

Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose

Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose

Autoren

Die Empfehlungen wurden ausgearbeitet von:

R. Diel (federführend), M. Forßbohm, G. Loytved, W. Haas, B. Hauer, D. Maffei, K. Magdorf, A. Nienhaus, H. L. Rieder, T. Schaberg, J.-P. Zellweger, R. Loddenkemper

Institut

Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK), Lungenklinik Heckeshorn, HELIOS Klinikum Emil von Behring

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-959219
 Online-Publikation: 23.5.2007
 Pneumologie 2007; 61; 440–455
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK), Lungenklinik Heckeshorn, HELIOS Klinikum Emil von Behring
 Walterhöferstr. 11
 14165 Berlin
 rloddenkemper@dzk-tuberkulose.de
 www.dzk-tuberkulose.de

Inhalt	Seite
1. Einleitung	
2. Die Tuberkulose und ihre Übertragung	441
2.1 Falldefinition der Tuberkulose	441
2.2 Übertragungsmodus der Tuberkulinfektionsrisiko durch den Indexfall	441
2.4 Infektionsrisiko der Kontaktperson	441
2.5 Erkrankungsrisiko der infizierten Person	442
2.6 Pathogenetische Aspekte der latenten tuberkulösen Infektion bzw. der manifesten Tuberkulose	442
3. Die Umgebungsuntersuchung	442
3.1 Ziele der Umgebungsuntersuchung	442
3.2 Bewertung der Ansteckungsgefahr durch den Indexfall	442
3.3 Erfassung der Kontaktpersonen	443
3.4 Rechtliche Rahmenbedingungen	444
3.4.1 Schweigepflicht und Datenschutz	444
3.4.2 Infektionsschutzgesetz	444
3.4.3 Röntgenverordnung	444
3.5 Methodik der Umgebungsuntersuchung	444
3.5.1 Tuberkulinhauttest	444
3.5.2 Interferon-Gamma-Test	445
3.5.3 Röntgenuntersuchung	446
3.6 Beratung von Kontaktpersonen	446
3.7 Zentripetale Umgebungsuntersuchung (Quellensuche)	447
3.7.1 Indikation	447
3.7.2 Vorgehensweise	447
3.8 Zentrifugale Umgebungsuntersuchung	447
3.8.1 Auswahl von Kontaktpersonen	447

Inhalt	Seite
3.8.2 Vorgehensweise	448
3.8.2.1 Thorax-Röntgenuntersuchung	448
3.8.2.2 Tuberkulinhauttest	448
3.8.2.3 Interferon- γ -Test	448
3.8.2.4 Präventive Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion	449
3.8.2.5 Radiologische Verlaufsbeobachtung	450
4. Sonderfälle	451
4.1 Umgebungsuntersuchungen in Schulen, Kindergärten und anderen Gemeinschaftseinrichtungen für Kinder und Jugendliche	451
4.2 Umgebungsuntersuchungen in Betrieben	451
4.3 Umgebungsuntersuchungen bei im Gesundheitswesen Beschäftigten	451
4.4 Umgebungsuntersuchungen in Alten- u. Pflegeheimen sowie Betreuungseinrichtungen	452
4.5 Umgebungsuntersuchungen in Justizvollzugsanstalten	452
4.6 Umgebungsuntersuchungen bei Flugreisenden	452
4.7 Große Ausbrüche	452
5. Organisation	452
5.1 Aufforderungsschreiben und weitere Maßnahmen	452
5.2 Kosten	453
5.3 Kontrolle anderenorts durchgeführter Untersuchungen	453
5.4 Qualitätssicherung durch molekulare Stammtypisierungsverfahren	453
Literatur	453

Glossar

BAL:	Broncho-alveoläre Lavage
BCG:	Bacille Calmette-Guérin
CFP-10:	Culture-filtrate-protein-10
ESAT-6:	Early-secreted-antigenic-target-6
IFN:	Interferon
IfSG:	Infektionsschutzgesetz
INH:	Isoniazid
LTBI:	latente tuberkulöse Infektion mit <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Komplex
NTM:	nicht-tuberkulöse Mykobakterien (Synonym: Umweltmykobakterien)
MTB:	<i>M. tuberculosis</i> -Bakterien
P.- a.:	posterior-anteriorer Strahlengang
PBMC:	periphere mononukleäre Zellen
PPD:	Purified-Protein-Derivative
PPW:	positiv prädiktiver Wert
RFLP:	restriction fragment length polymorphism
RöV:	Röntgenverordnung
RR:	relatives Risiko
TNF:	Tumor-Nekrose-Faktor
THT:	Tuberkulinhauttest
TRU:	Thorax-Röntgenuntersuchung

1. Einleitung

Die Veröffentlichung des DZK „Richtlinien für die Umgebungsuntersuchung bei Tuberkulose“ liegt mehr als 10 Jahre zurück [1]. Inzwischen wurden nicht nur neue molekular-epidemiologische Erkenntnisse zur Übertragung der Tuberkulose gewonnen, sondern auch in-vitro-Verfahren zur Diagnose der latenten tuberkulösen Infektion (LTBI) entwickelt. Dies macht eine Aktualisierung der bisherigen Empfehlungen erforderlich. Sie setzen neue Akzente durch

- eine zielführendere Auswahl der zu untersuchenden Kontaktpersonen
- deren eingehende Beratung durch Mitarbeiter des Gesundheitsamtes
- deren Untersuchung mit Interferon (IFN)- γ -Tests in Kombination mit dem Tuberkulinhauttest
- eine Fokussierung auf die Detektion von Personen mit LTBI und deren präventive Chemotherapie
- die Beschränkung der radiologischen Verlaufsbeobachtung auf das erste Jahr nach dem letzten Kontakt zur Infektionsquelle sowie
- den vermehrten Einsatz molekularer Genotypisierungsverfahren.

Die neuen Empfehlungen sollen hierdurch zur Sicherung der Qualität der nach §§ 25 und 26 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) vorgeschriebenen Ermittlungen und Untersuchungen über Ansteckungsquelle und Ausbreitung der Tuberkulose beitragen.

2. Die Tuberkulose und ihre Übertragung

2.1 Falldefinition der Tuberkulose

Als Tuberkulose gelten nach der Falldefinition des Robert Koch-Instituts, sofern ein Erregernachweis gelingt, Erkrankungen, die durch pathogene Bakterien des *Mycobacterium (M.)-tuberculo-*

sis-Komplexes (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* und *M. canettii*) verursacht werden. Umweltmykobakterien bzw. nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM) und die verschiedenen Bacille Calmette-Guérin (BCG)-Stämme zählen nicht zu den Erregern der Tuberkulose [2].

2.2 Übertragungsmodus der Tuberkulose

Der Erreger *M. tuberculosis* wird üblicherweise direkt von Person zu Person durch aerogene Inhalation bakterienhaltigen Aerosols übertragen. Weitere mögliche Übertragungswege sind die perkutane Infektion als Schmierinfektion erregerehaltigen Materials (Urin, Abszesseiter) auf Haut- oder Schleimhautläsionen bzw. nach Inokulation durch Stichverletzung sowie die orale Infektion durch kontaminierte Milch. Während wenige Erkrankungsfälle durch Schmier- und Stichinfektionen mit Tuberkulosebakterien bei Tierärzten, Metzgern, Labor- und Pathologiepersonal dokumentiert sind [3], können Infektionen mit *M. bovis* auch heute noch in Gebieten der Erde durch erregerehaltige Milch übertragen werden, in denen bovine Infektionen in Rinder und Büffelbeständen vorkommen.

2.3 Infektionsrisiko durch den Indexfall¹

Die Tuberkulose zählt nicht zu den hochinfektösen Erkrankungen. Das Risiko einer Weiterverbreitung hängt ab von Virulenz und Menge der ausgeschiedenen Erreger Intensität und Dauer des Kontakts

An Lungentuberkulose Erkrankte, in deren Sputum-Direktpräparat säurefeste Stäbchen mikroskopisch nachgewiesen sind, besitzen daher die höchste Infektiosität [4]. Verglichen mit kulturell gesicherten, aber mikroskopisch negativen Lungentuberkulosen verursachen sie etwa das Fünffache an Folgefällen [5, 6]. Wie viele Erreger ausgeschieden werden, wird in erheblichem Maße von der Stärke und Häufigkeit des Hustens bestimmt [7]. Ein einziger Hustenstoß erzeugt etwa die gleiche Aerosolmenge wie 5 Minuten lautes Sprechen [8]. Kinder unter 10 Jahren kommen als Infektionsquelle in aller Regel nicht in Betracht, da sie seltener eine mikroskopisch positive Tuberkulose aufweisen, wenig oder gar nicht husten oder aber ihnen ein für die Erregerverbreitung erforderlicher, ausgeprägter Hustenstoß fehlt [9].

