

ROBERT KOCH INSTITUT



AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN
ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

11
2021

18. März 2021

Epidemiologisches Bulletin

Welttuberkulosestag 2021

Inhalt

Welttuberkulosekongress 2021: Infektionskontrolle gestern und heute – 125 Jahre DZK	3
Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2019	6
Vollständigkeit der TB-Meldungen in Deutschland in den Jahren 2013–2017 (Inventurstudie)	8
Tuberkulose in Kindertagesstätten – zwei Erfahrungsberichte aus Bayern	11
TB-Museum Heidelberg: Ausstellungstück belegt TB-Erkrankungen bereits im Neolithikum	17
Public-Health-Beitrag einer bundesweiten integrierten molekularen TB-Surveillance	20
Schnelle Resistenzvorhersage gegenüber TB-Medikamenten der Standard- und Nicht-Standardtherapie	23
Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten: 10. Woche 2021	29
Publikationshinweis: Beitragsreihe zu COVID-19 im Journal of Health Monitoring	32

Impressum

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Telefon 030 18754-0

Redaktion

Dr. med. Jamela Seedat
Dr. med. Maren Winkler (Vertretung)
Telefon: 030 18754-23 24
E-Mail: SeedatJ@rki.de

Nadja Harendt (Redaktionsassistentin)
Telefon: 030 18754-24 55
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)
E-Mail: EpiBull@rki.de

Allgemeine Hinweise/Nachdruck

Die Ausgaben ab 1996 stehen im Internet zur Verfügung:
www.rki.de/epidbull

Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise
die Meinung des Robert Koch-Instituts wider.

Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons
Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



ISSN 2569-5266



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

Welttuberkulosekongress 2021: Infektionskontrolle gestern und heute – 125 Jahre Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Seit dem letzten Jahr hält uns die coronavirus disease 2019-(COVID-19-)Pandemie sprichwörtlich in Atem. Die Pandemiebekämpfung beeinflusst weltweit das Zusammenleben der Menschen, aber auch die öffentliche Wahrnehmung für Infektionsschutz und Gemeinwohl.

Durch die Pandemie wurden viele finanzielle und personelle Ressourcen, aber auch der Fokus von Politik und Medien auf das Schwere Akute Respiratorische Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) gerichtet. Andere, vor allem armutsassoziierte Infektionskrankheiten treten weiter in den Hintergrund – eine davon ist Tuberkulose (TB).

Jährlich erkranken weltweit etwa 10 Millionen Menschen neu an TB und 1,4 Millionen verstarben allein 2019 direkt oder an den Folgen der Erkrankung.¹ Besondere globale Herausforderungen bleiben die immer noch unzureichende Diagnosestellung und damit auch die inadäquate oder fehlende Behandlung, insbesondere der resistenten TB. Auf neuere Verfahren zur schnellen Resistenztestung in der TB-Diagnostik geht in dieser Ausgabe der Artikel von Dr. Feuerriegel ein. Die Erfahrungsberichte von Dr. Schmidt-Ott in dieser Ausgabe weisen auf die Bedeutung einer frühzeitigen TB-Diagnose, auch in Deutschland, hin.

Durch die COVID-19-Pandemie sind die bisher erreichten Erfolge im Kampf gegen TB gefährdet. Vor allem in ressourcenschwachen Ländern ist die gleichzeitige Aufrechterhaltung der TB-Kontrolle und die Bewältigung der COVID-19-Pandemie eine riesige Herausforderung. Durch die Verlagerung von diagnostischen, personell-strukturellen und finanziellen Ressourcen hin zur Pandemiebewältigung, sowie Maßnahmen wie Ausgangssperren und finanzielle Einbußen durch Einkommensverluste wird der Zugang zu einer adäquaten TB-Diagnostik und -Therapie zusätzlich erschwert. Es muss davon ausgegangen werden, dass in Folge weniger TB-

Fälle identifiziert werden. Für 2020 stellte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) einen deutlichen Rückgang der TB-Fallmeldungen fest.¹ Modellierungen kommen zu dem Ergebnis, dass es durch die Unterbrechung der TB-Versorgung zu einem mittelfristigen Anstieg der Erkrankungszahlen und der dadurch verursachten Todesfälle kommen kann.^{2–4}

Auch in Deutschland sind die TB-Fallzahlen im Jahr 2020 weiter sehr deutlich gesunken. So wurden im letzten Jahr 4.127 Fälle an das Robert Koch-Institut (RKI) gemeldet, das sind 14,2 % weniger als im Vorjahr. Im Beitrag über das Projekt PHIMS-TB von Dr. Bös werden Werkzeuge für die Erhebung von molekularen Daten und deren Verknüpfung mit den Meldedaten erprobt und deren Etablierung untersucht. Aspekte wie eine zunehmende Unterdiagnostik und Untererfassung (siehe die in dieser Ausgabe veröffentlichte Inventurstudie von Dr. Domaszewska) spielen dabei vermutlich eine untergeordnete Rolle. Die Hauptgründe für den Rückgang werden in der 2020 deutlich geringeren (Arbeits-)Migration aus Hochprävalenzländern und möglicherweise den nun allgemein besser umgesetzten Empfehlungen zur Infektionsprävention vermutet. Eine Umfrage des DZK im öffentlichen Gesundheitsdienst lässt auch in Deutschland eine zeitliche Verzögerung bei der aktiven Fallfindung wie auch der TB-Diagnostik unter Pandemiebedingungen vermuten. Die Datenauswertung wird in Kürze im *Epidemiologischen Bulletin* vorgestellt.

Die TB ist heute eine seltene Erkrankung in Deutschland. Als Robert Koch 1882 den auslösenden Erreger entdeckte, war die „Schwindsucht“ die Volkskrankheit Nummer 1. Ausführungen von Dr. Bock-Hensley in dieser Ausgabe zum TB-Museum in Heidelberg weisen darauf hin, wie lange diese Krankheit den Menschen schon begleitet. An die Entdeckung des *Mycobacterium tuberculosis* wird jährlich durch den Welttuberkulosekongress am 24. März erinnert. Kurz darauf wurde 1895 das Deutsche

Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e. V. (DZK) gegründet, welches nun in einer Jubiläumsschrift auf seine 125-jährige Geschichte und die damit verbundene Kontrolle der TB in Deutschland zurückblickt.⁵

Im 19. Jahrhundert verstärkten sich infolge der industriellen Revolution soziale Probleme in der Bevölkerung und es kam zu einem dramatischen Anstieg der TB-Fallzahlen. Aufgrund fehlender Behandlungsmöglichkeiten lagen große Hoffnungen in der Heilstättenbewegung, die durch die Gründung des DZK wesentlich gefördert wurde und eine breite Unterstützung durch die Politik erhielt. Die Aufgabe des DZK bestand auch in der wirtschaftlichen und hygienischen Fürsorge für TB-Kranke, der Förderung von Wissenschaft und Forschung sowie der verstärkten Aufklärung der Bevölkerung. Dazu wurden TB-Fürsorgestellen gegründet, welche die Heilstättenbewegung ergänzen sollten.

Während des Nationalsozialismus kam es zu einer Umwandlung des DZK in den „Reichs-Tuberkuloseausschuss“. Grauenhafte Zwangsmaßnahmen an TB-Erkrankten wie Eheverbote, Zwangsarbeit, medizinische Versuche und die gezielte Tötung als unheilbar eingestufte Erkrankter wurden durchgeführt. Gleichzeitig stieg die TB-Inzidenz während des Zweiten Weltkrieges erneut an. 1949 wurde das DZK durch die Gesundheitsminister der neuen Bundesrepublik (BRD) wiederbegründet. Mitglieder waren die BRD, die Bundesländer, die Landesvereine zur Bekämpfung der TB bzw. die Landes-Tuberkulose-Ausschüsse sowie viele weitere Vereinigungen, Verbände und Gesellschaften. Es wurden Empfehlungen zur Rindertuberkulose, zu Röntgenreihenuntersuchungen, zur Isolation Erkrankter, zur Verwendung der medikamentösen Therapie, zur BCG-Impfung (BCG – Bacille Calmette-Guérin), präventiven Therapie und vielen anderen Aspekten der TB-Kontrolle erstellt und umgesetzt.

Vorab führten bereits die zunehmend gebesserten sozioökonomischen und hygienischen Verhältnisse zu einer kontinuierlichen Senkung der TB-Inzidenz und -Mortalität. Anders als der anhaltende kontinuierliche Rückgang von TB-Neuerkrankungen in der einheimischen Bevölkerung stellen sich die Inzidenzen bei Bevölkerungsgruppen dar, die

außerhalb Deutschlands geboren wurden. Bei diesen PatientInnen zeigt sich (als Ausdruck der epidemiologischen TB-Situation im jeweiligen Herkunftsland) eine deutlich jüngere Altersstruktur und ein höherer Anteil an extrapulmonalen und resistenten TB-Formen.

1984/85 traten alle Bundesländer aus dem DZK aus, da man die TB als besiegt ansah. Das DZK schloss daraufhin ein enges Bündnis mit der heutigen Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP) und identifizierte zukünftige Handlungsfelder wie TB und Migration, die zunehmende Resistenzproblematik, vor allem in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion sowie die Herausforderungen bei HIV-TB-Koinfektionen. Der neue Generalsekretär Prof. Robert Loddenkemper setzte sich erfolgreich für eine erneute stärkere Vernetzung der nationalen wie auch internationalen TB-Organisationen ein. Viele Bundesländer sowie Gesellschaften und Verbände wurden wieder Mitglied im DZK, welches sich auch als Schnittstelle zwischen klinischer PatientInnen-Versorgung und dem öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) versteht. Seit 2011 hat das DZK sich für eine zeitgemäße Wissensvermittlung zu TB für Behandelnde und medizinisches Fachpersonal, den ÖGD, PatientInnen, Laien und die interessierte Öffentlichkeit eingesetzt. Digitale Kommunikationsformen wie eine interaktive Webseite, ein Online-Medikamenten-Dosierungsrechner, die Mitarbeit bei der Entwicklung der multilingualen App ExplainTB und die Neuentwicklung der Therapie-begleitenden App TBCompanion wurden gefördert. Neben fachlichen und sachlichen Informationen dient das DZK als Sprachrohr für marginalisierte und vulnerable PatientInnengruppen und ist Ansprechpartner für alle Fragen rund um die TB.

Gemeinsam mit dem RKI und dem Forschungszentrum Borstel findet seit 2013 jährlich zum Welttuberkulosestag die Veranstaltung „TB-Aktuell“ statt, 2021 angepasst an die Pandemie-bedingte Situation virtuell. Die diesjährigen Themen reichten von einem historischen Rückblick zu aktuellen Themen wie den Synergien von TB und COVID-19, Aktuelles aus Diagnostik und Therapie bis hin zur direkten Unterstützung von TB-PatientInnen und vieles mehr (<https://www.dzk-tuberkulose.de/aktuelles/>

tuberkulose-aktuell/). Zum 2. Mal wurde feierlich der DZK-Tuberkulosepreis verliehen, diesmal an die Autorengruppe Astrid Benölken, Hannah Lesch, Björn Rohwer und Tobias Zuttman. Die Tagung war, auch durch die Möglichkeit einer Online-Teilnahme, mit ca. 500 Teilnehmenden sehr gut besucht.

Viele Maßnahmen der Infektionskontrolle, die heute bei der COVID-19-Pandemie eingesetzt werden, wurden aus der TB-Kontrolle übernommen: die Meldung und Erfassung Erkrankter, ihre Isolation, die Nachverfolgung und Testung von engen Kontaktpersonen sowie die nicht-pharmazeutischen Infektionspräventionsmaßnahmen (NPI). Was können wir für die TB aus der COVID-19-Pandemie

lernen? Dass der gemeinsame und grenzüberschreitende Wille und gebündelte Anstrengungen aus Politik, Forschung, Industrie und Zivilgesellschaft in kürzester Zeit zur Entwicklung von Diagnostik, Behandlungsoptionen und mehreren Impfstoffen führen kann.

Auch wenn die COVID-19-Pandemie aktuell global im Zentrum der Aufmerksamkeit steht, gilt für die TB das diesjährige Motto des Welttuberkulosetages: „The Clock is Ticking“ – Die Uhr tickt!

In diesem Sinne hoffen wir, dass wir bereits in deutlich weniger als 125 Jahren weltweit auf die dann eliminierte und historisch gewordene Erkrankung TB zurückblicken können.

Literatur

- 1 WHO: Global Tuberculosis Report 2020. Geneva World Health Organization 2020
- 2 Partnership ST. The potential impact of the COVID-19 response on tuberculosis in high-burden countries: a modelling analysis. Im Internet (Stand 27.12.2020)
- 3 Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. In: MedRxiv – Preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.28.20079582>; 2020
- 4 McQuaid CF, McCreesh N, Read JM et al.: The potential impact of COVID-19-related disruption on tuberculosis burden. *Eur Respir J* 2020; 56
- 5 Lodenkemper R KN, Seehausen V, Bauer T.: 125 Jahre DZK Berlin: Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK e.V.), 2020
- 6 Explain TB <https://www.explaintb.org/>

Autorinnen und Autoren

^{a,b)} Prof. Dr. Torsten Bauer | ^{b)} Dr. Brit Häcker |
^{b)} Dr. Ralf Otto-Knapp | ^{b)} Christine Trost

- ^{a)} Chefarzt Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin
^{b)} DZK – Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e. V.

