte, Knie)
- **Intestinal** (pauzibazillär)

Abb. 16:
Prozentualer Anteil der Tuberkulose-Organmanifestation nach betroffenem Hauptorgan (N=4.210)



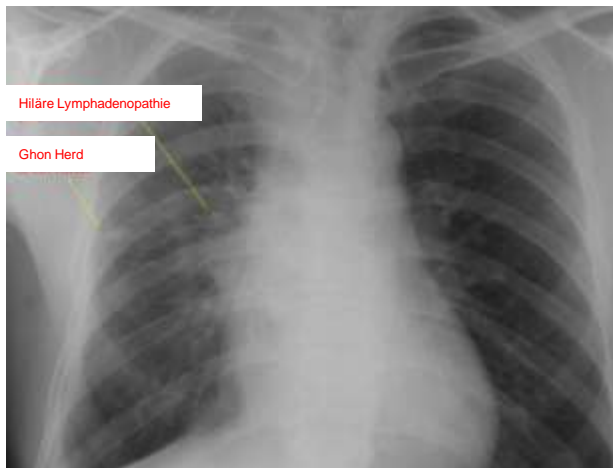
Bildgebung

Typische Bildgebung

Ghon-Komplex

Kaverne/Tree in Bud sign

Miliartuberkulose



Grad der Immunsuppression

Intakte Granulombildung

Bildgebung

TB or not TB



Bildgebung

Spezifität der Bildgebung

Table 3: Imaging Findings of Active Tuberculosis and Previous (Inactive) Tuberculosis

Active tuberculosis

- Cavitation
- Consolidation
- Centrilobular and tree-in-bud nodules
- Miliary nodules
- Lymphadenopathy
- Pleural effusion



Expositionsrisiko
(Z.B. Migrations-
hintergrund)



Tuberkulose

Diagnostik

V.a. Tuberkulose

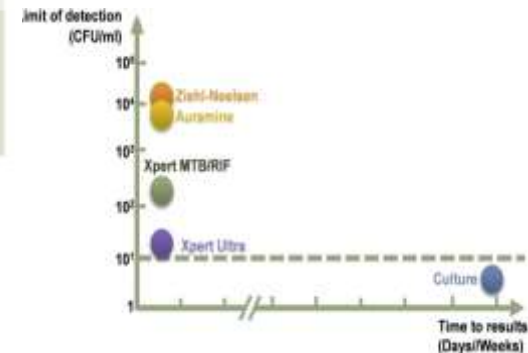
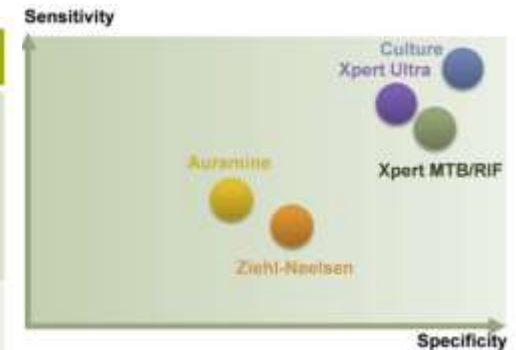
- **Akutdiagnostik (Material):**
- **Offene pulmonale Tuberkulose**
 - Gewinnung 3 x morgendliches **Sputum** -möglichst im **Abstand** von **24h** morgendliches **Sputum** (vor der Zahnreinigung gewonnen werden)
 - idealerweise BAL + 3 x postbronchoskopische Sputen
- **Extrapulmonale Tuberkulose**
 - **Biopsie bzw. Exstirpat, Körperflüssigkeiten**
(in steriles Gefäß mit NaCl 0.9%)
(Wichtig: nicht in Formalin !!!!! – keine kulturelle Anzucht mehr möglich)

Diagnostik

V.a. Tuberkulose (Akutdiagnostik)