2.4 Infektionsrisiko der Kontaktperson

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

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

¹ Als Indexfall wird der Tuberkulosekranke bezeichnet, der die Umgebungsuntersuchungen ausgelöst hat.

2.5 Erkrankungsrisiko der infizierten Person

Da die Empfänglichkeit (Immunstatus) der infizierten Kontaktpersonen ebenfalls eine Rolle spielt, haben Kinder, insbesondere diejenigen unter 5 Jahren [15,16] und Immuninkompetente ein höheres Erkrankungsrisiko als Menschen mit normalen Abwehrkräften. Ein besonders hohes Risiko (Relatives Risiko -RR- im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bzw. Tuberkulosekranke pro 1000 untersuchte Personen und Jahr in Klammern [17]) besteht z. B. für

HIV-Infizierte (35 – 162 Tuberkulosekranke pro 1000 Personenjahre)

i. v.-Drogenabhängige, HIV negativ (10 Tuberkulosekranke pro 1000 Personenjahre)

Organtransplantierte (RR 37 – 74)

Silikose-Patienten (RR 30)

Patienten mit chronischem Nierenversagen (RR 10 – 25)

Diabetiker (RR 2 – 4)

Gastrektomierte (RR 2 – 5)

Therapie mit Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α -Antikörpern (RR > 5 [18]) bzw. mit Kortikoiden, Zytostatika u. ä. immun-supprimierenden Medikamenten.

2.6 Pathogenetische Aspekte der latenten tuberkulösen Infektion bzw. der manifesten Tuberkulose

Gelingt die Elimination der Tuberkulosebakterien nicht, so formieren sich aktivierte Makrophagen und T-Lymphozyten um die Tuberkulosebakterien zu einem von einem Fibrinmantel umschlossenen Granulom („Tuberkel“). Die Granulome der Erstinfektion liegen meist in den peripheren Lungenabschnitten, unten an der Lungenbasis und subpleural. Sie sind in der Regel so klein, dass sie dem radiologischen Nachweis entgehen. Sofern sie sich frühestens 3 Wochen nach der Infektion durch Summation in einer Ebene der Röntgenaufnahme abbilden lassen, bezeichnet man sie auch als „Primärherd“ [19].

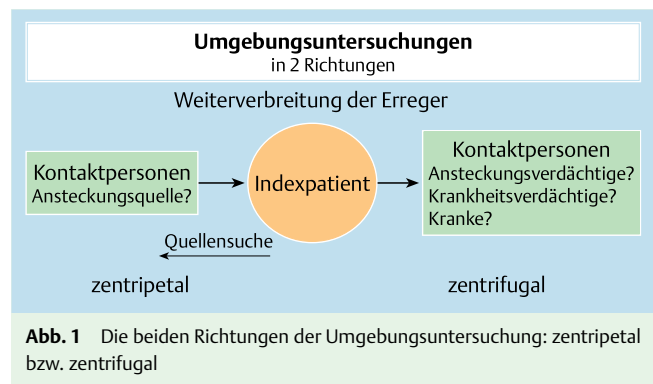
Eine lymphogene Streuung der Bakterien mit vergleichbaren granulomatösen Reaktionen in den Lymphknoten ist jederzeit möglich. Primärherd und mitbeteiligter regionaler Lymphknoten werden als „Primärkomplex“ bezeichnet. Tuberkulosebakterien, die direkt aus den Granulomen oder indirekt über die Lymphbahn in die Blutbahn gelangt sind, werden in apikal und dorsal gelegene Lungensegmente und andere Organe verschleppt. Fieber, Gelenkschmerzen und ein Erythema nodosum können zwar einen Hinweis auf die tuberkulöse Erstinfektion geben; zumeist verläuft die Erstinfektion jedoch asymptomatisch [20].

Solange die Erregerzahlen von der Immunantwort gering gehalten werden können, bleibt das klinische Krankheitsbild im Sinne einer latenten tuberkulösen Infektion aus, was eine lange Inkubationszeit zur Folge haben kann. Bei intaktem Immunsystem erkranken deshalb lediglich ca. 2 – 10% der Infizierten an einer aktiven Tuberkulose [21 – 23], wobei zwischen Erstinfektion und Krankheitsausbruch infolge ungehemmter Erregerausbreitung (Reaktivierung) Jahrzehnte liegen können. Das Risiko einer Erkrankung ist in den ersten beiden Jahren nach der Infektion, insbesondere im ersten Jahr, jedoch am höchsten [24,25].

3. Die Umgebungsuntersuchung

3.1 Ziele der Umgebungsuntersuchung

Aus epidemiologischer Sicht sind bei einer übertragbaren Krankheit folgende Aufgaben zu lösen:



Fallfindung

Aufdeckung der Infektionsketten

Verhütung der Weiterverbreitung.

An die Infektionsketten ist aus 2 Richtungen heranzugehen: 1. zentripetal: Suche nach der Infektionsquelle (Quellensuche) und 2. zentrifugal: Suche nach Ansteckungsverdächtigen, Krankheitsverdächtigen und Kranken (siehe ● **Abb. 1**).

Bei der Tuberkulose wird beides unter dem Begriff „Umgebungsuntersuchung“ zusammengefasst, ungeachtet der Unterschiede nach Ansatz, Ziel und Methodik [26].

Obwohl Reaktivierungen einer früheren tuberkulösen Erstinfektion in den westlichen Industrieländern als Ursache von Tuberkulose noch immer dominieren, haben jüngere populationsbasierte, molekularepidemiologische Studien in Europa und den USA aufgezeigt, dass auch in Ländern mit niedriger Tuberkuloseinzidenz 35 – 40% aller Fälle „frisch übertragene“ Tuberkulosen [5,27 – 33] und 13 – 16% der Wiedererkrankungen an Tuberkulose die Folge einer exogenen Reinfektion waren [34].

Hieraus folgt, dass Maßnahmen der Tuberkulosekontrolle, u. a. eine konsequente chemopräventive Therapie der LTBI, durch welche die Zirkulation von Tuberkulosebakterien wirksam eingeschränkt wird, in Deutschland insbesondere bei Risikogruppen mit deutlich erhöhter Tuberkuloseinzidenz, z. B. 30,6/100 000 bei Zuwanderern [35], zeitnah zu einer weiteren Senkung der Inzidenzrate führen könnten.

Andererseits beträgt die Fallfindungsquote der im Rahmen einer konventionellen Umgebungsuntersuchung entdeckten Fälle in großen Kohortenstudien unter Einbeziehung von in unterschiedlichem Maße exponierten Kontaktpersonen in der Regel lediglich 1 – 2% [12,24,36,37], so dass eine Fokussierung auf diejenigen Personen sinnvoll erscheint, bei deren Kontakt mit dem Indexfall nach den vorliegenden Erkenntnissen ein realistisches Infektionsrisiko mit Tuberkulosebakterien besteht.

Mit der Entwicklung neuer in-vitro-Testverfahren (Interferon-[IFN]- γ -Tests), welche sich die IFN- γ -Produktion sensibilisierter T-Lymphozyten zu Nutze machen (s. 3.5.2), haben sich nunmehr Möglichkeiten ergeben, die Treffsicherheit in der Diagnostik der LTBI zu erhöhen und die Indikation zur chemopräventiven Therapie enger stellen zu können.