Korrespondenz: info@dzk-tuberkulose.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Bauer T, Häcker B, Otto-Knapp R, Trost C: Welttuberkulosestag 2021: Infektionskontrolle gestern und heute – 125 Jahre Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Epid Bull 2021;11:3-5 | DOI 10.25646/8014

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2019

	Anzahl	%-Anteil	Inzidenz
Anzahl der Tuberkulose-Erkrankungen im Jahr 2019	4.791		5,8
darunter Todesfälle	129		0,2
► Demografische Verteilung nach Geschlecht (N = 4.782)			
männlich	3.117	65,2 %	7,6
weiblich	1.665	34,8 %	4,0
► Demografische Verteilung nach Alter (N = 4.790)			
Erwachsene	4.594	95,9 %	6,4
Kinder < 15 Jahre	196	4,1 %	1,7
► Todesfälle nach Geschlecht (N = 129)			
Männlich	82	63,6 %	0,2
weiblich	47	36,4 %	0,1
► Todesfälle nach Alter (N = 129)			
Erwachsene	129	100,0 %	0,2
Kinder < 15 Jahre	0	0,0 %	0
► Staatsangehörigkeit (N = 4.597)			
deutsche Staatsangehörige	1.514	32,9 %	2,1
ausländische Staatsangehörige	3.083	67,1 %	30,6
► Geburtsland (N = 4.670)			
in Deutschland geboren	1.308	28,0 %	–
im Ausland geboren	3.362	72,0 %	–
► Betroffene Organsysteme (N = 4.756)			
pulmonale Tuberkulose	3.435	72,2 %	4,1
extrapulmonale Tuberkulose	1.321	27,8 %	1,6
► Pulmonale Tuberkulose (N = 3.435)			
offene Form	2.832	82,4 %	3,4
darunter mikroskopisch positiv	1.636	47,6 %	2,0
geschlossene Form	603	17,6 %	0,7
► Vorgeschichte/Vorerkrankung (N = 3.500)			
mit Vorerkrankung	382	10,9 %	0,5
ohne Vorerkrankung (Ersterkrankung)	3.118	89,1 %	3,8
► Vorerkrankte (N = 297)			
mit Vorbehandlung	277	93,3 %	0,3
ohne Vorbehandlung	20	6,7 %	0,0
► Ergebnis der Vorbehandlung (N = 175)			
komplette Vorbehandlung	108	61,7	0,1
inkomplette Vorbehandlung (Versagen oder Abbruch)	67	38,3	0,1
► Labornachweis (N = 3.683)			
Nachweis gem. Falldefinition	3.683	100,0 %	4,4
Kultureller Nachweis	3.555	96,5 %	4,3
TB-Komplex (nicht weiter differenziert)	791	21,5 %	1,0
► Erregerdifferenzierung (N = 3.101)			
<i>M. tuberculosis</i>	3.001	96,8 %	3,6
<i>M. bovis</i>	52	1,7 %	0,1
<i>M. africanum</i>	45	1,5 %	0,1
<i>M. canetti</i>	2	0,1 %	0,0
<i>M. microti</i>	1	0,0 %	0,0

Fortsetzung – Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2019

	Anzahl	%-Anteil	Inzidenz
► Resistenzlage (N = 3.375)			
jegliche Resistenz (INH, EMB, RMP, PZA, SM)	384	11,4 %	0,5
Multiresistenz (MDR-TB)	87	2,6 %	0,1
darunter extensive Resistenz (XDR-TB)	8	0,2 %	0,0
► Behandlungsergebnis im Jahr 2018 (N = 4.758)			
erfolgreiche Behandlung	3.864	81,2 %	4,7
keine erfolgreiche Behandlung	513	10,8 %	0,6
Behandlung noch nicht abgeschlossen	136	2,9 %	0,2
Behandlungsergebnis nicht ermittelbar (Patient unbekannt verzogen)	245	5,1 %	0,3

Hinweise

Die Eckdaten basieren auf den Angaben, die im Rahmen der allgemeinen Meldepflicht von den Gesundheitsämtern für das Jahr 2019 bis zum Stichtag am 01.03.2020 an das RKI übermittelt wurden.

Die Daten zum Behandlungsergebnis beziehen sich auf die im Jahr 2018 erfassten Fälle (Stichtag 01.03.2020).

Die angegebene Inzidenz basiert auf der Zahl der Erkrankten pro 100.000 Einwohner in der jeweiligen Gruppe. Der Inzidenz zugrundegelegt wurden die aktuell verfügbaren Bevölkerungszahlen aus dem Jahr 2018.

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

Quelle: RKI – Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019

Vollständigkeit der Tuberkulose-Meldungen in Deutschland in den Jahren 2013–2017: Ergebnisse einer Inventurstudie

Für die Evaluation der Qualität von Tuberkulose-(TB-)Meldesystemen ist die Bewertung der Vollständigkeit der Meldedaten von zentraler Bedeutung, da diese die Basis für eine aussagekräftige TB-Surveillance und daraus abgeleitete Maßnahmen sind. Daher wurde am Robert Koch-Institut (RKI) eine vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderte Inventurstudie zur Schätzung der TB-Untererfassung in Deutschland retrospektiv für den bei Studienstart verfügbaren 5-Jahreszeitraum 2013–2017 durchgeführt.

Die TB-Untererfassung wurde mit Hilfe der Methodik einer Capture-Recapture-Analyse (CRC) modelliert. Für deren Anwendung bei epidemiologischen Fragestellungen wird die Verwendung von drei unabhängigen, fallbasierten Datenquellen empfohlen. Trotz intensiver Quellsuche und -anfragen standen jedoch nur zwei pseudonymisierte fallbasierte Datenquellen zur Analyse zur Verfügung: (i) die TB-Meldedaten nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) und (ii) die Antibiotikaresistenz-Surveillance-(ARS-) Daten. ARS ist als laborgestütztes Surveillance-System zur kontinuierlichen Erhebung von Resistenzdaten aus der Routine für das gesamte Spektrum klinisch relevanter bakterieller Erreger konzipiert und enthält fallbasierte Daten. Diese beiden Datenquellen wurden entsprechend für eine Zwei-Quellen CRC-Analyse genutzt. Zur Verifizierung der beobachteten Untererfassung wurden aggregierte Medikamenten-Verbrauchsdaten von Apothekenrechenzentren (Apothekendaten) für das TB-Standardmedikament Pyrazinamid (PZA) mit dem auf Grundlage der TB-Meldedaten geschätzten PZA-Bedarf verglichen. Zusätzlich wurde die TB-Rate (= Anzahl TB-Erkrankter/100.000 Versicherte), welche uns in einem aggregierten Krankenversicherungs-fonds-Datensatz vom Betriebskrankenkassen-Dachverband (BKK DV) für das Jahr 2017 zur Verfügung gestellt wurde, mit der Melde-Inzidenz (Zahl der von den Gesundheitsämtern an das RKI übermittelten TB-Neuerkrankungen/100.000 Einwohner) nach IfSG verglichen.

Ergebnisse

Im Vergleich zu den TB-Fällen, die im Rahmen des allgemeinen Meldewegs gem. IfSG von den Gesundheitsämtern erfasst und (via Landesstelle) an das RKI übermittelt werden, ergab sich mit dem CRC-Ansatz für die untersuchten Jahre 2013–2017 eine TB-Unterfassung von 3–7% und für den PZA-basierten Ansatz von 5–9%. Beide Ansätze zeigten tendenziell eine Zunahme der Untererfassung mit der Zeit: In den Jahren 2016–2017 war die Untererfassung grösser als in den Jahren 2013–2015 (s. Abb. 1 und 2). Der größte Unterschied in den Ergebnissen der beiden verschiedenen Methoden wurde in den Jahren 2015 und 2016 beobachtet: Die Untererfassung wurde für das Jahr 2015 mit 4% (CRC) bzw. –4% (PZA) und für das Jahr 2016 mit 6% (CRC) bzw. 9% (PZA) berechnet. Im Jahr 2015 zeigte sich eine Übererfassung an TB-Fällen, die mittels Verbrauch gemäß IfSG TB-Meldedaten berechnet wurden, im Vergleich zu den auf den Apothekendaten basierenden Fallzahlberechnungen (s. Abb. 2). Die Auswertung des Versicherungsfonds-Datensatzes zeigte für 2017 keine Untererfassung.

Schlussfolgerungen und Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen, dass in Deutschland im untersuchten Zeitraum 2013–2017 über 90 % der geschätzten TB-Fälle über das TB-Meldesystem erfasst wurden. Dementsprechend ist die TB-Meldeziffer ein geeigneter Näherungswert für die tatsächliche Inzidenz diagnostizierter TB. Die beobachteten Daten erfüllen darüber hinaus die Erreichung der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) angestrebten Datenvollständigkeit von mindestens 90 %. Die Ergebnisse der durchgeführten Studie wurden an die WHO kommuniziert und werden seit 2020 in den internationalen WHO-Berichten und -Statistiken berücksichtigt.

Die Gründe für die Zunahme der Untererfassung sowie die Diskrepanzen in den Ergebnissen, die mit verschiedenen Ansätzen erzielt wurden, bedürfen

Patientenanzahl

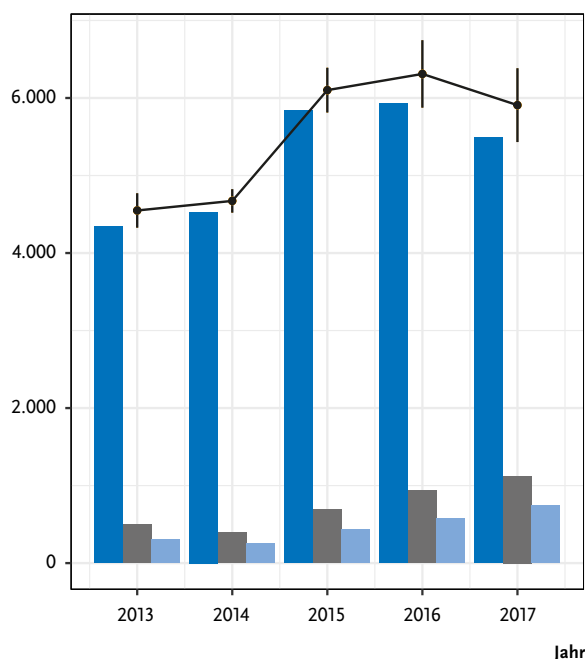


Abb. 1 | Ergebnisse des Zwei-Quellen Capture-Recapture-(CRC-)Ansatzes. Die Balken repräsentieren die Anzahl der Fälle aus den Meldedaten (dunkelblau), aus den Antibiotika-resistenz-Surveillance-(ARS-)Daten (grau), und die Anzahl der verknüpften Fälle aus beiden Datensätzen (hellblau). Die schwarze Linie repräsentiert die modellierte Gesamtzahl der Tuberkulose-(TB-)Fälle.

PZA [mg]

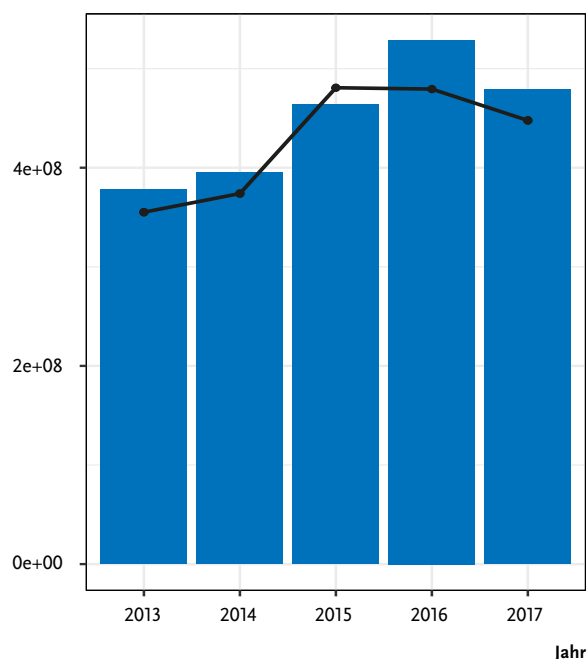


Abb. 2 | Ergebnisse des Pyrazinamid (PZA)-basierten Ansatzes. Die Balken repräsentieren die Menge an PZA [mg], die laut Apothekendaten verbraucht wurde. Die schwarze Linie repräsentiert die Menge an PZA [mg], die basierend auf den Meldedaten für die gemeldeten TB-PatientInnen berechnet wurde.

einer weiteren Untersuchung. Die Diskrepanzen in den Ergebnissen für 2015–2016 stehen vermutlich mit demografischen Aspekten in Zusammenhang, welche in Folge der Migrationsbewegungen in den Jahren 2014–2016 zu beobachten waren. In jenen Jahren kam eine hohe Anzahl von asylsuchende Menschen nach Deutschland, und durch die Mobilität und damit verbundene Zuständigkeit verschiedener Gesundheitsämter sind auch Fall-Dopplungen denkbar. Größere Migrationsbewegungen erschweren die Betrachtung einer „geschlossenen“ Bevölkerung, wie sie nach den geforderten Kriterien einer CRC zugrunde gelegt werden sollte. Umso wichtiger war es, die Ergebnisse der CRC für die Jahre 2014–2016 mit den Ergebnissen anderer Methoden zu vergleichen. Aktuell werden zudem zusätzliche Analysen auf Bundesländerebene durchgeführt.

Ob und wie sich die coronavirus disease 2019 (COVID-19)-Pandemiesituation und die damit ein-

hergehende Belastung der Gesundheitsämter auf die Vollständigkeit der TB-Meldungen auswirken, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden.

Um den Austausch und die Nutzung vorhandener TB-Daten zu intensivieren und zu erleichtern, wurde im Rahmen dieses Projekts die Metadatenplattform [TBOpen](#) etabliert. Die Plattform bietet Forschenden, dem öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) und anderen in der TB-Prävention und -Bekämpfung aktiven Organisationen und Institutionen in Deutschland einen Raum zur gegenseitigen Information über die von ihnen erfassten Daten.

Darüber hinaus entstand ein Kooperationsprojekt mit dem Nationalen Forschungsinstitut für Tuberkulose und Lungenkrankheiten in Polen, mit dem Ziel, den hier verwendeten Ansatz auf ein anderes Land/Setting zu übertragen und auch dort eine an unsere Studie angelehnte Inventurstudie durchzuführen.