- Mikrobiologisches Testung (Vor- und Nachteile)**

| Nachweisverfahren | Nachweisgrenze | Bemerkungen |
|-------------------|-----------------|---|
| Kultur | 5-50 KbE/ml | (Goldstandard) - höchste Sensitivität und Spezifität, dauert bis zu 8 Wochen, Verfahren der Wahl bei Resistenztestung |
| PCR | 131-1000 KbE/ml | Schnelles Testergebnis innerhalb von h, Cave: falsch positive Ergebnisse (Resistenztestung möglich) |
| Mikroskopie | 10.000 KbE/ml | Keine Unterscheidung zwischen MTB und atypischen Mykobakterien, Maßstab für Infektiosität |



Diagnostik

PCR POCT inkl. Genotypische TB-Resistenzbestimmung



Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance

Catharina C. Boehme, M.D., Pamela Nabeta, M.D., Doris Hillemann, Ph.D., Mark P. Nicol, Ph.D., Shubhada Shenai, Ph.D., Fiorella Krapp, M.D., Jenny Allen, B.Tech., Rasim Tahiri, M.D., Robert Blakemore, B.S., Roxana Rustomjee, M.D., Ph.D., Ana Milovic, M.S., Martin Jones, Ph.D., Sean M. O'Brien, Ph.D., David H. Persing, M.D., Ph.D., Sabine Ruesch-Gerdes, M.D., Eduardo Gotuzzo, M.D., Camilla Rodrigues, M.D., David Alland, M.D., and Mark D. Perkins, M.D.



Sensitivität GeneXpert :

- mikroskopisch positiv: 98,2%
- mikroskopisch negativ: 72,5%

Spezifität: 99,2%

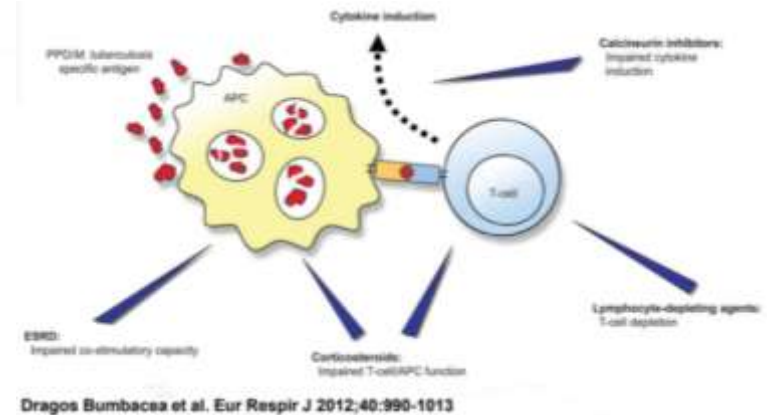
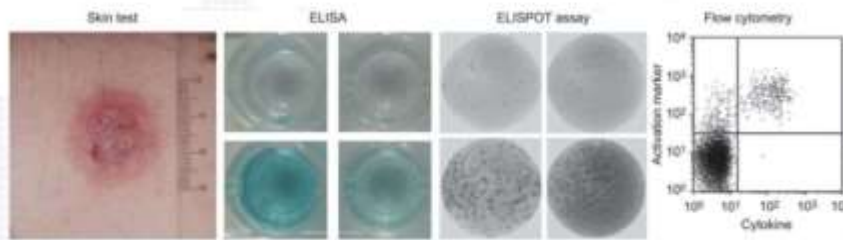
Sensitivität Rifampicin-Resistenztestung mittels GeneXpert: 97,6%

MDR Tuberkulose
(Rifampicin und Isoniazid-Resistenz)

Diagnostik

Mendel-Mendel-Mantoux Test vs. IGRA

Immune-based T-cell assays for the diagnosis of a latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*.



| Testverfahren | Sensitivität | Spezifität | Bemerkung |
|---------------------|--------------|------------|---|
| Mendel-Mantoux Test | 70% | 59-97% | untersucherabhängig, positiv auch bei BCG-Impfung |
| IGRA | 90% | 93% | Standardisiert, negativ bei BCG-Impfung |

Diagnostik

Stellenwert Interferon-**G**-Release **A**ssay (IGRA) und Mendel-Mantoux-Test

- **IGRA und Mendel-Mantoux-Test geringer Stellenwert bei Akutdiagnostik:**
 - keine Unterscheidung zwischen aktiver und latenter Tuberkulose möglich
 - nicht als Ausschlussdiagnostik geeignet