3.2 Bewertung der Ansteckungsgefahr durch den Indexfall

Anhand der im Gesundheitsamt eingegangenen Meldung wird die Ansteckungsgefahr, die vom Indexfall ausgeht, vornehmlich basierend auf den bakteriologischen Untersuchungsergebnissen abgeschätzt. Erforderlichenfalls werden weitere Informationen zum klinischen Bild und Verlauf bzw. über bereits vorliegende

Tab. 1 Soziale und organisatorische Probleme der Indexfälle und Kontakte zu den zuständigen Behörden

Indexfall	Probleme	Kontakt zu Behörde
Asylbewerber	Verlängerung der Aufenthaltsgenehmigung zur Durchführung einer korrekten antituberkulotischen Behandlung Verständigungsschwierigkeiten	Ausländerbehörde, ärztlicher Dienst der zentralen Gemeinschaftsunterkunft Dolmetscher
Migranten mit ungeklärtem Aufenthaltsstatus	illegaler Aufenthalt, keine Krankenversicherung Verständigungsschwierigkeiten	Aufenthaltsfeststellung durch die Ausländerbehörde Dolmetscher
Spätaussiedler	bei nicht-deutschstämmigen Ehepartnern Unklarheiten über Krankenversicherung Verständigungsschwierigkeiten	Sozialamt, ggf. andere Behörden Dolmetscher
Obdachloser Häftling unmittelbar nach Entlassung aus JVA	keine Unterkunft, keine Krankenversicherung	Wohnungsamt, karitative Organisationen, Sozialamt
Psychisch bzw. geistig Kranker	Gesundheitsfürsorge Aufenthalt	Gericht Betreuungsstelle
Erkrankter in finanzieller Notlage	Wohnungsbeschaffung, ggf. Wohnraumsanierung	Sozialamt, karitative Organisationen

Befunde eingeholt. Es wird empfohlen, bei Lungen- oder Kehlkopftuberkulose

mit mikroskopischem Nachweis säurefester Stäbchen in respiratorischen Sekreten, insbesondere im Sputum *oder* mit kulturellem oder molekularbiologischem Nachweis von *M. tuberculosis*-Komplex in respiratorischen Sekreten (Sputum, BAL oder Magensaft) *oder* mit Nachweis einer Kaverne im Röntgenbild, wenn keine mikrobiologische Diagnostik von Sputum, BAL oder Magensaft erfolgte oder deren Ergebnisse noch ausstehen

eine Suche nach Personen, die sich im Kontakt mit dem Indexfall mit Tuberkulosebakterien angesteckt haben oder infolge dessen erkrankt sind, einzuleiten (s. 3.7. bzw. 3.8.).

Weiterhin wird eine Suche nach infizierten Kontaktpersonen empfohlen,

wenn der Indexfall als Infektionsquelle einer weiteren Erkrankung an Tuberkulose gelten kann

wenn das Ergebnis einer Obduktion eines an Tuberkulose erkrankten Patienten Hinweise auf Ansteckungsfähigkeit zu Lebzeiten oder für eine Gefährdung des Sektionspersonals ergibt.

Von Kranken mit anderen Formen der Tuberkulose geht, selbst wenn Erreger ausgeschieden werden, in der Regel keine Ansteckungsgefahr aus [38]. Zentrifugale Umgebungsuntersuchungen können dann unterbleiben und sind nur erforderlich, wenn vermutlich erregerrhaltiges Material inokuliert wurde (s. 2.2). Die Frage der Quellensuche (s. 3.7) wird davon nicht berührt.

Um den Infektionszeitraum abzuschätzen, wird man den Beginn des Hustens berücksichtigen oder, wenn dies nicht möglich ist bzw. bei vorbestehendem Husten anderer Ätiologie, den Beginn der Bakterienausscheidung und damit der Infektiosität in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Befundes 2–6 Monate oder auch weiter zurückverlegen.

Wenn zentrifugale Umgebungsuntersuchungen trotz Erregernachweis bei einem Fall von Lungentuberkulose unterlassen oder nur eingeschränkt durchgeführt werden, so ist dies in den Unterlagen des Indexfalles schriftlich zu begründen.

3.3 Erfassung der Kontaktpersonen

An Tuberkulose erkrankte Personen sind nach den §§ 26 Abs. 1 und 16 Abs. 2 IfSG gesetzlich verpflichtet, die „erforderlichen Auskünfte“ zu erteilen und exponierte Personen oder Personengruppen mit Namen und Adresse zu benennen.

Die notwendigen Ermittlungen, um Hinweise auf eine Ansteckungsquelle oder die Ausbreitung der Tuberkulose zu erhalten und eine Liste der Kontaktpersonen aufzustellen, sind jedoch nur dann Erfolg versprechend, wenn beim ersten Kontakt mit dem Tuberkulosekranken eine Atmosphäre gegenseitigen Vertrauens geschaffen und die erkrankte Person für eine Kooperation gewonnen werden kann. Erfahrungsgemäß genügt eine gesetzliche Grundlage, die den Erkrankten zur Mithilfe verpflichtet, keineswegs, um eine vertrauensvolle Mitarbeit zu initiieren. Bereits im Erstgespräch muss daher versucht werden, durch sensible und kompetente Gesprächsführung aus dem sozialen Aktionsradius des Indexfalls schließlich diejenigen Personen und Gruppen auszuwählen, die in die Umgebungsuntersuchung einbezogen werden.

In seltenen Fällen erweisen sich Kranke als unkooperativ. Insbesondere muss in bestimmten „Szenen“ und „Milieus“ (z. B. bei i. v.-Drogenabhängigen, Alkoholkranken, Obdachlosen und Prostituierten) mit Ermittlungsschwierigkeiten gerechnet werden [39]. Bei Kranken, die nicht in Deutschland geboren wurden, kann die Zusammenarbeit durch Sprach- und Verständigungsschwierigkeiten, gelegentlich auch durch ein kulturell anders geprägtes Krankheitsverständnis erschwert werden. Die eingehende Aufklärung und Information des Betroffenen und seiner Angehörigen sollte daher möglichst in der jeweiligen Muttersprache, beispielsweise unter Verwendung der Informationsblätter des DZK erfolgen².

Je nach Problemlage agieren die Mitarbeiter der Gesundheitsämter nicht nur als Bindeglied zwischen dem Erkrankten und den ihn betreuenden niedergelassenen Ärzten, sondern auch zwischen dem Erkrankten und Behörden. Anträge müssen gestellt und Wege geebnet werden (● Tab. 1).

Oftmals ist es erst nach Bewältigung der in ● Tab. 1 beispielhaft aufgeführten Probleme möglich, das eigentliche Ziel, nämlich die Erfassung der Kontaktpersonen, zu erreichen.

Um eine zielgerichtete, eingegrenzte Umgebungsuntersuchung planen zu können, sollten Verhalten und Lebensstil des Patienten in seiner vertrauten Umgebung exploriert werden. Dies ermöglicht am besten, familiäre und partnerschaftliche Bindungen sowie freundschaftliche Kontakte in Hinblick auf die Übertragung der Tuberkulosebakterien zu beurteilen.

² Auf die Informationsschriften des DZK in verschiedenen Sprachen wird hingewiesen!

Um die bei der Tuberkulose sehr wichtigen sozialen Aspekte zu erfassen, sollte das Gespräch mit dem Erkrankten bzw. die Erfassung der Kontaktpersonen möglichst durch Sozialarbeiter erfolgen. Es wird empfohlen, den Indexfall darauf hinzuweisen, dass enge Kontaktpersonen, deren Name und Adresse – sofern bekannt – dem Gesundheitsamt aus verschiedenen Gründen nicht genannt werden, über ihr Infektionsrisiko informiert werden sollten, damit sie sich in Eigeninitiative zu den erforderlichen Untersuchungen begeben und auf Frühsymptome der Tuberkulose achten.

3.4 Rechtliche Rahmenbedingungen

3.4.1 Schweigepflicht und Datenschutz

Das IfSG schränkt die Bestimmungen des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht ein, damit die Ziele des Infektionsschutzes erreicht werden können. Beides darf nur in dem Ausmaß verletzt werden, das unter Anlegung eines strengen Maßstabes für die Erfüllung des gesetzlichen Auftrages unvermeidbar ist.

Bei den Ermittlungen wird man sich in erster Linie an den Erkrankten wenden. Sofern erforderlich, können nahe Angehörige und der Arbeitgeber bzw. der Personalchef zu den Kontaktpersonen befragt werden. Angaben über die Tuberkulose des Indexfalls sind auf das unerlässliche Minimum zu beschränken. Entsprechendes gilt für die Kommunikation unter Gesundheitsämtern.

3.4.2 Infektionsschutzgesetz

In der Bundesrepublik regelt das Infektionsschutzgesetz (IfSG) [40,41], welche Maßnahmen bei übertragbaren Krankheiten, damit auch bei der Tuberkulose, außerhalb der kurativen Medizin notwendig und zulässig sind. Als Bundesgesetz genießt es Vorrang vor Landesgesetzen, z. B. vor Gesetzen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Art. 31 GG).

Beim Tätigwerden nach dem IfSG handelt es sich um hoheitliche Aufgaben, für die in der Regel der Öffentliche Gesundheitsdienst in Gestalt seiner Gesundheitsämter zuständig ist [42]. Die einschlägigen Regelungen finden sich in den §§25 und 26 in Verbindung mit §§2 und 16 IfSG [40,41]. Daneben sind folgende rechtsstaatliche Prinzipien zu beachten

- Verhältnismäßigkeit der Mittel
- ärztliche Schweigepflicht
- grundgesetzlich garantierter Persönlichkeitsschutz, konkretisiert im Datenschutz.

