

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin I
(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Hepatologie,
Infektionskrankheiten)

Untersuchungen zum Risiko einer Ansteckung von
Mitarbeitern des Universitätsklinikums Tübingen nach
Kontakt zu Patienten mit einer offenen Tuberkulose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Dylla, Miriam Katharina

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Berg
2. Berichterstatter: Professor Dr. J.-S. Frick

Tag der Disputation: 16.01.2019

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Definition der Tuberkulose	2
1.2 Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland.....	2
1.3 Übertragung von <i>M. tuberculosis</i>	3
1.4 Pathogenese der Tuberkulose.....	4
1.4.1 Latente Tuberkulose.....	4
1.4.2 Aktive Tuberkulose.....	5
1.4.3 Offene Tuberkulose.....	5
1.5 Diagnostische Methoden zum Nachweis einer Tuberkuloseerkrankung	6
1.5.1 Mikrobiologischer Nachweis von Tuberkulosebakterien.....	6
1.5.1.1 Nachweis von <i>M. tuberculosis</i> mittels mikroskopischer Untersuchung.....	7
1.5.1.2 Nachweis von <i>M. tuberculosis</i> mittels PCR.....	8
1.5.1.3 Nachweis von <i>M. tuberculosis</i> mittels kultureller Anzucht.....	8
1.5.2 Histopathologische Kriterien zum Nachweis einer Tuberkuloseerkrankung.....	9
1.5.3 Bildgebende Kriterien zur Diagnose einer Tuberkuloseerkrankung.....	9
1.5.4 Tuberkulosenachweis mithilfe von Tuberkulosestests.....	10
1.5.4.1 Tuberkulin-Hauttests: Stempelttest und Mendel-Mantoux-Test.....	10
1.5.4.2 Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA).....	11
1.6 Tuberkulose im Gesundheitswesen.....	12
1.6.1 Empfehlungen und Gesetze zur Prävention und frühzeitigen Erkennung von Tuberkulose-Erkrankungen bei Beschäftigten des Gesundheitswesens.....	12
1.6.2 Bisherige Studien zu Tuberkulose bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens.....	13
1.7 Zielsetzung und Fragestellung.....	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Vorgehen bei Verdacht auf eine offene Lungen-Tbc am UKT.....	15
2.2 Ablauf der Umgebungsuntersuchung durch den betriebsärztlichen Dienst des UKTs bei an offener Tbc exponierten Mitarbeitern.....	16
2.3 Datenerfassung der Indexpatienten	17
2.3.1 Erfasste Daten und Untersuchungen der Indexpatienten.....	18
2.4 Datenerfassung der an Tbc exponierten Mitarbeiter des UKT.....	19
2.4.1 Erfasste Daten und Untersuchungen der an Tbc exponierten Mitarbeiter im Rahmen der Umgebungsuntersuchung.....	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Charakterisierung der Kohorte der Indexpatienten.....	21
3.1.1 Alter, Geschlecht und Geburtsländer der Indexpatienten.....	21
3.1.2 Symptomatik der Indexpatienten und Zeitraum bis zur Isolation aufgrund des V. a. Tbc.....	25
3.1.3 Auswertung der Antibiogramme der Tbc-Stämme.....	28
3.1.4 Ergebnisse der Tbc-Diagnostik der Indexpatienten.....	29
3.1.4.1 Ergebnisse der Tbc-Hauttests und der IGRAs der Indexpatienten.....	29

3.1.4.2	Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen von Sputum, Magensaft und BAL der Indexpatienten.....	30
3.1.4.3	Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung von zusätzlichen Proben der Indexpatienten.....	32
3.1.4.4	Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen der Indexpatienten.....	34
3.1.4.5	Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen der Indexpatienten.....	36
3.1.5	Zusammenfassung der Analyse der Daten der Indexpatienten.....	37
3.2	Charakterisierung der Mitarbeiterkohorte.....	38
3.2.1	Alter, Geschlecht, Beruf und Geburtsländer der an offener Tbc exponierten Mitarbeiter.....	38
3.2.2	Relation zwischen Zeitraum bis zur Isolation der Indexpatienten und Anzahl der an Tbc exponierten Mitarbeiter	41
3.2.3	Ergebnisse der vor Tbc-Exposition durchgeführten Tbc-Tests und radiologischen Untersuchungen.....	43
3.2.4	Ergebnisse der Screening-Untersuchungen der Mitarbeiter nach stattgehabter Tbc-Exposition.....	46
3.2.5	Zusammenfassung der Datenauswertung der exponierten Mitarbeiter.....	49
3.3	Konversion des Tbc-Tests bei an offener Tbc exponierten Mitarbeitern.....	50
3.3.1	Charakterisierung der Indexpatienten, bei denen die Mitarbeiter mit konvertiertem Tbc-Test exponiert waren.....	51
3.3.2	Alter, Geschlecht, Beruf und Geburtsländer der 25 Mitarbeiter mit Tbc- Testkonversion.....	54
3.3.3	Zeitraum zwischen letztem Tbc-Test der 25 Mitarbeiter vor Tbc-Exposition und der Exposition an einem Indexpatienten.....	56
3.3.4	Exposition der Mitarbeiter an mehr als einem Indexpatienten.....	59
3.3.5	Zusammenfassende Beurteilung der Untersuchungsergebnisse der 25 Mitarbeiter mit konvertiertem Tbc-Test.....	59
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	62
4	Diskussion.....	63
4.1	Ansteckungsrisiko an Tbc bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens am Universitätsklinikum Tübingen.....	67
4.2	Potentielle Risikofaktoren für eine Ansteckung an Tbc für Mitarbeiter des Gesundheitswesens.....	70
4.3	Maßnahmen, die zu einer Verringerung der Tbc-Übertragung im klinischen Alltag beitragen können.....	72
4.4	Aufwand und Kosten der Umgebungsuntersuchungen.....	74
4.5	Schlussfolgerung.....	75
5	Zusammenfassung.....	76
6	Literaturverzeichnis.....	78
7	Erklärungen zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	88
8	Danksagung.....	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Empfehlungen des RKIs zur Nachuntersuchung bei Exposition eines Mitarbeiters des Gesundheitswesens an einem Patienten mit offener Tbc	13
Abbildung 2: Vorgehen beim Ausschluss von an Indexpatienten exponierten Mitarbeitern aus der Auswertung.....	19
Abbildung 3: Altersverteilung der Indexpatienten.....	22
Abbildung 4: Geburtsländer der Indexpatienten.....	23
Abbildung 5: Altersverteilung der Indexpatienten mit Migrationshintergrund.....	24
Abbildung 6: Altersverteilung der in Deutschland geborenen Indexpatienten....	24
Abbildung 7: Anzahl der Tbc-typischen Symptome der Indexpatienten bei Aufnahme am UKT.....	27
Abbildung 8: Anzahl der Tage, an denen die Indexpatienten am UKT nicht isoliert waren.....	28
Abbildung 9: Anzahl der Resistenzen der Tbc-Stämme der Indexpatienten gegen Erstrangmedikamente.....	29
Abbildung 10: Ergebnisse der Röntgen-Thorax-Untersuchungen der Indexpatienten.....	37
Abbildung 11: Alter der Mitarbeiter zum Zeitpunkt der Exposition an einem Indexpatienten.....	39
Abbildung 12: Berufe der an offener Tbc exponierten Mitarbeiter.....	40
Abbildung 13: Geburtsländer der an offener Tbc exponierten Mitarbeiter.....	41
Abbildung 14: Anzahl der exponierten Mitarbeiter in Abhängigkeit der Anzahl der Tage, die der jeweilige Indexpatient nicht isoliert war.....	42
Abbildung 15: Ergebnisse der Tuberkulose-tests der Mitarbeiter vor Exposition an offener Tbc.....	43
Abbildung 16: Ergebnisse der Röntgen-Thorax-Untersuchungen der Mitarbeiter vor Exposition an offener Tbc	44
Abbildung 17: Ergebnisse der Tuberkulose-tests der Mitarbeiter nach Exposition an offener Tbc	46
Abbildung 18: Ergebnisse der Röntgen-Thorax-Untersuchungen der Mitarbeiter nach Exposition an offener Tbc	47
Abbildung 19: Beurteilung von Röntgen-Thorax-Untersuchungen und Tbc-Tests der Mitarbeiter nach Exposition an offener Tbc	48
Abbildung 20: Auswahl der Mitarbeiter mit Tbc-Testkonversion in zeitlichem Zusammenhang mit einer Exposition an einem Indexpatienten.....	50
Abbildung 21: Ergebnisse der mikroskopischen Beurteilung der Proben aus Sputum, Magensaft oder BAL der Indexpatienten, bei denen die Mitarbeiter mit Konversion des Tbc-Tests exponiert waren.....	52
Abbildung 22: Ergebnisse der mikroskopischen Beurteilung der Proben aus Sputum, Magensaft oder BAL der Indexpatienten, bei denen keine Mitarbeiter mit Konversion des Tbc-Tests exponiert waren.....	53
Abbildung 23: Histogramm der Altersverteilung der Mitarbeiter mit konvertiertem Tuberkulose-test.....	54
Abbildung 24: Berufe der Mitarbeiter mit konvertiertem Tuberkulose-test.....	55

Abbildung 25: Zeitraum zwischen letztem Tuberkulosestest und Exposition an einem Indexpatienten der Mitarbeiter mit konvertiertem Tuberkulosestest.....	57
Abbildung 26: BCG-Impfrate der Mitarbeiter in Abhängigkeit der Konversion des Tbc-Tests	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität der mikrobiologischen Nachweismethoden	7
Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität der Tuberkulin-Hauttests und des IGRAs	10
Tabelle 3: Symptome der Indexpatienten bei Aufnahme am UKT.....	25
Tabelle 4: Ergebnisse der bei Indexpatienten durchgeführten Mendel-Mantoux-Tests und IGRAs.....	30
Tabelle 5: Ergebnisse der bei den Indexpatienten durchgeführten mikrobiologischen Untersuchungen aus Sputum, Magensaft und BAL.....	31
Tabelle 6: Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen von Urin, Pleuraerguss, Liquor, Stuhl und Gewebeproben.....	32
Tabelle 7: Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung von BAL, Pleuraerguss und Gewebeproben.....	34
Tabelle 8: Zusammenfassung des tuberkulösen Organbefalls der Indexpatienten.....	35
Tabelle 9: Zusammenfassung von Tbc-Tests, Röntgen-Thorax-Untersuchungen, BCG-Impfung und Beruf der Mitarbeiter mit konvertiertem Tbc-Test.....	60
Tabelle 10: Alphabetischer Überblick bisheriger Forschungsarbeiten zu Tbc im Gesundheitswesen in Niedriginzidenzländern.....	63

Abkürzungsverzeichnis

AZ:	Allgemeinzustand
BAL:	bronchoalveoläre Lavage
BCG:	Bacille-Calmette-Guérin
CT:	Computertomographie
ELISA :	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
Gl.:	Glandula
IGRA:	Interferon Gamma Release Assay
KM:	Knochenmark
LAP:	Lymphadenopathie
LK:	Lymphknoten
<i>M.:</i>	<i>Mycobacterium</i>
n. d.:	not determined
PCR:	Polymerase Kettenreaktion
RKI:	Robert-Koch-Institut
Tbc:	Tuberkulose
UKT:	Universitätsklinikum Tübingen
WHO:	World Health Organization
WS:	Wirbelsäule

1 Einleitung

Tuberkulose (Tbc) ist eine Infektionskrankheit, deren Inzidenz und Prävalenz laut der World Health Organization (WHO) weltweit seit Jahren kontinuierlich zunehmend ist (1), (2). Europaweit traten im Jahr 2014 zirka 340.000 Neuerkrankungen an Tbc und 36.000 Todesfälle aufgrund von Tbc-Erkrankungen auf (3), (4). Deutschland gehört mit einer Inzidenz von weniger als zehn Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern allerdings zu den Niedriginzidenzländern (5) mit rückläufigen Tbc-Fällen in den letzten Jahren, wie den epidemiologischen Bulletins des Robert-Koch-Instituts (RKI) im Verlauf aus den Jahren 2003 und 2014 zu entnehmen ist (6), (7). Diese für Deutschland an für sich positiv zu bewertende Entwicklung birgt allerdings auch das Risiko, dass aufgrund der seltenen Tbc-Fälle die Diagnose einer Tbc häufig erst verzögert gestellt wird (8), (9), (10), was sich im Falle einer offenen Lungen-Tbc ungünstig im Hinblick auf das Ansteckungsrisiko auswirken könnte (4). Insbesondere für direkte Kontaktpersonen wie z.B. Familienmitglieder aber auch Mitarbeiter des Gesundheitswesens, die in die direkte Betreuung eines an einer bisher unerkannten offenen Tbc erkrankten Patienten eingebunden sind, besteht somit ein potentiell erhöhtes Ansteckungsrisiko an Tbc (11). Allerdings existieren keine Daten dazu, wie hoch das tatsächliche Risiko für Mitarbeiter im Gesundheitswesen ist, sich nach „ungeschütztem“ Kontakt mit einem an offener Tbc erkrankten Patienten selbst mit Tbc zu infizieren, und folgend ggf. auch an Tbc zu erkranken.

Ziel dieser Arbeit ist es, erstens zu erheben, ob und ggf. wie viele Tbc-Fälle bei Mitarbeitern des Gesundheitswesen in der Folge eines ungeschützten Kontakts bei einem an einer offenen Tbc erkrankten Patienten aufgetreten sind und zweitens Faktoren zu definieren, welche das potentielle Ansteckungsrisiko an Tbc beeinflussen könnten.

Dafür wurden retrospektiv die klinischen Daten von Patienten erhoben, die in den Jahren 2002 bis 2009 mit einer initial nicht erkannten offenen Tbc am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) behandelt worden sind. Parallel dazu

wurden Daten der Mitarbeiter analysiert, die ungeschützten Kontakt mit diesen an einer offenen Tbc erkrankten Patienten hatten. Grundlage der Erhebung bei den Mitarbeitern waren Daten des betriebsärztlichen Dienstes des UKTs, die sowohl die Situation eines Mitarbeiters vor der Exposition gegenüber Tbc (z.B. Screeninguntersuchung auf Tbc bei Neueinstellung oder Nachuntersuchungen im Rahmen von Tbc-Expositionen vor dem Untersuchungszeitraum), als auch die Nachuntersuchung nach der Exposition gegenüber einer Tbc berücksichtigen.

1.1 Definition der Tuberkulose

Tbc wird durch Erreger des *Mycobacterium-tuberculosis-Komplexes* ausgelöst. Dazu gehören die Spezies *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* und *M. canetti* (12), (13). Eine Erkrankung mit aktiver Tbc liegt nach der Falldefinition des RKIs vor, wenn definierte klinische oder labordiagnostische Aspekte erfüllt sind: Zum einen wenn der behandelnde Arzt die Indikation zur antituberkulösen Therapie stellt und eine kurative Therapie einleitet. Zum anderen, wenn die Tbc-Erreger kulturell oder mikroskopisch nachgewiesen werden. Bei mikroskopischem Nachweis ist ein Nukleinsäurenachweis zur Bestätigung erforderlich. Dagegen sind positive Tbc-Tests (Interferon gamma release assay (IGRA), Stempel- und Mendel-Mantoux-Tests, s. Kapitel 1.5.4) ohne Tbc-typische Organbefunde nicht ausreichend für die Diagnose einer aktiven Tbc-Erkrankung (14).

1.2 Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland

In Deutschland nehmen die Erkrankungszahlen an aktiver Tbc kontinuierlich ab. Laut der epidemiologischen Bulletins des RKIs ist die Inzidenz

von aktiven Tbc-Erkrankungen zwischen 2001 und 2014 von 9,1 auf 5,6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner insgesamt gesunken. Jedoch wurde in den Jahren 2012 bis 2014 wieder ein leichter Anstieg der Neuerkrankungen verzeichnet. Dafür sind nach Analyse des RKIs am ehesten demographischen Veränderungen wie die Zunahme von Migration und Mobilität verantwortlich (5). Beispielsweise wächst in Deutschland der Anteil an Tbc erkrankter Patienten, die im Ausland geboren wurden (von 42% im Jahr 2001 auf 62,4% im Jahr 2014). In dieser Gruppe zeigen sich Häufigkeitsgipfel in der Altersverteilung: bei Kinder unter 5 Jahren, 20- bis 24-Jährige sowie über 79-Jährige. Im Gegensatz dazu steigt die Inzidenz bei Erkrankten, die in Deutschland geboren wurden, kontinuierlich an und erreicht erst bei den über 79-Jährigen das Maximum. Männer erkranken ca. 1,7 mal häufiger an aktiver Tbc als Frauen (6), (7), (15).

1.3 Übertragung von *M. tuberculosis*

M. tuberculosis wird im Regelfall als Aerosol („Tröpfcheninfektion“) von Mensch zu Mensch übertragen. Am wahrscheinlichsten findet eine Übertragung bei Befall von Lunge oder Larynx statt (16), (17). In seltenen Fällen ist bei Vorliegen einer Haut- oder Weichteil-Tbc eine Übertragung durch Inokulation von erregerehaltigem Material (18) oder als Schmierinfektion mit Urin oder einem offenen Abszess möglich (19).

Das Übertragungsrisiko ist von mehreren Faktoren abhängig. Es steigt mit der Konzentration der Tuberkelbakterien in der Umgebungsluft und mit zunehmender Expositionsdauer. Eine Übertragung bei flüchtigem Kontakt zu einem Tbc-Erkrankten unter freiem Himmel ist damit eher unwahrscheinlich. Zudem ist die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung und auch Erkrankung an einer Tbc vom Immunstatus der exponierten Person abhängig. Immunsupprimierte Personen entwickeln nach Kontakt zu einem Tbc-Erkrankten häufiger eine Tbc als immunkompetente Personen (20), (21), (22).

1.4 Pathogenese der Tuberkulose

Nach Aufnahme von Tbc-Erregern in den menschlichen Organismus, werden diese durch Makrophagen phagozytiert. In den Makrophagen vermehren sich die Tbc-Erreger und es kommt nach zwei bis zwölf Wochen zu einer Immunantwort. Bei Personen mit intaktem Immunsystem bilden aktivierte T-Zellen zusammen mit Makrophagen die für die Tbc typischen Granulome, die die Tbc-Erreger in ihrem Inneren einschließen und im Regelfall einer Ausbreitung der Infektion entgegenwirken. Ist dieser Zustand erreicht, besteht eine sogenannte latente Tbc (21), (23), (24), (25).

1.4.1 Latente Tuberkulose

Von einer latenten tuberkulösen Infektion spricht man, wenn eine immunkompetente Person mit Tbc-Bakterien infiziert wird, diese aber durch das intakte Immunsystem soweit kontrollieren kann, dass die Infektion eingegrenzt und somit nicht aktiv und auch nicht behandlungsbedürftig ist.

Liegt ein intaktes Immunsystem vor, werden die Mykobakterien zunächst durch Makrophagen phagozytiert. Diese präsentieren die mykobakteriellen Antigene den dendritischen Zellen sowie den B- und T-Zellen, sodass die spezifische Immunabwehr in Gang gesetzt wird. Gemeinsam mit Fibroblasten bilden diese Immunzellen einen Wall um die Tbc-Bakterien (Granulome), der die Ausbreitung der mykobakteriellen Infektion eingrenzt. Die Immunzellen können die Tbc-Bakterien mittels Zytokinen im Inneren des Granuloms attackieren, häufig lassen sich die Mykobakterien dadurch allerdings nicht komplett eliminieren. Die genauen Mechanismen, welche die Mykobakterien überleben lassen, sind aktuell noch nicht geklärt (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31).

Der erste Tbc-Kontakt, das heißt die erstmalige Aufnahme von Tbc-Bakterien, führt bei immunkompetenten Personen in 90-95 % der Fälle zu einer latenten Tbc (25), (32), (33). Bei diesen Personen lassen sich radiologisch meist keine Hinweise auf Tbc finden. Zudem zeigen sie im Regelfall keine

anderweitigen klinischen Organmanifestationen (23), (25), (32), (34). Somit basiert die Diagnose einer latenten Tbc nach Definition des RKIs häufig auf dem Nachweis positiver Tbc-Tests (IGRA und Tuberkulinhauttests) (32), (35), (36).

1.4.2 Aktive Tuberkulose

Eine aktive Tbc entwickelt sich, wenn es dem Immunsystem nicht gelingt die Tbc-Erreger einzugrenzen (37). Vor allem das Vorliegen einer Immunsuppression begünstigt somit die Entwicklung einer aktiven Tbc (20), (21). Bei 10% der unbehandelten Patienten mit latenter Tbc entwickelt sich im Laufe des Lebens eine aktive Tbc. Diese entwickelt sich am wahrscheinlichsten in den ersten beiden Jahren nach Infektion (25). Welche immunologischen Faktoren zur Aktivierung einer latenten Tbc beitragen, ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt (30), (31), (38).

Die aktive Tbc manifestiert sich mit einer Inzidenz von 76% pulmonal, kann jedoch jedes Organ befallen. Am häufigsten tritt der extrapulmonale Befall in Lymphknoten (8,8%) und Pleura (4,1%) auf. Seltener ist eine Manifestation in Urogenitaltrakt (1,6%), Verdauungstrakt (1,5%), Knochen und Gelenken (1,4%) und Wirbelsäule (0,8 %). Häufig tritt der extrapulmonale Organbefall parallel zur Lungen-Tbc auf (15). Je nach befallenem Organ variiert die Klinik: Bei pulmonalem Befall treten häufig Husten, teils mit Hämoptysen, sowie Dyspnoe oder, bei Beteiligung der Pleura, pleuritische Schmerzen auf. Bei Befall des Larynx kann Heiserkeit auftreten. Neben organspezifischen Symptomen weisen 79% der Patienten außerdem systemische Symptome wie Fieber, Nachtschweiß, Lymphadenopathie und Allgemeinzustandsverschlechterung auf (21), (39), (40), (41).

1.4.3 Offene Tuberkulose

Eine Sonderform der aktiven Tbc ist die offene Tbc. Bei einer offenen Tbc handelt es sich nach Definition des RKIs um eine aktive Lungen-Tbc, bei der der Krankheitsherd Anschluss an das Bronchialsystem gefunden hat. Damit

ist ein Nachweis der Tbc-Bakterien mikroskopisch oder mittels kultureller Anzucht aus bronchoalveolärer Lavage (BAL), Sputum oder Magensaft möglich. Somit kann der Erreger zum Beispiel durch einen Hustenstoß in die Umwelt gelangen (15), (42).

Außer bei einer offenen Lungen-Tbc kann es in seltenen Fällen auch durch eine Schmierinfektion, z.B. mit infektiösem Urin bei Urogenital-Tbc oder Abszessinhalt bei kutaner oder transcutan perforierter Lymphknoten-Tbc, zu einer Ansteckung kommen (19).

1.5 Diagnostische Methoden zum Nachweis einer Tuberkuloseerkrankung

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, eine Tbc-Infektion nachzuweisen. Zum sicheren Tbc-Nachweis sollten die Tbc-Bakterien mittels mikrobiologischen Methoden direkt nachgewiesen werden. Nach wie vor gilt als einziger Beweis einer Tbc die kulturelle Anzucht der Tbc-Bakterien. Mit Hilfe von histologischen und radiologischen Untersuchungen wird häufig der erste Verdacht auf Tbc geäußert (43), (44), dieser Verdacht sollte dann aber, wenn möglich, mikrobiologisch bestätigt werden (45), (46). Zudem gibt es Tbc-Tests, die sich unter anderem auch als Screeningtests eignen, da sie nicht nur universell verfügbar und leicht anwendbar sind, sondern auch auf eine latente Tbc hinweisen können (32), (35), (36).

1.5.1 Mikrobiologischer Nachweis von Tuberkulosebakterien

Mikrobiologisch können Tbc-Bakterien mittels drei verschiedener Methoden nachgewiesen werden: durch Mikroskopie (Ziehl-Neelsen Färbung), polymere Kettenreaktion (PCR) und kulturelle Anzucht. In Tabelle 1 ist eine Zusammenfassung der Sensitivitäten und Spezifitäten dieser Nachweismethoden bei pulmonaler Tbc dargestellt. Als Untersuchungsmaterial bei Verdacht auf pulmonale Tbc wird Sputum, Magensaft oder BAL verwendet

(15). Im Magensaft sind Tbc-Bakterien bei pulmonaler Tbc nachzuweisen, weil Sputum aus der Lunge verschluckt wird. Da Tbc-Bakterien säurefest sind, überleben sie im Magensaft und können mikrobiologisch nachgewiesen werden.

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität der mikrobiologischen Nachweismethoden (47), (48), (49), (50), (51), (52), (53)

Nachweismethode	Sensitivität	Spezifität
Ziehl-Neelsen	78,0%	98,3%
PCR	65,0-93,0%	96,0%
Kulturelle Anzucht	82,0%	100%

1.5.1.1 Nachweis von *M. tuberculosis* mittels mikroskopischer Untersuchung

Zum mikroskopischen Nachweis von *M. tuberculosis* wird die mikrobiologische Probe nach Ziehl-Neelsen angefärbt. Dadurch werden Tbc-Bakterien unter einem Mikroskop als säurefeste Stäbchen sichtbar (54). Dabei kann nicht nur untersucht werden, ob Bakterien vorhanden sind, sondern diese können auch semiquantitativ erfasst werden (55).

Der mikroskopische Nachweis von Tbc-Bakterien ist sowohl schnell (53), als auch einfach durchzuführen und sehr spezifisch (98,3%) (47), allerdings nicht sensitiv (ca. 78%) (48), da zum sicheren Nachweis mindestens eine Keimzahl von 5×10^3 bis 1×10^4 / ml benötigt wird (56). Ist eine Tbc mikroskopisch zum Beispiel im Sputum nachweisbar, ist per se von einer recht hohen Keimlast im Sputum auszugehen und damit auch von einer um den Faktor fünf höheren Ansteckungsgefahr für exponierten Personen im Vergleich zu Tbc-Erkrankungen, die nur kulturell oder durch eine PCR im Sputum nachweisbar sind. Bei einem mikroskopischen Nachweis von *M. tuberculosis* ist zur Ansteckung ein Aufenthalt im selben Raum von ca. acht Stunden nötig (8), (57), (58), (59).

1.5.1.2 Nachweis von *M. tuberculosis* mittels PCR

Bei der PCR werden bestimmte DNA-Regionen, die spezifisch für *M. tuberculosis* sind, amplifiziert (36), (60), (61). Diese Methode ist in entsprechend ausgerüsteten Laboratorien schnell durchzuführen und weist eine hohe Spezifität (96 %) auf. Die Sensitivität variiert zwischen 65 % und 93 % (49), (50). Dabei ist sie vor allem von der Menge der untersuchten Probe und von der Bakterienlast in dieser Probe abhängig. Je höher die Bakterienlast bzw. je größer die Menge der untersuchten Probe, desto höher ist die Sensitivität (62), (51).

Seit einigen Jahren können mittels Mutationstestungen in bestimmten DNA-Regionen von *M. tuberculosis* Resistenzen auf die gängigen Tuberkulostatika (Rifampicin, Isoniazid, Etambutol, Pyrazinamid, Streptomycin) nachgewiesen werden. Es gibt Tests, die nur Mutationen erkennen, welche eine Resistenz auf Rifampicin oder Isoniazid zur Folge haben. Andere testen mehrere Genomregionen, sodass auch Resistenzen auf Etambutol, Pyrazinamid und Streptomycin nachgewiesen werden können. Im Vergleich zur bisher gängigen Resistenztestung mittels kultureller Anzucht, welche mehrere Wochen braucht, liegt das Ergebnis bei Testung mittels Mutationsanalyse bereits nach wenigen Tagen vor. Es muss jedoch mittels kultureller Anzucht bestätigt werden (63), (64), (65).

1.5.1.3 Nachweis von *M. tuberculosis* mittels kultureller Anzucht

Der Goldstandard zum Nachweis von Tbc-Bakterien ist die kulturelle Anzucht. Dies ist die einzige sichere Nachweismethode für vermehrungsfähige Bakterien. Somit ist die kulturelle Anzucht eine relativ sensitive (82%) (52) aber vor allem hoch spezifische Methode (100%) (53). Im Gegensatz zum mikroskopischen Nachweis wird für die kulturelle Anzucht nur eine Keimzahl von 1×10^2 bis 1×10^3 / ml benötigt (56). Deshalb ist bei Patienten, welche lediglich einen kulturellen Nachweis der Tuberkelbakterien aufweisen, eine Kontaktdauer von ca. 40 Stunden zur Ansteckung notwendig (66).

Zudem bietet die kulturelle Anzucht die Möglichkeit einer *in vivo*

Resistenzbestimmung (67). Allerdings dauert die Anzucht im Regelfall zwei bis sechs Wochen und ist damit im Vergleich zu den anderen Nachweismethoden sehr zeitaufwendig (62), (68). Um eine Tbc-Erkrankung kulturell auszuschließen, ist eine Bebrütung der Kulturen von bis zu acht Wochen erforderlich (68).

1.5.2 Histopathologische Kriterien zum Nachweis einer Tuberkuloseerkrankung

Eine weitere diagnostische Möglichkeit bei Verdacht auf Tbc ist die histopathologische Untersuchung von Gewebeproben. Dabei werden aus dem Organ, bei welchem klinisch der Verdacht auf eine Tbc-Infektion besteht, Gewebeproben entnommen und pathologisch untersucht. Typischerweise sind Epitheloidzellgranulome mit zentraler Nekrose zu sehen. Diese Granulome sind allerdings nicht spezifisch für Tbc, sodass die Pathologie alleine nur den Verdacht auf Tbc äußern kann, der mikrobiologisch bestätigt werden sollte (69), (70). Um die histopathologische Diagnostik zu verbessern, können die Gewebeproben mit immunhistochemischen Markern analysiert werden. Diese Methoden weisen noch keine hohe Sensitivität auf und werden in der aktuellen Forschung weiterentwickelt (44).