Autorinnen und Autoren

- ^{a)} Dr. Teresa Domaszewska | ^{b)} Dr. Basel Karo |
^{a)} Ute Preuss | ^{c)} Christian Kollan | ^{d)} Dr. Annicka Reuss |
^{d)} Hans-Peter Blank | ^{a)} Dr. Bonita Brodhun |
^{a)} Dr. Barbara Hauer | ^{e)} Doris Altmann |
^{f)} Dr. Lena Fiebig | ^{a)} Prof. Dr. Walter Haas |
^{a,g)} Nita Perumal
- ^{a)} RKI, Abt. 3 Infektionsepidemiologie,
FG 36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen
- ^{b)} ZIG 1 Informationsstelle für Internationalen Gesundheitsschutz (INIG)
- ^{c)} RKI, Abt. 3 Infektionsepidemiologie,
FG 34 HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut
übertragbare Infektionen
- ^{d)} RKI, Abt. 3 Infektionsepidemiologie,
FG 37 Nosokomiale Infektionen, Surveillance von
Antibiotikaresistenz und -verbrauch
- ^{e)} RKI, Abt. 3 Infektionsepidemiologie,
FG 31 Infektionsepidemiologische Fach-IT und
Anwendungsentwicklung
- ^{f)} APOPO, Sokoine University of Agriculture
Morogoro, Tanzania
- ^{g)} RKI, Abt. 3 Infektionsepidemiologie,
FG 33 Impfprävention

Korrespondenz: DomaszewskaT@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Domaszewska T, Karo B, Preuss U, Kollan C, Reuss A, Blank H-P, Brodhun B, Hauer B, Altmann D, Fiebig L, Haas W, Perumal N: Vollständigkeit der Tuberkulose-Meldungen in Deutschland in den Jahren 2013–2017: Ergebnisse einer Inventurstudie

Epid Bull 2021;11:8-10 | DOI 10.25646/8041

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Hinweis

Sie können auf die TBopen-Plattform unter folgendem Link zugreifen:

<https://b2share.eudat.eu/communities/TBopen>

Anmerkung

Es handelt sich hier um eine Kurzfassung in Anlehnung an folgende Originalpublikation: Domaszewska, T., Karo, B., Preuss, U., Kollan C, Reuss A., Blank H.-P., Brodhun B., Hauer B., Altmann D., Fiebig L., Haas W., Perumal N. Completeness of tuberculosis case notifications in Germany in 2013–2017: first results of an inventory study. BMC Infect Dis 20, 766 (2020).
<https://doi.org/10.1186/s12879-020-05467-9>

Tuberkulose in Kindertagesstätten – zwei Erfahrungsberichte aus Bayern

Bei Säuglingen und Kleinkindern führen Infektionen mit Erregern aus dem *Mycobacterium (M.) tuberculosis* Komplex häufig zu manifester Tuberkulose mit oft schwerem Verlauf oder sogar tödlichem Ausgang.¹ Wir berichten über zwei Fälle offener Lungentuberkulose beim Betreuungspersonal von Einrichtungen der Kindertagesbetreuung. Die von den zuständigen Gesundheitsbehörden eingeleiteten Infektionsschutzmaßnahmen erfolgten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) und den Empfehlungen für Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK).²

Fall 1

Indexfall

Am 4. Juni 2019 wurde bei einer Betreuungskraft einer Kinderkrippe mit 51 betreuten Kindern und 19 MitarbeiterInnen im Regierungsbezirk Oberbayern eine offene Lungentuberkulose diagnostiziert. Der Fall wurde gemäß § 6 IfSG am Folgetag an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet (Indexfall). Wegen bekanntem Asthma bronchiale war der Indexfall zuvor dauerhaft auf inhalative Steroide und β_2 -Sympathomimetika eingestellt und seit Mitte Mai 2019 wegen eines protrahierten Infekts und vermehrten Asthmabeschwerden in lungenfachärztlicher Behandlung. Anamnestisch bestanden zum Zeitpunkt der Diagnose eine über die vergangenen drei Wochen sich verstärkende Hustensymptomatik, ein reduziertes Allgemeinbefinden, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme (bei gleichzeitiger Diät).

Am 14. Mai 2019 zeigte die Röntgen-Thorax-Untersuchung linksseitige Hilusverbreiterung, begleitende perihiläre Infiltration und kleinere Infiltrationen im Bereich des linken Oberfelds der Lunge. Am 22. Mai ließen sich computertomographisch hiläre Lymphadenopathie und entzündlich zu wertende Veränderungen, im Sinne einer Lobärpneumonie,

im linken Lungenoberlappen feststellen. In den am 14. Mai mikroskopisch negativ auf säurefeste Stäbchen untersuchten Sputumproben wurde am 4. Juni kulturell *M. tuberculosis* nachgewiesen. Daraufhin wurde der Indexfall am 5. Juni zur weiteren Behandlung in eine Lungenfachklinik überwiesen. In den dort am Aufnahmetag entnommenen Sputumproben ließen sich nun mikroskopisch säurefeste Stäbchen (+) feststellen. Entsprechend der S2k-Leitlinie „Tuberkulose im Erwachsenenalter“,³ wurde eine 4-fach-Therapie mit Isoniazid (INH), Pyrazinamid (PZA), Rifampicin (RMP) und Ethambutol (EMB) eingeleitet. Molekularbiologische und im späteren Verlauf auch Kultur-basierte Resistenztestungen bestätigten die Sensibilität des Erregers gegenüber allen Tuberkulose-Standardmedikamenten. Nach vier Wochen und drei konsekutiv mikroskopisch negativen Sputum-Untersuchungen wurde der Indexfall bei leitliniengerechter ambulanter Fortführung der Therapie und lungenfachärztlicher Weiterbetreuung aus der stationären Behandlung entlassen.

Die Befragung des Indexfalles ergab keine Hinweise auf eine Infektionsquelle im sozialen Umfeld. Allerdings stellte sich später heraus, dass bereits 2012 bei dem Indexfall im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung eine latente Tuberkulose-Infektion (LTBI) diagnostiziert worden war, die nicht chemopräventiv behandelt wurde.

Infektionsschutzmaßnahmen und Umgebungsuntersuchung

Die Kinderkrippe blieb am Tag der Meldung der Tuberkuloseerkrankung des Indexfalles für den Betreuungsbetrieb und für die sofortige Reinigung, Lüftung und Oberflächendesinfektion der Räume geschlossen. Noch am gleichen Abend wurden die Eltern der Krippenkinder in der Einrichtung vom Leiter des Gesundheitsamtes umfassend über die Sachlage und das weitere Vorgehen informiert.

Untersuchung der Krippenkinder

Der Indexfall war noch bis zum Vortag der stationären Aufnahme in der Kinderkrippe tätig und dort in den Monaten zuvor im Schichtdienst eingesetzt. Während dieser Zeit bestand enger Kontakt zu allen 51 betreuten Kleinkindern im Alter von 1–3 Jahren (füttern, wickeln, spielen), sodass bei allen betreuten Kindern und den 18 MitarbeiterInnen der Kinderkrippe von einem infektionsrelevanten Kontakt mit dem Indexfall ausgegangen wurde.

Im familiären und sozialen Umfeld des Indexfalles wurden 32 weitere enge Kontaktpersonen ermittelt, darunter zwei Kinder unter 5 Jahren.

Für die Untersuchung und medizinische Betreuung der 51 Krippenkinder wurde eine nahe gelegene Kinderklinik eingebunden, die sich bereit erklärte, zeitnah die Erstdiagnostik und ggf. erforderliche medizinische Versorgung bei allen Kindern zu übernehmen. Anamnestisch und klinisch zeigten sich bei keinem der 51 Kinder Anzeichen einer akuten Erkrankung. Bei allen Kindern wurde ein Tuberkulin Haut Test (THT) und ein *M. tuberculosis*-spezifischer Interferon- γ -Test (QuantiFERON®-Tb-Gold Plus, im Folgenden QFT) durchgeführt. Der THT war bei allen 51 Kindern, der QFT bei 50 Kindern negativ. Bei den Kindern mit negativem THT und QFT wurde eine prophylaktische Behandlung mit INH eingeleitet, abweichend von den DZK-Empfehlungen ärztlicherseits aber auf eine Röntgendiagnostik verzichtet. Bei einem klinisch unauffälligen Kind mit niedrig positivem QFT (IFN γ 0,35 IU/ μ l) wurde eine Röntgen-Thorax-Untersuchung vom behandelnden pädiatrischen Lungenfacharzt als unauffällig bewertet. Die bei diesem Kind bereits laufende INH-Prophylaxe wurde im Sinne einer chemopräventiven Behandlung bei LTBI durch RMP ergänzt und insgesamt 12 Wochen fortgeführt. Bei Wiedervorstellung in der Ambulanz der Kinderklinik war das Kind weiterhin klinisch und in der Röntgen-Kontrolluntersuchung unauffällig. Ein erneut durchgeführter QFT war nun negativ.

Acht bis 10 Wochen nach dem letztmöglichen Kontakt mit dem Indexfall erfolgte bei den 50 initial im THT und QFT negativ getesteten Kindern im Gesundheitsamt erneut ein THT.⁴ Keines der untersuchten Kinder zeigte eine positive Reaktion. Die

INH-Chemoprophylaxe wurde daraufhin gemäß den DZK-Empfehlungen beendet.

Zwei bis vier Wochen nach Beginn der prophylaktischen bzw. chemopräventiven Medikamenteneinnahme wurden bei allen Kindern zum Ausschluss einer Leberschädigung die Transaminasen-Blutspiegel bestimmt, die durchweg im Normbereich lagen. Anlässlich der Abschlussuntersuchung im Gesundheitsamt erhielten die Eltern der 50 prophylaktisch behandelten Kinder einen Fragebogen zu ihren Erfahrungen mit der prophylaktischen INH-Gabe. Die Fragen betrafen insbesondere Adhärenz, Akzeptanz und beobachtete Nebenwirkungen/Auffälligkeiten. Die Eltern von 49 Kindern gaben an, die INH-Prophylaxe durchgehend verabreicht zu haben. Ein Kind habe in der zweiten Hälfte des Verabreichungszeitraums öfters Tabletten ausgespuckt, so dass in diesem Fall die tatsächlich erhaltene INH-Gesamtdosis unklar war. Neununddreiðig (78 %) Eltern gaben an, keinerlei Nebenwirkungen oder Auffälligkeiten bemerkt zu haben. Elf (22 %) Eltern berichteten von vorübergehenden diskreten Auffälligkeiten (z. B. diskreter Hautausschlag, diskrete Veränderungen bei Stuhlgang oder Schlafverhalten), wobei häufig angemerkt wurde, dass diese möglicherweise auch durch die Hitzeperiode im Einnahmezeitraum bedingt waren. In keinem Fall führten diese Beschwerden zur Beendigung oder Unterbrechung der INH-Prophylaxe.

Untersuchung des Kinderkrippen-Personals

Die 18 MitarbeiterInnen der Kinderkrippe wurden direkt am Tag der Meldung des Indexfalles klinisch untersucht und einem QFT unterzogen. Zwei MitarbeiterInnen mit positivem QFT-Ergebnis (IFN γ 0,37 und 0,54 IU/ μ l) und unauffälligem Röntgen-Thorax-Befund lehnten die angebotene chemopräventive Behandlung ab (1-mal auf Grund des Alters > 60 Jahre, 1-mal aus persönlichen Gründen). Nach 3 und 9 Monaten waren die Röntgenkontrollen bei diesen beiden MitarbeiterInnen unverändert unauffällig.

Untersuchung der Kontaktpersonen außerhalb der Kinderkrippe

Die Untersuchungen der weiteren 32 Kontaktpersonen aus dem familiären und sozialen Umfeld des Indexfalles, einschließlich QFT und/oder Rönt-

gen-Thorax-Untersuchungen, erfolgten an verschiedenen Gesundheitsämtern entsprechend den DZK-Empfehlungen. Bei einer engen Kontaktperson aus dem familiären Umfeld mit hochpositivem QFT und unauffälligen klinischen und Röntgen-Thorax-Befund leitete der Lungenspezialist im Sinne einer LTBI-Behandlung eine neunmonatige Chemoprävention mit INH ein. Alle übrigen Kontaktpersonen zeigten 8 Wochen nach dem letzten infektionsrelevanten Kontakt mit dem Indexfall einen negativen QFT bzw. unauffälligen Röntgenbefund. Nach ca. einem Jahr waren die Röntgen-Kontrolluntersuchungen bei den Kontaktpersonen, die initial nur geröntgt wurden, sowie bei der chemopräventiv behandelten Kontaktperson mit LTBI unauffällig.

Fall 2

Indexfall

Am 15. Juni 2020 wurde in einer Klinik einer kreisfreien Stadt im Regierungsbezirk Oberbayern bei einer Betreuungskraft einer Kindertageseinrichtung mit 86 betreuten Kindern und 16 MitarbeiterInnen eine offene Lungentuberkulose diagnostiziert und gemäß § 6 IfSG am Folgetag an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet (Indexfall).

Der Indexfall hatte sich im Mai 2020 wegen Abgeschlagenheit, Schwäche und Gewichtsverlust beim Hausarzt vorgestellt, der eine Eisenmangelanämie diagnostizierte und eine Behandlung mit Eisentabletten einleitete. Nachdem sich keine Besserung der Symptome einstellte, erfolgte am 15. Juni die stationäre Einweisung zur weiteren Abklärung der Eisenmangelanämie. Bei Aufnahme berichtete der Indexfall über starke Müdigkeit seit einigen Monaten, Kurzatmigkeit und Husten seit über 6 Monaten. Wegen der Hustensymptomatik sei der Indexfall bereits bei mehreren ÄrztInnen vorstellig geworden. Computertomographisch zeigten sich Konsolidierungen mit Kavernenbildung und „kommunizierenden Bronchien“ in beiden Lungenoberlappen, sowie kleinfleckige, linksseitig betonte Konsolidierungen in Ober- und Unterlappen. Die molekularbiologische Untersuchung auf Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) war negativ. Aufgrund des ausgedehnten Lungenbefundes wurde der Indexfall am

17. Juni in eine infektiologische Fachklinik verlegt. Dort bestätigte sich durch Sputum-Untersuchungen mikroskopisch (massenhaft säurefeste Stäbchen) und kulturell der Verdacht einer offenen Lungentuberkulose. Nach molekularbiologischem Ausschluss von Resistenzen wurde eine 4-fach-Therapie mit INH, PZA, RMP und EMB eingeleitet.

Infektionsschutzmaßnahmen und Umgebungsuntersuchung

Die Kindertageseinrichtung blieb am ersten Werktag nach Meldung der Tuberkulose-Erkrankung des Indexfalles für eine sofortige Reinigung, Lüftung und Desinfektion der Räume geschlossen. Die Eltern der betreuten Kinder wurden zeitnah durch die Gesundheitsbehörden im Rahmen eines Informationsabends umfassend über die Sachlage und das weitere Vorgehen informiert. Die Anamnese des Indexfalls und Befragung seines sozialen Umfeldes ergaben keine Hinweise auf eine Infektionsquelle.