Die §§25 und 26 IfSG erteilen den Gesundheitsämtern einen Rahmenauftrag, verlangen jedoch nicht, dass die genannten Aufgaben von ihnen auch selbst durchgeführt werden. Das Gesundheitsamt muss aber sicherstellen, dass die notwendigen Untersuchungen zeitgerecht, durch einen fachlich kompetenten Arzt und im methodisch gebotenen Ausmaß erfolgt sind. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, so ist ausschließlich der untersuchende Arzt für das Ergebnis verantwortlich.

3.4.3 Röntgenverordnung

Bei jeder im Rahmen einer sachgerechten Ermittlung veranlassenden zentripetalen wie zentrifugalen Untersuchung ist von einem individuell begründeten Tuberkuloseverdacht auszugehen. Dass er sich nur in einem Teil der Fälle bestätigt, ist dabei unerheblich. Insoweit besteht ein grundlegender Unterschied gegenüber den Untersuchungen nach §36 Abs. 4 IfSG [40,41]: Dort gibt es nur eine Kollektivindikation, nämlich zu überprüfen, ob gegen die Aufnahme von Personen in eine bestimmte Gemeinschaftseinrichtung gesundheitliche Bedenken wegen einer etwaigen Er-

krankung an ansteckungsfähiger Lungentuberkulose bestehen. Die Untersuchungen erfolgen also unter Gesichtspunkten des Infektionsschutzes und finden ihre Rechtsgrundlage im §25 Abs. 1, 1. Satz der Verordnung zum Schutz vor Röntgenstrahlen (Röntgenverordnung, RöV), der die Anwendung von Röntgenstrahlen in sonstigen durch das Gesetz vorgesehenen oder zugelassenen Fällen erlaubt.

Die ungleiche Ausgangsposition hat rechtliche Bedeutung. Die RöV verlangt in §24, dass die Röntgenuntersuchung in Ausübung der Heilkunde³ erfolgt, und zwar nach §25 aus ärztlicher Indikation [43,44]. Beide Bedingungen sind sowohl für die zentripetale wie die zentrifugale Untersuchung erfüllt. Immer wird aus ärztlicher Indikation nach einer Erkrankung an Tuberkulose gesucht, und das ist unstrittige Ausübung der Heilkunde.

Die Röntgenaufnahmen werden von Ärzten des Gesundheitsamtes fast ausschließlich gemäß §26 IfSG veranlasst und unter Standardbedingungen (p.-a.) zum Ausschluss einer Tuberkulose der Atmungsorgane durchgeführt.

Sofern das Gesundheitsamt noch selbst Röntgenuntersuchungen vornimmt, muss es alle Bestimmungen der RöV berücksichtigen, insbesondere §§13–15a (allgemeine Schutzmaßnahmen), §§16–18a (Qualitätssicherung einschließlich der Aktualisierung des Fachkundenachweises alle 5 Jahre), §§19–22 (Strahlenschutzbereich, Schutzvorkehrungen), §23 (rechtfertigende Indikation), §§24–25 (Anwendungsgrundsätze und zur Anwendung berechtigende Personen) und §28 (Aufzeichnungspflicht, Röntgenpass). Hinsichtlich des Strahlenrisikos wird auf die Veröffentlichung des DZK [45] verwiesen.

3.5 Methodik der Umgebungsuntersuchungen

3.5.1 Tuberkulinhauttest

Diagnostisch lässt sich die verzögerte allergische Reaktion vom zellvermittelten Typ mittels des Tuberkulinhauttests (THT) nutzen, welcher die derzeit am besten dokumentierte Methode zur Feststellung einer LTBI darstellt.

Tuberkulin ist eine teilweise gereinigte Proteinfraction aus Überständen von Kulturen des *M. tuberculosis* [46]. Nach der von Mendel und Mantoux beschriebenen Technik werden 2 Einheiten (Tuberculin Units, TU) RT 23-Tuberkulin des dänischen Statens Serum Institut (= 0,04 µg Tuberkulin PPD RT 23 SSI), entsprechend 5 TU Purified Protein Derivative-Standard (PPD-S), in einem Volumen von 0,1 ml mittels einer 27G-Nadel und einer geeigneten kleinvolumigen („Tuberkulin“-) Spritze streng intradermal an der Beugeseite des Unterarms injiziert.

Bei einer vorausgegangenen Infektion entsteht eine lokalisierte Reaktion mit Erythem und Induration, die innerhalb von 24 Stunden beginnt, ihren Höhepunkt zwischen 48 und 72 Stunden erreicht und allmählich wieder über die nächsten 1–2 Wochen abklingt. Der Ablesezeitraum sollte daher vorzugsweise nach 72 Stunden und spätestens nach 1 Woche erfolgen [47]. Das Ablesen erfolgt durch Messung ausschließlich der Induration (in Millimetern) in der Querachse des Unterarms. Ungefähr 1–2% der Probanden mit einem positiven THT reagieren mit Bläschenbildung [48]. Der Zeitraum von der Infektion bis zum Auftreten der Reaktion auf Tuberkulin wird als „präallergische Phase“ bezeichnet. Frühestens 2, spätestens 8 Wochen nach Infektion schlägt die Reaktion auf Tuberkulin von negativ nach positiv um [49,50].

Grundsätzlich ist ein Indurationsdurchmesser von > 5 mm bei engen Kontaktpersonen eines Indexfalls mit ansteckungsfähiger Lungentuberkulose als positiv zu betrachten [51], wobei im All-

³ Definition der Heilkunde vgl. §1 Abs. 2 HeilprG

Tab. 2 Mögliche Ursachen für einen falsch-negativen Tuberkulinhauttest (modifiziert nach [53])

höheres Lebensalter (≥ 50 Jahre)
zelluläre Immundefekte (z. B. HIV-Infektion, AIDS, lymphatische Systemerkrankungen)
akute oder kurz zurückliegende schwere Virusinfektionen (z. B. Masern, Mumps, Röteln, Influenza)
Lebendimpfungen innerhalb der letzten 6 Wochen
schwere konsumierende Erkrankungen (z. B. Malignome)
systemische Kortikoidtherapie oder Behandlung mit Immunsuppressiva
fulminante tuberkulöse Erkrankung (z. B. Miliartuberkulose)
Sarkoidose
Applikationsfehler (unvollständige oder subkutane Tuberkulininjektion)
Ablesefehler (zu früh oder zu spät)

gemeinen das Erkrankungsrisiko mit dem Indurationsdurchmesser zunimmt [52].

Aufgrund der in Tuberkulin enthaltenen kreuzreaktiven Antigene kann die Reaktion jedoch auch nach vorangegangener Infektion mit NTM oder *M. bovis* BCG positiv ausfallen [53]. Die Kreuzreaktivität bei BCG-Geimpften lässt in nur unkalkulierbarer Weise über die Zeit nach. Die Größe eines positiven THT hängt u. a. vom Impfstamm ab [54] und ist bei BCG-Geimpften sehr wahrscheinlich erst bei einer Induration > 18 mm auf eine tuberkulöse Infektion zurückzuführen [55].

Je geringer die Wahrscheinlichkeit ist, frische Infektionen zu erfassen, desto stärker treten die genannten Fehlermöglichkeiten der Tuberkulindiagnostik in den Vordergrund, desto häufiger ist mit falsch positiven Ergebnissen, d. h. einem niedrigen positiv prädiktiven Wert (PPW) und entsprechend seltener mit Folgefällen zu rechnen [56]. Da der PPW also entscheidend von der Prävalenz der Infektion in der getesteten Population bestimmt wird, ist eine sorgfältige Auswahl der Kontaktpersonen (s. 3.8.1) unumgänglich, um nicht zu viele falsche Reagenten und Konvertoren zu diagnostizieren und einer unnötigen Röntgendiagnostik und/oder Chemoprävention zuzuführen.

Falsch-negative THT-Ergebnisse können neben Applikationsfehlern infolge zahlreicher Ursachen für eine abgeschwächte individuelle Immunkompetenz auftreten (s. ● Tab. 2) und sind bei Erwachsenen prinzipiell bereits ab der 6. Lebensdekade zu erwarten [57].