1.5.3 Bildgebende Kriterien zur Diagnose einer Tuberkuloseerkrankung

Bildgebende Verfahren eignen sich als Screening-Untersuchungen, um einen klinischen Verdacht auf Tbc zu erhärten. Zur endgültigen Diagnosestellung ist ein mikrobiologischer Nachweis der Tbc-Bakterien nötig (36).

Bei der pulmonalen Tbc steht als bildgebendes Verfahren die Röntgen-Thorax-Untersuchung im Vordergrund. Hier können noduläre Infiltrate, Kavernen sowie eine Volumenreduktion nachgewiesen werden. Typischerweise finden sich diese Veränderungen in den Lungenoberfeldern (18). Mit der CT-Thorax-Untersuchung steht bei unklaren pulmonalen Veränderungen eine genauere Untersuchungsmethode zur Verfügung. Auch hier sind typischerweise

in den Lungenoberfeldern Kavernen und noduläre Infiltrate („tree in bud sign“) zu sehen.

Auch bei der extrapulmonalen Tbc spielt die CT-Untersuchung eine wichtige Rolle. Bei Befall der Lymphknoten sind diese vermehrt, vergrößert und hypodens. Die abdominale Tbc ist je nach Organbefall mittels hypodenser Läsionen nachweisbar. Sonographisch fällt die extrapulmonale Tbc durch vergrößerte und vermehrte Lymphknoten mit hilärer Vaskularisierung auf (71), (72), (73).

1.5.4 Tuberkulosenachweis mithilfe von Tuberkulostests

Die Nachweistests für Tbc lassen sich in zwei Gruppen einteilen: Tuberkulin-Hauttests und Interferon gamma release assay (IGRA). Für beide Methoden gilt, dass sie nicht zwischen latenter und aktiver Tbc unterscheiden können. Zudem sind sie für die Diagnose einer frischen Tbc wenig geeignet, da sie erst ca. acht Wochen nach Infektion positiv ausfallen, da vorher noch keine Immunantwort des Organismus stattgefunden hat (74). Tabelle 2 zeigt eine Übersicht von Sensitivität und Spezifität dieser zwei Methoden.

Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität der Tuberkulin-Hauttests und des IGRAs. Die Spezifität der Tuberkulin-Hauttests variiert je nach Durchimpfung der Probanden mit BCG-Impfung (75), (76), (77), (78), (79)

Nachweismethode	Sensitivität	Spezifität
Mendel-Mantoux-Test	79%	55 – 95%
IGRA	81 – 94%	98 - 100%

1.5.4.1 Tuberkulin-Hauttests: Stempeltest und Mendel-Mantoux-Test

Als Hauttests finden zwei verschiedene Methoden Anwendung: Stempeltests und Mendel-Mantoux-Tests. Bei beiden Tests werden Tbc-Antigene intrakutan in die Haut eingebracht. Durch eine lymphozytäre Interferon γ - Ausschüttung nach Kontakt mit den Tbc-Antigenen tritt eine Hautreaktion auf (80).

Beim Stempeltest wird das Tuberkulin durch sechs kreisförmig angeordnete Einstichstellen in die Haut eingebracht. Die Reaktion kann nach

drei bis sieben Tagen abgelesen werden (81). Sie variiert von Rötung ohne Induration über einzelne verhärtete Papeln und einer konfluierenden Ringinduration bis hin zu einem verhärteten Plateau (82). Jedoch ist die diagnostische Aussagekraft des Stempeltests eingeschränkt, da die Menge des eingebrachten Tuberkulins nicht genau kontrolliert werden kann (80), (83).

Beim Hauttest nach Mendel-Mantoux dagegen wird eine definierte Menge an Tuberkulin intrakutan appliziert und nach 72 Stunden abgelesen (84). Eine Induration von mindestens fünf Millimetern gilt als positiv (46).

Bei beiden Hauttests kommt es aufgrund von Kreuzreaktionen mit der Bacille-Calmette-Guérin-Impfung (BCG-Impfung) und mit Umweltmykobakterien zu falsch positiven Ergebnissen (85). Die Spezifität variiert stark und beträgt, je nach Durchimpfung der Probanden mit der BCG-Impfung, zwischen 55% und 95% (75), (76). Durch falsche Applikation, zu frühes oder zu spätes Ablesen und Immunsuppression können falsch negativen Ergebnissen auftreten. Die Sensitivität beträgt 79% (79), (86).

Des Weiteren ist der Boostereffekt zu berücksichtigen: Eine Sensibilisierung der Lymphozyten nach mehrmaliger Testung mit einem Tuberkulin-Hauttest kann zu positiven Testergebnissen führen. Dieser Effekt ist vor allem bei Angestellten im Gesundheitswesen relevant, da diese im Laufe ihres Berufslebens häufiger getestet werden können (87).

1.5.4.2 Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA)

Beim IGRA wird die Interferon γ - Produktion der, aufgrund von durch Kontakt mit Tbc-Antigen sensibilisierten, Lymphozyten im Vollblut mittels ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) quantifiziert. Mittels Positiv-Kontrolle wird die Lymphozytenaktivität des untersuchten Blutes gemessen, sodass falsch negative Ergebnisse bei ungenügender Lymphozytenzahl oder verringerter Lymphozytenaktivität verhindert werden. Zudem wird mittels Negativ-Kontrolle etwaiges unspezifisches Interferon- γ quantifiziert (88), (89). Beim IGRA werden Antigene verwendet, die keine Kreuzreaktionen mit BCG und weniger Kreuzreaktionen mit Umweltmykobakterien aufweisen als die der

Hauttests (36), (89), (79). Dies führt zu einer im Vergleich zu den Hauttests besseren Spezifität von 98 - 100% (76). Die Sensitivität beträgt 81 – 94% (77), (78). Weitere Vorteile des IGRAs sind das Fehlen eines Boostereffekts sowie die unkompliziertere Durchführbarkeit, da kein nochmaliges Erscheinen zum Ablesen notwendig ist (36).

1.6 Tuberkulose im Gesundheitswesen

1.6.1 Empfehlungen und Gesetze zur Prävention und frühzeitigen Erkennung von Tuberkulose-Erkrankungen bei Beschäftigten des Gesundheitswesens

Laut der „Verordnung für arbeitsmedizinische Vorsorge“ muss allen Mitarbeitern im Gesundheitswesen bei Verdacht auf ungeschützte Exposition gegenüber Tbc eine Untersuchung durch den betriebsärztlichen Dienst angeboten werden (§ 5 Abs. 2 i. V.m. Teil 2,2 Angebotsuntersuchungen 2 ArbMedVV). Zusätzlich erhalten alle Mitarbeiter, die regelmäßigen Kontakt mit infektiösen Patienten haben, z.B. Mitarbeiter von Infektionsstationen oder pulmologischen Abteilungen, regelmäßige Pflichtuntersuchungen (Teil 2,3b der ArbMedVV) (90).

Das RKI empfiehlt zur Prävention der Übertragung von Tbc in Krankenhäusern folgende Maßnahmen (42): Bei Verdacht auf Tbc soll der Patient isoliert werden und frühzeitig eine Röntgen-Thorax-Untersuchung sowie eine mikrobiologische Diagnostik erhalten. Bestätigt sich der Verdacht auf eine Tbc soll rasch die antituberkulöse Therapie eingeleitet werden, da die Ansteckungsgefahr nach Beginn der Therapie sinkt (21). Um die Mitarbeiter für die Thematik Tbc zu sensibilisieren werden regelmäßige Schulungen der Mitarbeiter empfohlen.

Schon bei Verdacht auf Tbc sollen alle Kontaktpersonen des Patienten aufgelistet und bei Bestätigung der Tbc-Erkrankung im Verlauf nachuntersucht werden (s. Abbildung 1). Bei dieser Nachuntersuchung soll ein Tbc-Test

durchgeführt werden, wenn dieser nicht schon bei der letzten Testung positiv war. Fällt ein Test positiv aus und war davor negativ (Tbc-Testkonversion) soll zum Ausschluss einer aktiven Tbc einmalig eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durchgeführt werden. Bei bereits bekanntem positivem Tbc-Test soll keine weitere Testung durchgeführt werden. Ein Röntgen-Thorax soll in diesem Fall nur bei Tbc-typischer Symptomatik durchgeführt werden. Abhängig vom Ergebnis der Röntgen-Thorax-Untersuchung und der Symptomatik kann eine mikrobiologische Untersuchung erwogen werden (42).

Gemäß des Infektionsschutzgesetzes §§ 6 und 7 ist die Erkrankung an einer behandlungsbedürftigen Tbc sowie der Erregernachweis von *M. tuberculosis* meldepflichtig (91).

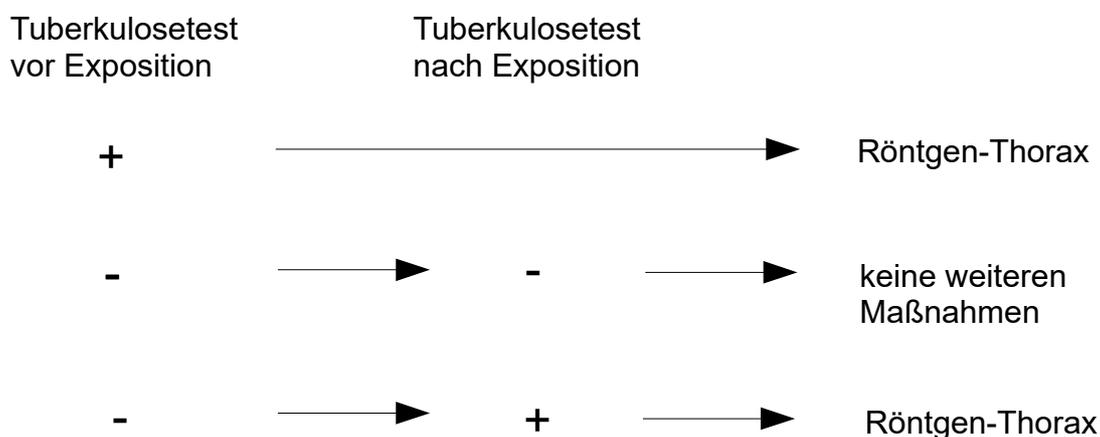


Abbildung 1: Empfehlungen des RKIs zur Nachuntersuchung bei Exposition eines Mitarbeiters des Gesundheitswesens an einem Patienten mit offener Tbc; "+": positives Testergebnis, "-": negatives Testergebnis

1.6.2 Bisherige Studien zu Tuberkulose bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens

In den bisher durchgeführten Studien zu Tbc bei Beschäftigten des Gesundheitswesens wird auf die Prävalenz von aktiver beziehungsweise latenter Tbc in dieser Bevölkerungsgruppe eingegangen (9), (10), (92), (93), (94), (95), (96), (97), (98). In keiner dieser Studien wurden die Daten der an Tbc exponierten Mitarbeiter im Verlauf nach einer Tbc-Exposition untersucht. Auch wurde bisher der Tbc-Status der exponierten Mitarbeiter vor der Tbc-Exposition

nicht berücksichtigt. Zudem wurden die Daten der Tbc-Patienten, bei denen die Mitarbeiter exponiert waren, nicht in die Untersuchung mit einbezogen. Das heißt, bisher wurden nur Faktoren der Mitarbeiter untersucht, welche das Risiko, sich mit Tbc zu infizieren, beeinflusst haben könnten. Auf die Ergebnisse der Studien wird im Rahmen der Diskussion noch intensiv eingegangen werden.

1.7 Zielsetzung und Fragestellung

Nach wie vor besteht Unklarheit über das tatsächliche Ansteckungsrisiko an Tbc für Mitarbeiter des Gesundheitswesens. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, über einen definierten Zeitraum retrospektiv Daten von Mitarbeitern zu erheben, die am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) gegenüber Patienten mit einer offenen Tbc ungeschützt exponiert waren, um das tatsächliche Risiko einer Infektion mit oder auch Erkrankung an einer Tbc zu erfassen. Parallel dazu wurden aber auch die Daten der an offener Tbc erkrankten Patienten, welche von 2002 bis 2009 am UKT behandelt wurden und zumindest zeitweise nicht isoliert waren (Indexpatienten), retrospektiv erfasst und analysiert.

Dabei sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Wie viele Mitarbeiter am UKT haben im Untersuchungszeitraum von 2002 bis 2011 eine latente oder aktive Tbc entwickelt?
2. Können Risikokonstellationen identifiziert werden, die zu einer latenten oder aktiven Tbc bei einem Mitarbeiter am UKT geführt haben?
3. Welche Maßnahmen können im klinischen Alltag die Wahrscheinlichkeit einer Ansteckung an einer offenen Tbc senken?

2 Material und Methoden

In dieser Arbeit wurden retrospektiv Daten von Patienten und Mitarbeitern des UKT erhoben. Als Indexpatienten werden die Patienten definiert, die zwischen 2002 und 2009 am UKT behandelt wurden. Während dieses Aufenthalts waren sie an offener Tbc erkrankt. Das heißt, Tbc-Bakterien konnten mittels mikroskopischer Untersuchung, PCR oder kultureller Anzucht aus einer Probe aus Sputum, BAL oder Magensaft nachgewiesen werden. Zudem waren diese Patienten zeitweise nicht isoliert, weshalb, den Empfehlungen des RKIs entsprechend, eine Umgebungsuntersuchung durch den betriebsärztlichen Dienst eingeleitet wurde.

Bei diesen Umgebungsuntersuchungen wurden alle Mitarbeiter betriebsärztlich untersucht, die ungeschützten Kontakt zu den Indexpatienten hatten. Da einige betriebsärztliche Untersuchungen deutlich nach der Tbc-Exposition stattgefunden haben, ergibt sich ein Untersuchungszeitraum der Mitarbeiter von 2002 bis 2011.

Um das Vorgehen bei der Datenerfassung der Indexpatienten und der an ihnen exponierten Mitarbeitern nachvollziehen zu können, müssen zunächst die Vorgehensweisen des UKT bei Verdacht auf offene Lungen-Tbc (Kapitel 2.1) und des betriebsärztlichen Dienstes im Rahmen der Umgebungsuntersuchungen (Kapitel 2.2) erklärt werden. Im Anschluss wird die Datenerfassung sowohl der Indexpatienten (Kapitel 2.3) als auch der exponierten Mitarbeiter (Kapitel 2.4) erläutert.

2.1 Vorgehen bei Verdacht auf eine offene Lungen-Tbc am UKT

Besteht bei einem Patienten, welcher am UKT behandelt wird, der Verdacht auf eine offene Lungen-Tbc, sind im Hygieneplan des UKTs folgende Maßnahmen festgelegt, welche sich an die Empfehlungen des RKI anlehnen: Bereits bei Verdacht auf eine offene Lungen-Tbc sollen sich Kontaktpersonen

des Patienten mittels Schutzkittel sowie FFP3-Atemmasken vor einer möglichen Ansteckung schützen. Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose mittels mikrobiologischer Untersuchung muss eine Probengewinnung aus dem befallenen Organ durchgeführt werden. Eine antituberkulöse Therapie wird eingeleitet sobald die offene Tbc nachgewiesen ist, also der mikrobiologische Nachweis von *M. tuberculosis* mittels Ziehl-Neelsen-Färbung, PCR oder kultureller Anzucht in Sputum, Magensaft oder BAL vorliegt. Die Isolationsmaßnahmen müssen bis mindestens zwei Wochen nach Einleitung der antituberkulösen Therapie fortgesetzt werden (99). Bereits bei Verdacht auf eine offene Tbc werden alle Kontaktpersonen des Patienten aufgelistet und bei mikrobiologischer Bestätigung der Tbc durch den betriebsärztlichen Dienst nachuntersucht (100).

2.2 Ablauf der Umgebungsuntersuchung durch den betriebsärztlichen Dienst des UKTs bei an offener Tbc exponierten Mitarbeitern

Die Umgebungsuntersuchung durch den betriebsärztlichen Dienst richtet sich nach den Empfehlungen des RKIs (42). Wenn ein Patient, der die Kriterien einer offenen Tbc erfüllt, nicht dauerhaft isoliert war, werden alle Mitarbeiter, die in diesem Zeitraum Kontakt mit ihm hatten, ermittelt und gebeten, sich drei Monate nach der Exposition an offener Tbc beim betriebsärztlichen Dienst vorzustellen.

Bei diesem Termin wird, neben einer Anamnese bezüglich Tbc-typischer Symptome und einer eventuellen Immunsuppression durch Medikamente oder Krankheiten, eine klinische Untersuchung durchgeführt. Zudem erfasst der betriebsärztliche Dienst die Situation des Mitarbeiters vor der Tbc-Exposition. Dazu wird analysiert, welche Tbc-Tests und Röntgen-Thorax-Untersuchungen mit welchem Ergebnis bereits vor der aktuell untersuchten Tbc-Exposition

durchgeführt wurden. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wird dann entschieden, ob bei dem Mitarbeiter ein Tbc-Test oder eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durchgeführt wird (Vorgehensweise s. Abbildung 1 auf Seite 13):

Liegt vor Tbc-Exposition ein positiver Tbc-Test vor, wird eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durchgeführt, da ein weiterer Test keine Aussage über eine mögliche Ansteckung liefern kann. War der Tbc-Test vor Tbc-Exposition negativ, kann dieser nach Exposition wiederholt werden. Bleibt der Test negativ, müssen keine weiteren Maßnahmen ergriffen werden, außer der Mitarbeiter klagt über Tbc-typische Symptome. Ein positives Testergebnis spricht für eine Konversion des Tbc-Tests. Das bedeutet, dass der Mitarbeiter zwischen den beiden Tests Kontakt zu Tbc-Bakterien gehabt haben muss. Um zu überprüfen, ob der Mitarbeiter eine aktive Tbc hat, sollte dann eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durchgeführt werden. Außerdem wird der Mitarbeiter sowohl bei erstmalig positivem Tbc-Test bzw. auffälligem Röntgen-Bild als auch bei entsprechender Tbc-typischen Symptomatik zu einem Lungenfacharzt überwiesen.

2.3 Datenerfassung der Indexpatienten

Für diese Arbeit wurden zunächst die Daten von 41 Indexpatienten ausgewertet, die im Untersuchungszeitraum von 2002 bis 2009 mit einer offenen Tbc am UKT in Behandlung waren. Da bei Aufnahme in die Klinik zunächst kein Verdacht auf Tbc bestand, waren sie nicht von Beginn ihres Aufenthaltes an isoliert, sodass ein ungeschützter Kontakt mit Mitarbeitern stattfinden konnte. Deshalb wurde nach Vorliegen des mikrobiologischen Nachweises der Tbc-Infektion eine Umgebungsuntersuchung durch den betriebsärztlichen Dienst eingeleitet. Bei vier Patienten konnte aus den retrospektiv erhobenen Daten eine offene Tbc ausgeschlossen werden. Diese vier Patienten wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, sodass im weiteren die verbleibenden 37 Patienten betrachtet werden.

2.3.1 Erfasste Daten und Untersuchungen der Indexpatienten

Neben Alter, Geschlecht, Geburtsland und Behandlungsjahr der Indexpatienten wurde der Zeitraum erfasst, in dem die Indexpatienten nicht isoliert waren.

Außerdem wurde die Symptomatik der Patienten bei Aufnahme in die Klinik und die Ergebnisse der Untersuchungen analysiert, welche zur Diagnose der Tbc-Erkrankung der Indexpatienten nötig waren. Dazu gehören die Ergebnisse der Tbc-Tests und der durchgeführten mikrobiologischen, bildgebenden und histopathologischen Untersuchungen.

Um eine offene Tbc nachzuweisen, wurden Sputum, Magensaft und BAL mikrobiologisch mittels Mikroskopie, PCR und kultureller Anzucht untersucht. Die semiquantitative Einteilung der mikroskopischen Ergebnisse wird mithilfe von „-“, „+“, „++“ und „+++“ verdeutlicht. Dabei bedeutet „-“ „negativ“, „+“ „wenige, vereinzelt“, „++“ „mehrere, viele“ und „+++“ „massenhaft“. Zusätzlich wurden Urin sowie Gewebeproben, die aufgrund eines klinischen Verdachts entnommen wurden, mikrobiologisch untersucht. Mithilfe der kulturellen Anzucht wurde ein Antibiogramm erstellt, welches ebenso ausgewertet wurde.

Die Röntgen-Thorax- und CT - Bilder der Indexpatienten wurden auf Grundlage der Beurteilung und Beschreibung der Radiologie in „unauffällig“, „pulmonale Veränderungen ohne Verdacht auf Tbc“ und „Verdacht auf Tbc“ eingeteilt. Bei den CT-Bildern wurden zusätzlich zur pulmonalen Beurteilung auch beschriebene extrapulmonale Auffälligkeiten aufgeführt.

Zusätzlich wurden nach klinischem Verdacht weitere Proben aus BAL, Pleuraerguss und Gewebeproben entnommen und histologisch untersucht. Die Ergebnisse wurden nach der Beurteilung und Beschreibung durch die Pathologie in „Verdacht auf Tbc“ und „kein Verdacht auf Tbc“ eingeteilt.

Überdies wurden die Ergebnisse der durchgeführten Tuberkulin-Hauttests und IGRAs aufgeführt und in „positiv“ und „negativ“ eingeteilt. Dabei ist zu beachten, dass der IGRA erst seit 2007 verwendet wurde.

2.4 Datenerfassung der an offener Tbc exponierten Mitarbeiter des UKTs

Während des Untersuchungszeitraums waren 1066 Mitarbeiter im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit ungeschützt gegenüber einer offenen Tbc exponiert. Da einige dieser Mitarbeiter im Untersuchungszeitraum mehrmals exponiert waren, wurden insgesamt 1518 Tbc-Expositionen untersucht. Wie in Abbildung 2 zu sehen, haben von diesen 1518 Tbc-Expositionen 92 bei den vier Indexpatienten stattgefunden, die aus der Auswertung ausgeschlossen wurden. Zudem sind 15 Mitarbeiter nicht zur empfohlenen Untersuchung beim betriebsärztlichen Dienst erschienen. Deshalb wurden insgesamt 107 Expositionen von der Auswertung ausgeschlossen. Es wurden also letztendlich die Daten von 1411 Tbc-Expositionen untersucht.

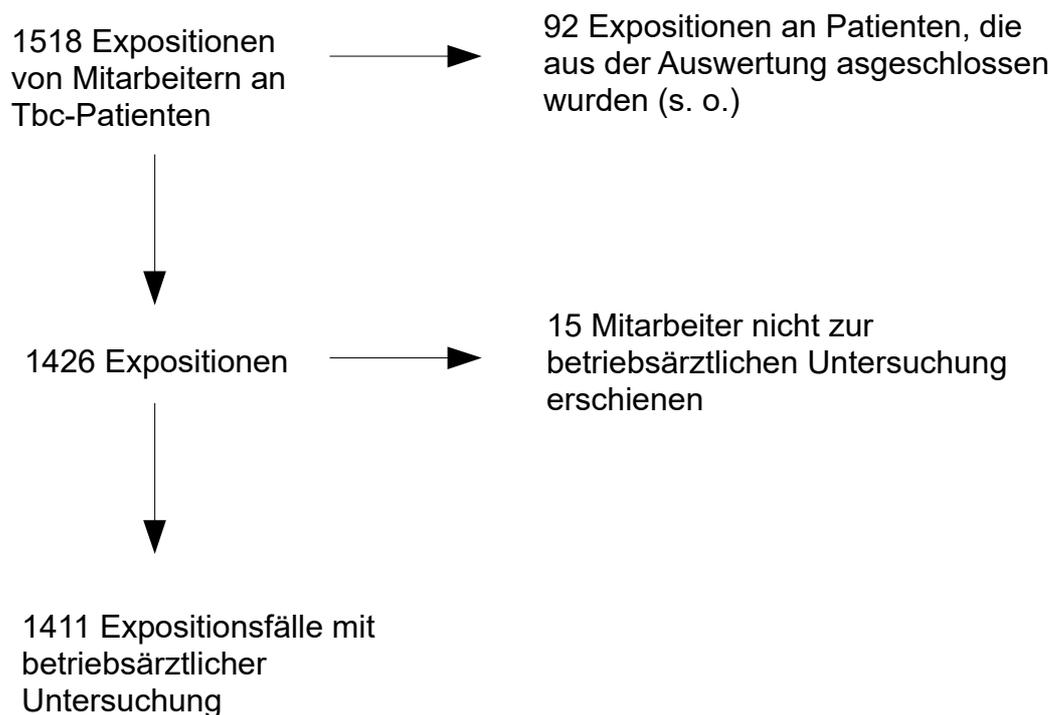


Abbildung 2: Vorgehen beim Ausschluss von an Indexpatienten exponierten Mitarbeitern aus der Auswertung

2.4.1 Erfasste Daten und Untersuchungen der an Tbc exponierten Mitarbeiter im Rahmen der Umgebungsuntersuchung

Neben Alter, Geschlecht, Geburtsland und dem Indexpatient, bei dem die Tbc-Exposition stattgefunden hat, wurde der Beruf des Mitarbeiters am UKT erfasst. Zudem wurde anamnestisch der BCG-Impfstatus erhoben.

Um die Situation der Mitarbeiter vor und nach Exposition an einem Indexpatienten beurteilen zu können, wurden nicht nur die Ergebnisse der durchgeführten Tbc-Tests und radiologischen Untersuchungen nach der Exposition an einem Tbc-Patienten erfasst, sondern auch die Ergebnisse der Untersuchungen, die bereits vor der untersuchten Tbc-Exposition durchgeführt worden waren.

Bei den Tbc-Tests ist zu beachten, dass der betriebsärztliche Dienst bis 2007 als Standard Tuberkulin-Hauttests verwendet hat. Seit 2007 wird standardmäßig der IGRA eingesetzt. Die Ergebnisse der Tbc-Tests wurden in „positiv“, „negativ“ und „unklar“ eingeteilt.

Die Röntgen-Thorax- und CT-Bilder wurden auf Grundlage der Beurteilung und Beschreibung des Bildes durch den Radiologen in „unauffällig“, „pulmonale Veränderungen ohne Verdacht auf Tbc“, „Verdacht auf latente Tbc“ und „Verdacht auf aktive Tbc“ eingeteilt.

Zusätzlich wurden Krankheiten oder Medikamente, die zu einer Immunsuppression führen können, sowie eventuell vorhandene Symptome, die durch eine Tbc-Erkrankung ausgelöst werden können, erfragt. Wenn der Mitarbeiter zum Lungenfacharzt überwiesen wurde, wurde dies erfasst und die Einschätzung und Maßnahmen des Facharztes übernommen.

Anhand dieser Daten wurde erörtert, ob bei dem jeweiligen Mitarbeiter nach Exposition bei einem Patienten mit offener Tbc der Verdacht auf eine Tbc-Erkrankung vorliegt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Kohorte der Indexpatienten

Im folgenden Kapitel werden die erhobenen Daten der 37 Indexpatienten charakterisiert. Als Indexpatient werden die Patienten bezeichnet, die während ihres Aufenthaltes am Universitätsklinikum Tübingen an einer offenen Lungentbc erkrankt waren. Das heißt, es konnten mittels Ziehl-Neelsen-Färbung, PCR oder kultureller Anzucht Tbc-Bakterien aus Sputum, BAL oder Magensaft nachgewiesen werden. Zudem waren die Indexpatienten zeitweise nicht isoliert sodass eine ungeschützte Exposition von Mitarbeitern stattfinden konnte. Zur Charakterisierung gehört neben Alter, Geschlecht und Geburtsland die Symptomatik bei Aufnahme am UKT, sowie das Resistenzverhalten der Tbc-Stämme und der Zeitraum, in dem die Indexpatienten nicht isoliert waren. Zudem werden die Ergebnisse der mikrobiologischen, histopathologischen und radiologischen Untersuchungen und der durchgeführten Tbc-Tests (Stempeltest, Mendel-Mantoux-Test, IGRA) dargestellt.

3.1.1 Alter, Geschlecht und Geburtsländer der Indexpatienten

Von den 37 Indexpatienten waren 16 (43,2%) männlich und 21 (56,8%) weiblich.

Das Lebensalter der Indexpatienten folgt einer Gauß'schen Normalverteilung (s. Abbildung 3). Der Mittelwert betrug 50,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 19,6 Jahren. Der älteste Patient war 86 Jahre, der jüngste 17 Jahre alt. Dazwischen waren alle Altersgruppen vertreten. Auffällig ist, dass wenige der Indexpatienten während ihrer Tbc-Erkrankung zwischen 50 und 59 Jahren alt waren. Dies fällt allerdings aufgrund der kleinen Patientenkohorte statistisch nicht ins Gewicht.