Seit September 2019 und noch bis zum 9. Juni 2020 war der Indexfall in der Kindertageseinrichtung tätig gewesen und dabei in allen 5 Betreuungsgruppen der Einrichtung eingesetzt. Wegen bereits seit Monaten bestehender Husten-Symptomatik und ausgedehntem kavernösem Lungenbefund sowie aufgrund der Vulnerabilität der exponierten Personengruppe wurde der infektiöse Zeitraum großzügig mit 9 Monaten vor Diagnose angenommen, so dass für alle 86 betreuten Kinder im Alter von 1–6 Jahren und für alle 15 anderen MitarbeiterInnen der Kindertageseinrichtung ein infektionsrelevanter Kontakt angenommen wurde.

Untersuchung der betreuten Kinder

Für die initiale Untersuchung und medizinische Versorgung der Kinder konnte eine lokale Kinderarztpraxis eingebunden werden. Alle 86 betreuten Kinder wurden zeitnah entsprechend den DZK-Empfehlungen klinisch untersucht und einem THT (bei Kindern < 5 Jahren) bzw. QFT unterzogen.

Wegen SARS-CoV-2-Pandemie-bedingten Einschränkungen des Regelbetriebs in der Betreuungseinrichtung ab März 2020 konnte der Kreis der Kinder unter 5 Jahren, bei denen der letzte infektionsrelevante Kontakt weniger als 8 Wochen zurücklag, auf insge-

samt 8 Kinder eingegrenzt werden. Bei 7 dieser 8 Kinder wurde nach Ausschluss einer akuten Tuberkuloseerkrankung eine prophylaktische Behandlung mit INH eingeleitet. Die Eltern eines Kindes lehnten die empfohlene prophylaktische Behandlung ab. Bei 78 Kindern lag der letzte infektionsrelevante Kontakt mit dem Indexfall bereits mehr als 8 Wochen zurück, so dass eine prophylaktische Behandlung hier nicht mehr in Betracht kam.

Der initiale THT bzw. QFT war bei 10 der insgesamt 86 exponierten Kinder positiv (12%; 6 THT, 4 QFT). Der Anteil positiver Ergebnisse war bei Kindern mit < 8 Wochen zurückliegendem letztem Kontakt zum Indexfall mit 3/8 (38%) höher, als bei Kindern, deren letzter Kontakt bereits länger zurücklag (7/78, 9%).

Bei einem im THT positiv getesteten Kind wurde aufgrund eines auffälligen Röntgen-Thorax-Befundes (rechts-perihiläre Verdichtung mit Belüftungsstörung) eine aktive Lungentuberkulose diagnostiziert und die bereits begonnene prophylaktische Behandlung unter stationärer pädiatrisch-fachärztlicher Betreuung auf eine Anti-Tuberkulosetherapie mit INH, RMP und PZA umgestellt.

Nach Ausschluss einer aktiven Lungentuberkulose durch klinische und Röntgen-Thorax-Untersuchungen erfolgte bei den übrigen 9 positiv getesteten Kindern eine chemopräventive Behandlung (INH + RMP täglich über 4 Monate) im Sinne einer LTBI-Behandlung. Bei 2 Kindern bedeutete dies eine entsprechende Umstellung der bereits begon-

nenen prophylaktischen Behandlung mit INH. Nach Abschluss der chemopräventiven Behandlung der LTBI waren bei 8 der 9 Kinder die klinischen Untersuchungen und Thorax-Röntgenkontrollen unauffällig. Bei einem Kind wurde aufgrund eines auffälligen Röntgen-Thorax-Befundes nach Abschluss der chemopräventiven Behandlung (große Konsolidierung im linken Lungenoberfeld, möglicherweise Infiltrat) eine Lungentuberkulose diagnostiziert und unter stationärer pädiatrisch-fachärztlicher Betreuung eine medikamentöse Tuberkulosetherapie eingeleitet.

Bei allen initial im THT negativ getesteten Kindern waren 8 Wochen nach letztem infektionsrelevantem Kontakt zum Indexfall die THT-Kontrolluntersuchungen weiterhin negativ. Die Chemoprophylaxe bei diesen Kindern konnte dann entsprechend den DZK-Empfehlungen beendet werden.

Untersuchung weiterer Kontaktpersonen

Insgesamt wurden 70 weitere enge Kontaktpersonen im beruflichen (15), schulischen (38: 29 MitschülerInnen und 9 Lehrkräfte), familiären/sozialen (13) und sonstigen (4, medizinisches Personal) Umfeld des Indexfalles ermittelt (s. Tab. 1). Bei 23 dieser 70 Kontaktpersonen (33 %) wurde anhand QFT bzw. THT nach Ausschluss einer Organtuberkulose eine LTBI diagnostiziert. Der Anteil positiver Ergebnisse war bei Kontaktpersonen aus dem familiären/sozialen und beruflichen Umfeld mit 46 % und 40 % besonders hoch (s. Tab. 1 mit einer Gesamtübersicht zu allen Kontaktpersonen).

Kontaktpersonen	n	THT/QFT+	LTBI		Tuberkulose
			n	CP	
Kinder (Betreuungseinrichtung)	86	10 (12 %)	9	9	2*
Familiäres/soziales Umfeld	13	6 (46 %)	5	3	1
Schulisches Umfeld	38	11 (29 %)	11	6	(1)**
Berufliches Umfeld	15	6 (40 %)	6	5	0
Sonstige Kontakte (medizinisches Personal)	4	0	0	–	0
Gesamt	156	33 (21 %)	31	23	2

Tab. 1 | Gesamtübersicht zu allen infektionsrelevanten Kontaktpersonen des 2. Indexfalls

CP: Chemoprävention; LTBI: Latente Tuberkulose-Infektion; THT: Tuberkulin Haut Test; QFT: QuantiFERON®-Tb-Gold Plus Test

* bei einem Kind Diagnose einer Lungentuberkulose nach Abschluss der CP; ** fraglicher epidemiologischer Zusammenhang mit dem Indexfall

Bei einer im THT positiv getesteten Kontaktperson (Kind < 5 Jahre) aus dem familiären/sozialen Umfeld wurde aufgrund eines auffälligen Röntgen-Thorax-Befunds (im Sinne eines Mittellappensyndroms) und passender Symptomatik mit Husten und Fieber eine Lungentuberkulose diagnostiziert und unter stationärer fachärztlicher Betreuung eine Anti-Tuberkulosetherapie eingeleitet (im Verlauf *M. tuberculosis* Komplex PCR aus Magensaft positiv, Kulturergebnisse ausstehend). Bei 22 im QFT positiv getesteten weiteren Kontaktpersonen wurde, nach Ausschluss einer Tuberkulose, eine LTBI diagnostiziert (s. Tab.1). Bei 16 von diesen wurde eine chemopräventive Behandlung eingeleitet, bei 3 weiteren von einer chemopräventiven Behandlung aus Altersgründen (> 50 Jahre) abgesehen. Zwei Kontaktpersonen mit LTBI lehnten die empfohlene Chemoprävention ab. Von einer Kontaktperson mit LTBI liegen keine Informationen über die Durchführung einer chemopräventiven Behandlung vor.

Bei einer Kontaktperson aus dem schulischen Umfeld wurde im Juli 2020 wegen auffälliger klinischer und bildgebender (Röntgen-Thorax, Computertomographie) Befunde ohne kulturellen oder mikroskopischen Nachweis säurefester Stäbchen eine Lungentuberkulose diagnostiziert und eine antituberkulöse Therapie eingeleitet. Ein Zusammenhang mit dem Indexfall ist hier allerdings fraglich, da es anamnestisch nur kurzen Kontakt mit Mund-Nasen-Schutz gab. Es gibt Hinweise, dass sich diese Kontaktperson bei ihrem an infektiöser Tuberkulose erkrankten Vater angesteckt haben könnte.

Zusammenfassung und Diskussion

Die hier geschilderten Fälle von Lungentuberkulose in Einrichtungen der Kindertagesbetreuung ergänzen Medienberichte zu ähnlichen Ereignissen in der Vergangenheit.

Im ersten Fall wurde eine Lungentuberkulose beim Indexfall vermutlich so frühzeitig erkannt, dass weitere Folgeinfektionen durch die Infektionsschutzmaßnahmen des Gesundheitsamts wirksam unterbunden werden konnten. Die entsprechend den Leitlinien frühzeitig eingeleitete INH-Prophylaxe bei Kleinkindern wurde von allen Kindern gut ver-

tragen. Bei nur 4 von insgesamt 101 engen Kontaktpersonen ergaben sich im Verlauf der Umgebungsuntersuchung Hinweise auf eine Sekundärinfektion. Der anamnestische Hinweis beim Indexfall auf eine Jahre zuvor diagnostizierte, jedoch unbehandelte LTBI unterstreicht die Notwendigkeit, die Indikation für eine chemopräventive Behandlung insbesondere bei jüngeren Menschen sorgfältig zu prüfen und, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, konsequent anzubieten und durchzuführen.

Der zweite Fall schildert ein umfassendes Infektionsgeschehen, mit Exposition zahlreicher Kontaktpersonen gegenüber einem vermutlich über einen längeren Zeitraum infektiösen Indexfall. Hier ergaben sich bei 33 von insgesamt 156 und damit jeder fünften engen Kontaktperson Hinweise auf eine Infektion mit *M. tuberculosis*, mit mindestens 3 Lungentuberkulose-Folgefällen. Dieser Fall verdeutlicht eindrucklich die Notwendigkeit, im ambulanten Bereich bei entsprechenden Beschwerden differentialdiagnostisch immer auch an eine Tuberkulose zu denken und bei anhaltenden Beschwerden zeitnah weitere diagnostische Schritte zu veranlassen.

Die hier geschilderten Erfahrungen sollen Einrichtungen der Kindertagesbetreuung und zuständige betriebsmedizinische Stellen für das Thema Tuberkulose sensibilisieren. Sie zeigen die Bedeutung einer frühzeitigen Tuberkulose-Diagnostik bei Verdachtsfällen und der konsequenten Umsetzung von Infektionsschutz- und Präventionsmaßnahmen in diesem besonders vulnerablen Bereich. Unsere Erfahrungen zeigen darüber hinaus, dass bezüglich der gut verträglichen Chemoprophylaxe bzw. Chemoprävention bei entsprechender Information der Eltern und kompetenter Therapiebegleitung eine hohe Akzeptanz und Therapie-Adhärenz erreicht werden kann. Da sich auch unter präventiver Behandlung eine Tuberkulose entwickeln kann, ist die Leitlinien-gerechte Durchführung von Kontrolluntersuchungen und ggf. Durchführung weiterführender Diagnostik von großer Bedeutung.

Literatur

- 1 Feiterna-Sperling C et al.: S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter. Pneumologie 2017; 71: 629–680
- 2 Diel R, Loytved G, Nienhaus A et al.: Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchung bei Tuberkulose. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. Pneumologie 2011; 65: 359–378
- 3 Schaberg T et al.: S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. Pneumologie 2017; 71: 325–397

Autorinnen und Autoren

^{a)} PD Dr. med. Ruprecht Schmidt-Ott |

^{b)} Dr. med. Cornelia Erat | ^{c)} Lucas Velleuer

^{a)} Regierung von Oberbayern, Maximilianstraße 39,
80538 München

E-Mail: ruprecht.schmidt-ott@reg-ob.bayern.de

^{b)} Gesundheitsamt Mühldorf a. Inn, Töginger Str. 18,
84453 Mühldorf a. Inn

E-Mail: cornelia.erat@lra-mue.de

^{c)} Gesundheitsamt, Esplanade 29, 85049 Ingolstadt

E-Mail: Lucas.Velleuer@ingolstadt.de

Korrespondenz: ruprecht.schmidt-ott@reg-ob.bayern.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Schmidt-Ott R, Erat C, Velleuer L : Tuberkulose
in Kindertagesstätten – zwei Erfahrungsberichte
aus Bayern

Epid Bull 2021;11:11-16 | DOI 10.25646/7991

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass kein
Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Besonderer Dank geht an alle beteiligten Mitarbeiter
der Gesundheitsämter von Mühldorf a. Inn, Pfaffenhofen
und Ingolstadt, an Herrn PD Dr. med. Martin Rose-
wich und Herrn Dr. med. Christian Seidel und sein
Praxisteam.

Tuberkulose-Museum Heidelberg

Ausstellungsstück belegt Erkrankungen an Tuberkulose bereits im Neolithikum

Das Tuberkulose-Museum im Rohrbacher Schloßchen auf dem Gelände der Thoraxklinik Heidelberg ist das einzige medizinhistorische Museum in Deutschland, das sich ausschließlich mit dem Thema Tuberkulose befasst. Ein besonders hervorzuhebendes Exponat des Museums ist die 6.000 Jahre alte Wirbelsäule eines Mannes mit tuberkulösen Veränderungen (Gibbus) aus dem Neolithikum. Das Ausstellungsstück ist eine Dauerleihgabe des Kurpfälzischen Museums Heidelberg (s. Abb. 1). Die Geschichte dieser neolithischen Wirbelsäule zeigt, wie die Tuberkulose die Wissenschaftler in Heidelberg Anfang des 20. Jahrhunderts in Atem hielt.

Im Auftrag der Stadtverwaltung wurden von 1899 bis 1910 am städtischen Grubenhof in Heidelberg unter der Leitung von Prof. Dr. Karl Pfaff archäologische Grabungen durchgeführt. Dabei wurde am 1.10.1904 ein vollständiges menschliches Skelett gefunden. Abbildung 2 veranschaulicht die Situation beim Auffinden des Skeletts. Der Oberkörper befand sich in Bauchlage, die Beine seitlich angewinkelt in Hockerstellung. Diese Art der Bestattung ist ungewöhnlich. Es bleibt archäologisch fraglich, ob es sich um eine Art Sonderbestattung handelte oder ob die Lage des Skeletts durch die Gibbusbildung an der Wirbelsäule bedingt war. Auch Otto Schoetensack, der später, im Jahr 1907, den Unterkiefer in der Gemeinde Mauer (*Homo heidelbergensis*) entdeckte, war bei der Bergung des Skeletts anwesend. Das Skelett wurde in mehreren Blöcken geborgen und zur Untersuchung in die Berliner Anatomische Anstalt gebracht.