3.5.2 Interferon-Gamma (IFN- γ)-Test

In den vergangenen Jahren gelang auf der Basis der erfolgreichen Genomsequenzierung des *M. tuberculosis* [58] die Entwicklung von Testverfahren, die auf dem Nachweis von Interferon-Gamma (IFN- γ) beruhen, welches von T-Lymphozyten sezerniert wird, die im Rahmen einer aktuellen oder früheren Infektion mit *M. tuberculosis* Bakterien (MTB) sensibilisiert wurden. Diese Zellen werden *in vitro* mit spezifischen *M. tuberculosis*-Peptiden (ESAT-6, CFP-10 und TB7.7) stimuliert, welche bei *M. bovis* BCG und den meisten nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) (außer *M. kansasii*, *M. szulgai* und *M. marinum*) fehlen [59]. Die beiden in Deutschland kommerziell erhältlichen IFN- γ -Tests (Synonym: Interferon Gamma Release Assays, kurz IGRA) basieren auf der direkten Messung der IFN- γ -Konzentration im Vollblut (QuantiFERON-TB[®] Gold In-Tube, Fa. Cellestis, Australien) bzw. der Bestimmung der Zahl IFN- γ -sezernierender T-Lymphozyten aus isolierten peripheren mononukleären Zellen (PBMC) (T-SPOT.TB[®], Fa. Oxford-Immunitec, Großbritannien). Ein Vergleich der Verfahren ist in ● Tab. 3 zusammengefasst.

Beide IFN- γ -Tests haben bei immunkompetenten Personen, bei zurzeit allerdings noch nicht ausreichender Datenlage wahrscheinlich auch bei Kindern [60–62], eine dem THT mindestens vergleichbare Sensitivität. Weil ein Referenztest als „Goldstandard“ für die Diagnose der latenten tuberkulösen Infektion nicht existiert, beziehen sich die in den Publikationen veröffentlichten Sensitivitätswerte – je nach verwendetem Testsystem – von bis zu 89% [63] bzw. 97% [64–66] jedoch lediglich auf die Detektion von Personen mit behandlungsbedürftiger Tuberkulose.

Insbesondere bei BCG-geimpften Personen, die noch keine bekannte Exposition gegenüber Tuberkulose hatten, fand sich eine höhere Spezifität von 96–100% [67–69], da IFN- γ -Tests nur die Sensibilisierung gegenüber *M. tuberculosis* und potenziell gegenüber den drei genannten NTM anzeigen. Dies bedeutet, dass gegenüber dem THT keine falsch positiven Ergebnisse aufgrund einer vorherigen Impfung mit BCG und des Kontaktes mit den häufigsten NTM auftreten.

Die IFN- γ -Tests weisen darüber hinaus eine bessere Korrelation mit dem Ausmaß des Tuberkulose-Kontaktes (Nähe und Dauer) als der THT auf [70, 71]. Applikationsfehler und Hautalterationen wie beim THT werden vermieden und der Proband muss nur einmal für die Durchführung des Tests erscheinen. Darüber hinaus tritt kein Booster-Effekt auf, d. h. der Test kann beliebig wiederholt werden, und die Interpretation ist objektiv und unabhängig vom Ableser.

Allerdings bedürfen IFN- γ -Tests eines qualitätsgesicherten Labors, und die Vorgaben über Blutentnahme und Transport erfordern eine erprobte Logistik (Entnahme von Venenblut in speziellen Röhrchen, rascher und kältegeschützter Transport ins Labor). Bei Kindern im Vorschulalter kann die Entnahme von 3 Röhrchen Venenblut Probleme aufwerfen.

IFN- γ -Tests können in seltenen Fällen nicht interpretiert werden („indeterminate results“) und falsch negative Ergebnisse aufweisen, wenn die Probe keine lebenden oder stimulierbaren T-Lymphozyten enthält. Dies kann Folge eines technischen Laborfehlers (z. B. Einlagerung im Kühlschrank oder Einfrieren vor Inkubation mit resultierender Zellenergie) oder unsachgemäßen Transports sein, aber auch bei schwerer Lymphopenie und Immunsuppression vorkommen.

Bei einem nicht interpretierbaren IFN- γ -Test, bei dem Personen nicht auf die positive Mitogenkontrolle (Stimulierbarkeit nicht-aneergischer Lymphozyten durch Phytohämagglutinin) reagieren, sollte daher zunächst eine Testwiederholung erfolgen, um eine ordnungsgemäße Ausführung sicherzustellen. Bleibt das Testergebnis erneut „unschlüssig“, ist ein Immundefekt in Betracht zu ziehen, so dass das Vorliegen einer MTB-Infektion auf diese Weise nicht beurteilt werden kann [72].

Wie beim THT kann mit IFN- γ -Tests weder zwischen einer frischen und einer schon länger bestehenden Infektion noch zwischen einer LTBI und einer aktiven Tuberkulose unterschieden werden.

Der exakte Zeitpunkt der frühestmöglichen Nachweisbarkeit von IFN- γ ist studienmäßig nicht belegt, dürfte aber dem zeitlichen Ablauf der mit Tuberkulin messbaren Konversion (2–8 Wochen) entsprechen. Die prognostische Bedeutung der IFN- γ -Testresultate ist hinsichtlich des Risikos, eine aktive Tuberkulose zu entwickeln, mangels belastbarer Daten aus Längsschnittstudien mit größeren Probandenzahlen noch nicht geklärt.

Aus diesen Gründen kann der vollständige, routinemäßige Ersatz des THT durch IFN- γ -Tests in der Umgebungsuntersuchung zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht empfohlen werden [73]; vielmehr ist eine Kombination beider Testverfahren anzu-

Tab. 3 Vergleich der kommerziellen IFN- γ -Testverfahren⁴

Name	QuantiFERON-TB® Gold In-Tube	T-SPOT.TB®
Hersteller	Cellestis	Oxford Immunotec
Testmedium	Vollblut	PBMC
Antigene	In-vitro-Stimulation mit ESAT-6, CFP-10 und Tb 7.7 im beschichteten Röhrchen	In-vitro-Stimulation von isolierten Lymphozyten mit ESAT-6, CFP-10
Messmethode	ELISA	ELISPOT
gemessene Zielgröße	Konzentration von sezerniertem IFN- γ (IU/ml)	IFN- γ produzierende T-Zellen („Spots“) pro 250 000 Zellen
benötigtes Blutvolumen	3 ml	Erwachsene und Kinder \geq 10 Jahren: 8 ml Kinder 2 – 9 Jahre: 4 ml Kinder bis zu 2 Jahren: 2 ml Immunsupprimierte: 16 ml
Inkubation	16 – 24 Std. bei 37 C	16 – 20 Std. bei 37 C (mit 5% CO ₂)
Zeitfenster nach Blutentnahme bis zur Weiterverarbeitung im Labor	Lagerung der Blutentnahmeröhrchen für bis zu 16 Stunden nach Blutentnahme bei Raumtemperatur vor der Inkubation	max. 8 Stunden bei Raumtemperatur
Test gilt als positiv, wenn	$\geq 0,35$ IU/ml (Konzentration IFN- γ)	Zahl der „Spots“ ≥ 6 pro 250 000 Zellen
Test gilt als nicht interpretierbar („indeterminant“), wenn	Resultat pos. Kontrolle minus neg. Kontrolle $< 0,5$ IU/ml und Resultat TB-Antigen minus neg. Kontrolle $< 0,35$ IU/ml oder Resultat pos. Kontrolle minus neg. Kontrolle $< 0,5$ IU/ml und Differenz zwischen TB-Antigen und neg. Kontrolle $< 25\%$ oder neg. Kontrolle $> 8,0$ IU/ml	pos. Kontrolle < 20 Spots oder neg. Kontrolle > 20 Spots

streben, die durch die Verknüpfung einer hohen THT-Sensitivität mit niedrigem Indurationsdurchmesser (> 5 mm) bei engen Kontaktpersonen und hiervon unabhängiger hoher Spezifität des nachfolgend durchgeführten IFN- γ -Tests zu Synergieeffekten führt [74–76].

Zur Abschätzung der Kosten, die durch die Nutzung der IFN- γ -Tests entstehen, liegen Ergebnisse aus 2 Kosten-Minimierungsstudien für den QuantiFERON-TB® Gold in Tube-Test aus Deutschland [77] bzw. den T-SPOT.TB-Test aus der Schweiz [78] vor. Dabei ergaben sich für unterschiedliche Szenarien bei Anwendung dieser dualen Vorgehensweise (IFN- γ -Test erst nach positivem THT) durch Einsparung von Röntgenuntersuchungen in den ersten 2 Jahren nach Exposition bzw. von präventiven Chemotherapien latenter tuberkulöser Infektionen mit INH geringere Kosten.