- Tuberkulose-Screening bzw. Umgebungsuntersuchung bei nachgewiesenen Fällen mit offener TB
- Screening von Risikogruppen, zum Beispiel immunsupprimierte Personen, Personen aus Risikogebieten
- Nachweis bzw. Ausschluss einer latenten TB-Infektion vor einer immunsuppressiven Therapie

Gründe für falsch negativen IGRA/MMT

| |
|--|
| - Höheres Lebensalter (≥ 50 Jahre) |
| - Zelluläre Immundefekte (z. B. HIV-Infektion, AIDS, lymphatische Systemerkrankungen) |
| - Akute oder kurz zurückliegende schwere Virusinfektionen (z. B. Masern, Mumps, Röteln, Influenza) |
| - Lebendimpfungen innerhalb der letzten 6 Wochen |
| - Schwere konsumierende Erkrankungen (z. B. Malignome) |
| - Systemische Kortikoidtherapie oder Behandlung mit immunsuppressiva bzw. TNF- α -Inhibitoren |
| - Fulminante tuberkulöse Erkrankung (z. B. Miliartuberkulose) |
| - Sarkoidose |
| - Applikationsfehler (unvollständige oder subkutane Tuberkulininjektion) |
| - Ablesefehler (zu früh oder zu spät) |

Transmission & Hygiene

Wie kommt es zu Übertragung

Tröpfchen- versus Aerosolinfection

Tröpfcheninfektionen:
In Tröpfchen können
Infektionserreger nur kurze
Strecken in der Luft
zurücklegen



Übertragung zwischen 2
Personen nur bei Abstand
< 2m möglich

Beispiel
Influenza



Tröpfcheninfektion
(Tröpfchen >5µm)

Aerosole
(Tröpfchenkerne <5µm)

Infektion via Aerosole:
In Aerosolen können
Infektionserreger
längere Zeit in der Luft
bleiben