1906 fanden die ersten paläopathologischen Untersuchungen durch Paul Bartels statt. Die Alters- und Geschlechtsbestimmung des jungen Mannes (25–30 Jahre) erfolgte nach den damals üblichen Methoden anhand der Ausprägung von Schädel- und Beckenmerkmalen. Bartels beschreibt den Gibbus im Bereich der Brustwirbelsäule wie folgt: „Th4 (Vertebra thoracica) ist bandförmig verschmälert und aus der Längsachse nach ventral gerichtet. Th4



Abb. 1 | Neolithische Wirbelsäule mit tuberkulösen Veränderungen im Brustwirbelbereich Th 4–6 (Quelle: Tuberkulose-Archiv Heidelberg)



Neolithisches Grab (Liegender Hocker).
Aufgefunden i. X. 1904 auf dem Städt. Grubenhof zu Heidelberg.
Wiedlinger Str. Beigaben: Pfeil, Messerschew, Pfeil, wohl auch Seifen.

Abb. 2 | Neolithisches Grab in Heidelberg Ausgrabung 1904 (Quelle: Kurpfälzisches Museum der Stadt Heidelberg; Foto: Ernst Gottmann)

und Th5 sind unter Verlust der Zwischenwirbelscheibe knöchern fusioniert. Th6 zeigt auf der cranialen Seite des Wirbelkörpers eine höckerige Knochenstruktur“. Im Jahr 1907 wurde dann die Diagnose Tuberkulose bzw. Knochentuberkulose gestellt. Aus den Unterlagen des Kurpfälzischen Museums geht hervor, dass die Wirbelsäule 1919/1920 von Berlin nach Heidelberg zurückgebracht wurde. Das restliche Skelett ist verschollen. Seit 2016 befindet sich die Wirbelsäule als Dauerleihgabe des Kurpfälzischen Museums im Tuberkulose-Museum in Heidelberg. Frau Carola Berszin (Anthropologische Dienstleistungen, Konstanz) wurde mit der Neupräparation der Wirbelsäule vom Kurpfälzischen Museum in Absprache mit dem Tuberkulose-Museum beauftragt. In der Zwischenzeit wurde eine paläogenetische Untersuchung veranlasst. Ein Nachweis der aDNA (*ancient DNA*) von *Mycobacterium tuberculosis* könnte mit neuen PCR-Methoden gelingen. Es liegt gegenwärtig jedoch noch kein Gutachten vor, da die Untersuchungen im Paläogenetischen Institut noch nicht abgeschlossen sind.

Das Tuberkulose-Museum

Das Tuberkulose-Museum ist Teil des Deutschen Tuberkulose-Archivs (DTA), das 1996 von Dr. Robert Kropp in Fulda gegründet wurde. Seit 2011 befindet sich das DTA im Rohrbacher Schösschen in Heidelberg auf dem Gelände der Thoraxklinik. Das Museum zeigt in vier Räumen die Geschichte der Tuberkulose anhand zahlreicher Exponate, Bilder und Grafiken. Schwerpunkte der Ausstellung sind die Heilstättenbewegung und die Therapiemöglichkeiten vor der Entwicklung und Anwendung von Antibiotika in den 1940er Jahren. Moulagen (künstlerische dreidimensionale Darstellung von Krankheitsbildern) zeigen eindrücklich die verheerenden Krankheitsbilder ohne die Möglichkeit einer effektiven Therapie.

Eine Vielzahl pathologischer Nasspräparate zeigt das Ausmaß und die Schwere der Erkrankung. Exponate von Lungen mit Riesenkavernen, Milieretuberkulose, Knochentuberkulose u. a. können betrachtet werden. Eine große Anzahl von tierischen Nasspräparaten weist auf die Gefahr der Übertragung von Tuberkulose durch erkrankte Tiere hin. Spektakuläre Präparate der „Perlsucht“ beim Rind

oder von Tuberkulomen in der Niere von Schweinen sollen als Beispiel erwähnt werden.

Die Geschichte der Tuberkulose ist noch lange nicht zu Ende. Wie statistische und epidemiologische Schautafeln im Museum zeigen, gibt es jährlich weltweit Millionen von Neuinfektionen und ca. 1,5 Million Todesopfer, obwohl eine effektive Therapie zur Verfügung steht. Auch auf die Problematik der Resistenzentwicklung (Multiresistente Tuberkulose, MDR-TB und Extensiv resistente Tuberkulose, XDR-TB) wird eingegangen.

PD Dr. Claudia Denking, Leiterin des Tropeninstituts der Universität Heidelberg, ist seit eineinhalb Jahren im Vorstand des DTA-Fördervereins. Ihr Forschungsschwerpunkt liegt in der Entwicklung neuartiger Tuberkulose-Tests, um insbesondere die Diagnosemöglichkeiten in ressourcenschwächeren Ländern zu verbessern – ein hochaktueller und notwendiger Ansatz, um dem Ziel der Elimination der Tuberkulose rascher näherzukommen.

Das Tuberkulose-Museum ist wegen der COVID-19-Pandemie derzeit geschlossen. Die Wiedereröffnung wird auf der Homepage des DTA bekanntgegeben: www.tb-archiv.de. Das Tuberkulose-Museum kann nur im Rahmen von Führungen kostenlos besichtigt werden. Es besteht die Möglichkeit eines Online-Rundgangs: www.tb-archiv.de/museum

Literatur

- 1 Bartels P 1907. Tuberkulose (Wirbelkaries) in der jüngeren Steinzeit. Archiv für Anthropologie VI(4): 244-257
- 2 Schulz V 2016 20 Jahre Deutsches Tuberkulose-Archiv. Pneumologie 70: 657-659
- 3 Berszin C 2016. Neues Exponat im Tuberkulosemuseum Heidelberg – eine neolithische Wirbelsäule mit tuberkulösem Gibbus. Bulletin der Schweizerischen Gesellschaft für Anthropologie 22(1): 21-24
- 4 Bock-Hensley O, Berszin C, Wahl J 2020. Das Tuberkulose-Museum in Heidelberg und ein spektakulärer Befund aus der Jungsteinzeit. Beiträge z. Archäozool. u. Prähist. Antropol XII: 7-11

Autorinnen

^{a)} Carola Berszin | ^{b)} Dr. Oswinde Bock-Hensley

^{a)} Anthropologin, Konstanz

^{b)} Vorstand des Fördervereins

Korrespondenz: carola.berszin@t-online.de
oswinde.bock-hensley@gmx.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Berszin C, Bock-Hensley O: Tuberkulose-Museum Heidelberg

Epid Bull 2021;11:17-19 | DOI 10.25646/7990

Vorstellung des Projektes „Public-Health-Beitrag einer bundesweiten integrierten molekularen Surveillance am Beispiel der Tuberkulose (PHIMS-TB)“

Im Januar 2020 starteten das Robert Koch-Institut (RKI) und das Forschungszentrum Borstel (FZB) das vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderte Projekt „Public-Health-Beitrag einer bundesweiten integrierten molekularen Surveillance am Beispiel der Tuberkulose (PHIMS-TB)“. Das gemeinsame Projekt wird durch ein beratendes Gremium von ExpertInnen aus den Bereichen Öffentliche Gesundheit, Kontrolle und Prävention der Tuberkulose (TB) sowie Datenanalyse und computergestützte Statistik begleitet.

Ziel des Projektes ist es, den Public-Health-Mehrwert und die Funktionalität einer intensivierten und Integrierten Molekularen Surveillance (IMS) für die Bekämpfung von Infektionskrankheiten am Beispiel der TB darzustellen. Die Projektpartner wollen im Rahmen von PHIMS-TB eine IMS aufbauen, bei welcher die Integration der auf Gesamtgenomsequenzierung (*whole genome sequencing*, WGS) basierenden, molekularen Typisierung des TB-Erregers mit den jeweiligen epidemiologischen Informationen erfolgt. Dabei sollen insbesondere die grundlegenden Abläufe und Werkzeuge für die Erhebung von molekularen Daten und deren Verknüpfung mit den Meldedaten erprobt und etabliert werden. Die rechtliche Grundlage für die IMS bildet das Infektionsschutzgesetz (IfSG) mit seiner Novellierung im Juli 2017.¹

Aus Pilotprojekten und Studien^{2,3,4} ist bekannt, dass die TB aufgrund ihrer besonderen Dynamik, z. B. bezüglich der Nachvollziehbarkeit von Übertragungen aufgrund der langen Inkubationszeit, ein geeigneter Beispielerreger für die Entwicklung einer IMS ist. Die zu etablierende Transmissionssurveillance, d. h. die Surveillance von Übertragungen, ermöglicht die frühzeitige Erkennung von Ausbrüchen und gibt Hinweise auf bestehende Übertragungsmuster des TB-Erregers zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Durch die langfristige Überwachung der Verbreitung von TB-Stämmen können

u. a. Risikogruppen erkannt und geeignete Präventionsmaßnahmen entwickelt werden. Auch die rasche Erfassung von Resistenzen und der Virulenz der TB-Stämme über längere Zeiträume kann idealerweise mittels flächendeckender WGS-basierter Typisierung möglichst aller Isolate erfolgen, da zugrundeliegende genetische Veränderungen systematisch detektiert werden. Diesbezüglich soll in PHIMS-TB untersucht werden, inwieweit diese zusätzlichen Informationen eine effiziente und schnellere Diagnostik als konventionelle Methoden ermöglichen und somit translational sowohl für die TB-Kontrolle als auch für die Individualdiagnostik und eine angepasste und optimierte Therapie angewendet werden können.

Das Ziel der End TB-Strategie der Weltgesundheitsorganisation ist es, die Zahl der TB-Neuinfektionen in Niedriginzidenzländern wie Deutschland bis zum Jahr 2035 unter 1 Fall pro 100.000 Einwohner zu senken. (Im Jahr 2019 lag die Inzidenz bei 5,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner.) Die Ergänzung des bestehenden Surveillance-Systems um eine auf IMS basierende Transmissionssurveillance soll helfen, dieses Ziel zu erreichen.

Im Rahmen des PHIMS-TB-Projektes können Gesundheitsämter und Labore aus ganz Deutschland zunächst über den Projektzeitraum bis Dezember 2022 Isolate des *Mycobacterium-(M.-)tuberculosis*-Komplexes im Nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien (NRZ) am FZB kostenfrei sequenzieren lassen. Auch der Versand der Kulturen ist für die Einsender kostenfrei. Es ist geplant, dass die Gesundheitsämter bei Eingang einer Meldung eines kulturell positiven TB-Falles das meldende Labor darauf hinweisen, ein Isolat zur Sequenzierung an das NRZ (nach vorheriger Rücksprache) zu senden. Das NRZ führt dann eine Erregercharakterisierung mittels Analyse des Erregergenoms auf Basis einer Gesamtgenomsequenzierung durch. In Absprache mit dem NRZ können weitere mykobakteriologi-

sche Untersuchungen (wie z. B. eine phänotypische oder molekularbiologische Resistenzprüfung) zu den üblichen Konditionen und Abrechnungswegen durchgeführt werden.

Die Verknüpfung der molekularen Daten mit den Meldedaten sowie die nachfolgende integrierte Analyse bspw. zur Ausbruchsdetektion und zur Erkennung von Transmissionsketten erfolgt am RKI mit Hilfe einer Identifikationsnummer, der sogenannten Typisierungs-ID. Bei dieser handelt es sich um eine individuelle Kennnummer der sequenzierten Probe, die durch das NRZ vergeben und, sofern möglich, als Labormeldung gemäß § 7 IfSG¹ zusammen mit dem Ergebnis der Sequenzierung an das zuständige Gesundheitsamt übermittelt wird. Die Typisierungs-ID wird zusammen mit der Fallmeldung von den Gesundheitsämtern über die Landesbehörden an das RKI übermittelt. Nach Abschluss der Analysen und Bewertung am RKI werden die Ergebnisse den teilnehmenden Gesundheitsämtern und Landesbehörden zeitnah zur Verfügung gestellt. Damit wird es ihnen ermöglicht, Transmissionen im Sinne von Clustern rascher zu detektieren und geeignete Maßnahmen wie Umgebungsuntersuchungen schneller und gezielter einzuleiten. Des Weiteren können durch die frühzeitige Identifikation von Resistenzen, bzw. von sich ggf. gerade entwickelnden Resistenzen, Therapien zeitnah und resistenzgerecht angepasst werden, um lange Behandlungsverläufe und weitere Resistenzentwicklungen zu vermeiden sowie den Anteil an Therapieversagern zu reduzieren.

Seit dem Projektstart im Januar 2020 wurden im Rahmen von PHIMS-TB bereits *M.-tuberculosis*-Komplex-Isolate von über 1.200 TB-Fällen am NRZ sequenziert. Dies entspricht 1/3 aller im Jahr 2020 neu gemeldeten, kulturell positiven TB-Fälle. Für 2021 ist neben der Mitwirkung größerer Partnerlabore auch eine Einbindung der Gesundheitsämter in das PHIMS-TB-Projekt geplant. Im Jahr 2022 sollen dann alle in Deutschland ansässigen mykobakteriologischen Labore die Möglichkeit haben, sich am Projekt zu beteiligen.

Nicht nur die Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-) Pandemie und die Verbreitung von besorgniserregenden Severe Acute Respiratory Syndrome Corona

Virus 2 (SARS-CoV-2-) Varianten, sondern auch die weltweite Verbreitung der TB mit Zunahme des Anteils multi- und extensiv resistenter Formen (MDR, XDR) zeigt, wie wichtig die zeitnahe Ausbreitungsüberwachung und die Detektion von Veränderungen im Erbgut von Erregern sind. Die Kenntnis und Surveillance des Vorkommens und der Verteilung relevanter Erregervarianten erlauben es, Maßnahmen und Strategien zum Gesundheitsschutz anzupassen und wirksame Präventionsmaßnahmen umzusetzen, damit eine Verbreitung des jeweiligen Erregers effizient eingedämmt werden kann. Die bisher im Rahmen von PHIMS-TB gewonnenen Erkenntnisse und Vorüberlegungen zum Aufbau einer IMS-TB wurden während der Planungen der IMS für SARS-CoV-2 aufgegriffen und angewendet. Ebenso werden wiederum die durch den aktuell raschen Aufbau der IMS für SARS-CoV-2 gewonnenen Erkenntnisse und Erfahrungen in das PHIMS-TB-Projekt einfließen und eine wichtige Grundlage für den weiteren Aufbau und die Gestaltung der IMS-TB bilden.

Wir freuen uns, wenn sich viele Gesundheitsämter und Labore an PHIMS-TB beteiligen und damit die weitere Implementierung einer Transmissionssurveillance für TB voranbringen!

Weitere Informationen zu PHIMS-TB sowie zur Teilnahme finden die Gesundheitsbehörden und Labore unter www.rki.de/imstb.