Bei vorhersehbarer fehlender Akzeptanz eines THT, z.B. bei sozialen Risikogruppen [79], wiederholten Umgebungsuntersuchungen von Krankenhauspersonal (s. 3.3) oder bei langen Anfahrtswegen der Kontaktpersonen zum Ablesen des Ergebnisses eines THT, sollte jedoch auch eine primäre Anwendung des IFN- γ -Tests ohne vorherigen THT in Erwägung gezogen werden. Dies betrifft ferner Personen mit bekannt positivem THT bei früherer BCG-Impfung oder Immunsupprimierte, bei denen grundsätzlich mit einem falsch-negativen THT gerechnet werden muss (z.B. HIV-Infizierte [80,81], hämodialysierte Patienten [82] oder Patienten mit rheumatoider Arthritis bei geplanter oder laufender Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern [83,84]). Obgleich die Sensitivität der IFN- γ -Tests bei immunsupprimierten Patienten derjenigen des THT offensichtlich überlegen ist, ist sie jedoch noch nicht definitiv bestimmt, so dass ein negatives Testergebnis unter sorgfältiger Berücksichtigung des klinischen Gesamtbildes

bzw. hilfsweise unter Berücksichtigung der Expositionsintensität der Kontaktperson zum Indexfall eingeordnet werden muss [66,69,72].

3.5.3 Röntgenuntersuchung

Mit der Thoraxröntgenuntersuchung (TRU) p.-a. [86] kann unabhängig von einer klinischen Symptomatik, bei Kleinkindern und immunsupprimierten Patienten unter Umständen noch bevor der THT oder IFN- γ -Test positiv ausfällt, eine Tuberkulose erfasst werden. Auf Tuberkulose verdächtige Röntgenbefunde sind stets durch die bakteriologische Untersuchung dreier Sputumproben und erforderlichenfalls durch eine weitergehende Diagnostik abzuklären. Dabei hat es sich als nützlich erwiesen, gleich nach Feststellen des radiologischen Befundes ein Sofortsputum im Amt oder beim Hausbesuch zu gewinnen. Ansonsten ist der Untersuchung von Morgensputum an 3 Tagen einer Woche der Vorzug zu geben [87].

3.6. Beratung von Kontaktpersonen

Anlässlich der ersten anstehenden Untersuchung sollte ein Beratungsgespräch im Gesundheitsamt oder dort, wo der Klient am besten erreichbar ist, stattfinden, um

Art, Dauer und Intensität des Kontaktes zum Indexfall zu erfahren und um so das Erfordernis weiterer Untersuchungen zu überprüfen

Angaben zur Empfänglichkeit bzw. zu Risikofaktoren zu erheben, die beim Vorliegen einer LTBI deren Fortschreiten in eine behandlungsbedürftige Tuberkulose begünstigen
anamnestische Angaben zu BCG-Impfung, früherer Tuberkuloseerkrankung, den Ergebnissen früherer Tuberkulinhauttests und im Hinblick auf eine eventuell später anstehende TRU über das Vorliegen einer Schwangerschaft zu erhalten

⁴ Lt. Herstellerinformationen, Stand: 1.1.2007

zu klären, ob Faktoren zu berücksichtigen sind, die zu falsch-negativen THT-Ergebnissen führen können (s. ● **Tab. 2**) sie zu den üblichen Symptomen der Tuberkulose (Husten oder Husteln, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, leichtes Fieber, Nachtschweiß, Stechen in der Brust, Blutbeimengung im Auswurf, Benommenheit und Kopfschmerzen, Lymphknotenschwellung) zu befragen das diagnostische Prinzip des THT (einschließlich möglicher unerwünschter Wirkungen) und, falls indiziert, des IFN- γ -Tests und der TRU p.-a. zu erläutern und auf die gesetzliche Pflicht zur Duldung der genannten Untersuchungen gemäß §§ 25 Abs. 1 und 26 Abs. 2 IfSG hinzuweisen das mit einer LTBI verbundene Erkrankungsrisiko und mögliche Tuberkulosesymptome selbst nach Jahren mit dem Ziel einer sensiblen Wahrnehmung erster eigener Symptome zu erklären

bei gegebener Indikation die Schutzwirkung einer korrekt durchgeführten Chemoprävention bzw. die Notwendigkeit einer chemoprophylaktischen Behandlung darzustellen und das Einverständnis für die Zusammenarbeit mit dem behandelnden Arzt zu erwirken.

3.7 Zentripetale Umgebungsuntersuchung (Quellensuche)

3.7.1 Indikation

Ungeachtet der Ansteckungsgefahr, nach welcher der Indexpatient kategorisiert wird, stellt sich die Frage nach seiner Ansteckungsquelle. Die Ermittlung von Infektionsquellen und deren Ausschaltung haben bei der Bekämpfung der Tuberkulose durch das Gesundheitsamt daher hohe Priorität.

Es wird empfohlen, bei folgenden Formen der Tuberkulose nach einer Infektionsquelle zu suchen, da sich diese in aller Regel relativ zeitnah im Anschluss an eine **frische** tuberkulöse Infektion entwickeln [20]:

- Primärtuberkulose (unmittelbare Weiterentwicklung des Primärkomplexes oder intrathorakale Lymphknoten-Tuberkulose)
- Ersterkrankung bei Kindern unter 15 Jahren
- Meningitis tuberculosa (tuberkulöse Hirnhautentzündung)
- Pleuritis tuberculosa (tuberkulöse Rippenfellentzündung)

Auch Miliartuberkulosen (hämatogene Streuungstuberkulosen) und Ersterkrankungen bei immungeschwächten Personen können Folgen einer frischen tuberkulösen Infektion sein.

Die Inkubationszeit dieser Tuberkuloseformen, bei denen man in der Regel von einer Erstinfektion ausgehen kann, streut stark und kann mindestens 2 Wochen bis 24 Monate (oder mehr) betragen. Gesucht wird dementsprechend eine an Lungentuberkulose erkrankte Person, die bereits seit Wochen Tuberkulosebakterien ausscheidet und die als Infektionsquelle einer an Primärtuberkulose oder anderen Frühformen der Tuberkulose erkrankten Person (Indexfall der Quellensuche) in Betracht kommt. Je jünger der Indexfall und je kürzer die Inkubationszeit ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, die Infektionsquelle zu finden. Die Suche nach einer Ansteckungsquelle kann bei Indexpatienten unter 5 Jahren begonnen werden, noch bevor die Diagnose bestätigt wurde [75].

Unterbleiben kann eine Quellensuche, wenn

- beim Indexpatienten eine Infektion mit MTB seit längerem bekannt ist
- eine abgeheilte Tuberkulose dokumentiert ist *oder*

eine exogene Neuinfektion mit MTB anamnestisch, z. B. bei früherem Tuberkulosekontakt oder Herkunft aus einem Hochprävalenzland, unwahrscheinlich ist.

3.7.2 Vorgehensweise

Da Kinder unter 10 Jahren als Ansteckungsquelle nur ausnahmsweise infrage kommen, wird empfohlen, alle mindestens 10 Jahre alten Personen, die in den letzten 2–6 Monaten (ggf. auch länger zurückliegend) engen Kontakt zum Indexfall der Quellensuche hatten, umgehend zu einer Untersuchung aufzufordern, um eine offene Lungentuberkulose auszuschließen oder nachzuweisen.

Um die Verhältnismäßigkeit der eingesetzten Mittel zu wahren, sollte berücksichtigt werden, dass asymptomatische Verläufe von ansteckungsfähigen Tuberkulosen sehr selten sind, und dass Husten der entscheidende Mechanismus zum Transport der Tuberkulosebakterien aus dem Lungenherd in die Raumluft ist. Es wird daher empfohlen, bei **symptomatischen** Personen vorrangig eine einmalige TRU durchzuführen.

Für **asymptomatische** Kontaktpersonen kommen im Alter zwischen 10 bis unter 50 Jahren auch ein THT und/oder ein IFN- γ -Test in Betracht; ab einem Alter von 50 Jahren empfiehlt sich eine TRU p.-a. oder ein IFN- γ -Test, letzterer aber nur, sofern keiner der unter Punkt 3.8.2.1 genannten Sachverhalte zutrifft.

Im Fall eines positiven Testergebnisses ist eine TRU p.-a. erforderlich, um eine Lungentuberkulose auszuschließen. Bei Schwangeren sollten, zur Vermeidung einer unnötigen Strahlenexposition statt der TRU, ergänzend zur Tuberkulinhauttest- bzw. IFN- γ -Test-Diagnostik, obligat 3 Untersuchungen des Morgenputums innerhalb 1 Woche durchgeführt werden.