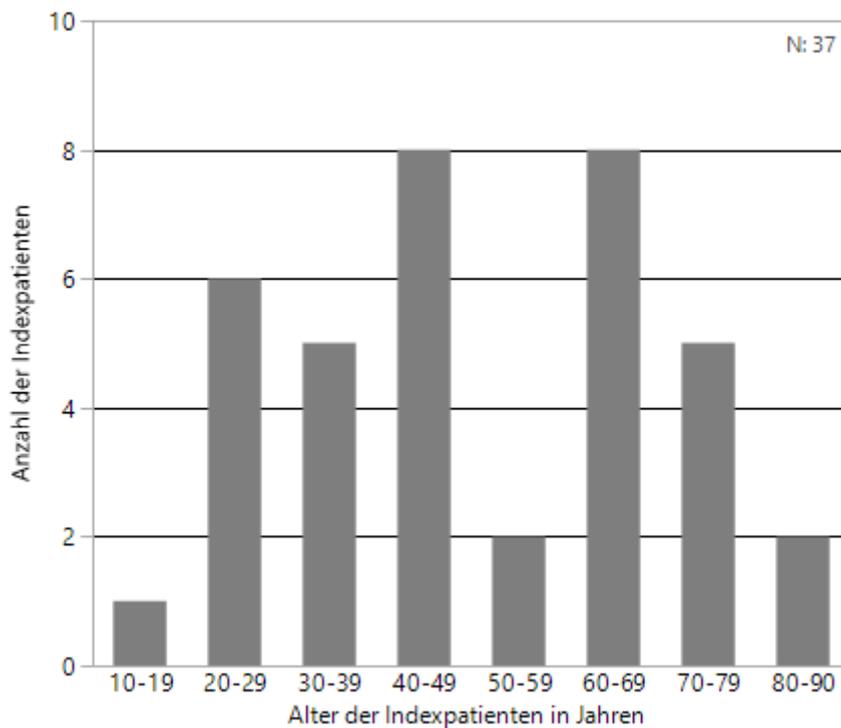


Abbildung 3: Altersverteilung der Indexpatienten

Aus Abbildung 4 geht hervor, dass 18 Indexpatienten (48,6%) in Deutschland geboren sind. Sieben Patienten kamen aus Süd- bzw. Osteuropa. Vier sind in Asien geboren, drei in Afrika. Jeweils ein Patient stammte aus Nordeuropa und Südamerika. Bei drei Patienten bestanden laut Arztbrief Verständigungsprobleme, wobei nicht genau eruiert werden konnte, aus welchem Land die Patienten kamen.

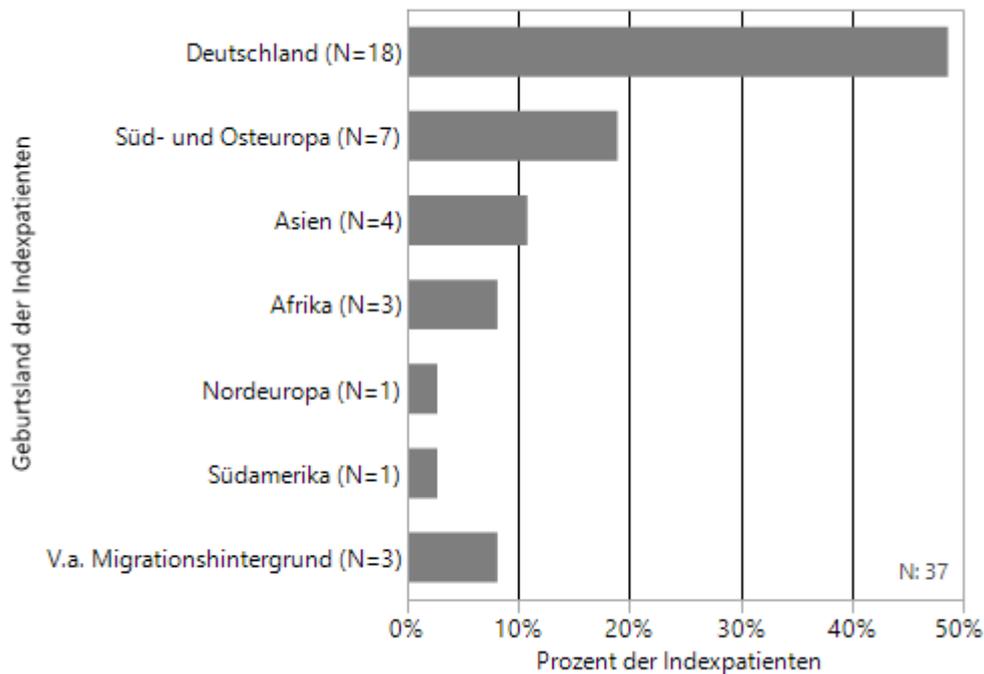


Abbildung 4: Geburtsländer der Indexpatienten

Laut den epidemiologischen Untersuchungen des RKIs (s. Kapitel 1.2) korreliert das Erkrankungsalter von Patienten mit Tbc mit ihrem Geburtsland. So steigt das Erkrankungsalter bei in Deutschland geborenen Tbc-Patienten kontinuierlich an und erreicht bei den über 79-jährigen ein Maximum. Im Gegensatz dazu ergeben sich bei an Tbc erkrankten Patienten, welche im Ausland geboren wurden, drei Häufigkeitsgipfel: bei Kindern unter 5 Jahren, bei 20- bis 24-jährigen und bei über 79-jährigen Patienten.

Betrachtet man die Altersverteilung der Indexpatienten aufgeteilt nach den Kriterien Migrationshintergrund und Geburtsland Deutschland, kann aufgrund der geringen Fallzahl und der breiten Streuung keine Signifikanz festgestellt werden (s. Abbildung 5 und Abbildung 6). Die Häufigkeitsgipfel können aufgrund der geringen Fallzahl nicht bewertet werden.

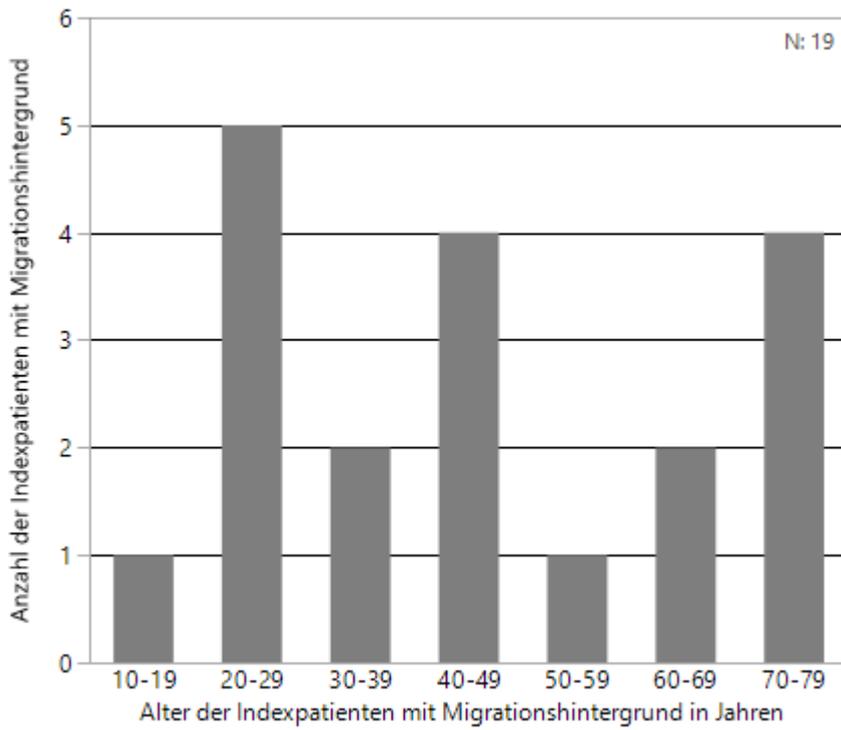


Abbildung 5: Altersverteilung der Indexpatienten mit Migrationshintergrund

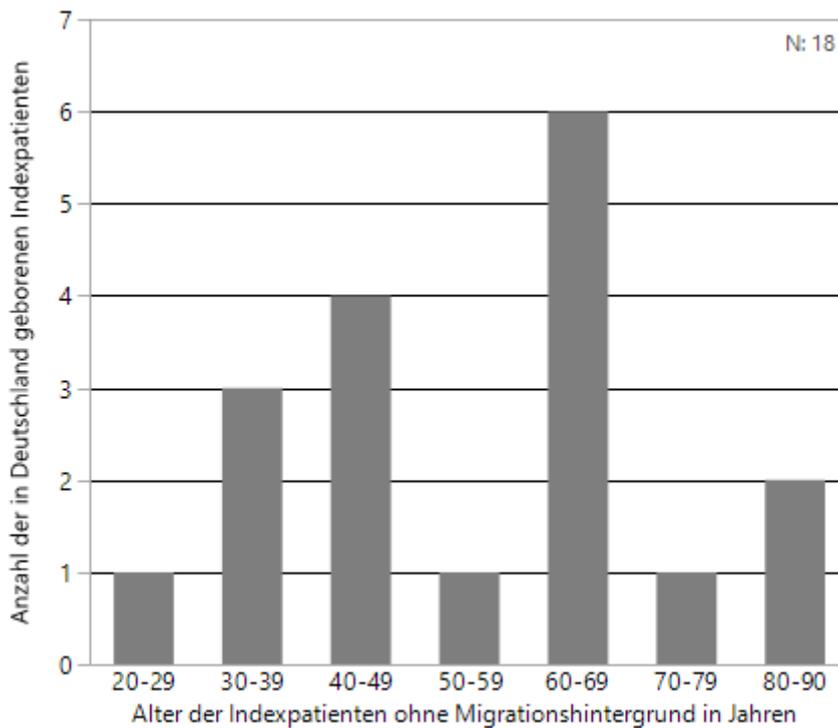


Abbildung 6: Altersverteilung der in Deutschland geborenen Indexpatienten

3.1.2 Symptomatik der Indexpatienten und Zeitraum bis zur Isolation aufgrund des Verdachts auf Tbc

Die einzelnen Symptome, welche im Rahmen einer Tbc-Erkrankung auftreten können, sind sehr unspezifisch. Somit erhöht vor allem die Kombination von Symptomen, die auf eine Tbc hinweisen, die Wahrscheinlichkeit, dass initial die Differentialdiagnose der Tbc in Betracht gezogen und eine weitere bildgebende und mikrobiologische Diagnostik sowie eine Isolation des Patienten eingeleitet wird.

Bei Aufnahme in die Klinik hatten 29 von 37 Indexpatienten (78,4%) Symptome, die typisch für eine Tbc sind: Allgemeinzustandsverschlechterung, Husten, Heiserkeit, Dyspnoe, Fieber, Lymphadenopathie oder Nachtschweiß (39). Welcher Indexpatient bei Aufnahme in die Klinik welche Symptome aufwies, ist in Tabelle 3 zu sehen.

Tabelle 3: Symptome der Indexpatienten bei Aufnahme am UKT; „-“: Symptom bei Aufnahme nicht vorhanden; „+“: Symptom bei Aufnahme vorhanden; AZ: Allgemeinzustand, LAP: Lymphadenopathie

Indexpatient-Nr.	AZ-Verschlechterung	Husten	Heiserkeit	Dyspnoe	Fieber	LAP	Nachtschweiß	Anzahl der Symptome
1	-	+	-	+	-	-	-	2
2	-	-	-	-	-	-	-	0
3	-	-	-	-	-	-	-	0
4	-	-	-	-	-	-	-	0
5	+	-	-	-	-	-	-	1
6	-	-	-	+	-	-	-	1
7	-	+	-	+	-	-	-	2
8	+	+	-	-	-	-	-	2
9	-	-	-	-	-	-	-	0
10	-	-	-	-	-	+	-	1
11	-	-	-	-	+	-	-	1
12	-	+	-	-	+	-	-	2
13	-	-	-	-	-	+	-	1
14	+	-	-	-	+	-	-	2
15	-	+	-	-	-	-	-	1
16	-	+	+	-	-	-	-	2
17	+	-	-	-	+	-	+	3

Indexpatient-Nr.	AZ-Verschlechterung	Husten	Heiserkeit	Dyspnoe	Fieber	LAP	Nachtschweiß	Anzahl der Symptome
18	-	+	-	-	+	-	-	2
19	-	-	-	-	+	-	-	1
20	-	-	-	-	-	-	-	0
21	-	-	-	-	+	+	-	2
22	+	+	-	-	-	-	-	2
23	-	-	-	+	+	-	-	2
24	-	+	-	+	-	-	-	2
25	-	-	-	-	-	-	-	0
26	+	+	-	-	-	-	-	2
27	-	-	-	+	-	-	-	1
28	+	-	-	-	-	-	-	1
29	-	+	-	-	-	-	-	1
30	-	-	-	-	-	-	-	0
31	-	-	-	+	-	-	-	1
32	-	-	-	+	-	-	-	1
33	+	-	+	-	+	-	+	4
34	+	+	-	-	-	-	-	2
35	+	-	-	-	-	-	-	1
36	-	-	-	-	-	-	-	0
37	+	-	-	-	+	-	+	3

Jeweils 13 Indexpatienten wiesen bei Klinikaufnahme nur ein bzw. zwei Tbc-typische Symptome auf. Nur bei drei der Indexpatienten konnten bei Aufnahme in die Klinik mehr als zwei für eine Tbc-Erkrankung typische Symptome beobachtet werden. Bei acht Indexpatienten wurde kein Tbc-typisches Symptom dokumentiert (s. Abbildung 7).

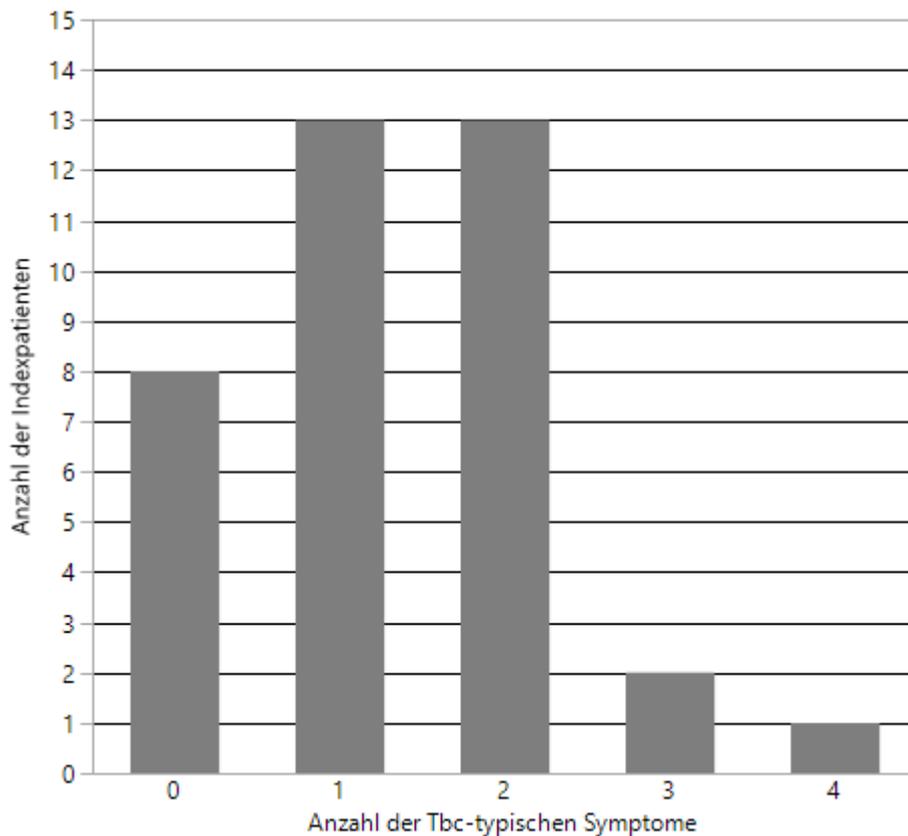


Abbildung 7: Anzahl der Tbc-typischen Symptome der Indexpatienten bei Aufnahme am UKT; "Tbc-typisch": AZ-Verschlechterung, Husten, Heiserkeit, Dyspnoe, Fieber, Lymphadenopathie und Nachtschweiß

Der Zeitraum, in dem ein Indexpatient nicht isoliert war, bestimmt maßgeblich die Ansteckungsgefahr. Je länger dieser Zeitraum war, desto mehr Gelegenheiten eines ungeschützten Kontakts der Mitarbeiter zu offener Tbc bestanden. Dieser Zeitraum konnte bei 33 Indexpatienten erfasst werden (Abbildung 8). Im Median waren die Patienten sechs Tage nicht isoliert. Das 25%-Quartil beträgt null Tage, das 75%-Quartil zwölf Tage. 15 Indexpatienten waren zwei Tage oder kürzer nicht isoliert. Ein Indexpatient war mit 31 Tagen am längsten nicht isoliert. Dieser Patient (Nummer 23) hatte mit Fieber und Dyspnoe zwei Symptome, die auch für eine Tbc-Erkrankung sprechen können. Der Indexpatient mit vier Tbc-typischen Symptomen (s. Abbildung 7) wurde innerhalb eines Tages isoliert.

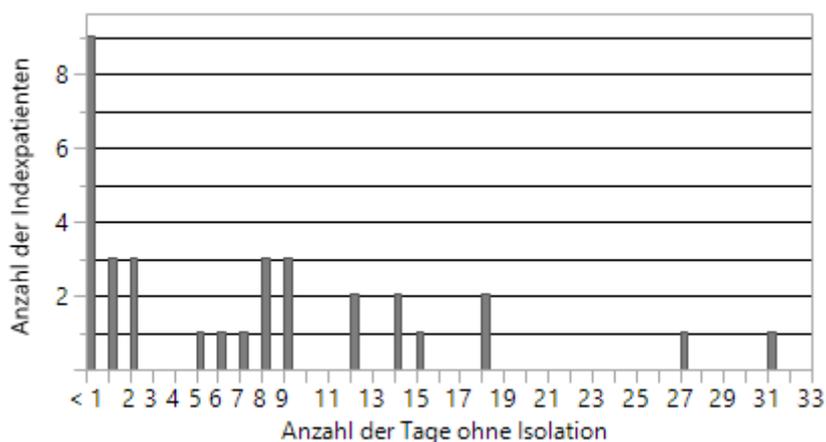


Abbildung 8: Anzahl der Tage, an denen die Indexpatienten am UKT nicht isoliert waren

3.1.3 Auswertung der Antibiogramme der Tbc-Stämme

Bei 34 Indexpatienten wurde das Resistenzverhalten des Tbc-Stamms gegen Erstrangmedikamente (Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid und Streptomycin) erfasst. In Abbildung 9 ist zu sehen, dass 26 Indexpatienten keine Resistenzen aufwiesen. Sechs Patienten waren gegen ein Tuberkulostatikum resistent. Drei der 34 Patienten waren gegen Streptomycin resistent und jeweils einer gegen Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol. Jeweils ein Patient verfügte über Resistenzen gegen zwei (Indexpatient Nummer 9, gegen Isoniazid und Streptomycin) bzw. drei (Indexpatient Nummer 17, gegen Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid) Erstrangtuberkulostatika. Da bei dem Patienten mit Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin eine Resistenz gegen die beiden wichtigsten Erstrangmedikamente vorlag, handelte es sich definitionsgemäß um eine Multidrug-Resistance-Tbc (15).

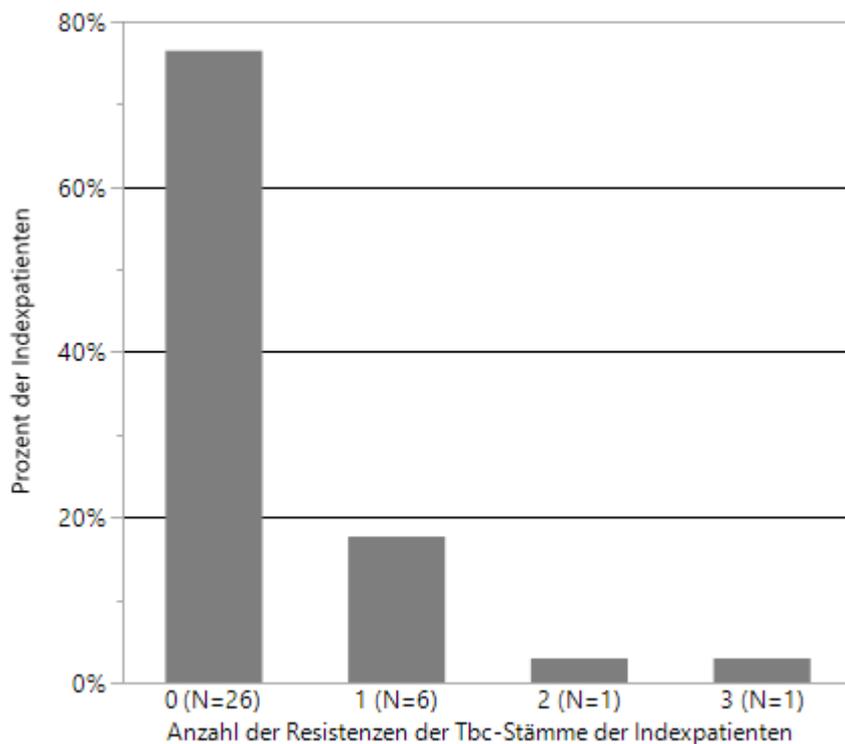


Abbildung 9: Anzahl der Resistenzen der Tbc-Stämme der Indexpatienten gegen Erstrangmedikamente (Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid oder Streptomycin)

Es ist ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Resistenzen und dem Alter bzw. dem Geburtsland des Patienten denkbar. Allerdings konnte in dieser Arbeit aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Relevanz ermittelt werden ($p=0,69$). Beide Patienten, deren Tbc-Stämme Resistenzen gegen zwei bzw. drei Antibiotika aufwiesen, waren zwischen 50 und 59 Jahre alt. Der Patient mit Resistenzen gegen drei Tuberkulostatika stammt aus Deutschland, derjenige mit zwei Resistenzen aus Russland.

3.1.4 Ergebnisse der Tbc-Diagnostik der Indexpatienten

3.1.4.1 Ergebnisse der Tbc-Hauttests und der IGRAs der Indexpatienten

Bei 15 der 37 Indexpatienten wurde ein IGRA- oder Mendel-Mantoux-Test durchgeführt. Kein Indexpatient wurde mit einem Stempeltest getestet. Es wurde nicht bei allen Patienten ein Test veranlasst, da der sichere Tbc-Nachweis bereits durch die mikrobiologischen Untersuchungen erfolgt war. Bei

zwei der Indexpatienten fiel der Mendel-Mantoux-Test falsch negativ aus. Alle durchgeführten IGRA-Tests waren positiv. Bei keinem der Indexpatienten ergab ein Tbc-Test ein „unklares“ Ergebnis. In Tabelle 4 sind die Indexpatienten, bei denen ein Tbc-Test durchgeführt wurde, sowie deren Ergebnisse aufgeführt.

Tabelle 4: Ergebnisse der bei Indexpatienten durchgeführten Mendel-Mantoux-Tests und IGRAs; „-“: negativ, „+“: positiv, „n. d.“: not determined

Indexpatient-Nummer	Mendel-Mantoux-Test	IGRA
7	n. d.	+
10	+	+
12	n. d.	+
14	-	n. d.
15	+	+
16	n. d.	+
17	+	+
18	n. d.	+
19	+	n. d.
20	n. d.	+
27	+	n. d.
29	+	n. d.
33	-	n. d.
35	+	n. d.
37	+	n. d.

3.1.4.2 Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen von Sputum, Magensaft und BAL der Indexpatienten

Sputum, Magensaft und BAL wurden zum Nachweis einer Lungen-Tbc gewonnen. Alle 37 Indexpatienten wiesen zumindest in einer Probe eine positive Kultur auf (Tabelle 5). 25 Indexpatienten zeigten kulturelles Bakterienwachstum im Sputum, 22 im Magensaft und 19 in der BAL.

Bei 23 Indexpatienten lag zusätzlich zur positiven Kultur ein positiver mikroskopischer Nachweis aus Sputum, Magensaft oder BAL vor, sodass bei diesen Patienten grundsätzlich von einem erhöhten Ansteckungsrisiko ausgegangen werden muss.

Tabelle 5: Ergebnisse der bei den Indexpatienten durchgeführten mikrobiologischen Untersuchungen aus Sputum, Magensaft und BAL; „-“: negativ, „+“: positiv, „n. d.“: not determined

Index-patient-Nr.	Sputum			Magensaft			BAL		
	Mikroskopie	PCR	Kultur	Mikroskopie	PCR	Kultur	Mikroskopie	PCR	Kultur
1	+	+	+	-	+	+	n. d.	n. d.	n. d.
2	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	+	+	+
3	n. d.	n. d.	n. d.	-	-	+	n. d.	n. d.	n. d.
4	+	+	+	+	+	+	n. d.	n. d.	n. d.
5	-	-	+	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
6	n. d.	n. d.	n. d.	+	+	+	n. d.	n. d.	n. d.
7	+	+	+	n. d.	n. d.	n. d.	+	+	+
8	-	-	+	-	-	+	n. d.	n. d.	n. d.
9	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	+	+	+
10	-	-	-	-	-	+	n. d.	n. d.	n. d.
11	-	-	+	-	-	+	+	+	+
12	+	+	+	+	+	+	n. d.	n. d.	n. d.
13	+	+	+	-	+	+	n. d.	n. d.	n. d.
14	n. d.	n. d.	n. d.	-	-	-	+	+	+
15	+	+	+	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
16	-	-	+	-	-	+	-	-	-
17	-	-	+	+	+	+	n. d.	n. d.	n. d.
18	+	+	+	n. d.	n. d.	n. d.	+	+	+
19	-	-	+	-	+	+	+	+	+
20	-	+	+	-	-	+	n. d.	n. d.	n. d.
21	+	-	-	-	-	+	+	+	-
22	+	+	+	+	+	+	+	+	+
23	-	-	+	-	-	-	-	-	+
24	-	-	-	-	+	+	+	+	+
25	n. d.	n. d.	n. d.	-	-	-	-	-	+
26	-	-	-	-	-	-	-	+	+
27	-	+	+	-	-	-	-	-	+
28	-	-	+	-	-	-	n. d.	n. d.	n. d.
29	+	+	+	+	+	+	n. d.	n. d.	n. d.
30	-	-	+	-	-	-	n. d.	n. d.	n. d.
31	-	+	-	n. d.	n. d.	n. d.	-	+	+
32	-	-	+	-	-	+	n. d.	n. d.	n. d.
33	+	+	+	n. d.	n. d.	n. d.	+	+	+

Indexpatient-Nr.	Sputum			Magensaft			BAL		
	Mikroskopie	PCR	Kultur	Mikroskopie	PCR	Kultur	Mikroskopie	PCR	Kultur
34	+	+	+	+	+	+	+	+	+
35	+	-	-	-	+	+	-	-	+
36	+	+	+	+	+	+	+	+	+
37	+	-	+	-	+	+	+	+	+

3.1.4.3 Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung von zusätzlichen Proben der Indexpatienten

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der zusätzlich zu Sputum, Magensaft und BAL mikrobiologisch untersuchten Proben zu sehen. Bei 30 der 37 Patienten wurden zusätzliche Proben untersucht. Dabei handelte es sich um Proben aus Urin, Lunge, Pleurapunktat, Liquor, Stuhl sowie unterschiedlichen Gewebeproben. Diese wurden je nach Symptomatik der Patienten entnommen. In diesen mikrobiologischen Untersuchungen konnten bei 14 Indexpatienten Tbc-Bakterien nachgewiesen werden. Bei zwei Indexpatienten (Nummer 21 und 36) war ein Nachweis von Tbc-Bakterien in drei bzw. zwei verschiedenen untersuchten Geweben möglich.

Tabelle 6: Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen von Urin, Pleuraerguss, Liquor, Stuhl und Gewebeproben; „M“: Mikroskopie, „P“: PCR, „K“: Kultur, „Gl.“: Glandula, „WS“: Wirbelsäule, „-“: negativ, „+“: positiv, „n. d.“: not determined

Indexpatient-Nr.	Urin	Gewebeprobe Lunge	Pleura-punktat	Liquor	Stuhl	Gewebeprobe
1	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
2	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
3	n. d.	n. d.	n. d.	+ (M, P, K)	n. d.	- (Zerebrum)
4	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
5	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
6	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
7	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
8	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	- (Gl. submandibularis)
9	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
10	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
11	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Index-patient-Nr.	Urin	Gewebe- probe Lunge	Pleura- punktat	Liquor	Stuhl	Gewebeprobe
12	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
13	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
14	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	+ (KM; M, P, K)
15	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
16	-	+ (K)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
17	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
18	-	+ (M, P, K)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
19	-	n. d.	+ (P, K)	n. d.	n. d.	n. d.
20	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	+ (Tube und Ovar; P, K)
21	+ (K)	n. d.	n. d.	n. d.	+ (P)	+ (LK; K)
22	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
23	-	n. d.	+ (K)	n. d.	n. d.	n. d.
24	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	- (Aszites)
25	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
26	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
27	-	n. d.	-	n. d.	n. d.	- (Abdomen)
28	+ (K)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
29	+ (P, K)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
30	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	+ (WS-Abszess; P, K)
31	-	n. d.	n. d.	-	n. d.	- (Tracheostoma)
32	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	+ (Wundabstrich; K)
33	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
34	+ (P, K)	n. d.	n. d.	-	n. d.	n. d.
35	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
36	+ (M, P, K)	n. d.	n. d.	n. d.	+ (M, P, K)	n. d.
37	-	n. d.	n. d.	-	n. d.	- (Leber)

3.1.4.4 Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen der Indexpatienten

Von 29 der 37 Patienten wurden Proben histopathologisch untersucht (Ergebnisse s. Tabelle 7). In allen histopathologisch untersuchten Proben wurde der Verdacht auf Tbc geäußert.