Bei Nachfragen oder Anregungen schreiben Sie uns gerne direkt eine E-Mail an: imstb@rki.de

Literatur

- 1 Diercke M: Änderungen des Infektionsschutzgesetzes, Juli 2017. *Epid Bull*, 2017; 31:309-310. DOI: 10.17886/EpiBull-2017
- 2 Andrés M, et al.: Integration of molecular typing results into tuberculosis surveillance in Germany – A pilot study. *PloS one*, 2017. 12(11): p. e0188356.
- 3 Fiebig L. et al.: A joint cross-border investigation of a cluster of multidrug-resistant tuberculosis in Austria, Romania and Germany in 2014 using classic, genotyping and whole genome sequencing methods: lessons learnt. *Eurosurveillance*, 2017. 22(2): p. 30439.
- 4 Sanchini A et al.: Improving tuberculosis surveillance by detecting international transmission using publicly available whole genome sequencing data. *Eurosurveillance*, 2021. 26(2): 1900677

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Lena Bös | ^{a)} Dr. Stefan Kröger | ^{b)} Prof. Dr. Stefan Niemann | ^{b)} Prof. Dr. Florian Maurer

^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen

^{b)} Forschungszentrum Borstel, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien

Ansprechpartner

Prof. Dr. Walter Haas und Dr. Stefan Kröger
(Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen, E-Mail: imstb@rki.de)

Prof. Dr. Stefan Niemann und Prof. Dr. Florian Maurer
(Forschungszentrum Borstel, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, E-Mail: nrz@fz-borstel.de)

Vorgeschlagene Zitierweise

Bös L, Kröger S, Niemann S, Maurer F: Vorstellung des Projektes „Public-Health-Beitrag einer bundesweiten integrierten molekularen Surveillance am Beispiel der Tuberkulose (PHIMS-TB)“

Epid Bull 2021;11:20-22 | DOI 10.25646/8071

Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Schnelle Resistenzvorhersage gegenüber TB-Medikamenten der Standard- und Nicht-Standardtherapie: Methodenevaluation zur gezielten Genomsequenzierung aus klinischem Primärmaterial

Das Auftreten von multi- (MDR) und extensiv- (XDR) resistenten *Mycobacterium tuberculosis* Komplex (MTBK) Stämmen (Definition s. Infobox rechts) stellt weltweit eine zunehmende Herausforderung für die Kontrolle der Tuberkulose (TB) dar.¹ Um für TB-PatientenInnen, die mit diesen Stämmen infiziert sind, möglichst schnell eine effektive Therapie beginnen zu können, ist eine umfangreiche Empfindlichkeitstestung essenziell.² Eine phänotypische, kulturbasierte Empfindlichkeitstestung (engl.: *phenotypic drug susceptibility testing*, pDST) benötigt allerdings bis zu sechs Wochen.³ Zudem ist die Testung für bestimmte Antituberkulotika bisher nicht ausreichend standardisiert.⁴ Molekularbiologische Verfahren zur Testung der Medikamenten-Empfindlichkeit (engl.: *molecular drug susceptibility testing* mDST), wie der GeneXpert MTB/RIF (Cepheid) oder der MTBDRplus/sl Streifenhybridisierungstest (engl.: *line probe assays*, LPA, Hain Lifesciences) können zwar direkt aus dem primären Probenmaterial durchgeführt werden, decken aber nur eine geringe Anzahl von Resistenzmutationen ab.⁵

Im Gegensatz dazu ist es mittels Gesamtgenomsequenzierung (engl.: *whole genome sequencing*, WGS) möglich, annähernd das komplette Resistom (alle in einem Stamm vorliegenden Resistenzmarker) eines Tuberkulosebakterien-Stamms zu bestimmen.⁷ Allerdings ist die WGS-Analyse direkt aus dem Probenmaterial ohne vorherige kulturelle Anreicherung wegen der sehr geringen Mengen an Mykobakterien-DNA noch nicht unter Routinebedingungen umsetzbar.⁸

Um diese Hürde zu nehmen wurde eine Methodik entwickelt, welche die Vorteile der Polymerasekettenreaktion (PCR, Anreicherung von Erreger-DNA) und des *Next Generation Sequencing* (NGS, sequenzbasierte Mutationsanalyse) zum sogenannten *targeted NGS* (tNGS) kombiniert. Hierzu werden zu-

Update zur Definition von TB-Resistenztypen⁶

MDR-TB

TB hervorgerufen durch einen MTBK-Stamm, der resistent gegen die zwei wirksamsten Medikamente Isoniazid und Rifampicin ist.

Pre-XDR-TB

TB hervorgerufen durch einen MTBK-Stamm, der MDR ist und zusätzlich gegen ein Fluorochinolon* resistent ist.

XDR-TB

TB hervorgerufen durch einen MTBK-Stamm, der MDR ist und zusätzlich weitere Resistenzen gegenüber einem Fluorochinolon aufweist, sowie gegen mindestens ein weiteres Medikament der Gruppe A nach WHO.**

* Zu den von der WHO zurzeit empfohlenen Fluorochinolonen zur Verwendung sowohl bei der Standardtherapie als auch bei längeren Therapieregimen gehören Levofloxacin und Moxifloxacin.

** Zu der Medikamentengruppe A nach WHO gehören momentan Levofloxacin, Moxifloxacin, Bedaquilin und Linezolid. Bei einer XDR-TB liegt demnach eine MDR, sowie eine Resistenz gegenüber einem Fluorochinolon und mindestens gegenüber Bedaquilin oder Linezolid (oder beiden) vor. Die Zuordnung zur Medikamentengruppe A kann sich zukünftig ändern, mit Nennung der Gruppe A bleibt die Definition jedoch bestehen.

nächst resistenzvermittelnde Regionen aus dem MTBK-Genom (s. Tab.1) mittels einer einzigen Multiplex-PCR aus Probenmaterial amplifiziert und die PCR-Produkte (Amplifikate) anschließend auf einer NGS-Plattform sequenziert (s. Abb.1). Diese Methode deckt, je nach Verfahren, eine unterschiedliche Anzahl Resistenz-assoziiierter genomischer Regionen ab (s. Tab.1) und kann weitere Bereiche des Ge-

Antibiotikum	ABK.	Markteinführung	Wirkungsweise	Wirkungsort	Resistenzgene	Beteiligte Proteine
Isoniazid	INH	1952	bakterizid	Fettsäurebiosynthese (Zellwand)	<i>katG</i> <i>inhA</i>	Katalase-Peroxidase Enoyl-ACP-Reduktase
Rifampicin	RMP	1966	bakterizid, sterilisierend	RNS-Polymerase (Transkription)	<i>rpoB</i>	β-Untereinheit der RNS-Polymerase
Pyrazinamid	PZA	1952	bakterizid, sterilisierend	trans-Translation	<i>pncA</i>	Pyrazinamidase
Ethambutol	EMB	1961	bakteriostatisch	Stoffwechsel	<i>embB</i>	Arabinsyltransferasen
Streptomycin	SM	1944	bakterizid	Proteinbiosynthese	<i>rrs</i> <i>rpsL</i>	16S rRNS Ribosomales Protein S12
Fluorochinolone (LFX, MOX, OFX, u. a.)	FQ	1963	bakterizid	Topologie der DNS-Moleküle	<i>gyrA</i> <i>gyrB</i>	Gyrase Untereinheit A Gyrase Untereinheit B
Linezolid	LZD	2001	bakteriostatisch	Proteinbiosynthese	<i>rrl</i> <i>rplC</i>	ribosomale 50S Untereinheit Ribosomales Protein S50
Bedaquilin	BDQ	2012	bakteriostatisch	Energiestoffwechsel	<i>Rv0678</i> <i>atpE</i>	<i>Efflux pump regulator</i> ATP-Synthase
Amikacin	AMK	1957	bakterizid	Proteinbiosynthese	<i>rrs</i>	rRNS Synthese
Kanamycin	KAN	1957	bakterizid	Proteinbiosynthese	<i>eis</i> <i>rrs</i>	N-acetyltransferase rRNS Synthese
Capreomycin	CPM	1960	bakterizid	Proteinbiosynthese	<i>rrs</i> <i>tlyA</i>	rRNS Synthese Methyltransferase
Ethionamid	ETH	1956	bakterizid	Fettsäurebiosynthese (Zellwand)	<i>inhA</i> <i>ethA</i>	Enoyl-ACP-Reduktase monooxygenase
Clofazimin	CFZ	1957	bakteriostatisch	Membran Lipide	<i>Rv0678</i>	Efflux pump regulator

Tab. 1 | Gängige Antibiotika zur Behandlung der TB, ihre Wirkweisen und wichtigsten Resistenzmechanismen.

Abkürzungen: LFX – Levofloxacin; MOX – Moxifloxacin; OFX – Ofloxacin

noms, z. B. für eine Speziesidentifikation (Erreger des MTBK, nicht-tuberkulöse Mykobakterien) und auch für eine Genotypisierung (im Sinne eines Fingerabdrucks) von MTBK-Stämmen, umfassen. Ein weiterer Vorteil der tNGS-Methodik liegt in der Möglichkeit, neben schon bekannten Mutationen auch

neue Mutationen zu identifizieren, die bis jetzt noch nicht als Resistenz-vermittelnd beschrieben worden sind. Auf diese Weise können neue Resistenzmechanismen gefunden werden und die Mutationen weiter validiert und in entsprechende Datenbanken integriert werden. Dies ist besonders wichtig bei neu-

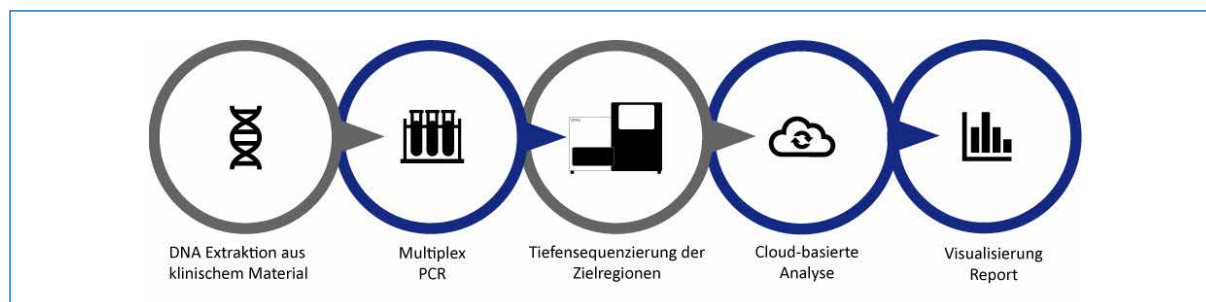


Abb. 1 | Grundlegende Schritte des tNGS Verfahrens. Zuerst wird die DNA aus dem Probenmaterial extrahiert.

Im nächsten Schritt werden mittels gezielter Vervielfältigung die zu analysierenden Zielregionen der TB-DNA angereichert. Diese Amplifikate werden im Anschluss mittels NGS sequenziert und mit Hilfe einer Analysesoftware prozessiert und visualisiert.

NGS – Next-Generation Sequencing; PCR- Polymerasekettenreaktion; tNGS – zielgerichtete Sequenzierung spezifischer Genomregionen

eren Medikamenten wie Bedaquilin (BDQ), da hier noch nicht alle Resistenzmechanismen bekannt sind und man schnell auf Neuentwicklungen reagieren muss.

In der hier vorgestellten Arbeit⁹ wurde die erste kommerziell verfügbare tNGS-Produktlösung für den Einsatz von tNGS in der TB-Diagnostik, der Deeplex®-MycTB Assay (Genoscreen, Lille, Frankreich), sowohl für die Analyse von DNA aus MTBK-Kulturen, als auch für die Analyse von DNA aus primärem PatientInnen-Probenmaterial evaluiert. Dazu wurde DNA von 81 MTBK-Kulturen und 50 klinischen Proben, die zwischen Januar und Dezember 2018 am Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien eingegangen sind, verwendet. Die tNGS-Ergebnisse wurden mit Ergebnissen von WGS, pDST und/oder den MTBDR_{plus/sl} LPAs verglichen.

Die tNGS PCR-Amplifikate wurden auf Illumina MiniSeq oder Illumina NextSeq 500 NGS-Instrumenten sequenziert. Die NGS-Daten wurden dann mittels einer standardisierten Bioinformatik-Pipeline, die als Cloud-Service auf einer Website zur Verfügung steht, analysiert. Die Analyse der zur Evaluation verwendeten Sequenzen der Gesamtgenome der MTBK-Stämme erfolgte ebenfalls mit einem in Borstel entwickelten, standardisierten Workflow zur Gesamtgenomanalyse.¹⁰

Für die aus den angezogenen MTBK-Stämmen extrahierte DNA wurden mittels tNGS insgesamt 466 Varianten in den 18 Resistenz-assoziierten Regionen detektiert, von denen 464 durch die WGS bestätigt werden konnten. Von diesen Varianten wurden 100 (tNGS) beziehungsweise 98 (WGS) als Resistenz-vermittelnd identifiziert. Die Übereinstimmung der Ergebnisse beider Verfahren (tNGS und WGS) liegt somit bei 99,6% für die Variantendetektion und bei 98% für die Detektion von Resistenzmutationen. Bei den zwei diskrepanten Ergebnissen handelte es sich um zwei Resistenzmutationen in *rpoB* und *embB*, die mittels tNGS in niedrigeren Frequenzen von 6,8% und 4,9% detektiert wurden.

Für 39 der 50 klinischen Proben konnte mittels tNGS eine komplette Resistenzvorhersage erstellt werden (s. Tab. 2). Neben allen mikroskopisch positiven Proben konnte eine komplette Resistenzvor-

hersage für fünf der sieben (71,4 %) mikroskopisch schwach positiven (Mikroskopieergebnis „+/-“) und zwei der neun (22,2 %) mikroskopisch negativen Proben erstellt werden.

Insgesamt wurden in den klinischen Proben 45 Resistenzmutationen detektiert. Von diesen Varianten waren 26 sogenannte „fixierte Varianten“ (Anteil in der analysierten Probe > 97 %), bei fünf lag der geschätzte Anteil in der Probe zwischen 50 und 97 % und 14 waren niederfrequente Mutationen (Anteil in der Probe < 50 %).