Die Untersuchung sollte im Fall der Quellensuche bis zur Aufdeckung einer Infektionsquelle fortgesetzt werden oder bis alle angegebenen Kontaktpersonen untersucht wurden.

Werden bei der Suche nach der Ansteckungsquelle Tuberkulin-Reagenten bzw. -Konvertoren oder Ersterkrankungen, wie sie unter Punkt 3.8.2.1 aufgeführt sind, entdeckt, wird empfohlen, die Untersuchungen auf weitere Personen auszudehnen, unter denen eine ansteckungsfähige Tuberkulose vermutet wird. Im Rahmen der Anamneseerhebung sind Aufenthalte in Hochprävalenzländern ebenso zu berücksichtigen wie der Besuch ausländischer Verwandter und Bekannter.

Eine aufgespürte Ansteckungsquelle wird zu einem neuen Indexfall und damit zum Anlass für eine **zentrifugale** Umgebungsuntersuchung.

3.8 Zentrifugale Umgebungsuntersuchung

3.8.1 Auswahl von Kontaktpersonen

Personen, die wegen ihres Kontakts zu einem an ansteckungsfähiger Tuberkulose Erkrankten (s. 2.1) einem Infektions- und Erkrankungsrisiko ausgesetzt waren, werden im Rahmen einer zentrifugalen Umgebungsuntersuchung ermittelt und untersucht. Da Infektions- und Erkrankungsrisiko unter anderem von Häufigkeit, Dauer und Intensität des Kontaktes abhängen, ist zwischen engen und geringen Kontakten zu unterscheiden.

Um die Risiken der Übertragung der Tuberkulosebakterien beurteilen und eine Einteilung der Kontaktpersonen in Risikogruppen vornehmen zu können, stellt das Gesundheitsamt die erforderlichen Ermittlungen gemäß § 25 Abs. 1 IfSG an. Es wird empfohlen, in eine zentrifugale Umgebungsuntersuchung diejenigen Personen einzubeziehen, die während des infektiösen Stadiums, hilfsweise in den letzten 2–6 Monaten vor Diagnosestellung, einen engen Kontakt zum Indexfall hatten, indem sie

mit dem Indexfall intime Kontakte hatten oder mit ihm in der gleichen Wohnung, im gleichen Zimmer (z. B. eines Heimes, in der gleichen Zelle einer Justizvollzugsanstalt) oder sonstigen geschlossenen Räumen gelebt haben *oder*

besonders intensive, auch **einmalige** Kontakte mit dem Indexfall in geschlossenen Räumen hatten, bei denen mangels geeigneter Schutzmaßnahmen bakterienhaltiges Aerosol eingeatmet werden konnte, wie sie vorkommen

bei engen körperlichen Kontakten (Tanzen, Kampfsportarten etc.)

bei pflegerischen Verrichtungen oder Atemgymnastik

bei oraler Inspektion, zahnärztlicher oder HNO-ärztlicher Untersuchung

bei Sputumprovokation, Absaugen des Nasen-Rachen-Raums mit offenem System, Maßnahmen der Wiederbelebung, Bronchoskopie

bei der Obduktion *oder*

mit einem an Lungentuberkulose mit mikroskopischem Nachweis säurefester Stäbchen in Sputum-Direktpräparat erkrankten Indexfall insgesamt mindestens 8 Stunden in geschlossenen Räumen oder Verkehrsmitteln verbracht haben [75,85] *oder*

mit einem kulturell oder molekularbiologisch gesicherten, an Lungentuberkulose ohne mikroskopischem Nachweis säurefester Stäbchen in Sputum-Direktpräparat erkrankten Indexfall insgesamt mindestens 40 Stunden in geschlossenen Räumen oder Verkehrsmitteln verbracht haben [12].

Personen, die keines dieser 4 Kriterien eines engen Kontakts erfüllen, sind nur nach sorgfältiger Prüfung eines erhöhten individuellen Erkrankungsrisikos in eine zentrifugale Umgebungsuntersuchung einzubeziehen (s. 1.6).

3.8.2 Vorgehensweise

(Flussdiagramme in den ● **Abb. 2 und 3**)

3.8.2.1 Thorax-Röntgenuntersuchung Bei folgenden Kontaktpersonen wird empfohlen, unverzüglich nach Stellung der Diagnose beim Indexfall primär eine TRU p.-a. zu veranlassen, um eine behandlungsbedürftige (u.U. auch ältere, nicht auf einer frischen Infektion beruhende) Tuberkulose der Thoraxorgane auszuschließen:

bei

Personen ab 50 Jahren, sofern keine Indikation zur Chemoprävention besteht

einer Erkrankung an Tuberkulose in der Vorgeschichte bekannt positiver Tuberkulinreaktion nach Mendel-Mantoux bzw. bekannt positivem IFN- γ -Test tuberkuloseverdächtigen Symptomen

Faktoren, die zu falsch-negativen Tuberkulin-Testergebnissen führen können (s. ● **Tab. 2**), sofern kein IFN- γ -Test verfügbar ist.

Personen, bei denen aufgrund ihrer Lebensumstände mit dem Nicht-Einhalten des Ablesetermins des THT zu rechnen ist, sofern kein IFN- γ -Test verfügbar ist.

geplanter Einleitung einer Chemoprophylaxe (Kinder unter 5 Jahren) [90].

Für Kontaktpersonen, die mit dem an einer im Sputumausstrich positiven Lungentuberkulose erkrankten Indexpatienten zusammenwohnen, ist zusätzlich zum THT bzw. IFN- γ -Test (s. 3.8.2.2 und 3.8.2.3) die Indikation zur umgehenden TRU großzügig zu stellen, weil bereits eine unter Umständen ansteckungsfähige Tuberkulose vorliegen kann und das Abwarten der Testergebnisse eine unnötige Verzögerung der Diagnose bedeuten würde. Bei

radiologischen Zeichen, die mit einer Erkrankung an Tuberkulose vereinbar sind, sind weiterführende Untersuchungen zur Sicherung oder zum Ausschluss der Diagnose einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose erforderlich [53].

3.8.2.2 Tuberkulinhauttest Es wird empfohlen, Kontaktpersonen eines Indexfalls **unter 15 Jahren** (● **Abb. 2a** und ● **2b**) unverzüglich nach Stellung der Diagnose beim Indexfall mittels eines THT zu untersuchen; hierbei ist eine enge Zusammenarbeit mit dem betreuenden Pädiater, auch zwecks klinischer Verlaufsbeobachtung, angezeigt. Negative THT (Indurationsdurchmesser 5 mm oder weniger) sollten sicherheitshalber 8 (12)⁵ Wochen nach dem letzten Kontakt zum Indexfall wiederholt werden. Ist das Ergebnis des THT erneut negativ, wird dies als Ausschluss einer LTBI gewertet. Es wird empfohlen, dann von weiteren Untersuchungen abzusehen und eine ggf. eingeleitete chemoprophylaktische Behandlung nach 8 (12)⁵ Wochen abzuschließen. Bei positivem THT sollte ein IFN- γ -Test zur Bestätigung angeschlossen werden (s. 3.8.2.3); ist dieser nicht verfügbar, erfolgt unmittelbar eine TRU p.-a.

Bei Personen im Alter von **15–49 Jahren**, auf die keine der in Absatz 3.8.2.1 genannten Eigenschaften zutrifft (● **Abb. 3a**), sollte nach Bekanntwerden der Tuberkulose ein THT vorzugsweise 8 Wochen nach der letzten Infektionsmöglichkeit, d. h. nach Ablauf der präallergischen Phase, angelegt werden, da bei negativem Ergebnis ansonsten ein Wiederholungstest erforderlich wird. Bei negativem Ausfall kann auch hier von weiteren Maßnahmen abgesehen werden. Bei positivem THT sollte ein IFN- γ -Test zur Bestätigung angeschlossen werden (s. 3.8.2.3); ist dieser nicht verfügbar, erfolgt unmittelbar eine TRU p.-a.

Bei Personen, die **50 Jahre oder älter** sind (● **Abb. 3b**), wird die Durchführung des THT nicht empfohlen, da ab Vollendung des 50. Lebensjahres gehäuft mit falsch-negativen Tuberkulinreaktionen zu rechnen ist [57], beim Immunkompetenten das der Infektion folgende Erkrankungsrisiko ab dem 36. Lebensjahr geringer ist als im jüngeren Alter [52] und eine präventive Behandlung mit INH ab dem 50. Lebensjahr mit einem größeren Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergeht [56]. Ist unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils dennoch eine präventive Chemotherapie vorgesehen, sollte ein IFN- γ -Test durchgeführt werden (s. 3.8.2.4).