Tabelle 7: Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung von BAL, Pleuraerguss und Gewebeproben; „BAL“: bronchoalveoläre Lavage, „LK“: Lymphknoten, „n. d.“: not determined

Index-patient-Nr.	Gewebe-probe Lunge	BAL	Pleura-punktat	Gewebeproben
1	n. d.	n. d.	n. d.	V. a. Tbc (Ösophagus)
2	n. d.	V. a. Tbc	n. d.	n. d.
3	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
4	n. d.	n. d.	n. d.	V. a. Tbc (Larynx)
5	V. a. Tbc	n. d.	n. d.	n. d.
6	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
7	n. d.	V. a. Tbc	n. d.	n. d.
8	n. d.	V. a. Tbc	n. d.	V. a. Tbc (LK)
9	V. a. Tbc	n. d.	n. d.	n. d.
10	n. d.	V. a. Tbc	n. d.	V. a. Tbc (LK)
11	n. d.	V. a. Tbc	n. d.	n. d.
12	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
13	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
14	n. d.	V. a. Tbc	n. d.	n. d.
15	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
16	V. a. Tbc	V. a. Tbc	n. d.	n. d.
17	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
18	V. a. Tbc	n. d.	n. d.	n. d.
19	n. d.	n. d.	V. a. Tbc	n. d.
20	n. d.	n. d.	n. d.	V. a. Tbc (Tuben)
21	V. a. Tbc	V. a. Tbc	n. d.	V. a. Tbc (LK)
22	n. d.	V. a. Tbc	n. d.	n. d.
23	V. a. Tbc	V. a. Tbc	V. a. Tbc	V. a. Tbc (LK, Leber)
24	n. d.	n. d.	n. d.	V. a. Tbc (Aszites)
25	n. d.	V. a. Tbc	n. d.	n. d.
26	n. d.	n. d.	V. a. Tbc	n. d.
27	n. d.	n. d.	V. a. Tbc	V. a. Tbc (Abdomen)
28	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Indexpatient-Nr.	Gewebeprobe Lunge	BAL	Pleura-punktat	Gewebeproben
29	n. d.	n. d.	n. d.	V. a. Tbc (Mittelohr)
30	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
31	n. d.	n. d.	V. a. Tbc	n. d.
32	n. d.	n. d.	n. d.	V. a. Tbc (cervicaler Abszess)
33	V. a. Tbc	V. a. Tbc	n. d.	n. d.
34	n. d.	V. a. Tbc	n. d.	n. d.
35	n. d.	V. a. Tbc	n. d.	n. d.
36	n. d.	n. d.	n. d.	V. a. Tbc (Ileocoecalresektat, Mundschleimhaut)
37	n. d.	V. a. Tbc	n. d.	V. a. Tbc (Leber)

In Tabelle 8 wird der mikrobiologisch und histopathologisch nachgewiesene Organbefall der Indexpatienten zusammengefasst. Zu sehen ist, dass 17 der 37 Patienten eine reine pulmonale Tbc aufwiesen. Bei 20 Indexpatienten konnten weitere Organmanifestationen nachgewiesen werden.

Tabelle 8: Zusammenfassung des tuberkulösen Organbefalls der Indexpatienten; „LK“: Lymphknoten, „WS“: Wirbelsäule

Tuberkulöser Organbefall	Indexpatient-Nummer	Anzahl insgesamt
Lunge	2, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 22, 25, 33, 35	17
Lunge, Pleurapunktat	19, 26, 31	3
Lunge, Pleurapunktat, Abdomen	27	1
Lunge, Pleurapunktat, LK, Leber	23	1
Lunge, Urin	28, 34	2
Lunge, Urin, Mittelohr	29	1
Lunge, Urin, LK, Stuhl	21	1
Lunge, Urin, Stuhl, Ileocoecalresektat, Mundschleimhaut	36	1
Lunge, Ösophagus	1	1
Lunge, Liquor	3	1
Lunge, Larynx	4	1

Lunge, LK	8	1
Lunge, Knochenmark	14	1
Lunge, Aszites	24	1
Lunge, WS-Abszess	30	1
Lunge, cervikaler Abszess	32	1
Lunge, Leber	37	1
Lunge, Tuben, Ovar	20	1

3.1.4.5 Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen der Indexpatienten

Radiologische Untersuchungen können bei klinischem Verdacht auf eine Tbc diesen erhärten. Sie dienen bei noch ausstehendem mikrobiologischem Nachweis auch der Unterscheidung zwischen latenter und aktiver Tbc.

Eine Röntgen-Thorax-Untersuchung wurde bei 34 der 37 Indexpatienten durchgeführt (Ergebnisse s. Abbildung 10). Bei den drei Patienten, die keine Röntgen-Thorax-Untersuchung erhielten, wurde eine CT-Thorax-Untersuchung durchgeführt. Bei 28 Patienten zeigte sich im Röntgen-Thorax ein Verdacht auf Tbc. Sechs Patienten hatten ein unauffälliges Röntgenbild bzw. wiesen Veränderungen auf, die auf andere Krankheiten hindeuteten. Von diesen sechs Indexpatienten waren bei vier (Nummer 18, 22, 29, 37) Tbc-Bakterien in Mikroskopie, PCR und kultureller Anzucht nachweisbar. Bei diesen vier Patienten konnte die pulmonale Tbc-Erkrankung also primär nicht durch ein Röntgenbild auffallen, aufgrund der mikroskopisch nachweisbaren Tbc ist jedoch von einer hohen Ansteckungsgefahr auszugehen. Bei den zwei verbliebenen Indexpatienten ohne Verdacht auf Tbc im Röntgen-Bild (Nummer 8 und 25) konnten Tbc-Bakterien nur kulturell angezüchtet werden.

Bei 34 Patienten wurde eine CT-Untersuchung der Lunge durchgeführt. Bei 32 dieser Indexpatienten konnten CT-morphologische Veränderungen, welche auf eine Tbc hinweisen gesehen werden. Zudem wurden bei 30 der Indexpatienten pathologische extrapulmonale Befunde beschrieben. Diese wurden bei 22 Indexpatienten als Tbc-verdächtig eingestuft.

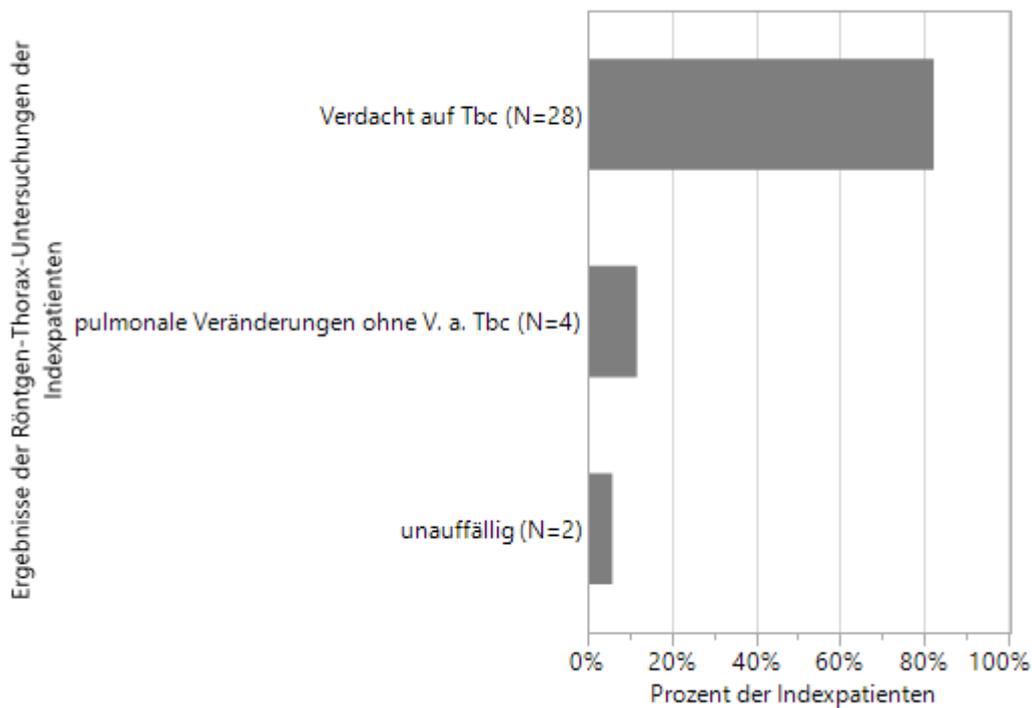


Abbildung 10: Ergebnisse der Röntgen-Thorax-Untersuchungen der Indexpatienten

Hervorzuheben ist Indexpatient Nummer 8. Dieser hatte sowohl ein unauffälliges Röntgen-Thorax-Bild als auch einen unauffälligen CT-Befund der Lunge. Als einziger Verdacht auf Tbc in der Bildgebung waren im CT vergrößerte Lymphknoten zu erkennen. Bei diesem Indexpatienten erfolgte ein positiver kultureller Nachweis von Tbc-Bakterien in Sputum und Magensaft. Zudem konnten in der histopathologischen Untersuchung typische Granulome nachgewiesen werden.

3.1.5 Zusammenfassung der Analyse der Daten der Indexpatienten

Die 37 untersuchten Indexpatienten litten alle an einer offenen Lungen-Tbc. Bei 23 Indexpatienten waren die Tbc-Bakterien, die aus BAL, Magensaft oder Sputum gewonnen wurden, zusätzlich zum kulturellen Nachweis auch mikroskopisch nachweisbar. Bei diesen Indexpatienten kann eine besonders hohe Ansteckungsgefahr vermutet werden. Bei 36 von 37 Indexpatienten war die Tbc radiologisch mittels Röntgen- oder CT-Thorax nachweisbar.

29 Indexpatienten zeigten bei Aufnahme am UKT eine Symptomatik, die

prinzipiell mit dem Vorliegen einer Tbc als vereinbar gewertet werden kann. Bei 20 Indexpatienten waren zusätzlich zur Lungen weitere Organe befallen. Als häufigste extrapulmonale Manifestation traten ein pleuraler Befall (5 Indexpatienten) und eine Urogenital-Tbc (5 Indexpatienten) auf. Ungefähr die Hälfte der Indexpatienten (15 von 37) wurde im Verlauf bis 48 Stunden nach stationärer Aufnahme mit dem Verdacht auf offene Tbc isoliert. Ein Indexpatient war mit 31 Tagen am längsten nicht isoliert.

Acht der 37 Indexpatienten wiesen gegen mindestens eines der tuberkulostatischen Erstrangmedikamente eine Resistenz auf.

3.2 Charakterisierung der Mitarbeiterkohorte

Im folgenden Kapitel werden die Mitarbeiter des UKTs, welche gegenüber einem Indexpatienten mit offener Tbc ungeschützt exponiert waren, charakterisiert. Neben Alter, Geschlecht, Beruf und Geburtsland der exponierten Mitarbeiter werden die durchgeführten Tbc-Screening-Untersuchungen sowohl vor als auch nach der Tbc-Exposition analysiert. Dazu gehören die durchgeführten Tbc-Tests und Röntgen-Thorax-Untersuchungen. Zudem werden ggf. vorliegende Symptome der Mitarbeiter, Ergebnisse von Sputumuntersuchungen oder auch die Beurteilung durch einen Lungenfacharzt dargestellt. Anhand dieser Daten soll beurteilt werden, ob es bei einem Mitarbeiter nach Tbc-Exposition zu einer Infektion gekommen ist.

3.2.1 Alter, Geschlecht, Beruf und Geburtsländer der an offener Tbc exponierten Mitarbeiter

Die Altersverteilung (s. Abbildung 11) folgt keiner Gauß'schen Normalverteilung. Im Median waren die Mitarbeiter 38 Jahre alt. Das 25%-Quartil betrug 30 Jahre, das 75%-Quartil 46 Jahre. Der jüngste Mitarbeiter war zum Zeitpunkt der Tbc-Exposition 17 Jahre alt, der älteste 65 Jahre.

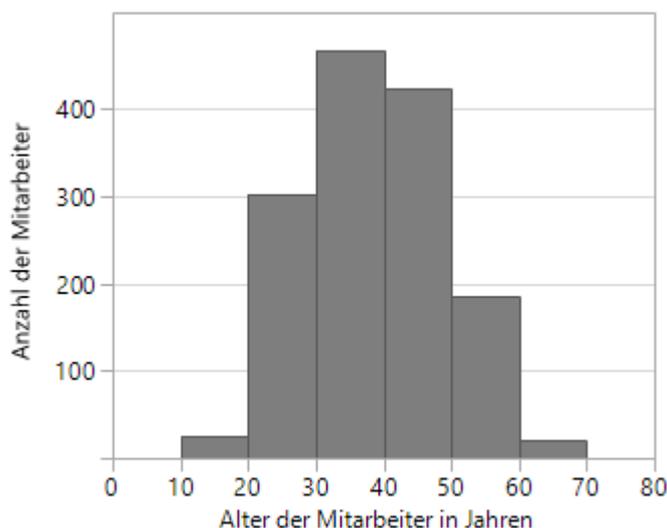


Abbildung 11: Alter der Mitarbeiter zum Zeitpunkt der Exposition an einem Indexpatienten

36,8% der exponierten Mitarbeiter waren männlich, 63,2% weiblich. Diese ungleiche Verteilung ergibt sich durch die Geschlechterverteilung zugunsten des weiblichen Geschlechts im Pflege- und Reinigungspersonal.

Die Berufe der Mitarbeiter wurden in Berufsgruppen zusammengefasst, bei welchen jeweils von ähnlichem Patientenkontakt auszugehen ist. Diese Gruppen sind Pflegepersonal, ärztliches Personal, Assistenzpersonal und technisches Assistenzpersonal. Zivildienstleistende und Absolventen eines freiwilligen sozialen Jahres wurden mit zum Pflegepersonal gerechnet. Zum ärztlichen Personal zählten außerdem Studenten und Psychologen. Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopäden, Hausgehilfen, Sitzwachen, Arzthelferinnen, Studienassistenten, Belegungsmanager, Fallmanager, Koordinatoren, Dokumentare, Gebäudemanager, Transplantationsbeauftragte, Pförtner, Fotografen und Bettenfahrer wurden unter Assistenzpersonal zusammengefasst. Zum technischem Assistenzpersonal zählten medizinisch technische Assistenten, medizinisch technische Radiologieassistenten, operationstechnische Assistenten, Medizintechniker, Kardiotechniker und wissenschaftlich technische Assistenten.

Die Anzahl der exponierten Mitarbeiter, die zu den jeweiligen

Berufsgruppen gehörten, sind in Abbildung 12 zusammengefasst. 55,9% der Mitarbeiter gehörten zum Pflegepersonal, 24,8% zum ärztlichen Personal, 12,6% zum Assistenzpersonal und 6,7% zum technischen Assistenzpersonal.

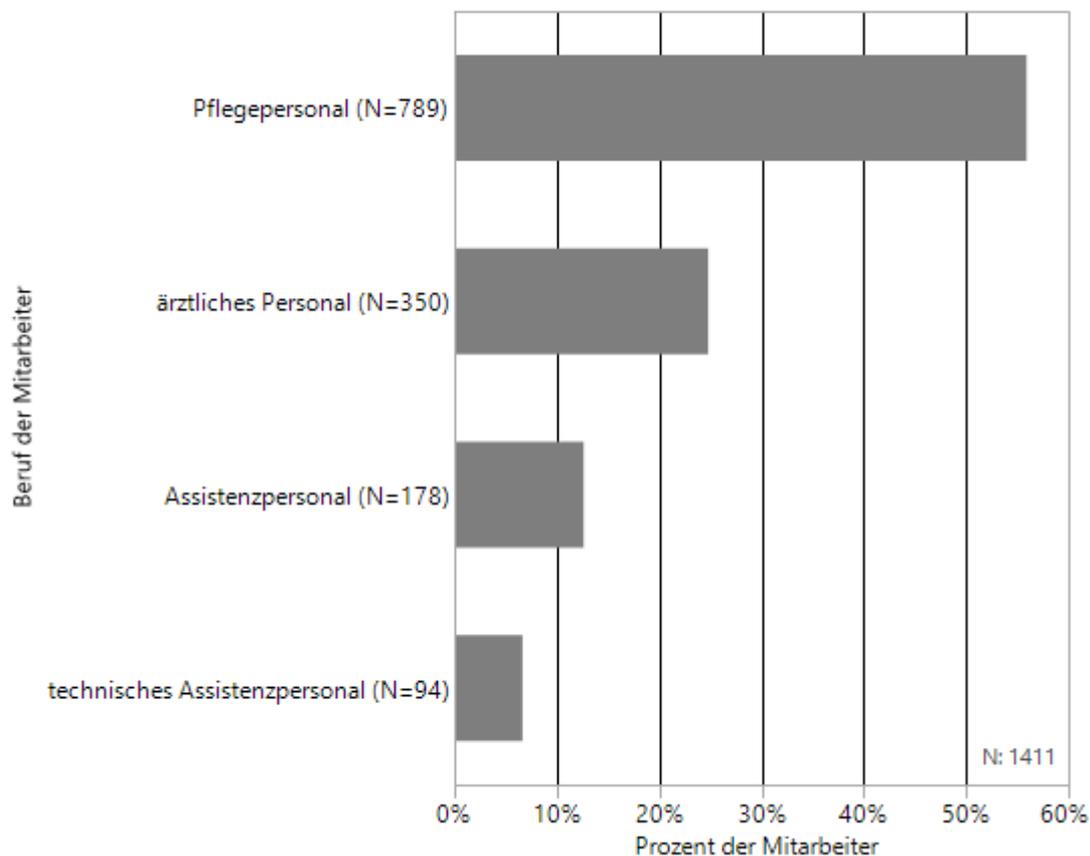


Abbildung 12: Berufe der an offener Tbc exponierten Mitarbeiter

Die Inzidenz von Tbc variiert je nach Herkunftsland. So wächst laut den epidemiologischen Untersuchungen des RKIs in Deutschland der Anteil der Tbc-Patienten mit Migrationshintergrund. Betrachtet man also das Ansteckungsrisiko an Tbc, ist zur Beurteilung eines eventuellen Ansteckungsrisikos außerhalb des Klinikalltags das Herkunftsland relevant.

90,5% der Mitarbeiter stammten aus Deutschland, 6,4% der Mitarbeiter wurden in Süd- oder Osteuropa geboren und jeweils 1,3% der Mitarbeiter stammten aus Mittel- und Westeuropa und Asien. Aus Amerika kamen 0,4% der Mitarbeiter (0,2% aus den USA, 0,2% aus Brasilien) und 0,1% der Mitarbeiter stammten aus Afrika (s. Abbildung 13).

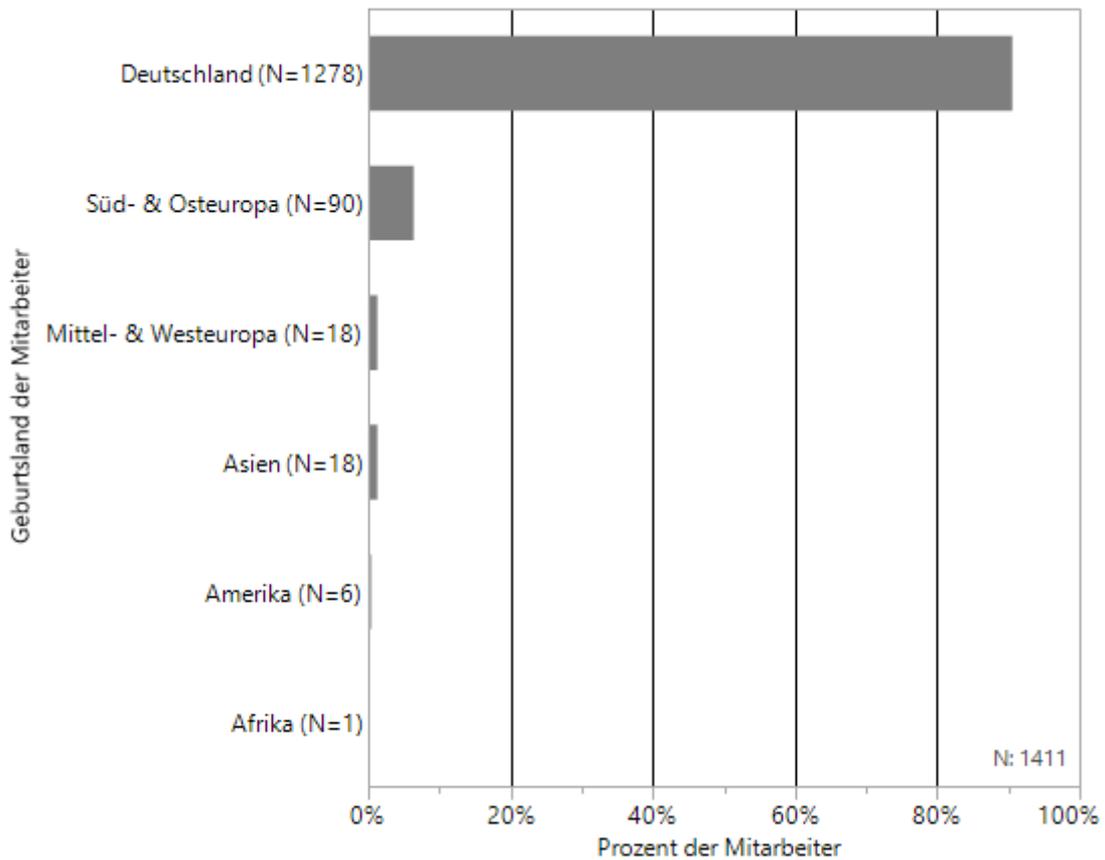


Abbildung 13: Geburtsländer der an offener Tbc exponierten Mitarbeiter

3.2.2 Relation zwischen Zeitraum bis zur Isolation der Indexpatienten und Anzahl der an Tbc exponierten Mitarbeiter

Im Folgenden wird die Relation zwischen der Anzahl der Tage, die die Indexpatienten nicht isoliert waren, und der Anzahl der exponierten Mitarbeiter pro Indexpatient betrachtet (s. Abbildung 14). Die 15 Indexpatienten, die zwei Tage und kürzer nicht isoliert waren, hatten 3 bis 38 Expositionen (linker unterer Quadrant). Die meisten Expositionen (160) hatte ein Patient, der neun Tage nicht isoliert war (Indexpatient Nummer 26, Kreis). An dem Patienten, der am längsten nicht isoliert war (31 Tage), waren insgesamt lediglich 31 Mitarbeiter exponiert (Indexpatient Nummer 23, Kreuz). Es lässt sich somit kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Dauer bis zur Isolation und der Anzahl der exponierten Mitarbeiter verzeichnen. Das heißt, die Anzahl der exponierten

Mitarbeiter steigt nicht generell mit der Dauer, die die Indexpatienten nicht isoliert waren.

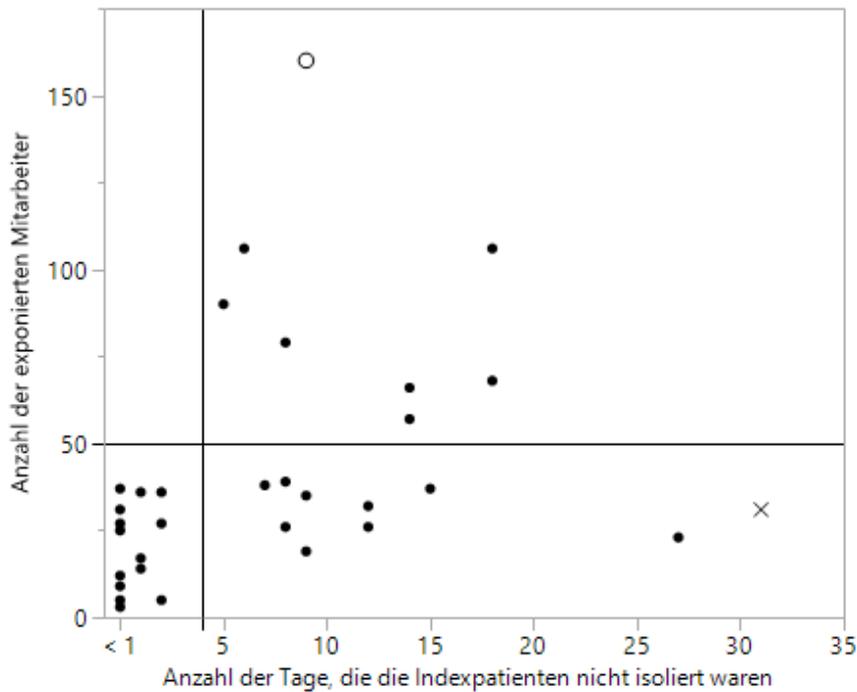


Abbildung 14: Anzahl der exponierten Mitarbeiter in Abhängigkeit der Anzahl der Tage, die der jeweilige Indexpatient nicht isoliert war

Außer der Zeitspanne, die ein Indexpatient nicht isoliert war, könnten weitere Faktoren, wie zum Beispiel die Mobilität des Patienten innerhalb des Klinikums die Anzahl der exponierten Mitarbeiter beeinflussen. So kann es sein, dass Indexpatient Nummer 26 in den neun Tagen, die er nicht isoliert war, mehrmals verlegt wurde oder aufgrund von umfangreicher Diagnostik Kontakt zu vielen Mitarbeitern hatte, wohingegen Indexpatient Nummer 23 in den 31 Tagen, die er nicht isoliert war, auf einer Station lag und von wenig wechselndem Personal betreut wurde. Zudem muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass aufgrund der langen Zeitspanne nicht alle Kontaktpersonen ermittelt werden konnten.

3.2.3 Ergebnisse der vor Tbc-Exposition durchgeführten Tbc-Tests und radiologischen Untersuchungen

Vor der Exposition an einem Indexpatienten bestand laut Dokumentation des betriebsärztlichen Dienstes bei keinem der untersuchten Mitarbeiter eine aktive Tbc.

Bei 1357 der 1411 betroffenen Mitarbeiter (96,2%) wurde vor der untersuchten Tbc-Exposition bereits im Rahmen einer betriebsärztlichen Untersuchung ein Tbc-Test durchgeführt (Ergebnisse s. Abbildung 15). Bis zum Jahr 2007 wurde ein Stempeltest oder ein Mendel-Mantoux-Test verwendet. Seit 2007 wurden die Mitarbeiter mit dem IGRA getestet.

Von diesen 1357 Mitarbeitern fiel der Tbc-Test bei 777 Mitarbeitern (57,3%) positiv aus. Dabei wurden 737 Mitarbeiter mit dem Stempeltest und 38 mit dem Mendel-Mantoux-Test positiv getestet. Die verbleibenden 2 positiven Testergebnisse stammten von einem IGRA. Beide unklaren Testergebnisse stammten von einem Mendel-Mantoux-Test.

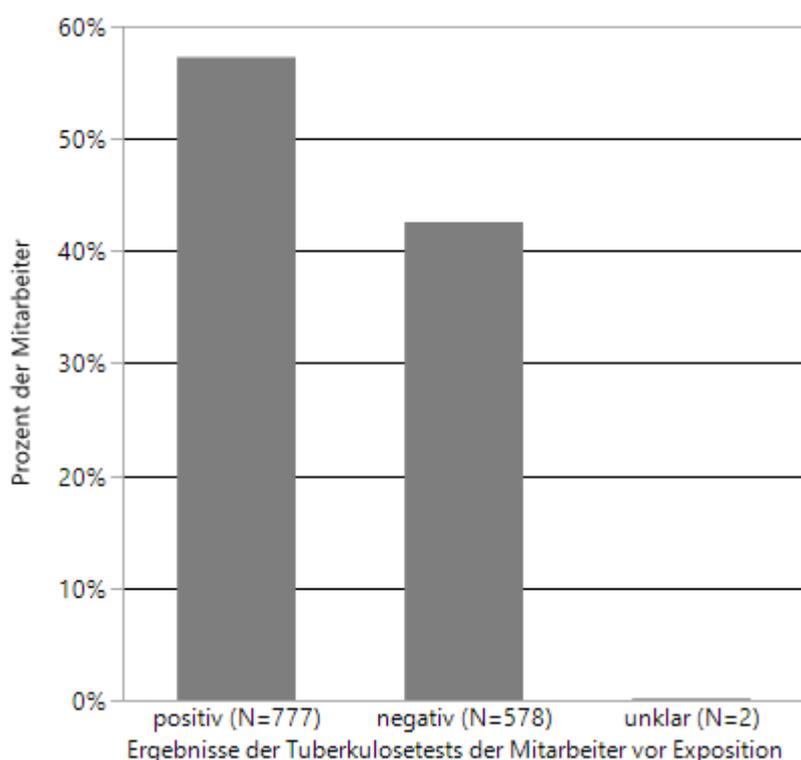


Abbildung 15: Ergebnisse der Tuberkulosetests (IGRA, Mendel-Mantoux- oder Stempeltest) der Mitarbeiter vor Exposition an offener Tbc

997 der 1411 Mitarbeiter erhielten bereits vor der untersuchten Exposition an einem Tbc-Patienten im Rahmen einer betriebsärztlichen Untersuchung eine Röntgen-Thorax-Untersuchung (s. Abbildung 16). Dabei wurden alle Röntgenbilder unabhängig vom Untersuchungsjahr - solange sie vor der Tbc-Exposition durchgeführt wurden - berücksichtigt. 967 dieser 997 Mitarbeiter (97%) zeigten einen unauffälligen Befund im Röntgen-Thorax-Bild. 9 Mitarbeiter (1%) wiesen Veränderungen auf, die jedoch nicht auf eine Tbc hinwiesen und bei 21 Mitarbeitern (2%) waren laut radiologischem Befund postspezifische Veränderungen zu sehen.