Für Genomregionen, die auch von den routinemäßig durchgeführten MTBDR_{plus/sl} LPAs abgedeckt werden, wurden insgesamt 16 fixierte Resistenzmutationen mittels tNGS detektiert, welche alle durch die LPA-Testung bestätigt wurden. Allerdings wurden sechs niederfrequente Mutationen mit Frequenzen zwischen 5,5 und 28 % mittels tNGS detektiert, die mit dem LPA nicht detektiert wurden, obwohl laut vorheriger Veröffentlichungen das Detektionslimit des LPAs bei ≥ 5 % liegt.¹¹

Im Vergleich zur pDST konnte für die Standardmedikamente eine Übereinstimmung von 94,9 % für Isoniazid (INH) und 97,4 % für Rifampicin (RIF), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB) erreicht werden (s. Tab. 2). Bei den Medikamenten der Nicht-Standardtherapie wurde eine Übereinstimmung von 66,7 % für Fluorochinolone (FQ), von 75 % für Prothionamid (PTH) und von 100 % für Aminoglykoside, Linezolid (LZD) und Bedaquilin (BDQ) ermittelt (s. Tab. 2).

Unterschiede des tNGS im Vergleich zum pDST konnten bei Mutationen beobachtet werden, die für ein niedriges Resistenzniveau bekannt sind. Hier sind die pDST Methoden weniger zuverlässig und zeigen häufig variable Ergebnisse. Außerdem konnte bei einer phänotypisch INH-resistenten Probe und zwei PTH/ETH-resistenten Proben keine bekannte Resistenz-vermittelnde Variante detektiert werden. Bei einer Probe wurde die seltene *embB* G406S Mutation detektiert, welche mit einer EMB-Resistenz assoziiert ist, während die Probe mittels pDST empfindlich gegenüber EMB getestet wurde (s. Tab. 2).

Methode		tNGS			pDST			LPA		
Medikament	Genlokus	R	R (niederfrequente Mutation)	S	R	S	Übereinstimmung	R	S	Übereinstimmung
RIF	<i>rpoB</i>	8	0	31	7 ¹	32 ¹	38/39 ¹ (97,4 %)	8 ¹⁰	31	39/39 (100 %)
INH	<i>katG/fabG1/ahpC/inhA</i>	6	2	31	8 ²	31 ²	37/39 ² (94,9 %)	4 ¹¹ 3	34 34	37/38 (97,4 %) (<i>katG</i>) 37/37 (100 %) (<i>inhA</i>)
PZA	<i>pncA</i>	4	1	34	4	35 ³	38/39 ³ (97,4 %)	–	–	–
EMB	<i>embB</i>	4	0	35	3 ⁴	36 ⁴	38/39 ⁴ (97,4 %)	1	2	3/3 (100 %)
SM	<i>gidB/rpsL/rrs</i>	5	2	32	nd	nd	nd	–	–	–
FQ	<i>gyrA/gyrB</i>	0	4	35	0 ⁵	12 ⁵	8/12 ⁵ (66,7 %)	0 ¹² 0	39 39	35/39 (89,7 %) (<i>gyrA</i>) 39/39 (100 %) (<i>gyrB</i>)
ETH/ PTH	<i>inhA/fabG1/inhA</i>	3	0	36	5 ⁶	3 ⁶	6/8 ⁷ (75,0 %)	3	34	37/37 (100 %)
KAN only	<i>eis</i>	1	0	38	0 ⁷	4 ⁷	4/4 ⁸ (100 %)	–	–	–
KAN AMI CAP	<i>rrs</i>	1	0	38	1 ⁸	7 ⁸	8/8 ⁸ (100 %)	1	38	39/39 (100 %)
CAP only	<i>tlyA</i>	0	0	39	0	5	5/5 ⁹ (100 %)	–	–	–
LZD	<i>rplC/rrl</i>	0	0	39	0	2	2/2 (100 %)	–	–	–
BDQ CFZ	<i>Rv0678</i>	0	0	39	0	2	2/2 (100 %)	–	–	–

Tab. 2 | Ergebnisse des *targeted* NGS für 39 klinische Proben im Vergleich zur phänotypischen Testung und zu den Ergebnissen der MTBDRplus und MTBDRsl Streifenhybridisierungstests.

tNGS, *targeted next generation sequencing*; pDST, *phenotypic drug susceptibility testing* (phänotypische Empfindlichkeitsprüfung; LPA, *line probe assay* (Streifenhybridisierungstest); RIF, Rifampicin; INH, Isoniazid; PZA, Pyrazinamid; EMB, Ethambutol; SM, Streptomycin; FQ, Fluorochinolone; ETH, Ethionamid; PTH, Prothionamid; KAN, Kanamycin; AMI, Amikacin; CAP, Capreomycin; LZD, Linezolid; BDQ, Bedaquilin; CFZ, Clofazimin; R, Anzahl resistenter Proben; S, Anzahl sensibler, empfindlicher Proben; nd, nicht durchgeführt; Testung für Medikamente der Nicht-Standardtherapie wurde nur für MDR Fälle durchgeführt. pDST wurde mit dem BACTEC MGIT960 System durchgeführt.

1 Eine Probe mit der umstrittenen Resistenzmutation *rpoB* H445D (99,7%) wurde mittels pDST RIF S getestet.¹³ | 2 Eine Probe, in der keine Mutation detektiert werden konnte, wurde mittels pDST INH R getestet; eine Probe mit einer niederfrequenten Mutation *katG* S315C (5,5%), die ein geringes INH Resistenzniveau hat, wurde mittels pDST INH S getestet.¹⁴ | 3 Eine Probe mit niederfrequenter PZA Resistenzmutation *pncA* Q10P (10,6%) wurde mittels pDST PZA S getestet. | 4 Eine Probe mit der Resistenz-assoziierten Mutation *embB* G406S (99,7%) wurde mittels pDST EMB S getestet. | 5 Vier Proben mit der niederfrequenten Mutation *gyrA* A90V (10,5%, 19,3%, 25,9%, 28%), die eine geringes Moxifloxacin Resistenzniveau vermittelt, wurden mittels pDST Moxifloxacin S getestet;¹⁴ acht Proben ohne Mutation wurden korrekterweise mittels pDST FQ S getestet. | 6 Zwei Proben ohne Resistenz-assoziierte Mutation wurden mittels pDST PTH R getestet; drei weitere Proben mit solchen Mutationen und drei ohne wurden allerdings übereinstimmend PTH R beziehungsweise PTH S mittels pDST getestet. | 7 Vier Proben ohne Mutationen wurden mittels pDST ebenfalls KAN S getestet; die Probe mit einer KAN Resistenzmutation wurde nicht getestet. | 8 Eine Probe mit Resistenz-assoziiierter Mutation und sieben ohne so eine Mutation wurden mittels pDST übereinstimmend als KAN, AMI und/oder CAP R beziehungsweise S getestet. | 9 Fünf Proben ohne CAP Resistenzmutation wurden übereinstimmend mittels pDST als CAP S getestet. | 10 *rpoB* S450L (27,8%; in Kombination mit *rpoB* H445D bei 75,3% in derselben Probe) wurde mittels Hain MTBDRplus nicht detektiert. | 11 *katG* S315C (5,5%) wurde mittels Hain MTBDRplus nicht detektiert. | 12 Niederfrequente *gyrA* A90V Varianten (10,5 %, 19,3 %, 25,9 % in Kombination mit einer niederfrequenten *gyrA* D94G Variante mit 8,3% in derselben Probe, 28%) wurden mittels Hain MTBDRsl nicht detektiert.

Die größere Analysebandbreite, die auch Antibiotikaresistenz-assoziierte Zielregionen für alle Medikamente der Weltgesundheitsorganisation-(WHO-) Gruppen A und B und zusätzlich größere Genabschnitte für *rpoB*, *katG*, *embB* und *rrs* abdeckt, stellt einen wesentlichen Vorteil von tNGS gegenüber herkömmlichen mDST-Verfahren dar. Ein gutes Beispiel dafür ist eine kürzlich erschienene Studie aus Südafrika, bei der ein Ausbruchsklon mit einer RIF-Resistenz-vermittelnden Mutation entdeckt wurde (*rpoB* I491F). Diese Mutation liegt außerhalb der üblichen Resistenz-vermittelnden Region und wurde von den herkömmlichen mDST-Verfahren daher nicht detektiert.⁵ Außerdem bietet tNGS die

einzige Möglichkeit für wichtige Medikamente der MDR-TB-Therapie, wie BDQ oder Clofazimin (CFZ), eine schnelle molekularbiologische Resistenzvorhersage aus Primärmaterial zu erstellen.⁹

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass tNGS ein robustes Verfahren zur schnellen Resistenztestung in der TB-Diagnostik darstellt und das Potenzial hat, Resistenzen für einen großen Teil der Proben zuverlässig vorherzusagen. Besonders wenn der Assay direkt für die Untersuchung von klinischem Primärmaterial, z. B. von mikroskopisch positivem Sputum, eingesetzt wird, kann die Zeit bis zum Vorliegen eines umfassenden Resistenzprofils

vor allem bei MDR- und XDR-MTBK-Stämmen deutlich verkürzt werden. Die breite Abdeckung von Resistenzgenen auch für wichtige MDR-TB-Medikamente wie BDQ und LZD sowie die Möglichkeit, resistente Erregersubpopulationen bis zu einem Anteil von 3 % der Gesamtpopulation nachzuweisen, sind wichtige Vorteile von tNGS im Vergleich zu anderen mDST-Verfahren.¹²

Zurzeit werden mehrere Studien zur Durchführbarkeit von tNGS in der deutschen Routinediagnos-

tik am NRZ für Mykobakterien durchgeführt. Für eine genauere Beurteilung der Vor- und Nachteile von tNGS, sowie der optimalen Anwendungsbedingungen sind allerdings noch weitere Studien erforderlich, auch um den Herausforderungen bei der Implementierung von tNGS in Ländern mit hoher TB-Inzidenz besser begegnen zu können. Weitere Details können in der Originalarbeit,⁹ die im *European Respiratory Journal* erschienen ist, nachgelesen werden.

Literatur

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis report 2020.
- 2 Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, Furin J, Nardell EA, London L, Lessem E, Theron G, van Helden P, Niemann S, Merker M, Dowdy D, Van Rie A, Siu GKH, Pasipanodya JG, Rodrigues C, Clark TG, Sirgel FA, Esmail A, Lin H-H, Atré SR, Schaaf HS, Chang KC, Lange C, Nahid P, Udwadia ZF, Horsburgh CR, Churchyard GJ, Menzies D, Hesselning AC, Nuermberger E, McIlleron H, Fennelly KP, Goemaere E, Jaramillo E, Low M, Jara CM, Padayatchi N, Warren RM: The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. The Lancet Respiratory Medicine, 2017. 5:291-360
- 3 U. Köser C, M. Bryant J, Becq J, Török ME, Ellington MJ, Marti-Renom MA, Carmichael AJ, Parkhill J, Smith GP, Peacock SJ: Whole-Genome Sequencing for Rapid Susceptibility Testing of M. tuberculosis. N Engl J Med, 2013. 369
- 4 Andres S, Merker M, Heyckendorf J, Kalsdorf B, Rumetshofer R, Indra A, Hofmann-Thiel S, Hoffmann H, Lange C, Niemann S, Maurer FP: Bedaquiline-Resistant Tuberculosis: Dark Clouds on the Horizon. Am J Respir Crit Care Med, 2020. 201:1564-1568
- 5 Makhado NA, Matabane E, Faccin M, Pinçon C, Jouet A, Boutachkout F, Goeminne L, Gaudin C, Maphalala G, Beckert P, Niemann S, Delvenne J-C, Delmée M, Razwiedani L, Nchabeleng M, Supply P, Jong BC de, André E: Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa undetected by WHO-endorsed commercial tests: an observational study. The Lancet Infectious Diseases, 2018. 18:1350-1359
- 6 World Health Organization: Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. 2021. Geneva, Switzerland
- 7 Meehan CJ, Goig GA, Kohl TA, Verboven L, Dippenaar A, Ezewudo M, Farhat MR, Guthrie JL, Laukens K, Miotto P, Ofori-Anyinam B, Dreyer V, Supply P, Suresh A, Utpatel C, van Soolingen D, Zhou Y, Ashton PM, Brites D, Cabibbe AM, de Jong BC, de Vos M, Menardo F, Gagneux S, Gao Q, Heupink TH, Liu Q, Loiseau C, Rigouts L, Rodwell TC, Tagliani E, Walker TM, Warren RM, Zhao Y, Zignol M, Schito M, Gardy J, Cirillo DM, Niemann S, Comas I, Van Rie A: Whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis : current standards and open issues. 9. Nature Reviews Microbiology, 2019. 17:533-545
- 8 Brown AC, Bryant JM, Einer-Jensen K, Holdstock J, Houniet DT, Chan JZM, Depledge DP, Nikolayevskyy V, Broda A, Stone MJ, Christiansen MT, Williams R, McAndrew MB, Tutill H, Brown J, Melzer M, Rosmarin C, McHugh TD, Shorten RJ, Drobniewski F, Speight G, Breuer J: Rapid Whole-Genome Sequencing of Mycobacterium tuberculosis Isolates Directly from Clinical Samples. J Clin Microbiol, 2015. 53:2230-2237
- 9 Feuerriegel S, Kohl TA, Utpatel C, Andres S, Maurer FP, Heyckendorf J, Jouet A, Badalato N, Foray L,

Kamara RF, Conteh OS, Supply P, Niemann S: Rapid genomic first- and second-line drug resistance prediction from clinical Mycobacterium tuberculosis specimens using Deeplex®-MycTB. Eur Respir J, 2020. 2001796

- 10 Kohl TA, Utpatel C, Schleusener V, De Filippo MR, Beckert P, Cirillo DM, Niemann S: MTBseq: a comprehensive pipeline for whole genome sequence analysis of Mycobacterium tuberculosis complex isolates. PeerJ, 2018. 6:e5895
- 11 Rigouts L, Miotto P, Schats M, Lempens P, Cabibbe AM, Galbiati S, Lampasona V, de Rijk P, Cirillo DM, de Jong BC: Fluoroquinolone heteroresistance in Mycobacterium tuberculosis: detection by genotypic and phenotypic assays in experimentally mixed populations. 1. Scientific Reports, 2019. 9:11760
- 12 Feuerriegel S, Koser CU, Niemann S: Phylogenetic polymorphisms in antibiotic resistance genes of the Mycobacterium tuberculosis complex. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2014. 69:1205-1210
- 13 Miotto P, Tessema B, Tagliani E, Chindelevitch L, Starks AM, Emerson C, Hanna D, Kim PS, Liwski R, Zignol M, Gilpin C, Niemann S, Denking CM, Fleming J, Warren RM, Crook D, Posey J, Gagneux S, Hoffner S, Rodrigues C, Comas I, Engelthaler DM, Murray M, Alland D, Rigouts L, Lange C, Dheda K, Hasan R, Ranganathan UDK, McNerney R, Ezewudo M, Cirillo DM, Schito M, Köser CU, Rodwell TC: A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. Eur Respir J, 2017. 50
- 14 Kandler JL, Mercante AD, Dalton TL, Ezewudo MN, Cowan LS, Burns SP, Metchock B, Global PETTS Investigators, Cegielski P, Posey JE: Validation of Novel Mycobacterium tuberculosis Isoniazid Resistance Mutations Not Detectable by Common Molecular Tests. Antimicrob Agents Chemother, 2018. 62

Original-Publikation

S. Feuerriegel, T. A. Kohl, C. Utpatel, S. Andres, F.P. Maurer, J. Heyckendorf, A. Jouet, N. Badalato, L. Foray, R. Fouad Kamara, O. S. Conteh, P. Supply, S. Niemann: Rapid genomic first- and second-line drug resistance prediction from clinical Mycobacterium tuberculosis specimens using Deeplex®-MycTB. European Respiratory Journal, 2021 Jan 5;57(1):2001796. doi: 10.1183/13993003.01796-2020.