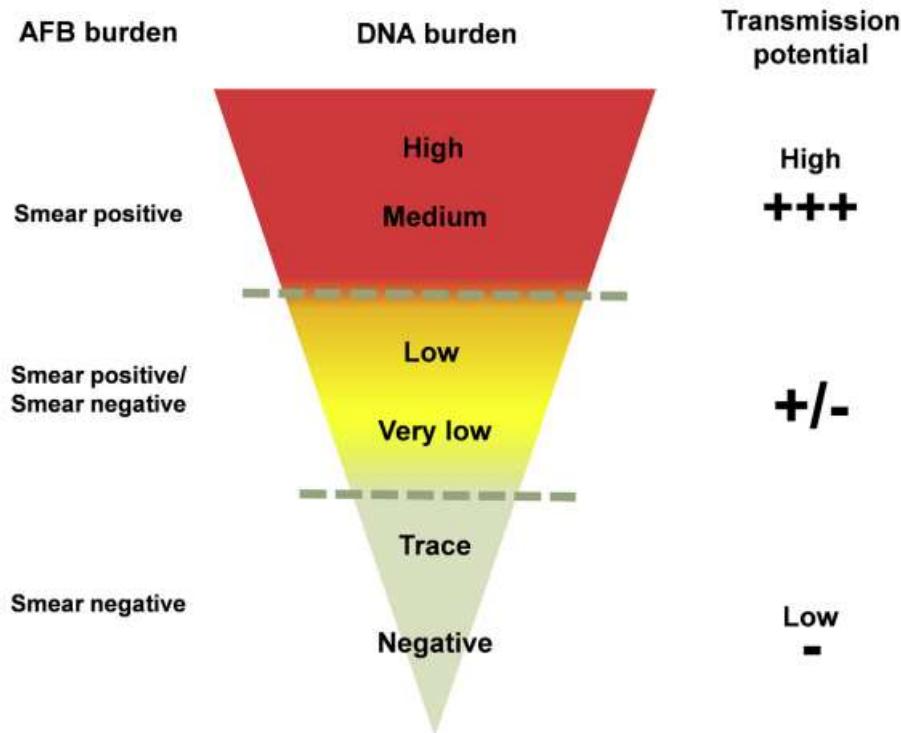


Übertragung zwischen 2
Personen auch bei Abstand
> 2m möglich

Beispiel Tuberkulose

Transmission & Hygiene

Transmissionrisiko



2.4 Infektionsrisiko der Kontaktperson

Die Wahrscheinlichkeit, sich mit Tuberkulosebakterien zu infizieren, steigt mit der Dauer des Aufenthalts in Räumen mit bakteriell kontaminierter Luft und/oder der Anzahl der Erreger pro Volumeneinheit der Luft. Eine Infektion unter freiem Himmel wie auch die Infektion infolge eines flüchtigen Kontakts in einem geschlossenen Raum ist prinzipiell möglich, aber unwahrscheinlich [10].

Als Schwellenwert der erforderlichen kumulativen Expositionsdauer für eine Infektion mit *M. tuberculosis* gilt bei einem Indexfall mit mikroskopisch offener Lungentuberkulose ein mindestens 8-stündiger Raumkontakt [11] bzw. ein mindestens 40-stündiger Kontakt bei lediglich kulturellem Nachweis [12]; dies schließt Übertragungen bei kurzer, aber intensiver Exposition jedoch keinesfalls aus [13] und legt statt eines schematischen Ringprinzips [14] eine nicht nur zeit-, sondern auch tätigkeitsbezogene Auswahl von Kontaktpersonen nahe (s. 3.8.1).

Therapie

Übersicht Standard-Therapie pulmonale Tbc-Infektion

Initialtherapie: 2 Monate 4-fach Therapie
Erhaltungstherapie: 4 Monate 2-fach Therapie

| | | |
|------------------|--|--|
| Erhaltung | Isoniazid (INH) + Pyridoxin (Vit B6) (4-6 mg/kgKG) | UAW: Tox. Hepatitis, Neurotoxizität (PNP) |
| | + Rifampicin (RIF) (8-12 mg/kgKG) | UAW: Tox. Hepatitis, roter Urin (<u>Farbstoff</u>) |
| | + Pyrazinamid (PZA) (20-30 mg/kgKG) | UAW: Tox. Hepatitis, Hyperurikämie |
| | + Ethambutol (EMB) (15(-25) mg/kgKG) | UAW: Optikusneuritis, Neurotoxizität |
| | <i>oder</i> Streptomycin (SM) (12-18 mg/kgKG) | UAW: Ototoxisch Applikation: intramuskulär |

Therapie

Resistenzsituation Deutschland vs. weltweit

ROBERT KOCH INSTITUT

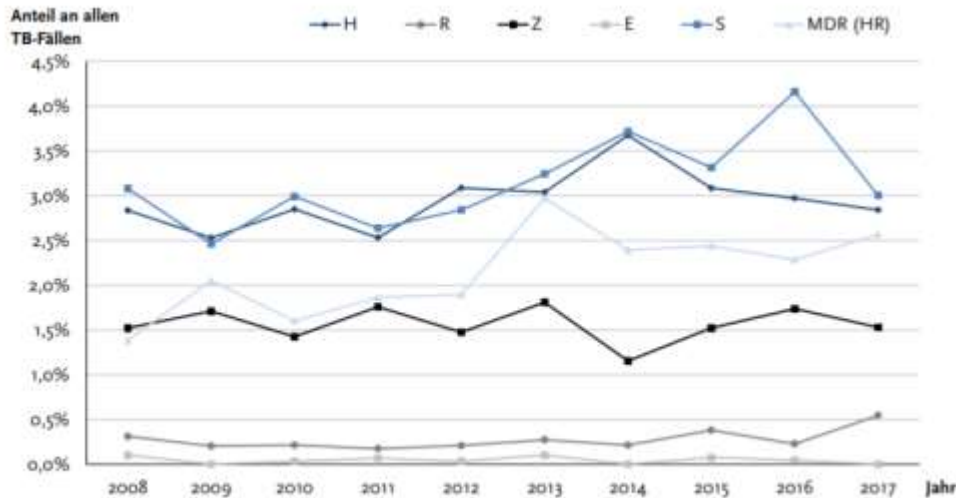
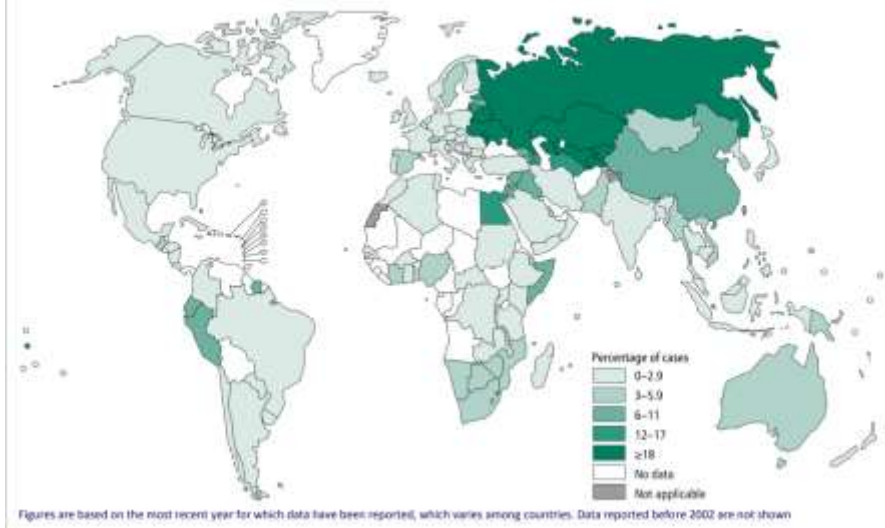