Von den 777 Mitarbeitern mit positivem Tbc-Test wurden bei 744 eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durchgeführt. Es liegt also nahe, dass diese Mitarbeiter bereits vor dem in dieser Arbeit untersuchten Zeitraum an Tbc exponiert waren und daher im Rahmen der betriebsärztlichen Nachuntersuchung nach positivem Tbc-Test mittels Röntgen-Thorax-Aufnahmen nachuntersucht wurden.

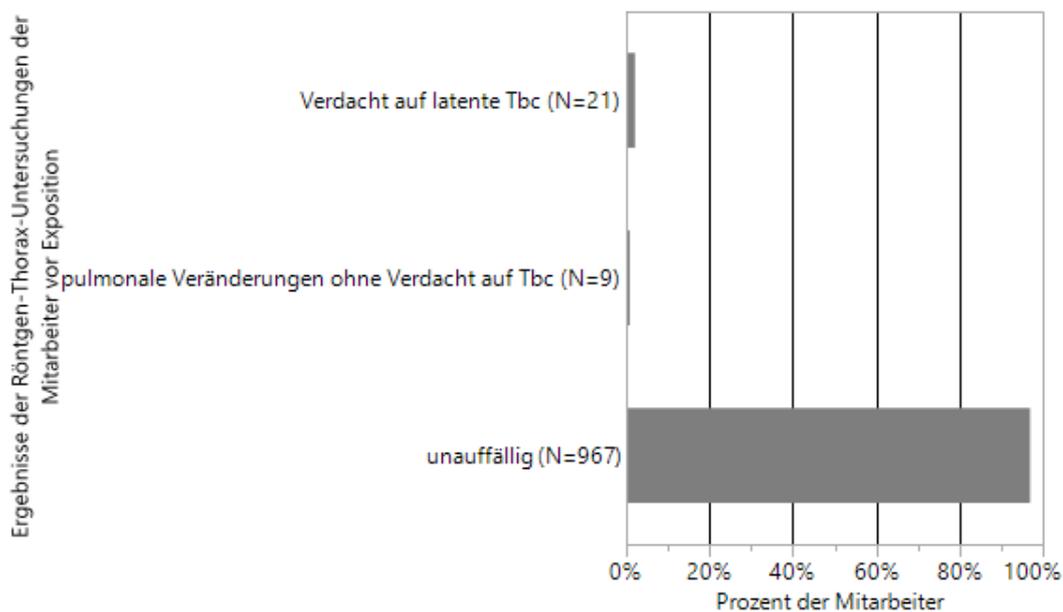


Abbildung 16: Ergebnisse der Röntgen-Thorax-Untersuchungen der Mitarbeiter vor Exposition an offener Tbc

Betrachtet man die Ergebnisse der Tbc-Tests und Röntgen-Thorax-Bilder vor der untersuchten Tbc-Exposition kann folgendes zusammengefasst werden: Von den 777 Mitarbeitern, die vor Tbc-Exposition im Untersuchungszeitraum einen positiven Tbc-Test aufwiesen, haben 744 eine Röntgen-Thorax-Untersuchung erhalten. Von diesen 744 Mitarbeitern, konnten bei 725 keine Hinweise auf eine Tbc gesehen werden. Bei den verbleibenden 19 Mitarbeitern zeigte sich der Verdacht auf eine latente Tbc. Bei 33 Mitarbeitern mit einem positivem Tbc-Test vor Tbc-Exposition wurde keine Röntgen-Thorax-Untersuchung durchgeführt.

Von den 578 Mitarbeitern mit negativem Tbc-Test vor Tbc-Exposition haben 58,3% (337) keine Röntgen-Thorax-Untersuchung erhalten. Von den 241 Mitarbeitern, bei denen eine Röntgen-Thorax-Untersuchung vorlag, bestand lediglich in einem Befund der Hinweis auf eine latente Tbc.

Bei den beiden Mitarbeiter mit einem unklaren Tbc-Testergebnis des Mendel-Mantoux-Tests erbrachte die Röntgen-Thorax-Untersuchung einen unauffälligen Befund.

Von den 54 Mitarbeiter ohne Tbc-Test vor Tbc-Exposition erfolgte lediglich bei elf Mitarbeitern eine Röntgen-Thorax-Aufnahme, wobei sich lediglich in einem Befund der Hinweis auf eine latente Tbc ergab.

Zusammenfassend zeigten von den 1411 Mitarbeitern lediglich 54 (3,8%) bereits vor der untersuchten Tbc-Exposition Hinweise auf eine latente Tbc. Nur 44 Mitarbeiter (3,1%) hatten keine Screening-Untersuchungen im Hinblick auf eine Tbc erhalten.

Alle 1411 Mitarbeiter zeigten vor Tbc-Exposition keinerlei Symptome oder Befunde, die den betriebsärztlichen Dienst zur Durchführung weiterer Maßnahmen veranlasst haben. Dies lässt mit ausreichender Wahrscheinlichkeit den Rückschluss zu, dass bei keinem Mitarbeiter vor Tbc-Exposition eine aktive Tbc-Erkrankung vorlag.

3.2.4 Ergebnisse der Screening-Untersuchungen der Mitarbeiter nach stattgehabter Tbc-Exposition

Die Auswahl der durch den betriebsärztlichen Dienst nach Exposition an offener Tbc durchgeführten Untersuchungen war abhängig von den Ergebnissen der Voruntersuchungen und folgen den Empfehlungen des RKIs (s. Abbildung 1 auf Seite 13): Mitarbeiter, die vor Tbc-Exposition bereits ein positives Tbc-Testergebnis aufwiesen, erhielten nach Tbc-Exposition eine Röntgen-Thorax-Untersuchung anstatt eines weiteren Tbc-Test. Somit wurde nach Tbc-Exposition nur bei 672 Mitarbeitern (47,6%) (im Vergleich zu 1357 getesteten Mitarbeitern vor Exposition) ein Tbc-Test durchgeführt. 629 dieser 672 Mitarbeiter (93,6%) wiesen ein negatives, 41 (6,1%) ein positives und zwei (0,3%) ein unklares Ergebnis auf. Von den 41 positiven Test-Ergebnissen stammten sieben von einem IGRA, 31 von einem Mendel-Mantoux-Test und drei von einem Stempeltest. Bei 40 der 41 Patienten mit positivem Tbc-Test erfolgte eine Röntgen-Thorax-Untersuchung.

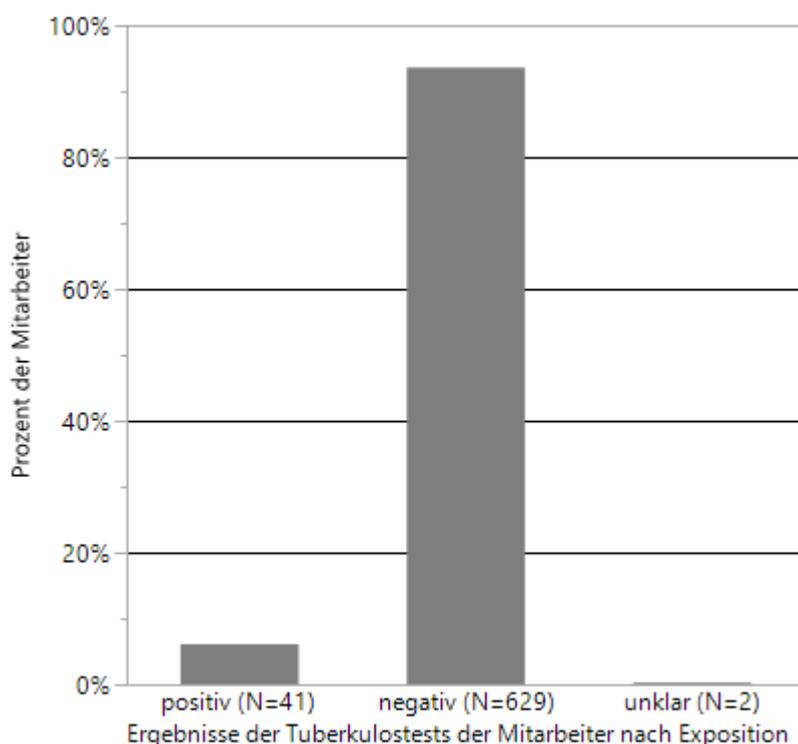


Abbildung 17: Ergebnisse der Tuberkulostests (IGRA-, Mendel-Mantoux- oder Stempeltest) der Mitarbeiter nach Exposition an offener Tbc

Von den 40 geröntgten Mitarbeitern, die nach Tbc-Exposition einen positiven Tbc-Test hatten, zeigten zwei im Röntgen-Thorax-Bild den Verdacht auf eine latente Tbc. Die restlichen 38 Mitarbeiter mit positivem Tbc-Test nach Tbc-Exposition hatten eine unauffällige Röntgen-Thorax-Untersuchung.

566 Mitarbeiter (40,1%) erhielten nach Tbc-Exposition eine Röntgen-Thorax-Aufnahme (s. Abbildung 18). Darunter waren vorwiegend die Mitarbeiter, die bereits vor Tbc-Exposition einen positiven Tbc-Test aufwiesen, sodass ein weiterer Tbc-Test keine Aussagekraft gehabt hätte. Außerdem wurden 40 der 41 Mitarbeiter, die nach Tbc-Exposition einen positiven Test aufwiesen (s. o.), geröntgt. 533 der 566 untersuchten Mitarbeiter (94,2%) zeigten ein unauffälliges Röntgenbild, 14 (2,5%) wiesen pulmonale Veränderungen auf, die nicht für eine Tbc sprachen und bei 18 (3,2%) wurde der Verdacht auf eine latente Tbc geäußert. Bei einem Mitarbeiter (0,1%) ergab sich aus dem Röntgenbild der Verdacht auf eine aktive Tbc.

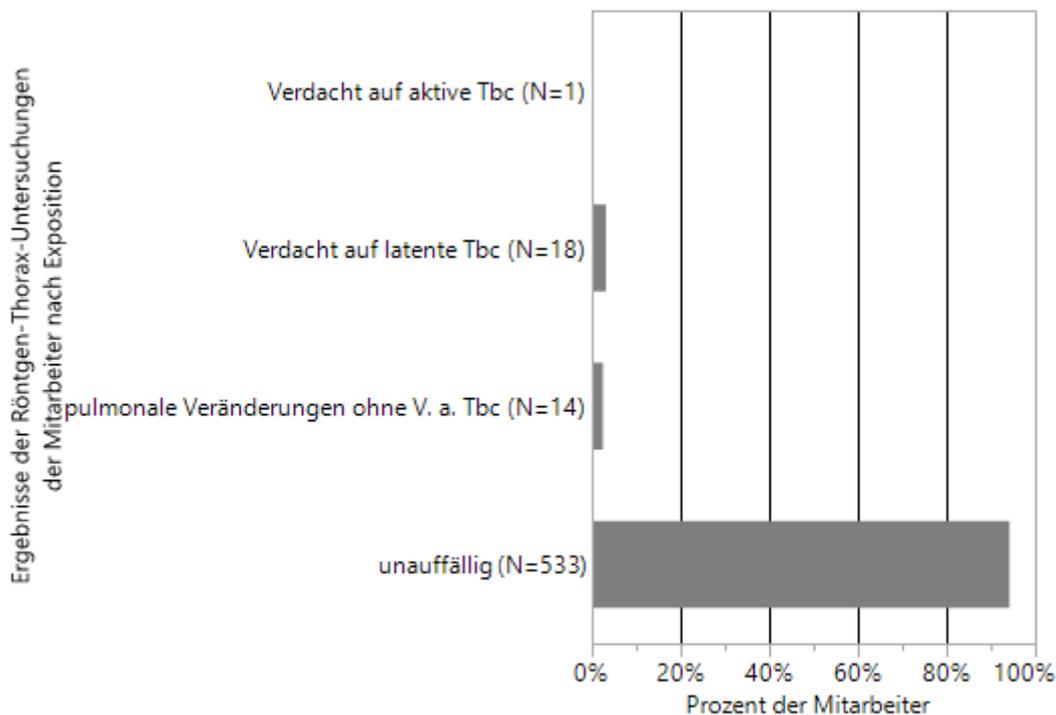


Abbildung 18: Ergebnisse der Röntgen-Thorax-Untersuchungen der Mitarbeiter nach Exposition an offener Tbc

Zusammenfassend (s. Abbildung 19) bestand nach Berücksichtigung von Tbc-Tests und Röntgen-Thorax-Untersuchungen bei 1149 Mitarbeiter (81,4%) im Verlauf nach Tbc-Exposition kein Hinweis auf eine stattgehabte Tbc-Übertragung, bei 19 Mitarbeitern (1,3%) bestand der Verdacht auf eine latente Tbc und bei 242 Mitarbeitern (17,2%) fehlten sowohl Röntgenbild als auch Tbc-Tests, sodass bei diesen Mitarbeitern keine Aussagen zu einer Übertragung von Tbc gemacht werden können. Lediglich bei einem Mitarbeiter (0,1%) wurde radiologisch der Verdacht auf eine aktive Tbc geäußert.

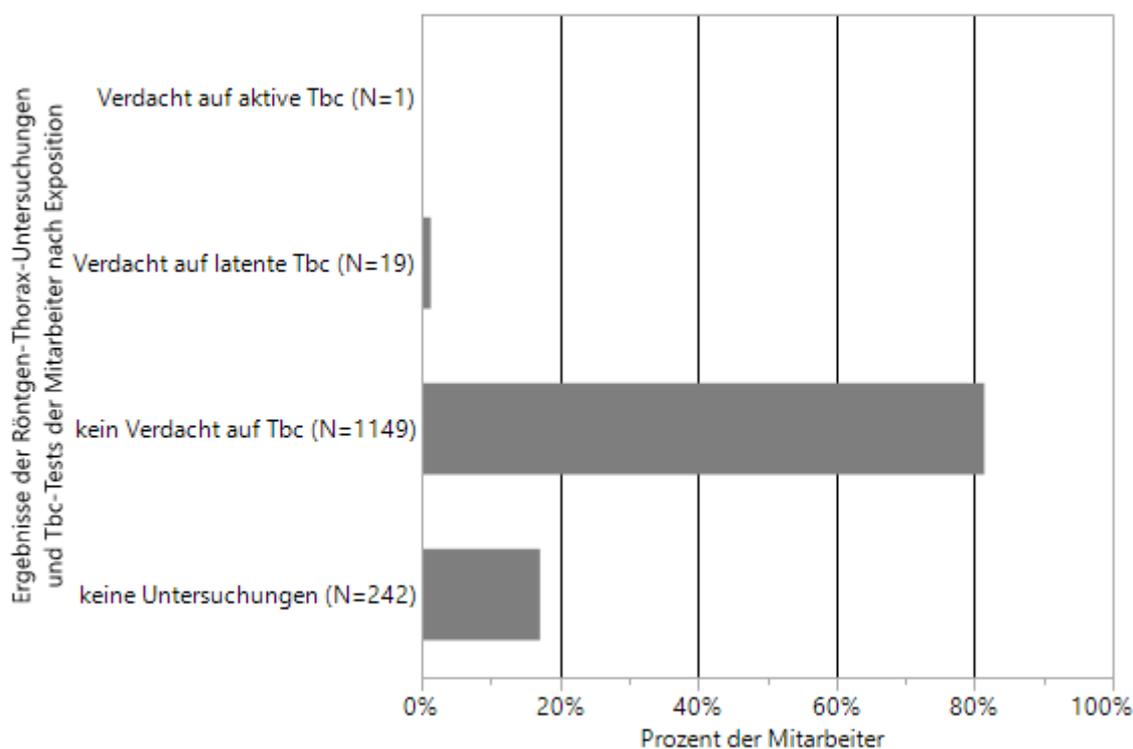


Abbildung 19: Beurteilung von Röntgen-Thorax-Untersuchungen und Tbc-Tests der Mitarbeiter nach Exposition an offener Tbc

Zur Beurteilung einer Übertragung von Tbc werden zusätzlich zu den radiologischen Untersuchungen und Tbc-Tests eventuelle Symptome der Mitarbeiter nach Exposition an einem Indexpatienten sowie ggf. Sputumuntersuchungen und Untersuchungen durch einen Lungenspezialisten berücksichtigt.

Bei der betriebsärztlichen Untersuchung nach Exposition an offener Tbc klagte kein Mitarbeiter über Tbc-typische Symptome. Insbesondere zeigten die

19 Mitarbeiter mit V. a. latente Tbc keine Symptome, welche auf eine Tbc hinweisen.

Einem Mitarbeiter wurde Sputum abgenommen. Dieses zeigte in der Kultur kein Wachstum von *M. tuberculosis* sowie eine negative Mikroskopie und PCR. Im Röntgenbild zeigte sich bei diesem Mitarbeiter der Verdacht auf eine Sarkoidose. Einen Tbc-Test hatte er nicht erhalten.

Zwei Mitarbeiter wurden zum Lungenfacharzt überwiesen. Bei einem hatte im CT-Thorax als Zufallsbefund der Verdacht auf ein Bronchialkarzinom bestanden, welches sich im Verlauf bestätigte. Beim zweiten Mitarbeiter bestand aufgrund des Röntgenbildes der Verdacht auf eine aktive Tbc (s. o.). Vom Facharzt wurde die Röntgenaufnahme als nicht Tbc-verdächtig eingestuft. Ein Tbc-Test wurde bei diesem Mitarbeiter nicht durchgeführt, da der letzte Tbc-Test vor der untersuchten Tbc-Exposition bereits positiv war. Bei diesem Mitarbeiter handelte es sich um eine in Deutschland geborene Krankenschwester. Sie hatte im Vorfeld keine BCG-Impfung erhalten und war zum Zeitpunkt der Exposition nicht immunsupprimiert.

3.2.5 Zusammenfassung der Datenauswertung der exponierten Mitarbeiter

Nach Auswertung der Tbc-Tests und der Röntgen-Thorax-Bilder bestand bei einem Mitarbeiter der anfängliche Verdacht auf eine aktive Tbc. Dieser Verdacht wurde nach erneuter Begutachtung des Röntgen-Thorax-Bildes durch den Lungenfacharzt ausgeräumt. Weitere Hinweise auf eine akute symptomatische Ansteckung eines Mitarbeiters nach Tbc-Exposition lagen nicht vor.

Nach Zusammenschau aller relevanten Befunde kommt man zu dem Schluss, dass kein Mitarbeiter im untersuchten Beobachtungszeitraum (2002 - 2011) eine aktive Tbc entwickelt hat.

3.3 Konversion des Tbc-Tests bei an offener Tbc exponierten Mitarbeitern

Wie in Kapitel 3.2 erläutert, hat keiner der untersuchten Mitarbeiter eine aktive Tbc entwickelt. Allerdings fiel bei 41 Mitarbeitern nach Tbc-Exposition ein positiver Tbc-Test auf (s. Abbildung 20).

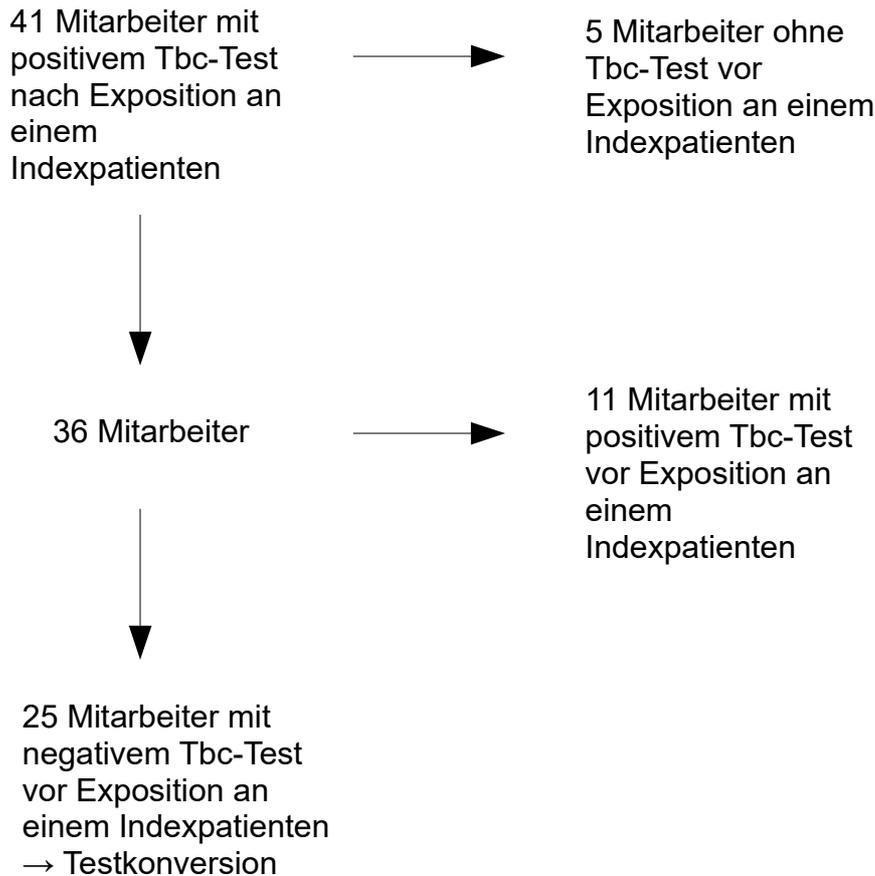


Abbildung 20: Auswahl der Mitarbeiter mit Tbc-Testkonversion in zeitlichem Zusammenhang mit einer Exposition an einem Indexpatienten

25 dieser 41 Mitarbeiter hatten vor Tbc-Exposition einen negativen Tbc-Test. Bei den restlichen 16 Mitarbeiter fiel der Tbc-Test vor Exposition entweder bereits positiv aus (11 Mitarbeiter), oder es wurde vor der untersuchten Tbc-Exposition kein Tbc-Test durchgeführt (5 Mitarbeiter). Das heißt, bei diesen 25 Mitarbeitern mit negativem Tbc-Test vor und positivem Tbc-Test nach Exposition an einem Patienten mit offener Tbc hat im Zeitraum der Tbc-Exposition eine

Tbc-Testkonversion stattgefunden. Eine Tbc-Testkonversion deutet darauf hin, dass das Immunsystem zwischen den beiden Tbc-Tests mit hoher Wahrscheinlichkeit Kontakt mit *M. tuberculosis* hatte. Deshalb werden diese 25 Mitarbeiter sowie die elf Indexpatienten, an denen sie exponiert waren, im folgenden Kapitel im Vergleich zu ihrer jeweiligen Restkohorte betrachtet.

3.3.1 Charakterisierung der Indexpatienten, bei denen die Mitarbeiter mit konvertiertem Tbc-Test exponiert waren

Die 25 Mitarbeiter, bei denen der Tbc-Test in zeitlichem Zusammenhang mit einer Tbc-Exposition konvertiert ist, waren an elf Patienten exponiert. Es handelte sich dabei um die Indexpatienten Nummer 1, 5, 6, 12, 23, 25, 26, 27, 28, 29 und 35. Im Folgenden werden Faktoren betrachtet, die die Wahrscheinlichkeit einer Tbc-Übertragung dieser elf Patienten erhöht haben könnten. Dazu gehört zum einen die Keimlast, welche mikrobiologisch nachgewiesen wurde. Besonders interessant ist dabei, ob Tbc-Bakterien mikroskopisch nachgewiesen wurden, da in diesem Fall von einer erhöhten Ansteckungsgefahr der Patienten ausgegangen werden kann. Zudem ist die Symptomatik, die die Patienten bei Aufnahme in die Klinik aufwiesen, relevant, da zum Beispiel durch Hustenstöße ein vermehrter Ausstoß der Tbc-Bakterien erfolgt. Zuletzt wird der Zeitraum, in welchem die Patienten nicht isoliert waren, betrachtet, da dies letztendlich der Zeitraum ist, in dem ein ungeschützter Kontakt zu Mitarbeitern und damit eine Ansteckung stattfinden kann.

Bei allen elf Indexpatienten waren in den Kulturen aus Sputum, Magensaft oder BAL Tbc-Bakterien gewachsen. Neben der PCR, welche bei acht der elf Patienten positiv ausfiel, erfolgte eine mikroskopische Untersuchung der Proben aus Sputum, Magensaft oder BAL (s. Abbildung 21). Bei sechs der elf Patienten (54,4%) konnten mikroskopisch säurefeste Stäbchen nachgewiesen werden.

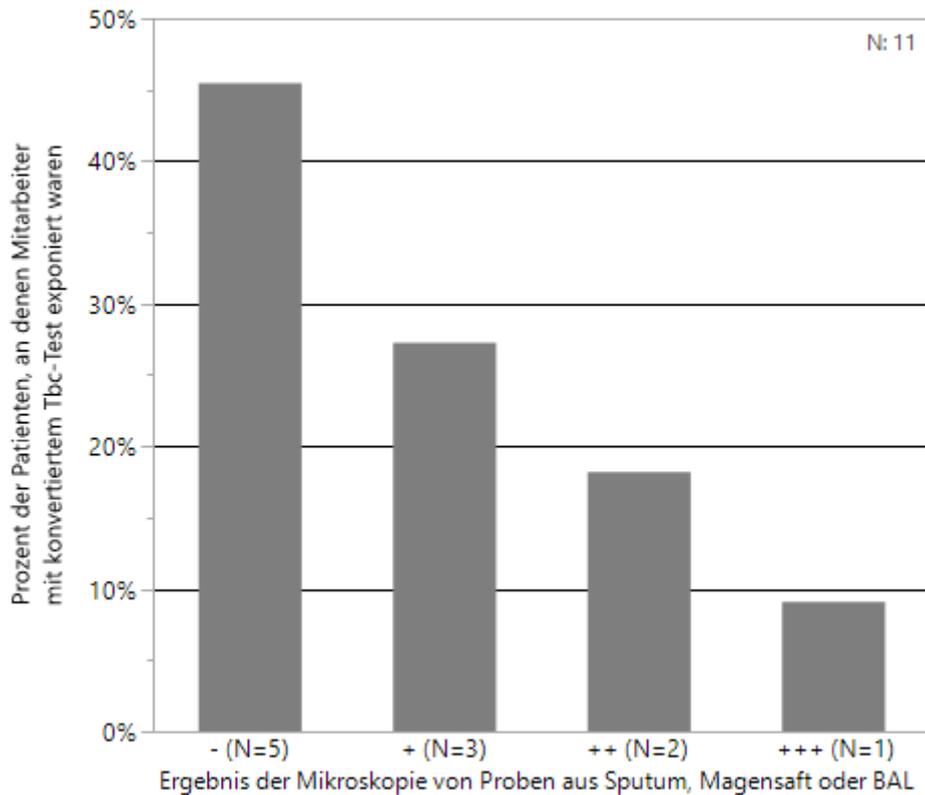


Abbildung 21: Ergebnisse der mikroskopischen Beurteilung der Proben aus Sputum, Magensaft oder BAL der Indexpatienten, bei denen die Mitarbeiter mit Konversion des Tbc-Tests exponiert waren; „-“: negativ, „+“: wenige, vereinzelt, „++“: viele, mehrere, „+++“: massenhaft

Dieses Ergebnis unterscheidet sich in Anbetracht der Kohortengrößen nicht signifikant von dem Ergebnis der Patientengruppe bei der keine Mitarbeiter mit konvertiertem Tbc-Test exponiert waren. Bei dieser wiesen 65,4% eine positive Mikroskopie auf (s. Abbildung 22) ($p=0,71$).

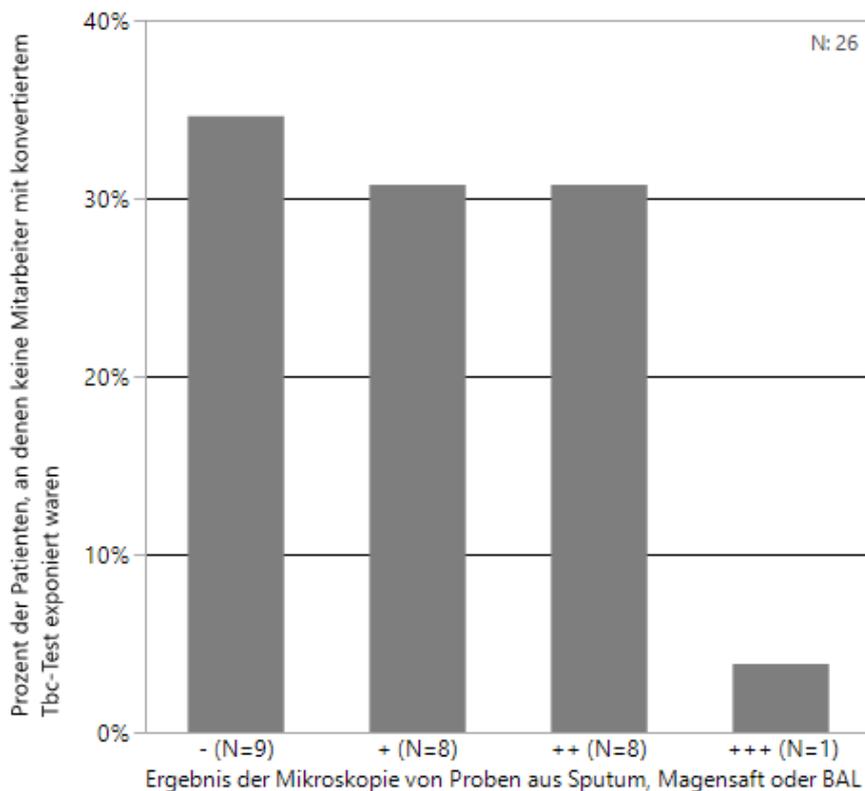


Abbildung 22: Ergebnisse der mikroskopischen Beurteilung der Proben aus Sputum, Magensaft oder BAL der Indexpatienten, bei denen keine Mitarbeiter mit Konversion des Tbc-Tests exponiert waren; „-“: negativ, „+“: wenige, vereinzelt, „++“: viele, mehrere, „+++“: massenhaft

Zehn der elf Patienten (90,9%) litten bei Aufnahme in die Klinik unter Symptomen, die mit einer Tbc-Infektion vereinbar waren. Im Gegensatz dazu wiesen nur 73,1% der Patienten, bei denen kein Mitarbeiter mit Tbc-Testkonversion exponiert war, typische Symptome der Tbc auf. Dieses Ergebnis weist jedoch aufgrund der kleinen Kohortengrößen keine statistische Relevanz auf ($p=0,39$). Nur vier der elf Patienten (36,4%) litten unter Husten.