Autorinnen und Autoren

^{a,b,c,#} Dr. Silke Feuerriegel | ^{a,b,c,#} Dr. Viola Dreyer | ^b Dr. Sönke Andres | ^{a,b,c} Dr. Thomas A. Kohl | ^{a,b,c} Dr. Christian Utpatel | ^d PD Dr. Jan Heyckendorf | ^{b,e,\$} Prof. Dr. Florian P. Maurer | ^{a,b,c,\$} Prof. Dr. Stefan Niemann

- ^a) Molekulare und Experimentelle Mykobakteriologie, Forschungszentrum Borstel Leibniz Lungenzentrum, Borstel
- ^b) Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Forschungszentrum Borstel Leibniz Lungenzentrum, Borstel
- ^c) Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Standort Hamburg – Lübeck – Borstel – Riems, Borstel
- ^d) Klinische Infektiologie, Forschungszentrum Borstel Leibniz Lungenzentrum, Borstel
- ^e) Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- ^{,\$}) gleichberechtigte Autorenschaft

Korrespondenz: snemann@fz-borstel.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Feuerriegel S, Dreyer V, Andres S, Kohl TA, Utpatel C, Heyckendorf J, Maurer FP, Niemann S: Schnelle Vorhersage von Resistenzen gegenüber Tuberkulosemedikamenten der Standard- und der Nicht-Standardtherapie: Evaluation einer Methode zur gezielten Sequenzierung bestimmter Genombereiche aus klinischem Primärmaterial

Epid Bull 2021;11:23-28 | DOI 10.25646/8075

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Wir danken Tanja Niemann, Vanessa Mohr und Fenja Boysen, Molekulare und Experimentelle Mykobakteriologie, Forschungszentrum Borstel, für hervorragende technische Assistenz sowie Lynda Foray, Rashidatu Kamara und Ousman Conteh, Nationales Tuberkulose Kontrollprogramm, Freetown, Sierra Leone, für die Bereitstellung von Sputumproben.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

10. Woche 2021 (Datenstand: 17. März 2021)

Ausgewählte gastrointestinale Infektionen

	Campylobacter-Enteritis			Salmonellose			EHEC-Enteritis			Norovirus-Gastroenteritis			Rotavirus-Gastroenteritis		
	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020
	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.
Baden-Württemberg	21	512	585	4	74	210	3	28	23	6	104	1.636	5	46	134
Bayern	74	763	1.004	7	104	228	4	19	24	8	108	3.001	10	95	360
Berlin	7	330	363	1	36	60	1	11	19	4	56	811	4	29	76
Brandenburg	19	271	285	3	25	59	0	3	6	18	99	1.257	5	36	122
Bremen	4	46	51	1	5	9	0	1	2	0	4	62	1	4	17
Hamburg	1	147	249	0	21	30	0	0	5	1	14	307	0	14	62
Hessen	20	392	541	3	58	100	2	12	6	2	48	1.024	3	60	115
Mecklenburg-Vorpommern	26	263	212	1	28	36	1	4	12	4	40	807	7	119	50
Niedersachsen	65	646	699	5	121	169	4	23	41	3	76	1.799	13	87	184
Nordrhein-Westfalen	97	1.475	2.200	16	285	330	1	38	62	15	173	4.532	19	167	524
Rheinland-Pfalz	31	393	438	4	86	96	1	10	17	8	58	960	2	22	70
Saarland	1	97	156	1	18	30	0	1	1	0	7	186	1	7	29
Sachsen	50	754	636	4	52	153	2	9	18	10	141	2.152	8	71	376
Sachsen-Anhalt	12	229	229	6	35	91	0	9	17	9	119	1.213	1	27	97
Schleswig-Holstein	15	256	312	3	23	39	2	7	12	0	18	449	2	26	88
Thüringen	31	311	303	3	46	137	2	9	5	9	85	1.208	4	47	202
Deutschland	474	6.885	8.263	62	1.017	1.777	23	184	270	97	1.150	21.404	85	857	2.506

Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten

	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Tuberkulose			Influenza		
	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020
	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.
Baden-Württemberg	1	11	10	24	260	313	17	188	194	10	107	121	2	19	20.476
Bayern	1	16	20	28	276	353	21	159	181	10	89	106	0	34	46.945
Berlin	0	2	15	9	84	111	5	44	53	0	41	79	1	5	4.462
Brandenburg	0	9	7	0	14	21	1	10	20	4	11	27	0	14	4.356
Bremen	0	0	2	1	23	24	1	8	8	1	8	14	0	2	248
Hamburg	1	2	4	4	28	31	2	14	22	3	36	37	2	6	3.313
Hessen	0	7	7	22	148	138	8	70	93	4	82	101	0	8	7.118
Mecklenburg-Vorpommern	0	7	5	0	5	8	0	5	9	0	7	10	0	3	2.438
Niedersachsen	2	11	11	12	101	138	7	53	112	5	54	62	2	13	7.365
Nordrhein-Westfalen	4	25	28	52	411	299	19	223	228	18	168	191	2	27	19.031
Rheinland-Pfalz	0	8	9	7	74	107	2	52	39	0	28	36	5	11	6.099
Saarland	0	1	0	1	13	18	2	13	8	1	5	4	1	1	1.320
Sachsen	1	2	4	0	22	46	1	25	36	2	19	28	1	21	16.306
Sachsen-Anhalt	0	5	3	1	17	35	2	15	14	0	3	15	0	22	4.506
Schleswig-Holstein	2	3	2	12	39	63	0	35	47	2	21	38	0	0	3.144
Thüringen	0	4	1	1	24	16	3	9	16	0	17	14	0	10	6.792
Deutschland	12	113	128	174	1.539	1.721	91	923	1.080	60	696	883	16	196	153.919

Allgemeiner Hinweis: Das Zentrum für tuberkulosekranke und -gefährdete Menschen in Berlin verwendet veraltete Softwareversionen, die nicht gemäß den aktuellen Falldefinitionen des RKI gemäß § 11 Abs. 2 IfSG bewerten und übermitteln.

Ausgewählte impfpräventable Krankheiten

	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020
	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.
Baden-Württemberg	0	0	23	0	0	36	0	0	0	0	12	184	22	186	998
Bayern	0	0	5	1	7	26	1	1	2	7	38	481	11	198	1.279
Berlin	0	0	1	0	2	33	0	0	0	0	1	88	4	80	243
Brandenburg	0	0	0	0	3	4	0	0	0	1	5	91	3	28	153
Bremen	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	21	1	10	61
Hamburg	0	2	0	0	1	10	0	0	0	0	5	47	1	33	154
Hessen	0	0	6	1	3	16	0	0	0	0	16	149	7	68	277
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	79	2	10	53
Niedersachsen	0	0	0	0	2	7	0	0	0	1	9	90	9	80	315
Nordrhein-Westfalen	0	0	11	0	3	21	0	0	0	1	29	266	24	172	841
Rheinland-Pfalz	0	0	6	0	1	7	0	0	0	1	11	71	5	64	169
Saarland	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	11	0	11	19
Sachsen	0	0	0	1	3	0	0	0	0	1	4	84	6	82	404
Sachsen-Anhalt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	110	0	13	48
Schleswig-Holstein	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	3	61	4	25	206
Thüringen	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	7	145	1	13	84
Deutschland	0	2	54	3	27	167	1	1	2	13	153	1.978	100	1.073	5.304

Erreger mit Antibiotikaresistenz und *Clostridioides-difficile*-Erkrankung und COVID-19

	<i>Acinetobacter</i> ¹			Enterobacterales ¹			<i>Clostridioides difficile</i> ²			MRSA ³			COVID-19 ⁴		
	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020	2021		2020 ⁵
	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.	10.	1.–10.	1.–10.
Baden-Württemberg	0	5	13	5	75	84	2	12	18	2	15	10	8.596	87.036	229
Bayern	1	12	14	8	80	121	0	29	63	3	22	21	11.806	124.023	159
Berlin	0	16	13	4	70	70	1	9	17	0	7	16	2.839	35.579	38
Brandenburg	0	0	5	0	6	15	2	11	14	1	6	10	2.064	34.193	10
Bremen	0	1	1	0	2	5	0	2	0	1	2	2	519	5.284	4
Hamburg	0	7	2	0	7	21	0	5	2	0	6	7	1.748	17.173	23
Hessen	0	8	12	10	78	98	1	14	36	1	9	19	5.606	58.296	26
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	1	1	3	10	1	12	10	1	9	7	1.087	14.230	7
Niedersachsen	0	4	13	2	46	60	1	21	56	2	23	41	6.391	65.552	39
Nordrhein-Westfalen	0	16	36	11	245	225	9	84	117	7	71	82	14.885	157.225	490
Rheinland-Pfalz	0	0	5	1	22	36	0	10	13	1	5	5	2.492	32.125	15
Saarland	0	0	0	0	2	8	0	3	0	1	4	3	578	9.740	5
Sachsen	0	2	4	3	31	43	0	17	36	0	8	22	4.792	61.549	10
Sachsen-Anhalt	0	1	1	3	21	28	2	14	28	1	8	8	2.435	32.311	0
Schleswig-Holstein	0	1	1	2	17	26	1	3	7	1	9	14	1.495	19.656	9
Thüringen	0	0	2	1	3	18	0	8	21	1	7	10	3.607	38.246	2
Deutschland	1	73	123	51	708	868	20	254	438	23	211	277	70.940	792.218	1.066

¹ Infektion und Kolonisation

(*Acinetobacter* spp. mit Nachweis einer Carbapenemase-Determinante oder mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen)

² *Clostridioides-difficile*-Erkrankung, schwere Verlaufsform

³ Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, invasive Infektion

⁴ Coronavirus-Krankheit-2019 (SARS-CoV-2)

⁵ Bei den in der Spalte aufgeführten Fällen ist bei einer Teilmenge davon auszugehen, dass es sich um Fehleingaben des Meldedatums handelt.

Weitere ausgewählte meldepflichtige Infektionskrankheiten

Krankheit	2021		2020
	10.	1.–10.	1.–10.
Adenovirus-Konjunktivitis	1	6	105
Botulismus	0	1	0
Brucellose	0	2	6
Chikungunyavirus-Erkrankung	0	0	20
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	0	7	10
Denguefieber	1	7	115
Diphtherie	0	0	5
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)	0	5	4
Giardiasis	9	218	477
<i>Haemophilus influenzae</i> , invasive Infektion	0	18	276
Hantavirus-Erkrankung	24	134	43
Hepatitis D	0	10	10
Hepatitis E	47	557	698
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	3	6
Kryptosporidiose	17	167	205
Legionellose	13	155	261
Lepra	0	0	0
Leptospirose	0	11	31
Listeriose	7	94	128
Meningokokken, invasive Erkrankung	0	7	75
Ornithose	0	1	5
Paratyphus	0	1	5
Q-Fieber	0	12	14
Shigellose	0	12	72
Trichinellose	0	0	1
Tularämie	0	10	5
Typhus abdominalis	0	3	15
Yersiniose	25	363	483
Zikavirus-Erkrankung	0	0	3

In der wöchentlich veröffentlichten aktuellen Statistik werden die gemäß IfSG an das RKI übermittelten Daten zu meldepflichtigen Infektionskrankheiten veröffentlicht. Es werden nur Fälle dargestellt, die in der ausgewiesenen Meldewoche im Gesundheitsamt eingegangen sind, dem RKI bis zum angegebenen Datenstand übermittelt wurden und die Referenzdefinition erfüllen (s. www.rki.de/falldefinitionen).

Beitragsreihe zu COVID-19 im Journal of Health Monitoring

Zur Situation älterer Menschen in der Anfangsphase der COVID-19-Pandemie

Special Issue S4/2021 gibt mittels eines *Scoping Reviews* eine Übersicht über nationale und internationale Veröffentlichungen zu direkten und indirekten gesundheitlichen Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf ältere Menschen in der ersten Jahreshälfte 2020. Auf Basis dieser Bestandsaufnahme sollen Evidenzlücken und damit zukünftiger Forschungsbedarf aufgezeigt werden.

Grundlage des *Scoping Reviews* bildet eine systematische datenbankgestützte Recherche der internationalen Literatur von Dezember 2019 bis Juni 2020. Ergänzend wurde eine Recherche von Internetseiten ausgewählter Organisationen in Deutschland durchgeführt.

Die aktuelle Journal-Ausgabe kann über die RKI-Internetseite www.rki.de/johm-covid19 auf Deutsch kostenlos heruntergeladen werden. Informationen über neue Ausgaben des *Journal of Health Monitoring* bietet der GBE-Newsletter, für den Sie sich unter www.rki.de/gbe-newsletter anmelden können.

Martina Rabenberg, JoHM-Redaktion
Robert Koch-Institut | Abteilung für Epidemiologie
und Gesundheitsmonitoring
Korrespondenz: RabenbergM@rki.de