Abb. 1 | Zeitlicher Verlauf von Monoresistenzen und MDR-Resistenz in Deutschland, 2008–2017
 H = Isoniazid, R = Rifampicin, Z = Pyrazinamid, E = Ethambutol, S = Streptomycin, MDR = multiresistente TB

% MDR/RR-TB in new TB cases



Therapie

Latente Tuberkulose (LTBI)

- Definition:** Kleine Erregerzahlen von *M. tuberculosis*, welche durch den Organismus **kontrolliert** werden können. Hieraus gehen nur in etwa **2-10% aktive Tuberkulosen** hervor (z.T. mit **Latenz mehrer Jahrzehnte**).
- Chemopräventiv** kommt **INH 300 mg/d über 9 Monate** oder **Rifampicin 600 mg/d über 4 Monate** oder **Rifampicin/INH 600/300 mg/d über 3 Monate** in Frage.

| Risk factor | TB risk ^a |
|---|----------------------|
| High-risk factors | |
| HIV/AIDS | 10-100 |
| Close contacts | 15 |
| Organ-transplantation recipients | 20-70 |
| Chronic renal failure requiring dialysis | 6.9-52.5 |
| TNF-alpha blockers | 1.6-25.1 |
| Silicosis | 2.8 |
| Moderate-risk factors | |
| Fibronodular disease on chest x-ray | 6-19 |
| Immigrants from high-TB-prevalence countries | 2.9-5.3 |
| Health-care workers | 2.55 |
| Prisoners, homeless persons, illicit drug users | - |
| Low-risk factors | |
| Diabetes mellitus | 1.6-7.83 |
| Smoking | 2-3.4 |
| Use of corticosteroids | 2.8-7.7 |
| Underweight | 2-3 |

Breaking News

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

METHODS

In an open-label, phase 3, randomized, controlled trial involving persons with newly diagnosed pulmonary tuberculosis from 13 countries, we compared two 4-month rifapentine-based regimens with a standard 6-month regimen consisting of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol (control) using a noninferiority margin of 6.6 percentage points. In one 4-month regimen, rifampin was replaced with rifapentine; in the other, rifampin was replaced with rifapentine and ethambutol with moxifloxacin. The primary efficacy outcome was survival free of tuberculosis at 12 months.

CONCLUSIONS

The efficacy of a 4-month rifapentine-based regimen containing moxifloxacin was noninferior to the standard 6-month regimen in the treatment of tuberculosis. (Funded by the Centers for Disease Control and Prevention and others; Study 31/A5349 ClinicalTrials.gov number, NCT02410772.)