Bei neun der elf Indexpatienten wurde die Anzahl der Tage erfasst, die sie nicht isoliert waren. Zu diesem Zeitpunkt war die Diagnose der Tbc noch nicht bekannt, sodass ungeschützter Kontakt zu Mitarbeitern stattfinden konnte. Der Median des Zeitraums ohne Isolation beträgt 7 Tage, das 25%-Quartil null Tage und das 75%-Quartil 16,5 Tage.

Im Vergleich dazu beträgt bei der Patientenkohorte, bei der keine

Mitarbeiter mit Konversion des Tbc-Tests exponiert waren, der Median 5,5 Tage und das 25%- und 75%-Quartil 0,25 bzw. 11,25 Tage. Damit ist der Zeitraum, in dem die 11 Indexpatienten nicht isoliert waren, größer als bei den Indexpatienten der gesamten Kohorte, wobei auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied gemessen werden kann.

3.3.2 Alter, Geschlecht, Beruf und Geburtsländer der 25 Mitarbeiter mit Tbc-Testkonversion

Das Histogramm der Altersverteilung der 25 Mitarbeiter, bei denen ein Tbc-Test in zeitlichem Zusammenhang mit einer Tbc-Exposition konvertiert ist, ist in Abbildung 23 dargestellt. Es entspricht nicht einer Gauß'schen Normalverteilung. Der Median betrug 30 Jahre, das 25%-Quartil 25 Jahre und das 75%-Quartil 45 Jahre. Der jüngste Mitarbeiter war 18 Jahre, der älteste 60 Jahre alt. Die Mitarbeiter, bei denen der Tbc-Test nicht konvertiert ist, waren mit einem Median von 38 Jahren und einem 25%- und 75%-Quartil von 30 und 46 Jahren älter. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

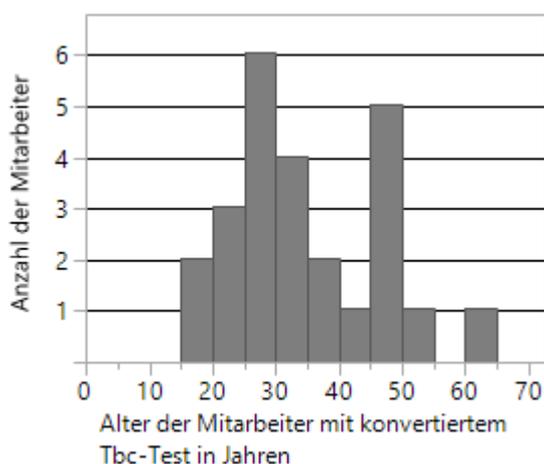


Abbildung 23: Histogramm der Altersverteilung der Mitarbeiter mit konvertiertem Tuberkulosestest

Von den 25 Mitarbeitern waren 18 (72,0%) weiblich. Das waren prozentual gesehen mehr, als in der gesamten Mitarbeiterkohorte (63,1%). Auch dieser Unterschied ist aufgrund der unbalancierten Kohorten nicht signifikant ($p=0,41$). 24 der 25 Mitarbeiter mit konvertiertem Tbc-Test sind in Deutschland geboren, ein Mitarbeiter stammte aus Österreich, sodass auch hier

kein statistisch relevanter Unterschied vorliegt ($p=0,50$).

Die Berufe der Mitarbeiter werden in die bereits in Kapitel 3.2.1 erläuterten Berufsgruppen eingeteilt. Die Verteilung der Berufe entspricht im Großen und Ganzen der der gesamten Mitarbeiterkohorte (s. Abbildung 24): 52% der Mitarbeiter mit Konversion des Tbc-Tests gehörten dem Pflegepersonal an, 24% dem ärztlichen Personal und jeweils 12% waren dem Assistenzpersonal und dem technischen Assistenzpersonal zuzurechnen.

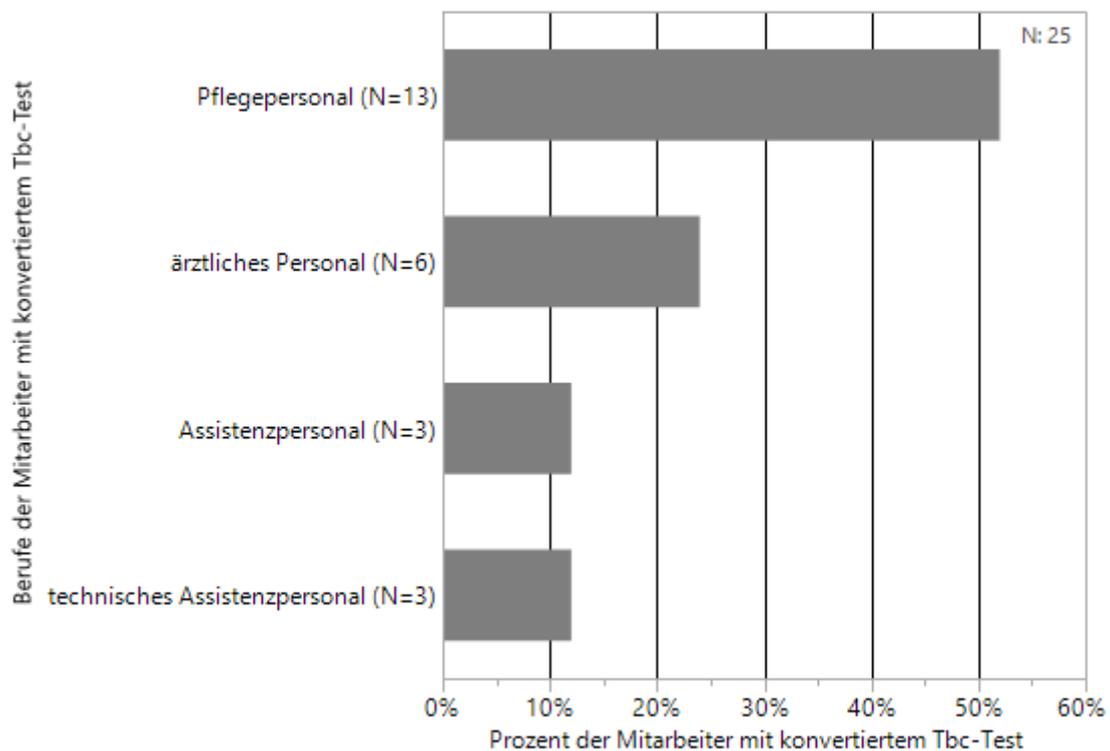


Abbildung 24: Berufe der Mitarbeiter mit konvertiertem Tuberkulosestest

Die Kohorte der 25 Mitarbeiter, bei denen im Rahmen einer Tbc-Exposition der Tbc-Test konvertiert ist, unterscheidet sich in Bezug auf Alter, Geschlecht, Beruf sowie Geburtsland nicht signifikant von der Restkohorte, deren Tbc-Test nicht konvertierte.

3.3.3 Zeitraum zwischen letztem Tbc-Test der 25 Mitarbeiter vor Tbc-Exposition und der Exposition an einem Indexpatienten

Um herauszuarbeiten, ob die Konversionen der Tbc-Tests in ursächlichem Zusammenhang mit der Tbc-Exposition stehen, müssen mehrere Aspekte bedacht werden. Zum einen ist der Zeitraum zwischen dem letzten Tbc-Test vor Tbc-Exposition, welcher definitionsgemäß negativ ausgefallen ist, und der Tbc-Exposition interessant. Je länger dieser Zeitraum ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Tbc-Exposition außerhalb der untersuchten Exposition, z.B. im häuslichem Umfeld oder auf einer Reise, stattgefunden hat. Zudem ist relevant, mit welchem Tbc-Test getestet wurde. Stempeltests und Mendel-Mantoux-Tests können aufgrund von Kreuzreaktionen mit Umweltmykobakterien sowie mit der BCG-Impfung falsch positiv ausfallen. Zudem kann es aufgrund des Boostereffekts nach mehrmaliger Testung zu einem positiven Testergebnis ohne vorherigen Kontakt zu Tbc-Bakterien kommen. Außerdem kann eine Immunsuppression zu falsch negativen Tests führen. Als weitere Fehlerquelle der Hauttests kommt zudem die Ablesetechnik infrage. Mitarbeiter der Medizinischen Klinik können die Hauttests von Ärzten der Medizinischen Klinik ablesen lassen. Damit ist kein erneutes Erscheinen beim betriebsärztlichen Dienst notwendig. Jedoch wurden die Mendel-Mantoux-Tests dadurch auch von Ärzten abgelesen, welche aufgrund der fehlenden Erfahrung unter Umständen fehlerhafte Ergebnisse produzierten.

Zwischen dem letzten negativen Tbc-Test und der Tbc-Exposition lagen bei 23 von 25 Mitarbeitern weniger als drei Jahre (s. Abbildung 25). Bei den beiden verbleibenden Mitarbeitern lag der letzte Tbc-Test vor Tbc-Exposition vier bzw. sechs Jahre zurück.

Vor Tbc-Exposition wurde bei vier Mitarbeitern ein Mendel-Mantoux-Test und bei 21 Mitarbeitern ein Stempeltest durchgeführt. Nach Tbc-Exposition wurde bei 24 Mitarbeitern ein Mendel-Mantoux-Test und bei einem Mitarbeiter ein Stempeltest durchgeführt. In dieser Kohorte wurde weder vor noch nach Exposition an einem Patienten mit offener Tbc ein IGRA durchgeführt.

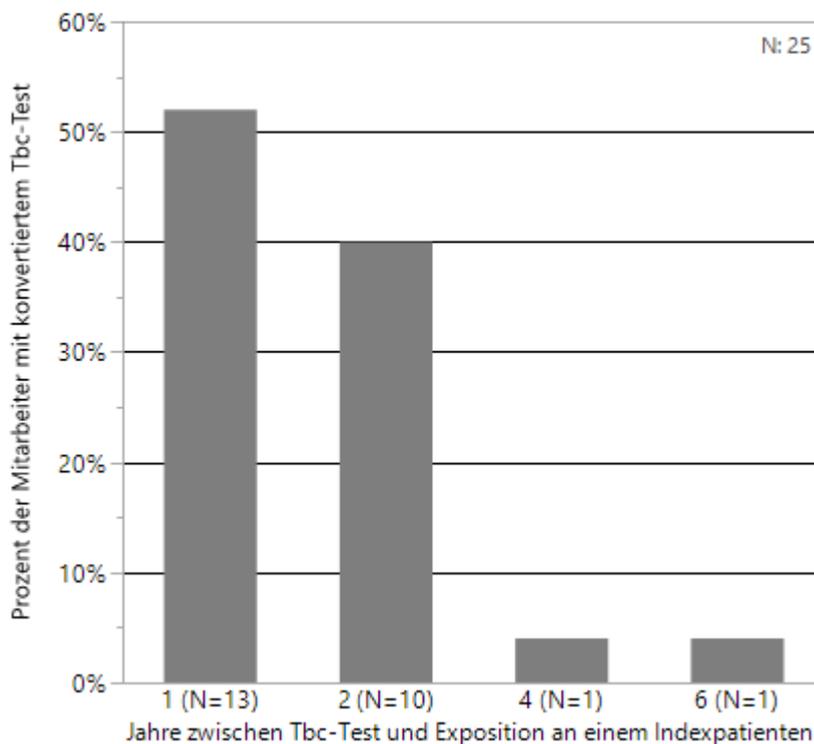


Abbildung 25: Zeitraum zwischen letztem Tuberkulosestest und Exposition an einem Indexpatienten der Mitarbeiter mit konvertiertem Tuberkulosestest

Bei Vorliegen einer Immunsuppression ist zum einen die Wahrscheinlichkeit, nach Kontakt zu einem an offener Tbc erkrankten Patienten eine Tbc zu entwickeln erhöht, zum anderen kann ein Tbc-Hauttest falsch negativ ausfallen, da zu wenig Interferon γ ausgeschüttet wird. Keiner der 25 Mitarbeiter mit konvertiertem Tbc-Test nahm immunsuppressive Medikamente und es bestand auch keine Erkrankung, die auf einen bestehenden Immundefekt hingewiesen hätte.

Bei den Mitarbeitern mit Tbc-Testkonversion wurde der Stempeltest oder der Mendel-Mantoux-Test zur Diagnostik verwendet. Bei beiden Tests kann der Ausfall des Testergebnisses von einer BCG-Impfung beeinflusst werden (s. Kapitel 1.5.4.1). Von den 25 Mitarbeitern mit konvertiertem Tbc-Test waren 11 (44%) BCG-geimpft, bei 14 (56%) war der Impfstatus nicht bekannt. Die Impfquote dieser Mitarbeiter war mit 44% damit höher als bei der restlichen Mitarbeiterkohorte (28,4%) (s. Abbildung 26). Aufgrund der unbalancierten

Kohortengrößen ergibt sich hieraus keine statistische Signifikanz ($p=0,12$). Dennoch kann der Unterschied klinisch relevant sein. Da eine BCG-Impfung aufgrund von Kreuzreaktionen zu falsch positiven Ergebnissen von Stempel- und Mendel-Mantoux-Tests führen kann (s. Kapitel 1.5.4.1), besteht die Möglichkeit, dass es aufgrund der erhöhten Impfrate zu falsch positiven Testergebnissen kam.

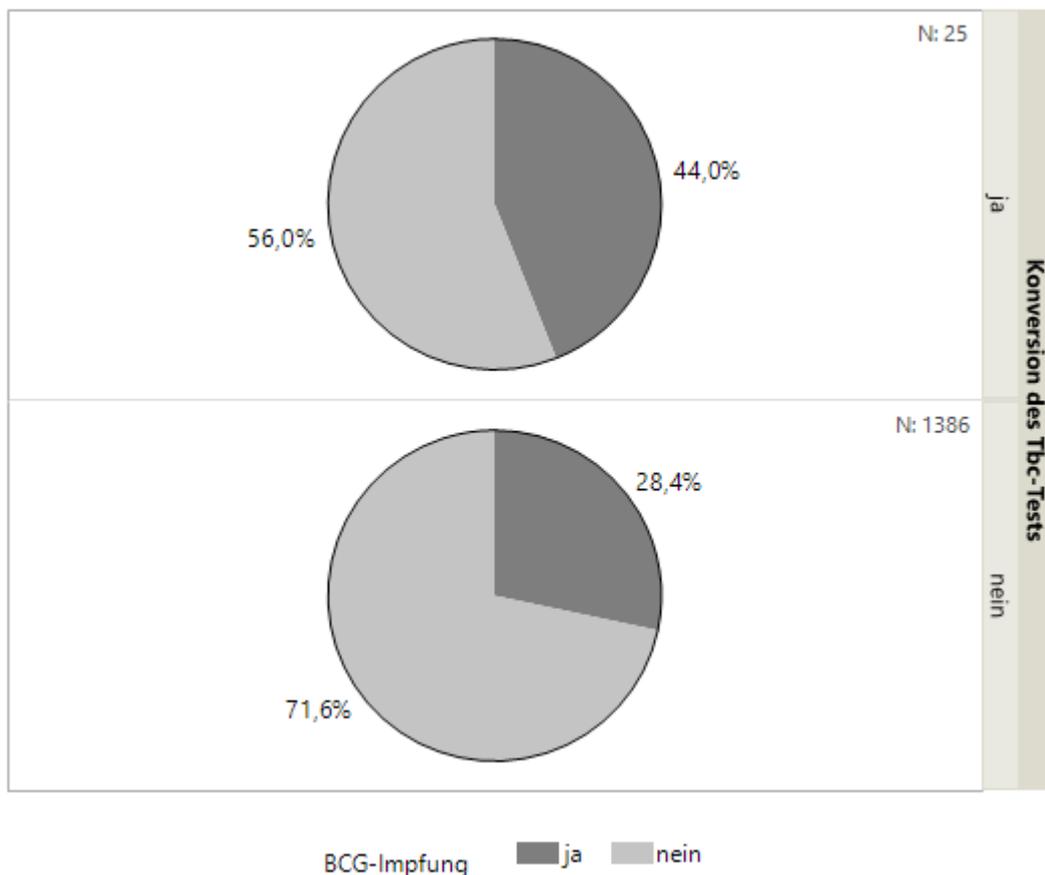


Abbildung 26: BCG-Impfrate der Mitarbeiter in Abhängigkeit der Konversion des Tbc-Tests ($p=0,12$)

3.3.4 Exposition der Mitarbeiter an mehr als einem Indexpatienten

Von den 25 Mitarbeitern waren 15 im Untersuchungszeitraum nur an einem, die restlichen zehn Mitarbeiter an mehreren Indexpatienten exponiert. Dabei waren sieben Mitarbeiter an zwei, zwei Mitarbeiter an drei und ein Mitarbeiter an vier Indexpatienten exponiert. Die Konversion des Tbc-Tests hat bei allen bis auf einem dieser mehrfach exponierten Mitarbeitern bei der ersten der untersuchten Expositionen stattgefunden.

Bei dem Mitarbeiter, der an vier Indexpatienten exponiert war (Nr. 322), fällt folgendes auf: Die Konversion des Tbc-Tests hat bei der ersten untersuchten Exposition stattgefunden. Jedoch waren die Tbc-Tests, die bei den folgenden Expositionen durchgeführt wurden, alle negativ. Das heißt der eine Tbc-Test, der nach der ersten Exposition positiv ausgefallen war und damit die Definition der Testkonversion erfüllte, war mit hoher Wahrscheinlichkeit falsch positiv.

Bei den übrigen Mitarbeitern, welche mehrfach an einem Patienten mit offener Tbc exponiert waren, wurde, nachdem der Tbc-Test einmal positiv ausgefallen war, den Empfehlungen des RKIs folgend, kein weiterer Tbc-Test mehr durchgeführt.

3.3.5 Zusammenfassende Beurteilung der Untersuchungsergebnisse der 25 Mitarbeiter mit konvertiertem Tbc-Test

Die Ergebnisse der Tbc-Tests und Röntgen-Thorax-Untersuchungen sowohl vor als auch nach Exposition an einem Patienten mit offener Tbc sowie der Anamnese bezüglich BCG-Impfung, Immunsuppression und Symptomatik der 25 Mitarbeiter mit Konversion des Tbc-Tests sind in Tabelle 9 zusammenfassend dargestellt.

Vor Tbc-Exposition waren alle durchgeführten Röntgen-Thorax-Untersuchungen unauffällig oder zeigten Veränderungen ohne Verdacht auf Tbc. Nach Tbc-Exposition hatte nur ein Mitarbeiter (Mitarbeiter-Nummer 187) keine Röntgen-Untersuchung erhalten. Zwei Mitarbeiter zeigten im Röntgen-Thorax-Bild nach der untersuchten Tbc-Exposition den Verdacht auf eine

latente Tbc. Einer dieser beiden Mitarbeiter (Nr. 924) hatte 4 Jahre vor der untersuchten Tbc-Exposition eine Röntgen-Thorax-Untersuchung mit unauffälligem Ergebnis erhalten. Beim zweiten Mitarbeiter (Nr. 1021) lag keine radiologische Voruntersuchung vor. Beide Mitarbeiter entwickelten im Verlauf keine Symptomatik, welche auf eine aktive Tbc hinweisen kann.

Definitionsgemäß fiel der Tbc-Test bei diesen 25 Mitarbeitern vor Exposition negativ und nach Exposition positiv aus. Bei den dabei verwendeten Tests handelte es sich um Tbc-Hauttests. Diese können aufgrund von Immunsuppression sowie dem falschen Ableszeitpunkt falsch negativ ausfallen. Zudem führen Kreuzreaktionen mit Umwelmykobakterien sowie der BCG-Impfung zu falsch positiven Ergebnissen. Da fast die Hälfte der 25 Mitarbeiter (44%) BCG-geimpft waren, kann dies zu falsch positiven Ergebnissen geführt haben.

Tabelle 9: Zusammenfassung von Tbc-Tests, Röntgen-Thorax-Untersuchungen, BCG-Impfung und Beruf der Mitarbeiter mit konvertiertem Tbc-Test; „-“: negativ, „+“: positiv, „MTRA“: Medizinisch technische Radiologieassistentin, „n. d.“: not determined

Mitarbeiter-Nr,	Indexpatienten-Nr.	Beruf	Vor Tbc-Exposition			Nach Tbc-Exposition	
			BCG-Impfung	Tbc-Test	Röntgen-Thorax	Tbc-Test	Röntgen-Thorax
130	27	Pfleger	n. d.	- (Stempeltest)	n. d.	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
187	12	Pfleger	n. d.	- (Mendel-Mantoux)	unauffällig	+ (Mendel-Mantoux)	n. d.
317	5	Pfleger	n. d.	- (Stempeltest)	n. d.	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
322	29	Pfleger	n. d.	- (Stempeltest)	unauffällig	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
454	28	Pfleger	+	- (Stempeltest)	unauffällig	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
551	35	MTRA	+	- (Mendel-Mantoux)	n. d.	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
596	1	Arzt	n. d.	- (Mendel-Mantoux)	unauffällig	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
685	6	Assistenzpersonal	+	- (Stempeltest)	n. d.	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig

Mitarbeiter-Nr,	Indexpatienten-Nr.	Beruf	Vor Tbc-Exposition			Nach Tbc-Exposition	
			BCG-Impfung	Tbc-Test	Röntgen-Thorax	Tbc-Test	Röntgen-Thorax
689	28	Pfleger	+	- (Stempeltest)	n. d.	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
742	27	Arzt	n. d.	- (Stempeltest)	n. d.	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
781	26	Pfleger	+	- (Stempeltest)	Veränderungen ohne V. a. Tbc	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
835	25	Pfleger	n. d.	- (Stempeltest)	n. d.	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
870	28	Assistenzpersonal	n. d.	- (Stempeltest)	unauffällig	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
882	28	Pfleger	n. d.	- (Stempeltest)	unauffällig	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
896	28	Pfleger	n. d.	- (Stempeltest)	n. d.	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
902	28	Arzt	n. d.	- (Stempeltest)	unauffällig	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
904	28	Arzt	+	- (Stempeltest)	unauffällig	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
924	28	Arzt	n. d.	- (Mendel-Mantoux)	unauffällig	+ (Mendel-Mantoux)	V. a. latente Tbc
948	28	Pfleger	+	- (Stempeltest)	n. d.	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
976	27	Arzt	+	- (Stempeltest)	unauffällig	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
978	27	Pfleger	+	- (Stempeltest)	n. d.	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
1000	27	MTRA	+	- (Stempeltest)	unauffällig	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
1001	27	MTRA	n. d.	- (Stempeltest)	n. d.	+ (Mendel-Mantoux)	unauffällig
1021	25	Pfleger	n. d.	- (Stempeltest)	n. d.	+ (Mendel-Mantoux)	V. a. latente Tbc
1037	23	Assistenzpersonal	+	- (Stempeltest)	n. d.	+ (Stempeltest)	unauffällig

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Analyse der Patienten- und Mitarbeiterdaten zeigte folgendes Ergebnis: Bei den 1411 Expositionen an offener Tbc, die am Universitätsklinikum Tübingen in den Jahren 2002 bis 2009 stattgefunden haben, hat keiner der exponierten Mitarbeiter eine aktive Tbc entwickelt.

Bei 25 Mitarbeitern konvertierte der Tbc-Test in zeitlichem Zusammenhang zu einer Exposition an offener Tbc von negativ zu positiv, sodass von einem Kontakt des Immunsystems zu Tbc-Bakterien ausgegangen werden kann. Als Unterschied zwischen diesen Mitarbeitern und der restlichen Mitarbeiterkohorte ist die höhere Rate an BCG-Impfungen zu nennen, wobei keine statistische Signifikanz vorliegt.

Die 25 Mitarbeiter mit Konversion des Tbc-Tests waren bei elf Patienten exponiert. Diese waren über einen längeren Zeitraum nicht isoliert und wiesen häufiger eine Tbc-typische Symptomatik auf als die Restkohorte. Jedoch sind auch diese Unterschiede statistisch nicht signifikant.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde das Ansteckungsrisiko an offener Tbc für Mitarbeiter des Gesundheitswesens untersucht. Dafür wurden die Daten von Mitarbeitern des Universitätsklinikums Tübingen vor und nach ungeschützter Exposition an offener Tbc erhoben. Diese Form der Datenerhebung ermöglichte erstmals nicht nur eine Querschnitts- sondern auch eine Längsschnittsanalyse. Dadurch konnte erörtert werden, inwiefern z.B. Konversionen von Tbc-Tests tatsächlich auf die Exposition an einem Patienten mit offener Tbc zurückzuführen waren. Im Vergleich zu früheren Studien wurden zudem erstmalig die Daten der Patienten mit offener Tbc, bei denen diese Mitarbeiter exponiert waren, untersucht. Mittels dieser differenzierten Untersuchungen sowohl der Patienten mit offener Tbc, wie auch der Mitarbeiterkohorte war es möglich, die Kernfragen dieser Untersuchung zu beantworten: Wie viele Mitarbeiter entwickelten im Untersuchungszeitraum von 2002 bis 2011 eine aktive oder latente Tbc? Können Risikokonstellationen für die Entwicklung einer Tbc nach Exposition ausgemacht werden und existieren Maßnahmen, die zu einer Verringerung der Tbc-Übertragung im klinischen Alltag beitragen können? Die folgende Tabelle fasst die bisher publizierten Untersuchungen zum Risiko einer Übertragung von Tbc im Gesundheitswesen in Niedriginzidenzländern zusammen. Im Folgenden werden diese Publikationen vor dem Hintergrund unserer Daten ausführlich diskutiert.

Tabelle 10: Alphabetischer Überblick bisheriger Forschungsarbeiten zu Tbc im Gesundheitswesen in Niedriginzidenzländern; „LTB“: latente Tbc, „MM-Test“: Mendel-Mantoux-Test, „KH“: Krankenhäuser, „Rö-Th“: Röntgen-Thorax, „n.d.“: not determined

Studie	Zeit- raum	Anzahl untersuchte Mitarbeiter	Land/ Vorgehen	Prävalenz aktive/ latente Tbc/ Konversion	Nach- weis- methoden	Risiko- faktoren für Ansteckung
Borroto et al. (2011) (101)	2007 - 2008	350	Kuba, Fragebogen und MM-Test an einem KH	15,4% LTB, Konversions- rate 1,4%	MM-Test	Alter, vorheriger Kontakt zu Tbc

Studie	Zeit- raum	Anzahl untersuchte Mitarbeiter	Land/ Vorgehen	Prävalenz aktive/ latente Tbc/ Konversion	Nach- weis- methoden	Risiko- faktoren für Ansteckung
Capewell et al. (1988) (98)	1978 - 1983	21.951	UK, Analyse Tbc- Register	0,068 % aktive Tbc	Sympto- matik, Rö-Th	Beruf (Pathologe)
Diel et al. (2005) (102)	1997 - 2002	848 Tbc- Fälle, davon 10 Mitarbeiter des Gesund- heitswesens	Hamburg, Untersuchung von Übertragungs- wegen von aktiver Tbc	n.d.	Kulturelle Anzucht	n.d.
Faibis et al. (2011) (103)	2008	137	Paris	12% LTB	IGRA	n.d.
Franchi et al. (2009) (104)	1997 - 2001	1755	Italien	6% LTB	MM-Test	Alter, Berufsjahre, vorheriger Kontakt zu Tb, Beruf (Arzt), Arbeitsplatz (Dialyse, Gynäko- logie, Mikro- biologie)
Fridkin et al. (1995) (105)	1992 - 1993	n.d.	USA, freiwilliger Fragebogen an 359 KH	Konversions- rate 0,6 – 1,2%	MM-Test	Größe des KHs, Anzahl der Tbc-Fälle, Isolations- maßnahmen
Gran et al. (2013) (95)	2008 - 2009	378	Norwegen, Screening der Mitarbeiter an 3 KH	3,4 % LTB (IGRA) 55,3 % LTB (MM-Tests)	IGRA MM-Test	Geburts- land, BCG- Impfung bei MM-Test

Studie	Zeit- raum	Anzahl untersuchte Mitarbeiter	Land/ Vorgehen	Prävalenz aktive/ latente Tbc/ Konversion	Nach- weis- methoden	Risiko- faktoren für Ansteckung
Louther et al. (1997) (106)	1991 - 1994	1.288	USA, Daten des betriebs- ärztlichen Dienstes St. Clare's Hospital in New York City	44,8% LTB Konversions- rate 13,6%	MM-Test	Beruf (Reinigungs- personal)
Menzies et al. (2007) (9)	1992 - 2002	n.d.	Literatur- recherche	24 % LTB	MM-Test	Alter, BCG- Impfung, Geburts- land, Arbeitsplatz (Innere)
Moucaut et al. (2013) (97)	2007 - 2011	1103	Nantes, Screening der Mitarbeiter	22,2 % LTB (IGRA) 77,4 % LTB (MM-Test) Konversions- rate 6% (IGRA)	IGRA MM-Test	BCG- Impfung bei MM- Test
Riley et al. (1997) (107)	1982 - 1991	1160 Tbc- Fälle, davon 42 Mitarbeiter des Gesundheits wesens	Nordirland, Analyse des Tbc-Registers	n.d.	Kulturelle Anzucht	n.d.
Rings- hausen et al. (2009) (96)	2007 - 2009	143	Deutschland, Nachverfolgen der Kontakt- personen nach Kontakt zu offener Tbc	9,1 % LTB (IGRA) 38 % LTB (MM-Test)	IGRA MM-Test	Alter (IGRA), BCG- Impfung, Geburtsland (MM-Test)
Schablon et al. (2009) (93)	2005 - 2008	270	Hamburg, Screening der Mitarbeiter	7,2% LTB	IGRA	Alter, Beruf (Arzt, Pflege)

Studie	Zeit- raum	Anzahl untersuchte Mitarbeiter	Land/ Vorgehen	Prävalenz aktive/ latente Tbc/ Konversion	Nach- weis- methoden	Risiko- faktoren für Ansteckung
Schablon et al. (2010) (10)	2005 - 2009	2028	Deutschland, Daten von Screening- oder Umgebungs- unter- suchungen aus 14 KH	9,9 % LTB	IGRA	Alter, Herkunfts- land nicht D
Schablon et al. (2014) (94)	2006 - 2013	3823	Deutschland, Daten des TB Netzwerks von Betriebsärzten an KH	8,3 % LTB Konversions- rate 2,8%	IGRA	Alter, Herkunfts- land nicht D, Arbeitsplatz (Innere)
Stuart et al. (2001) (108)	1996 - 1999	4070	Melbourne	19,3% LTB	MM-Test	Alter, Berufsjahre, Geburtsland, BCG- Impfung, Arbeit am Patienten
Welbel et al. (2009) (109)	1990 - 2002	ca. 5000	Chicago	Konversions- rate 1 - 4,2%	MM-Test	Rückgang der Konversions rate durch Mitarbeiter- schulungen und Unterdruck- Isolation

4.1. Ansteckungsrisiko an Tbc bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens am Universitätsklinikum Tübingen

Erfreulicherweise entwickelte keiner der untersuchten Mitarbeiter nach Exposition an einem Patienten mit offener Tbc eine aktive Tbc.

In den 1980er Jahren wurde bei zwei in Großbritannien durchgeführten Studien aktive Tbc bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens nachgewiesen. Während Capewell et al. alle Mitarbeiter untersuchten, die an einem einzelnen Patienten mit offener Tbc exponiert waren, analysierten Riley et al. das Tbc-Melderegister Nordirlands und filterten die Personen heraus, welche im Gesundheitswesen tätig waren. Beide Studien konnten keine erhöhte Inzidenz der aktiven Tbc bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens im Vergleich zur Normalbevölkerung nachweisen. Zudem konnte keine direkte Ansteckung an einem von ihnen behandelten Patienten bewiesen werden. Da zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien die Inzidenz von Tbc in Großbritannien mit mehr als zehn Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern deutlich über der heutigen Inzidenz in Deutschland lag, war eine Ansteckung im privaten Umfeld nicht unwahrscheinlich (58), (98).

In Deutschland untersuchten Diel et al. um die Jahrtausendwende die Daten aller Patienten mit kulturell nachgewiesener Tbc in Hamburg. Dabei fielen zehn Mitarbeiter des Gesundheitswesens auf, welche an einer aktiven Tbc erkrankt waren. Ein Vergleich zur Häufigkeit der Tbc in der Normalbevölkerung wurde nicht gezogen. Nur bei zwei dieser erkrankten Mitarbeiter wurde die Tbc im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung diagnostiziert. Diel et al. schlussfolgern deshalb, dass der Infektionsschutz in Bezug auf Tbc in Krankenhäusern verbessert werden muss (102).

Bei allen aktuelleren Studien zum Ansteckungsrisiko an einer offenen Tbc im Gesundheitswesen in Niedriginzidenzländern wurde keine Ansteckung von Mitarbeitern an einem Tbc-Patienten beobachtet (10), (93), (94), (95), (97), (101), (103), (108). Dies hängt wahrscheinlich auch damit zusammen, dass die

Leitlinien und Gesetze zum Infektionsschutz ständig verbessert werden. Heutzutage wird bei erkannter aktiver Tbc akribisch vorgegangen: Die Tbc-Erkrankung muss dem Gesundheitsamt gemeldet werden, welches daraufhin die Isolation und Therapie überwacht. Um eine mögliche Übertragung auf Kontaktpersonen frühzeitig zu erkennen, ermittelt das Gesundheitsamt zudem möglichst alle Kontaktpersonen. Mitarbeiter von Infektions- oder pulmonologischen Stationen in Krankenhäusern nehmen regelmäßig an Pflichtuntersuchungen teil, damit eine mögliche Tbc frühzeitig erkannt und behandelt werden kann (46), (90), (110), (111). Mithilfe dieser Maßnahmen wird durch eine rasche Diagnosestellung und konsequente Therapiedurchführung die Wahrscheinlichkeit einer Ansteckung möglichst gering gehalten.

In der vorliegenden Arbeit wiesen 714 Mitarbeiter einen positiven Tbc-Test auf. Bei 1411 untersuchten Expositionen betrug die fallbezogene Prävalenz damit 50,6%. Bei den meisten dieser Mitarbeiter (708) wurden Tbc-Hauttests und nur bei sechs ein IGRA durchgeführt.

Laut RKI weist ein positiver Tbc-Test auf eine vorliegende latente Tbc hin (32), (35), (36). Aufgrund von Kreuzreaktionen mit Umweltmykobakterien sowie der BCG-Impfung kann es bei Tbc-Hauttests jedoch zu falsch positiven Ergebnissen kommen, sodass ein positiv ausgefallener Test nicht zwangsläufig in Zusammenhang mit einem Kontakt zu *M. tuberculosis* steht (85). Gerade bei Personal des Gesundheitswesens können die Lymphozyten durch vorherigen Kontakt mit Tbc-Antigenen aufgrund eines bereits durchgeführten Tbc-Hauttests sensibilisiert sein und deshalb positiv ausfallen. Dieser sogenannte Boostereffekt tritt bei ca. 8,4% der Personen auf, welche mehrmals einen Tbc-Hauttest erhalten (87), (112). Der seit 2007 regelhaft vom betriebsärztlichen Dienst des UKTs verwendete IGRA weist zwar aufgrund der fehlenden Kreuzreaktionen eine bessere Spezifität auf als die Hauttests, ist jedoch weiterhin in der Sensitivität eingeschränkt (77), (78). Ein positiver Tbc-Test kann also nicht beweisen, dass lebende Tuberkulosebakterien vorhanden sind, sondern weist nur auf eine immunologische Antwort auf Tbc-Bakterien hin. Deshalb schlagen Mack et al. vor, statt von einer latenten Tbc von einer

“bleibenden Immunantwort auf *M. tuberculosis*” zu sprechen (113).

Bei keinem der Mitarbeiter, welche in dieser Arbeit einen positiven Tbc-Test aufwiesen, gab es Hinweise auf eine latente Tbc im Sinne einer Aufnahme von *M. tuberculosis*. 28,6% waren BCG-geimpft, sodass bei diesen ein falsch positiver Test in Betracht gezogen werden muss. Interessant wäre ein Vergleich dieser Zahlen mit der Prävalenz von positiven Tbc-Tests in der Allgemeinbevölkerung. Dazu liegen jedoch keine Daten vor, da ohne Verdacht auf einen Kontakt mit offener Tbc in Deutschland in aller Regel kein Tbc-Test durchgeführt wird.

In bisherigen Studien zur Prävalenz von positiven Tbc-Hauttests bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens in Niedriginzidenzländern lag diese zwischen 19,3% und 77,4%, wobei eine höhere Prävalenz von positiven Hauttests mit einer höheren BCG-Impfrate assoziiert war (97), (106), (108).

Bei 25 Mitarbeitern kam es während des Untersuchungszeitraums zu einer Konversion des Tbc-Tests, das heißt der Tbc-Test fiel vor Exposition an einem Patienten mit offener Tbc negativ und danach positiv aus. Die fallbezogene Konversionsrate lag somit bei 1,8%. Bei 23 dieser Mitarbeiter lagen höchstens zwei Jahre zwischen negativem Tbc-Test vor Exposition und Tbc-Exposition. Damit sind anderweitige Tbc-Kontakte außerhalb des Krankenhauses eher unwahrscheinlich. Jedoch wurde keine Reiseanamnese erhoben, sodass eine Tbc-Exposition zum Beispiel in einem Hochprävalenzland oder auch im privaten Umfeld nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

In der bisherigen Literatur zur Konversionsrate von Tbc-Hauttests wurde eine Konversionsrate von 1% bis 13,6% ermittelt, sodass die hier untersuchten Daten im unteren Bereich liegen. Nur bei zwei dieser Studien war der Zeitraum zwischen der Durchführung der beiden Tests auf zwei bzw. vier Jahre beschränkt (101), (106). Louthier et al. verglichen zudem die Konversionsrate in Abhängigkeit der Wohngegend, um dadurch die Wahrscheinlichkeit eines Kontakts zu Tbc im privaten Umfeld zu ermitteln. Sie kamen zu dem Schluss, dass der Kontakt mit *M. tuberculosis* bei den Mitarbeitern, bei denen eine Konversion des Tbc-Tests auftrat, am wahrscheinlichsten im beruflichen Umfeld

stattgefunden hat. Die in dieser Studie ermittelte hohe Konversionsrate von 13,6% lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass es sich bei dem untersuchten Krankenhaus um eine Klinik handelt, in der viele Tbc-Patienten behandelt werden (9), (101), (105), (106).

Wie zu erwarten fiel in den vorhandenen Studien aus Niedriginzidenzländern sowohl die Prävalenz von positiven IGRAs als auch die Konversionsrate von IGRAs mit 3,4% bis 22,2% bzw. 2,8% bis 6% niedriger aus, als die der Hauttests (10), (93), (94), (95), (97), (103).

4.2 Potentielle Risikofaktoren für eine Ansteckung an Tbc für Mitarbeiter des Gesundheitswesens

Als Anhalt für einen Kontakt mit *M. tuberculosis* konnte bei 25 der 1411 an offener Tbc exponierten Mitarbeitern eine Konversion des Tbc-Hauttests nachgewiesen werden. Im Vergleich zu den Mitarbeitern, bei welchen keine Konversion des Tbc-Tests stattgefunden hat, konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität der Hauttests muss zudem folgendes beachtet werden: 11 der 25 Mitarbeiter waren BCG-geimpft, sodass aufgrund der Kreuzreaktion mit den Tbc-Hauttests diese falsch positiv ausgefallen sein könnten. 24 Mitarbeiter haben im Untersuchungszeitraum vor der Konversion des Tbc-Tests keinen Tbc-Test erhalten. Es könnte sich bei der Konversion in Wahrheit also auch um einen Boostereffekt handeln. Geht man von der in bisherigen Studien nachgewiesenen Häufigkeit des Boostereffekts von 8,4% aus, wären zwei der Mitarbeiter betroffen (87), (112). Einer der Mitarbeiter hatte nach dem positiv ausgefallenen Tbc-Test im Rahmen der Testkonversion noch mehrere negative Tbc-Hauttests. Bei diesem ist mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem falsch positiven Testergebnis auszugehen, da zwischenzeitlich keine antituberkulöse Therapie durchgeführt wurde.

Die elf Patienten mit offener Tbc, an denen die Mitarbeiter, deren Tbc-Test konvertierte, exponiert waren, waren durchschnittlich länger nicht isoliert, als die übrigen Tbc-Patienten dieser Studie. Der Unterschied ist zwar nicht statistisch signifikant, kann jedoch trotzdem klinisch relevant sein, da ein längerer Zeitraum ohne Isolation auch zu häufigeren ungeschützten Expositionen führt. Dies ist die erste Arbeit, in der die Daten der Patienten mit offener Tbc, an denen Mitarbeiter des Gesundheitswesens exponiert waren, analysiert wurden. Aufgrund der zu geringen Fallzahl konnten keine Signifikanzen herausgearbeitet werden, sodass weitere Studien mit größeren Fallzahlen sinnvoll sind.

Laut den Daten des RKIs erkranken in Deutschland mehr Frauen als Männer an Tbc. Zudem steigt die Wahrscheinlichkeit einer Tbc-Erkrankung mit dem Alter sowie bei einer Geburt außerhalb Deutschlands (15). Dies sind auch die berufsunabhängigen Risikofaktoren für einen positiven Tbc-Test, die bisherige Studien herausarbeiten konnten (93), (94), (95), (96), (101), (104), (108). Als zusätzliche Risikofaktoren im Rahmen einer Tätigkeit im Gesundheitswesen konnte ein häufiger direkter Kontakt zu Tbc-Patienten im Rahmen der ärztlichen oder pflegerischen Arbeit auf internistischen Stationen nachgewiesen werden (93), (94), (102), (104), (108). Im Gegensatz dazu zeigten zwei Studien einen Zusammenhang zwischen der patientenfernen Tätigkeit als Pathologe bzw. Reinigungspersonal und einer aktiven bzw. latenten Tbc. Diese beiden Studien wurden vor ca. 30 Jahren durchgeführt, als noch eine deutlich höhere Inzidenz der Tbc vorlag. Louthier et al. erklären das erhöhte Risiko für Reinigungspersonal am ehesten mit den vielen kurzen Patientenkontakten sowie unzureichenden Schulungen, sodass vom Reinigungspersonal keine adäquaten Schutzmaßnahmen wie Mundschutz genutzt wurden. Die erhöhte Inzidenz von aktiver Tbc unter Pathologen, die Capewell et al. zeigten, lässt sich am ehesten durch inkonsequente Schutzmaßnahmen während der Untersuchung der Gewebeproben erklären (98), (106). Die Konversionsrate von Tbc-Hauttests bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens untersuchten Fridkin et al. nach Einführung von neuen

Leitlinien zur Prävention der Übertragung von Tbc in den USA 1990. Sie stellten fest, dass die Konversionsrate von Tbc-Hauttests mit zunehmender Größe des Krankenhauses sowie steigender Anzahl dort behandelter Tbc-Patienten zunimmt. Zudem waren die Konversionsraten in Krankenhäusern, in denen Patienten mit offener Tbc in Einzelzimmern mit Unterdruck und Lüftung an die Außenluft untergebracht sind, geringer als an Krankenhäusern, die nicht alle Aspekte dieser Isolationsmaßnahmen umgesetzt haben (105).

4.3 Maßnahmen, die zu einer Verringerung der Tbc-Übertragung im klinischen Alltag beitragen können

Die Konversion der Tbc-Tests von Mitarbeitern des Gesundheitswesens war in dieser Arbeit mit einem längeren Zeitraum ohne Isolation der Patienten mit offener Tbc, an denen sie exponiert waren, assoziiert. Das Risiko einer Aufnahme von *M. tuberculosis* steigt mit der Keimlast des Patienten und der Expositionsdauer (8), (58). Dies konnten Kenyon et al. besonders eindrucksvoll nachweisen: Eine Patientin mit einer im Nachhinein mikroskopisch nachgewiesenen offenen Tbc hat während eines Flugs von über acht Stunden ihre Nebensitzer angesteckt, nicht jedoch auf einem am selben Tag stattfindenden Flug, der kürzer als acht Stunden dauerte. Folglich war in diesem Fall zur Übertragung der Tbc mindestens eine Expositionsdauer von acht Stunden notwendig (57). Bei einer offenen Tbc, die lediglich kulturell, jedoch nicht mikroskopisch nachgewiesen ist, wird von einer nur 20%igen Ansteckungswahrscheinlichkeit im Vergleich zu einer mikroskopisch nachgewiesenen Tbc ausgegangen, weshalb in diesen Fällen die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung von Tbc nach ca. 40 Stunden ansteigt (59). Das Risiko einer Ansteckung an einer offenen Tbc steigt also mit der Expositionsdauer und wird bei einer mikroskopisch nachgewiesenen offenen Tbc nach acht Stunden wahrscheinlich.

Im Krankenhaus haben Ärzte und Pflegekräfte den längsten Patientenkontakt. Dieser wird in aktuellen Studien mit ca. 40% ihrer Arbeitszeit angegeben (114), (115). Wird von einer Arbeitszeit von acht Stunden pro Tag und von zwölf zu betreuenden Patienten ausgegangen, hat ein Mitarbeiter des pflegerischen oder ärztlichen Teams 15 Minuten Kontakt zu einem Patienten pro Tag. Das bedeutet, um die von Kenyon et al. nachgewiesenen acht Stunden Expositionszeit zu erreichen, muss eine durchschnittliche Betreuung von 32 Tagen angenommen werden.

Um die Zeitspanne einer ungeschützten Exposition an einem Patienten mit offener Tbc gering zu halten und so die Ansteckung von betreuenden Mitarbeitern möglichst zu vermeiden, muss ein Bewusstsein für Tbc unter dem behandelnden Personal geschaffen werden. Auch Welbel et al. sahen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer geringeren Konversionsrate der Tbc-Tests von an offener Tbc exponierten Mitarbeitern und regelmäßigen Mitarbeiterschulungen (109). Wie vom RKI empfohlen, sollten diese Schulungen insbesondere Mitarbeiter von internistischen Stationen sowie Notaufnahmen regelmäßig erhalten, damit frühzeitig an die Differentialdiagnose Tbc gedacht wird. Sobald die Verdachtsdiagnose im Raum steht, sollte der Patient isoliert werden. So kann die Zeitspanne, in welcher die Möglichkeit zur ungeschützten Exposition und damit ein erhöhtes Ansteckungsrisiko besteht, verkürzt werden. Diese Mitarbeiterschulungen sollten im Idealfall vor Aufnahme der Tätigkeit sowie in jährlichen Schulungen durchgeführt werden. Das Personal sollte dabei über den aerogenen Übertragungsweg, die Tbc-typische Symptomatik sowie den Zusammenhang der Kontaktzeit und der Ansteckungswahrscheinlichkeit aufgeklärt werden. Zudem sollte über die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Tbc bei Patienten aus Afrika, Indien, Osteuropa, der Türkei und immunsupprimierten Patienten informiert werden (15), (20), (21), (42).

4.4 Aufwand und Kosten der Umgebungsuntersuchungen

Der betriebsärztliche Dienst am UKT untersucht gemäß der „Verordnung für arbeitsmedizinische Vorsorge“ alle Mitarbeiter, die Kontakt zu einem Patienten mit offener Tbc gehabt haben (90). Dies waren in dieser Untersuchung bis zu 160 Mitarbeiter pro Tbc-Patient. Damit ist ein hoher organisatorischer und zeitlicher Aufwand verbunden, sodass Kriterien, nach welchen die Umgebungsuntersuchungen ökonomischer gestaltet werden können, sinnvoll sind.

Eine Umgebungsuntersuchung dauert etwa 15 Minuten pro exponiertem Mitarbeiter. Die Tbc-Hauttests kosten je Test ungefähr einen Euro, der IGRA 25 Euro. Damit hatte der betriebsärztliche Dienst für die Untersuchungen für die in dieser Arbeit untersuchten Mitarbeiter, ohne den nicht unerheblichen organisatorischen Aufwand zu berücksichtigen, einen zeitlichen Aufwand von 350 Stunden. Dies entspricht ungefähr einer Arbeitswoche pro Jahr. Gleichzeitig wurden knapp 4.000 Euro für die Tbc-Tests ausgegeben. Dabei machen die IGRAs einen Großteil der Kosten aus. Kowada et al. untersuchten die Kosteneffektivität von Tbc-Tests bei Umgebungsuntersuchungen von Mitarbeitern des Gesundheitswesens in Niedriginzidenzländern. Sie errechneten, dass, aufgrund der höheren Spezifität der IGRAs, diese am kosteneffektivsten sind, da so die Verabreichung von Chemoprophylaxe vermieden werden kann (116). Gleichzeitig ist es aus ökonomischer Sicht sinnvoll, die Anzahl der durchgeführten IGRAs möglichst niedrig zu halten, ohne dabei einen Mitarbeiter mit Tbc zu übersehen. Ringshausen et al. empfehlen zum Beispiel, bei Exposition an einem Patienten mit nur kulturell nachgewiesener Tbc nur diejenigen Mitarbeiter zu untersuchen, die länger als 40 Stunden exponiert waren (96). Eine Ansteckung an einem Patienten mit mikroskopisch nachgewiesener offener Tbc wird nach acht Stunden wahrscheinlich (57) und dieser Zeitraum wird nach ca. 32 Arbeitstagen, an denen der Patient von einem Arzt oder Pfleger betreut wird, erreicht. Also kann zum Beispiel eine regelhafte Untersuchung auf die Mitarbeiter beschränkt

werden, welche besonders engen Kontakt zu dem Patienten hatten, oder welche an 30 Tagen gearbeitet haben, während der Patient auf einer Station betreut wurde.

4.5 Schlussfolgerung

Am Universitätsklinikum Tübingen konnte keine aktive Tbc bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens nach Exposition an einem Patienten mit offener Tbc nachgewiesen werden. Als Hinweis für einen Kontakt mit *M. tuberculosis* konvertierte bei 25 der 1411 Mitarbeiterexpositionen der Tbc-Hauttest von negativ nach positiv. Diese Konversionen waren assoziiert mit einer verzögerten Isolation der Patienten mit offener Tbc, bei denen diese Mitarbeiter exponiert waren. In der bisherigen Literatur wurde beschrieben, dass eine Ansteckung an einem Patienten mit mikroskopisch nachgewiesener offener Tbc nach einem Zeitraum von acht Stunden wahrscheinlich wird. Dies ist bei Berufen mit direktem Patientenkontakt, wie Ärzten oder Pflegeern, nach ca. 30 Arbeitstagen der Fall. Bei lediglich kulturell nachgewiesener Tbc ist von einem fünf mal längeren Kontakt auszugehen, bis es zu einer Ansteckung kommt (57), (59). Die Wahrscheinlichkeit für eine Ansteckung an einem Patienten mit offener Tbc für die betreuenden Mitarbeiter am UKT ist also gering. Eine weitere Risikominimierung kann durch eine schnellere Isolation von Patienten mit offener Tbc erreicht werden. Deshalb sollten insbesondere Mitarbeiter von internistischen Stationen und Notaufnahmen regelmäßige Schulungen erhalten, in denen sie über den aerogenen Übertragungsweg der Tbc, die Risikogruppen der Patienten (Immunsuppression, Herkunftsland), Tbc-typische Symptomatik und notwendige Isolationsmaßnahmen informiert werden. Zudem kann überlegt werden, ob Umgebungsuntersuchungen regelhaft nur bei Mitarbeitern durchgeführt werden, welche ohne Isolationsmaßnahmen engen Kontakt zu einem Patienten mit offener Tbc hatten oder diesen an mehr als 30 Arbeitstagen betreut haben.

5 Zusammenfassung

Mitarbeiter des Gesundheitswesens sind während der Betreuung eines Patienten mit noch nicht erkannter offener Tbc dieser Infektionskrankheit ungeschützt ausgesetzt. Deutschland gehört mit weniger als zehn Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern zwar zu den Niedriginzidenzländern. Dies birgt jedoch auch die Gefahr, dass aufgrund eines nachlassenden Bewusstseins bezüglich dieser Erkrankung die Diagnose verzögert gestellt wird und so die Gefahr einer Ansteckung gerade für betreuende Mitarbeiter des Gesundheitswesens steigt. Ziel dieser Arbeit war es, das Ansteckungsrisiko an offener Tbc für Mitarbeiter des Universitätsklinikums Tübingen zu quantifizieren und Risikofaktoren für eine Ansteckung herauszuarbeiten.

Hierzu wurden Daten von 1411 ungeschützten Expositionen von Mitarbeitern des Universitätsklinikums Tübingen an 37 Patienten mit offener Tbc erhoben, welche zwischen 2002 und 2009 stattgefunden haben. Dabei wurden erstmalig die Daten der Patienten mit in die Analyse einbezogen und die Mitarbeiterdaten sowohl vor als auch nach der Exposition untersucht.

Keiner dieser an offener Tbc exponierten Mitarbeiter entwickelte eine aktive Tbc. Bei 1,8% der Expositionen konvertierte der Tbc-Hauttest als Zeichen eines Kontakts des Immunsystems mit *M. tuberculosis* von negativ zu positiv. Dies war assoziiert mit einer längeren Zeitspanne bis zur Isolation der Patienten mit offener Tbc, bei denen die jeweiligen Mitarbeiter exponiert waren. Der Unterschied war zwar nicht signifikant, kann jedoch aufgrund der Abhängigkeit einer Ansteckung an offener Tbc von der Expositionsdauer dennoch relevant sein. Dies kann in weiteren Studien mit höherer Patientenfallzahl untersucht werden.

Die Wahrscheinlichkeit einer Ansteckung an Patienten mit offener Tbc für Mitarbeiter des UKT ist sehr gering. Das Risiko kann weiter minimiert werden, indem die Zeitspanne bis zur Verdachtsdiagnose und damit Isolation der

Patienten verkürzt wird. Dies kann mittels Schulungen der Mitarbeiter, insbesondere von internistischen Stationen und Notaufnahmen, erreicht werden, in denen diese über die typische Symptomatik, das Patientenkollektiv mit erhöhtem Erkrankungsrisiko und die notwendigen Isolationsmaßnahmen informiert werden. Auf Grundlage der Erkenntnis, dass eine Ansteckung an einer mikroskopisch nachgewiesenen offenen Tbc nach acht Stunden wahrscheinlich wird, kann zudem überlegt werden, Umgebungsuntersuchungen regelhaft nur bei denjenigen Mitarbeitern durchzuführen, welche engen Kontakt zu den Patienten hatten oder mindestens acht Stunden exponiert waren, was nach ca. 30 Arbeitstagen der Fall ist.

6 Literaturverzeichnis

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2003, 2003.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2015., 2015.
3. VAHUR HOLLO, ANDREI DADU. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016*. Stockholm, 2016.
4. CRISTIANA SALVI. *Tuberculosis in the WHO European Region*, 17. März 2016.
5. FIEBIG, L., B. HAUER, B. BRODHUN, D. ALTMANN und W. HAAS. Tuberculosis in Germany: a declining trend coming to an end? [online]. *The European respiratory journal*, 2016, **47**(2), 667-670. ISSN 0903-1936. Verfügbar unter: doi:10.1183/13993003.01410-2015
6. BRODHUN, B., D. ALTMANN, B. HAUSER, L. FIEBIG und W. HAAS. *Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2013* [online]. 2014. Verfügbar unter: www.rki.de
7. HAAS, W. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2001, 2003.
8. DIEL, R., S. SCHNEIDER, K. MEYWALD-WALTER, C.-M. RUF, S. RUSCHGERDES und S. NIEMANN. Epidemiology of Tuberculosis in Hamburg, Germany: Long-Term Population-Based Analysis Applying Classical and Molecular Epidemiological Techniques [online]. *Journal of clinical microbiology*, 2002, **40**(2), 532-539. ISSN 1098-660X. Verfügbar unter: doi:10.1128/JCM.40.2.532-539.2002
9. MENZIES, D., R. JOSHI und M. PAI. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007, **11**(6), 593-605.
10. SCHABLON, A., M. HARLING, R. DIEL und A. NIENHAUS. Risk of latent TB infection in individuals employed in the healthcare sector in Germany: a multicentre prevalence study [online]. *BMC infectious diseases*, 2010, **10**, 107. ISSN 1471-2334. Verfügbar unter: doi:10.1186/1471-2334-10-107
11. SEPKOWITZ, K.A. Occupationally acquired infections in health care workers. Part I. *Annals of internal medicine*, 1996, **125**(10), 826-834.
12. VAN SOOLINGEN, D., T. HOOGENBOEZEM, DE HAAS, P E, P.W. HERMANS, M.A. KOEDAM, K.S. TEPPEMA, P.J. BRENNAN, G.S. BESRA, F. PORTAELS, J. TOP, L.M. SCHOULS und VAN EMBDEN, J D. A novel pathogenic taxon of the Mycobacterium tuberculosis complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa [online]. *International journal of systematic bacteriology*, 1997, **47**(4), 1236-1245. ISSN 0020-7713. Verfügbar unter: doi:10.1099/00207713-47-4-1236
13. VAN SOOLINGEN, D., VAN DER ZANDEN, A G, DE HAAS, P E, G.T. NOORDHOEK, A. KIERS, N.A. FOU DR AINE, F. PORTAELS, A.H. KOLK, K. KREMER und VAN EMBDEN, J D. Diagnosis of Mycobacterium microti infections among humans by using novel genetic markers. *Journal of clinical microbiology*, 1998, **36**(7), 1840-1845.
14. ROBERT-KOCH-INSTITUT. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von

- Krankheitserregern - Ausgabe 2015 [online]. Verfügbar unter:
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/Falldefinition.pdf?__blob=publicationFile
15. BRODHUN, B., D. ALTMANN, B. HAUSER, L. FIEBIG und W. HAAS. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2014, 2015. Verfügbar unter: www.rki.de
 16. ROBERT G. LOUDON, SHARON K. SPOHN. Cough Frequency and Infectivity in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1969, **99**(1), 109-111.
 17. EDWARDS, D. und C.H. KIRKPATRICK. The immunology of mycobacterial diseases [online]. *The American review of respiratory disease*, 1986, **134**(5), 1062-1071. ISSN 0003-0805. Verfügbar unter: doi:10.1164/arrd.1986.134.5.1062
 18. AMIN, Z. Clinical tuberculosis problems and management. *Acta medica Indonesiana*, 2006, **38**(2), 109-116.
 19. TEMPLETON, G.L., L.A. ILLING, L. YOUNG, D. CAVE, W.W. STEAD und J.H. BATES. The risk for transmission of Mycobacterium tuberculosis at the bedside and during autopsy. *Annals of internal medicine*, 1995, **122**(12), 922-925.
 20. KEANE, J., S. GERSHON, R.P. WISE, E. MIRABILE-LEVENS, J. KASZNICA, W.D. SCHWIETERMAN, J.N. SIEGEL und M.M. BRAUN. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent [online]. *The New England journal of medicine*, 2001, **345**(15), 1098-1104. ISSN 0028-4793. Verfügbar unter: doi:10.1056/NEJMoa011110
 21. DUNLAP, N., J. BASS, P. FUJIWARA, P. HOPEWELL, C.R. HORSBURGH, M. SALFINGER und P.M. SIMONE. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999 [online]. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2000, **161**(4 Pt 1), 1376-1395. ISSN 1073-449X. Verfügbar unter: doi:10.1164/ajrccm.161.4.16141
 22. LOUDON, R.G. und S.K. SPOHN. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis [online]. *The American review of respiratory disease*, 1969, **99**(1), 109-111. ISSN 0003-0805. Verfügbar unter: doi:10.1164/arrd.1969.99.1.109
 23. DANNENBERG, A.M. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Reviews of infectious diseases*, 1989, **11 Suppl 2**, S369-78.
 24. SMITH, D.W. und E.H. WIEGESHAUS. What animal models can teach us about the pathogenesis of tuberculosis in humans. *Reviews of infectious diseases*, 1989, **11 Suppl 2**, S385-93.
 25. TUFARIELLO, J.M., J. CHAN und J.L. FLYNN. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *The Lancet. Infectious diseases*, 2003, **3**(9), 578-590.
 26. GONZALEZ-JUARRERO, M., O.C. TURNER, J. TURNER, P. MARIETTA, J.V. BROOKS und I.M. ORME. Temporal and spatial arrangement of lymphocytes within lung granulomas induced by aerosol infection with Mycobacterium tuberculosis [online]. *Infection and immunity*, 2001, **69**(3), 1722-1728. ISSN 0019-

9567. Verfügbar unter: doi:10.1128/IAI.69.3.1722-1728.2001
27. BODNAR, K.A., N.V. SERBINA und J.L. FLYNN. Fate of Mycobacterium tuberculosis within murine dendritic cells [online]. *Infection and immunity*, 2001, **69**(2), 800-809. ISSN 0019-9567. Verfügbar unter: doi:10.1128/IAI.69.2.800-809.2001
 28. HENDERSON, R.A., S.C. WATKINS und J.L. FLYNN. Activation of human dendritic cells following infection with Mycobacterium tuberculosis. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 1997, **159**(2), 635-643.
 29. FENTON, M.J. und M.W. VERMEULEN. Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes. *Infection and immunity*, 1996, **64**(3), 683-690.
 30. SMITH, I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clinical microbiology reviews*, 2003, **16**(3), 463-496.
 31. SHI, L., E.A. EUGENIN und S. SUBBIAN. Immunometabolism in Tuberculosis [online]. *Frontiers in immunology*, 2016, **7**, 150. Verfügbar unter: doi:10.3389/fimmu.2016.00150
 32. SCHABERG, T., B. HAUER, W.H. HAAS, J. HOHLFELD, R. KROPP, R. LODDENKEMPER, G. LOYTVED, K. MAGDORF, H.L. RIEDER und D. SAGEBIEL. Latente tuberkulöse Infektion: Empfehlungen zur präventiven Therapie bei Erwachsenen in Deutschland. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose [online]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 2004, **58**(4), 255-270. ISSN 1438-8790. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-2003-812534
 33. SUTHERLAND, I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Advances in tuberculosis research. Fortschritte der Tuberkuloseforschung. Progrès de l'exploration de la tuberculose*, 1976, **19**, 1-63.
 34. INTERNAL CLINICAL GUIDELINES TEAM. Tuberculosis: Prevention, Diagnosis, Management and Service Organisation. *National Institute for Health and Care Excellence (UK): Clinical Guidelines*, 2016.
 35. MILDE-BUSCH, A. *Tuberkulose. RKI-Ratgeber für Ärzte*.
 36. NAHID, P., M. PAI und P.C. HOPEWELL. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculosis [online]. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2006, **3**(1), 103-110. ISSN 1546-3222. Verfügbar unter: doi:10.1513/pats.200511-119JH
 37. KIRAN, D., B.K. PODELL, M. CHAMBERS und R.J. BASARABA. Host-directed therapy targeting the Mycobacterium tuberculosis granuloma: a review [online]. *Seminars in immunopathology*, 2016, **38**(2), 167-183. ISSN 1863-2300. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00281-015-0537-x
 38. EHLERS, S. und U.E. SCHAIBLE. The granuloma in tuberculosis: dynamics of a host-pathogen collusion [online]. *Frontiers in immunology*, 2012, **3**, 411. Verfügbar unter: doi:10.3389/fimmu.2012.00411
 39. BAUMLER, C.G. The Early Diagnosis of Tuberculosis of the Lungs. *British medical journal*, 1904, **1**(2257), 769-773.
 40. ARANGO, L., A.W. BREWIN und J.F. MURRAY. The spectrum of tuberculosis as currently seen in a metropolitan hospital [online]. *The American review of respiratory disease*, 1973, **108**(4), 805-812. ISSN 0003-0805. Verfügbar unter: doi:10.1164/arrd.1973.108.4.805

41. KIBLAWI, S.S., S.J. JAY, R.B. STONEHILL und J. NORTON. Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis [online]. *The American review of respiratory disease*, 1981, **123**(1), 20-24. ISSN 0003-0805. Verfügbar unter: doi:10.1164/arrd.1981.123.1.20
42. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Facilities*. 43. Auflage. Atlanta, 1994. MMWR.
43. SHINNICK, T.M. und R.C. GOOD. Diagnostic mycobacteriology laboratory practices. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 1995, **21**(2), 291-299.
44. SEO, K.-J., C.-Y. YOO, S.-Y. IM, C.-D. YEO, J.-H. JUNG, H.-J. CHOI und J.-Y. YOO. A possible complementary tool for diagnosing tuberculosis: a feasibility test of immunohistochemical markers. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2015, **8**(11), 13900-13910.
45. MORI, T. [Clinical guidelines for tuberculosis of Japan compared with those of other countries]. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*, 2011, **69**(8), 1400-1407.
46. DIEL, R., G. LOYTVED, A. NIENHAUS, S. CASTELL, A. DETJEN, H. GEERDES-FENGE, W. HAAS, B. HAUER, B. KÖNIGSTEIN, D. MAFFEI, K. MAGDORF, M. PRIWITZER, J.-P. ZELLWEGER und R. LODDENKEMPER. Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose [online]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 2011, **65**(6), 359-378. ISSN 1438-8790. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-0030-1256439
47. LIPSKY, B.A., J. GATES, F.C. TENOVER und J.J. PLORDE. Factors affecting the clinical value of microscopy for acid-fast bacilli. *Reviews of infectious diseases*, 1984, **6**(2), 214-222.
48. DANIEL, T.M. The rapid diagnosis of tuberculosis: a selective review. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 1990, **116**(3), 277-282.
49. LA ROCCO, M T, A. WANGER, H. OCERA und E. MACIAS. Evaluation of a commercial rRNA amplification assay for direct detection of Mycobacterium tuberculosis in processed sputum. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 1994, **13**(9), 726-731.
50. BENNEDSEN, J., V.O. THOMSEN, G.E. PFYFFER, G. FUNKE, K. FELDMANN, A. BENEKE, P.A. JENKINS, M. HEGGINBOTHOM, A. FAHR, M. HENGSTLER, G. CLEATOR, P. KLAPPER und E.G. WILKINS. Utility of PCR in diagnosing pulmonary tuberculosis. *Journal of clinical microbiology*, 1996, **34**(6), 1407-1411.
51. ROTH, A., T. SCHABERG und H. MAUCH. Molecular diagnosis of tuberculosis: current clinical validity and future perspectives. *The European respiratory journal*, 1997, **10**(8), 1877-1891.
52. LIU, P.I., D.H. MCGREGOR, I. FAUCHER, W.L. JINKS, L.A. MILLER, L. GREEN und J.G. LIU. Comparison of three culture media for isolation of Mycobacterium tuberculosis: a 6-year study. *Applied microbiology*, 1973, **26**(6), 880-883.

53. MILLER, K., S.M. HARRINGTON und G.W. PROCOP. Acid-fast Smear and Histopathology Results Provide Guidance for the Appropriate Use of Broad-Range Polymerase Chain Reaction and Sequencing for Mycobacteria [online]. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2015. ISSN 1543-2165. Verfügbar unter: doi:10.5858/arpa.2013-0705-OA
54. STEINGART, K.R., V. NG, M. HENRY, P.C. HOPEWELL, A. RAMSAY, J. CUNNINGHAM, R. URBANCZIK, M.D. PERKINS, M.A. AZIZ und M. PAI. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review [online]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2006, **6**(10), 664-674. ISSN 14733099. Verfügbar unter: doi:10.1016/S1473-3099(06)70602-8
55. HOLANI, A.G., S.M. GANVIR, N.N. SHAH, S.C. BANSODE, I. SHENDE, R. JAWADE und S.C. BIJJARGI. Demonstration of mycobacterium tuberculosis in sputum and saliva smears of tuberculosis patients using ziehl neelsen and flurochrome staining- a comparative study [online]. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 2014, **8**(7), ZC42-5. ISSN 2249-782X. Verfügbar unter: doi:10.7860/JCDR/2014/9764.4587
56. LANGE, C., T. SCHABERG, R. DIEHL und U. GREINERT. Aktueller Stand der Tuberkulosedagnostik [online]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 2006, **131**(7), 341-347. ISSN 0012-0472. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-2006-932523
57. KENYON, T.A., S.E. VALWAY, W.W. IHLE, I.M. ONORATO und K.G. CASTRO. Transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis during a long airplane flight [online]. *The New England journal of medicine*, 1996, **334**(15), 933-938. ISSN 0028-4793. Verfügbar unter: doi:10.1056/NEJM199604113341501
58. RILEY, R.L. The contagiousity of tuberculosis. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1983, **113**(3), 75-79.
59. BEHR, M.A., S.A. WARREN, H. SALAMON, P.C. HOPEWELL, PONCE DE LEON, A, C.L. DALEY und P.M. SMALL. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet (London, England)*, 1999, **353**(9151), 444-449.
60. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use? American Thoracic Society Workshop [online]. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1997, **155**(5), 1804-1814. ISSN 1073-449X. Verfügbar unter: doi:10.1164/ajrcm.155.5.9154896
61. BÖDDINGHAUS, B., T. ROGALL, T. FLOHR, H. BLÖCKER und E.C. BÖTTGER. Detection and identification of mycobacteria by amplification of rRNA. *Journal of clinical microbiology*, 1990, **28**(8), 1751-1759.
62. LING, D.I., L.L. FLORES, L.W. RILEY und M. PAI. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression [online]. *PloS one*, 2008, **3**(2), e1536. ISSN 1932-6203. Verfügbar unter: doi:10.1371/journal.pone.0001536
63. HILLEMANN, D., M. WEIZENEGGER, T. KUBICA, E. RICHTER und S. NIEMANN. Use of the genotype MTBDR assay for rapid detection of rifampin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis complex isolates [online].

- Journal of clinical microbiology*, 2005, **43**(8), 3699-3703. ISSN 1098-660X.
Verfügbar unter: doi:10.1128/JCM.43.8.3699-3703.2005
64. DEGGIM-MESSMER, V., G.V. BLOEMBERG, C. RITTER, A. VOIT, R. HÖMKE, P.M. KELLER und E.C. BÖTTGER. Diagnostic Molecular Mycobacteriology in Regions With Low Tuberculosis Endemicity: Combining Real-time PCR Assays for Detection of Multiple Mycobacterial Pathogens With Line Probe Assays for Identification of Resistance Mutations [online]. *EBioMedicine*, 2016, **9**, 228-237. ISSN 2352-3964. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.ebiom.2016.06.016
 65. DOMÍNGUEZ, J., E.C. BOETTGER, D. CIRILLO, F. COBELENS, K.D. EISENACH, S. GAGNEUX, D. HILLEMANN, R. HORSBURGH, B. MOLINAMOYA, S. NIEMANN, E. TORTOLI, A. WHITELAW und C. LANGE. Clinical implications of molecular drug resistance testing for Mycobacterium tuberculosis: a TBNET/RESIST-TB consensus statement [online]. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2016, **20**(1), 24-42. ISSN 1815-7920. Verfügbar unter: doi:10.5588/ijtld.15.0221
 66. BEHR, M.A., P.C. HOPEWELL, E.A. PAZ, L.M. KAWAMURA, G.F. SCHECTER und P.M. SMALL. Predictive value of contact investigation for identifying recent transmission of Mycobacterium tuberculosis [online]. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1998, **158**(2), 465-469. ISSN 1073-449X. Verfügbar unter: doi:10.1164/ajrccm.158.2.9801062
 67. HEIFETS, L.B. Clinical mycobacteriology. Drug susceptibility testing. *Clinics in laboratory medicine*, 1996, **16**(3), 641-656.
 68. RÜSCH-GERDES, S. Moderne Aspekte der Mykobakteriendiagnostik [online]. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 1999, **42**(9), 713-716. ISSN 1436-9990. Verfügbar unter: doi:10.1007/s001030050190
 69. ALMADI, M.A., S. GHOSH und A.M. ALJEBREEN. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge [online]. *The American journal of gastroenterology*, 2009, **104**(4), 1003-1012. ISSN 1572-0241. Verfügbar unter: doi:10.1038/ajg.2008.162
 70. BRAVO, F.G. und E. GOTUZZO. Cutaneous tuberculosis [online]. *Clinics in dermatology*, 2007, **25**(2), 173-180. ISSN 0738-081X. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.clindermatol.2006.05.005
 71. GAMBHIR, S., M. RAVINA, K. RANGAN, M. DIXIT, S. BARAI und J. BOMANJI. Imaging in extrapulmonary tuberculosis [online]. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 2017, **56**, 237-247. ISSN 1878-3511. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.ijid.2016.11.003
 72. VAN CLEEFF, M R A, L.E. KIVIHYA-NDUGGA, H. MEME, J.A. ODHIAMBO und P.R. KLATSER. The role and performance of chest X-ray for the diagnosis of tuberculosis: a cost-effectiveness analysis in Nairobi, Kenya [online]. *BMC infectious diseases*, 2005, **5**, 111. ISSN 1471-2334. Verfügbar unter: doi:10.1186/1471-2334-5-111
 73. GRAY, A.L. THE EARLY DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS BY ROENTGEN METHODS. *Canadian Medical Association*

- journal*, 1914, **4**(11), 979-982.
74. POULSEN, A. Some clinical features of tuberculosis. 1. Incubation period. *Acta tuberculosea Scandinavica*, 1950, **24**(3-4), 311-346.
 75. RUHWALD, M., J. PETERSEN, K. KOFOED, H. NAKAOKA, L.E. CUEVAS, L. LAWSON, S.B. SQUIRE, J. EUGEN-OLSEN und P. RAVN. Improving T-cell assays for the diagnosis of latent TB infection [online]. Potential of a diagnostic test based on IP-10. *PloS one*, 2008, **3**(8), e2858. ISSN 1932-6203. Verfügbar unter: doi:10.1371/journal.pone.0002858
 76. DETJEN, A.K., T. KEIL, S. ROLL, B. HAUER, H. MAUCH, U. WAHN und K. MAGDORF. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis [online]. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2007, **45**(3), 322-328. ISSN 1058-4838. Verfügbar unter: doi:10.1086/519266
 77. KANG, Y.A., H.W. LEE, H.I. YOON, B. CHO, S.K. HAN, Y.-S. SHIM und J.-J. YIM. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country [online]. *JAMA*, 2005, **293**(22), 2756-2761. ISSN 1538-3598. Verfügbar unter: doi:10.1001/jama.293.22.2756
 78. KIM, S.-H., S.-J. CHOI, H.-B. KIM, N.-J. KIM, M.-D. OH und K.-W. CHOE. Diagnostic usefulness of a T-cell based assay for extrapulmonary tuberculosis [online]. *Archives of internal medicine*, 2007, **167**(20), 2255-2259. ISSN 0003-9926. Verfügbar unter: doi:10.1001/archinte.167.20.2255
 79. KAHWATI, L.C., C. FELTNER, M. HALPERN, C.L. WOODDELL, E. BOLAND, H.R. AMICK, R.P. WEBER und D.E. JONAS. Primary Care Screening and Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force [online]. *JAMA*, 2016, **316**(9), 970-983. ISSN 1538-3598. Verfügbar unter: doi:10.1001/jama.2016.10357
 80. SBARBARO, J.A. Skin test antigens: an evaluation whose time has come [online]. *The American review of respiratory disease*, 1978, **118**(1), 1-5. ISSN 0003-0805. Verfügbar unter: doi:10.1164/arrd.1978.118.1.1
 81. IRVINE, N. Observation on the Heaf multiple-puncture test. *Tubercle*, 1955, 21-22.
 82. HEAF, F. Heaf multiple puncture test. *Tubercle*, 1953, 335.
 83. JUNG, H., P. NEUMANN und P. GUTJAHR. Vergleich verschiedener Tuberkulintests. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1983, **108**, 452-454.
 84. SINGH, D., C. SUTTON und A. WOODCOCK. Tuberculin test measurement: variability due to the time of reading. *Chest*, 2002, **122**(4), 1299-1301.
 85. FARHAT, M., C. GREENAWAY, M. PAI und D. MENZIES. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2006, **10**(11), 1192-1204.
 86. SIMON, K. und M. GUTLAND. Die Tuberkulinprobe in der Klinik – Dosierung und Wertung. *Prax Klin Pneumol*, 1988, **42**, 423-426.
 87. BASS, J.A. und R.A. SERIO. The use of repeat skin tests to eliminate the booster

- phenomenon in serial tuberculin testing [online]. *The American review of respiratory disease*, 1981, **123**(4 Pt 1), 394-396. ISSN 0003-0805. Verfügbar unter: doi:10.1164/arrd.1981.123.4.394
88. MAZUREK, G.H., J. JEREB, A. VERNON, P. LOBUE, S. GOLDBERG und K. CASTRO. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 2010, **59**(RR-5), 1-25.
 89. HAUER, B., R. LODDENKEMPER, A. DETJEN, M. FORSSBOHM, W. HAAS, G. LOYTVED, K. MAGDORF, H. MAUCH, A. NIENHAUS, H.L. RIEDER, D. SAGEBIEL und T. SCHABERG. Interferon- γ -Tests in der Tuberkulose-Diagnostik - Aktueller Stand [online]. *Pneumologie*, 2006, **60**(01), 29-44. ISSN 0934-8387. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-2005-919075
 90. KOMMISSION FÜR DIE BIOLOGISCHE SICHERHEIT. *Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge. ArbMedVV*, 18. Dezember 2008.
 91. BUNDESTAG MIT ZUSTIMMUNG DES BUNDESRATES. *Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen. IfSG*, 20. Juli 2000.
 92. TORRES COSTA, J., R. SILVA, F.C. RINGSHAUSEN und A. NIENHAUS. Screening for tuberculosis and prediction of disease in Portuguese healthcare workers [online]. *Journal of occupational medicine and toxicology (London, England)*, 2011, **6**, 19. ISSN 1745-6673. Verfügbar unter: doi:10.1186/1745-6673-6-19
 93. SCHABLON, A., G. BECKMANN, M. HARLING, R. DIEL und A. NIENHAUS. Prevalence of latent tuberculosis infection among health care workers in a hospital for pulmonary diseases [online]. *Journal of occupational medicine and toxicology (London, England)*, 2009, **4**, 1. ISSN 1745-6673. Verfügbar unter: doi:10.1186/1745-6673-4-1
 94. SCHABLON, A., A. NIENHAUS, F.C. RINGSHAUSEN, A.M. PREISSER und C. PETERS. Occupational Screening for Tuberculosis and the Use of a Borderline Zone for Interpretation of the IGRA in German Healthcare Workers [online]. *PLoS one*, 2014, **9**(12), e115322. ISSN 1932-6203. Verfügbar unter: doi:10.1371/journal.pone.0115322
 95. GRAN, G., J. ASSMUS und A.M. DYRHOL-RIISE. Screening for latent tuberculosis in Norwegian health care workers: high frequency of discordant tuberculin skin test positive and interferon-gamma release assay negative results [online]. *BMC public health*, 2013, **13**, 353. ISSN 1471-2458. Verfügbar unter: doi:10.1186/1471-2458-13-353
 96. RINGSHAUSEN, F.C., S. SCHLÖSSER, A. NIENHAUS, A. SCHABLON, G. SCHULTZE-WERNINGHAUS und G. ROHDE. In-hospital contact investigation among health care workers after exposure to smear-negative tuberculosis [online]. *Journal of occupational medicine and toxicology (London, England)*, 2009, **4**, 11. ISSN 1745-6673. Verfügbar unter: doi:10.1186/1745-6673-4-11
 97. MOUCAUT, A., A. NIENHAUS, B. COURTOIS, V. NAEL, C. LONGUENESSE, B. RIPAUT, P. RUCAY, S. MOISAN, Y. ROQUELAURE und D. TRIPODI. The effect of introducing IGRA to screen French healthcare workers for tuberculosis

- and potential conclusions for the work organisation [online]. *Journal of occupational medicine and toxicology (London, England)*, 2013, **8**, 12. ISSN 1745-6673. Verfügbar unter: doi:10.1186/1745-6673-8-12
98. CAPEWELL, S., A.R. LEAKER und A.G. LEITCH. Pulmonary tuberculosis in health service staff--is it still a problem? *Tubercle*, 1988, **69**(2), 113-118.
 99. INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE UND HYGIENE STABSSTELLE KRANKENHAUSHYGIENE (KV11) DER UNIVERSITÄTSKLINIK TÜBINGEN. *Hygieneplan*, 2014.
 100. QUALITÄTSMANAGEMENT. *Dienstanweisung zur Meldung bei Kontakt von Mitarbeitern mit einem Patienten, bei dem ein begründeter Verdacht auf eine offene Lungentuberkulose besteht*, 2013.
 101. BORROTO, S., D. GÁMEZ, D. DÍAZ, Y. MARTÍNEZ, A.I. FERRER, Y. VELÁSQUEZ, M.J. LLANES und E. GONZÁLEZ. Latent tuberculosis infection among health care workers at a general hospital in Santiago de Cuba [online]. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2011, **15**(11), 1510-4, i. ISSN 1815-7920. Verfügbar unter: doi:10.5588/ijtld.10.0333
 102. DIEL, R., A. SEIDLER, A. NIENHAUS, S. RÜSCH-GERDES und S. NIEMANN. Occupational risk of tuberculosis transmission in a low incidence area [online]. *Respiratory research*, 2005, **6**, 35. ISSN 1465-993X. Verfügbar unter: doi:10.1186/1465-9921-6-35
 103. FAIBIS, F., D. CASTELAIN, M.-C. MOREAU, J. TELLIER, A. DEKIMECHE, H. ITTAH-DESMEULLES, A. FIACRE und M.-C. DEMACHY. Étude de la prévalence de l'infection tuberculeuse chez le personnel soignant du service des urgences du centre hospitalier de Meaux par dosage de l'interféron gamma [online]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 2011, **40**(12 Pt 1), e516-20. ISSN 2213-0276. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.lpm.2011.03.014
 104. FRANCHI, A., O. DIANA und G. FRANCO. Job-related risk of latent tuberculosis infection in a homogeneous population of hospital workers in a low incidence area [online]. *American journal of industrial medicine*, 2009, **52**(4), 297-303. ISSN 1097-0274. Verfügbar unter: doi:10.1002/ajim.20680
 105. FRIDKIN, S.K., L. MANANGAN, E. BOLYARD und W.R. JARVIS. SHEA-CDC TB survey, Part II: Efficacy of TB infection control programs at member hospitals, 1992. Society for Healthcare Epidemiology of America. *Infection control and hospital epidemiology*, 1995, **16**(3), 135-140.
 106. LOUTHER, J., P. RIVERA, J. FELDMAN, N. VILLA, J. DEHOVITZ und K.A. SEPKOWITZ. Risk of tuberculin conversion according to occupation among health care workers at a New York City hospital [online]. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1997, **156**(1), 201-205. ISSN 1073-449X. Verfügbar unter: doi:10.1164/ajrccm.156.1.9611091
 107. RILEY, M., C.M. LOUGHREY, P. WILKINSON, C.C. PATTERSON und G. VARGHESE. Tuberculosis in health service employees in Northern Ireland [online]. *Respiratory Medicine*, 1997, **91**(9), 546-550. ISSN 09546111. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0954-6111(97)90088-3
 108. STUART, R.L., N.J. BENNETT, A.B. FORBES und M.L. GRAYSON. Assessing the risk of tuberculosis infection among healthcare workers. The Melbourne

- Mantoux Study. Melbourne Mantoux Study Group. *The Medical journal of Australia*, 2001, **174**(11), 569-573.
109. WELBEL, S.F., A.L. FRENCH, P. BUSH, D. DEGUZMAN und R.A. WEINSTEIN. Protecting health care workers from tuberculosis: a 10-year experience [online]. *American journal of infection control*, 2009, **37**(8), 668-673. ISSN 1527-3296. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.ajic.2009.01.004
110. *Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG) § 7 Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern. IfSG.*
111. SCHABERG, T., T. BAUER, F. BRINKMANN, R. DIEL, C. FEITERNASPERLING, W. HAAS, P. HARTMANN, B. HAUER, J. HEYCKENDORF, C. LANGE, A. NIENHAUS, R. OTTO-KNAPP, M. PRIWITZER, E. RICHTER, R. RUMETSHOFER, K. SCHENKEL, O.D. SCHOCH, N. SCHÖNFELD und R. STAHLMANN. S2k-Leitlinie [online]. Tuberkulose im Erwachsenenalter. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 2017, **71**(6), 325-397. ISSN 1438-8790. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-0043-105954
112. TEIXEIRA, E.G., A. KRITSKI, A. RUFFINO-NETTO, R. STEFFEN, J.R. LAPAE SILVA, M. BELO, R.R. LUIZ, D. MENZIES und A. TRAJMAN. Two-step tuberculin skin test and booster phenomenon prevalence among Brazilian medical students. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, **12**(12), 1407-1413.
113. MACK, U., G.B. MIGLIORI, M. SESTER, H.L. RIEDER, S. EHLERS, D. GOLETTI, A. BOSSINK, K. MAGDORF, C. HÖLSCHER, B. KAMPMANN, S.M. AREND, A. DETJEN, G. BOTHAMLEY, J.P. ZELLWEGER, H. MILBURN, R. DIEL, P. RAVN, F. COBELENS, P.J. CARDONA, B. KAN, I. SOLOVIC, R. DUARTE und D.M. CIRILLO. LTBI [online]. Latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *The European respiratory journal*, 2009, **33**(5), 956-973. ISSN 0903-1936. Verfügbar unter: doi:10.1183/09031936.00120908
114. WOLFF, J., G. AUBER, T. SCHOBER, F. SCHWÄR, K. HOFFMANN, M. METZGER, A. HEINZMANN, M. KRÜGER, C. NORMANN, G. GITSCH, N. SÜDKAMP, T. REINHARD und M. BERGER. Work-Time Distribution of Physicians at a German University Hospital [online]. *Deutsches Arzteblatt international*, 2017, **114**(42), 705-711. Verfügbar unter: doi:10.3238/arztebl.2017.0705
115. WESTBROOK, J.I., C. DUFFIELD, L. LI und N.J. CRESWICK. How much time do nurses have for patients? A longitudinal study quantifying hospital nurses' patterns of task time distribution and interactions with health professionals [online]. *BMC health services research*, 2011, **11**, 319. ISSN 1472-6963. Verfügbar unter: doi:10.1186/1472-6963-11-319
116. KOWADA, A., J. TAKASAKI und N. KOBAYASHI. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay for systematic tuberculosis screening of healthcare workers in low-incidence countries [online]. *The Journal of hospital infection*, 2015, **89**(2), 99-108. ISSN 1532-2939. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jhin.2014.10.002

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Innere Medizin I und dem betriebsärztlichen Dienst des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Christoph Berg durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Christoph Berg, geschäftsführendem Oberarzt Innere Medizin I des Universitätsklinikums Tübingen, und Dr. med. Dagmar Korn, leitender Ärztin des betriebsärztlichen Dienstes des Universitätsklinikums Tübingen.

Die Erhebung der Daten wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Fellbach, den 10.08.2018

8 Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Berg für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und seine geduldige und unermüdliche fachliche Beratung und Unterstützung. Vielen Dank an Frau Dr. Korn, die mir mit ihrem Wissen rund um die Arbeit des betriebsärztlichen Dienstes immer zur Verfügung stand. Ein besonderer Dank geht an Herr Blumenstock für seine ausführliche und geduldige Beratung bei all meinen Fragen zur statistischen Auswertung.

Mein besonderer Dank geht an das gesamte Team des betriebsärztlichen Dienstes, insbesondere Frau Zeiler, für die Stunden des mühsamen Heraussuchens und wieder Einsortierens der nicht enden wollenden Akten der Mitarbeiter.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen wunderbaren Freunden, ohne deren Beistand und Motivation ich diese Arbeit nicht vollendet hätte.