3.8.2.3 Interferon- γ -Test Allen Personen mit positivem THT sollten unverzüglich nach dem Ablesen Blutproben zur Durchführung eines IFN- γ -Tests, sofern verfügbar, entnommen werden. Ein übereinstimmend positives Testergebnis des THT und des IFN- γ -Tests ist bei Ausschluss einer aktiven Tuberkulose als Nachweis einer LTBI zu bewerten und deren chemopräventive Behandlung zu empfehlen (in aller Regel mit INH über 9 Monate, s. 3.8.2.4, Details zur Durchführung und Kontraindikationen s. [56]).

Bei diskordantem Ergebnis (positiver THT, aber negativer IFN- γ -Test) wird empfohlen, auf eine chemopräventive Behandlung und eine weitere radiologische Verlaufsbeobachtung zu verzichten. Bei Kindern ist bei negativem IFN- γ -Test trotz massiver Exposition gegenüber dem Indexfall eine umgehende Wiederholung des IFN- γ -Tests zu erwägen [89].

Wenn Faktoren vorliegen, die zu falsch-negativen Tuberkulin-Testergebnissen führen können oder bei Personen, bei denen aufgrund ihrer Lebensumstände mit dem Nicht-Einhalten des

⁵ Im Fall einer geplanten chemoprophylaktischen Behandlung empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie [91] eine Testwiederholung nach bzw. eine Prophylaxedauer von 12 Wochen.

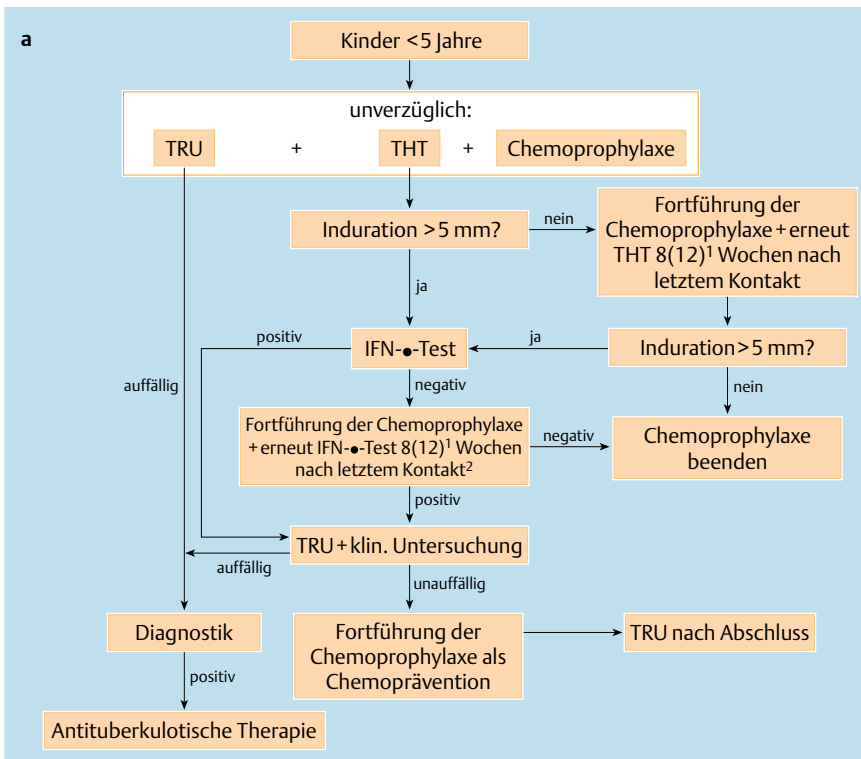


Abb. 2a Flussdiagramm zur Umgebungsuntersuchung für enge Kontaktpersonen eines TB-Indexfalles: Kinder unter 5 Jahre.

¹ Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (2003) sehen hiervon abweichend eine Chemoprophylaxe von zwölf Wochen und dementsprechend eine Nachtestung mit dem THT erst nach 12 Wochen vor.
² wenn bei negativem IFN- γ -Test nach initial positivem THT der letzte Kontakt zum Indexfall weniger als 8 (12) Wochen betragen hatte.

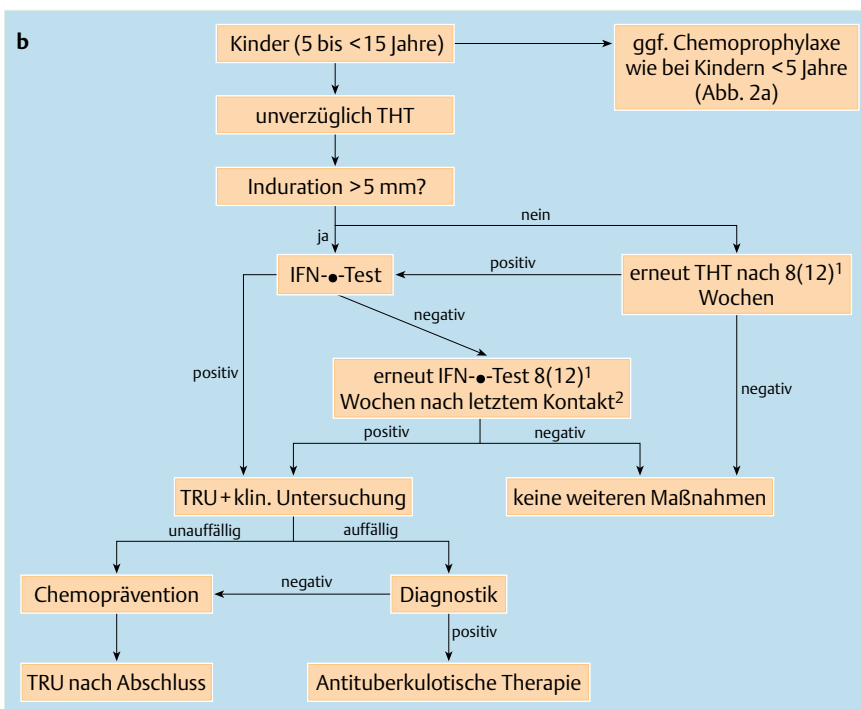


Abb. 2b Flussdiagramm zur Umgebungsuntersuchung für enge Kontaktpersonen eines TB-Indexfalles: Kinder (5 bis > 15 Jahre).

¹ Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (2003) sehen hiervon abweichend eine Nachtestung mit dem THT erst nach 12 Wochen vor.
² wenn bei negativem IFN- γ -Test nach initial positivem THT der letzte Kontakt zum Indexfall weniger als 8 (12) Wochen betragen hatte. Für Kontaktpersonen, die mit dem an einer im Sputumausstrich positiven Lungentuberkulose erkrankten Indexpatienten zusammenwohnen, ist die Indikation zur umgehenden TRU großzügig zu stellen (s. 3.8.2.1).

Ablesetermin des THT zu rechnen ist, kann ersatzweise auch ein IFN- γ -Test durchgeführt werden (s. 3.5.2).

3.8.2.4 Präventive Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion⁶ Bei Kindern im Alter von 0–4 Jahren (von der Geburt bis zum 5. Geburtstag) wird empfohlen, unverzüglich nach Stellung der Diagnose beim Indexfall und nach radiologischem Ausschluss einer Tuberkulose der Thoraxorgane mit der täglichen

Gabe von INH zu beginnen (Chemoprophylaxe) [90,91]. Diese kann altersunabhängig auch bei exponierten Kontaktpersonen, die eine angeborene, erworbene oder medikamentös induzierte Immunschwäche haben, indiziert sein, um eine Infektion bzw. das Fortschreiten einer ganz frischen tuberkulösen Infektion zu einer Erkrankung an Tuberkulose zu verhindern. In Abhängigkeit vom Ergebnis des THT- bzw. IFN- γ -Tests (s. ● **Abb. 2a**) wird, sofern eine Infektion nicht stattgefunden hat bzw. verhindert werden konnte, die Chemoprophylaxe nach 8 (12)⁵ Wochen beendet. Bei Testkonversion und Ausschluss einer Organtuberkulose wird sie als präventive Chemotherapie fortgesetzt.

⁶ Bezüglich der korrekten Durchführung einer Chemoprophylaxe bzw. präventiven Chemotherapie bei LTBI, der zu berücksichtigenden Faktoren (Kontraindikationen etc.) und möglicher alternativer Therapieregimes wird auf die geltenden Empfehlungen des DZK verwiesen [56].

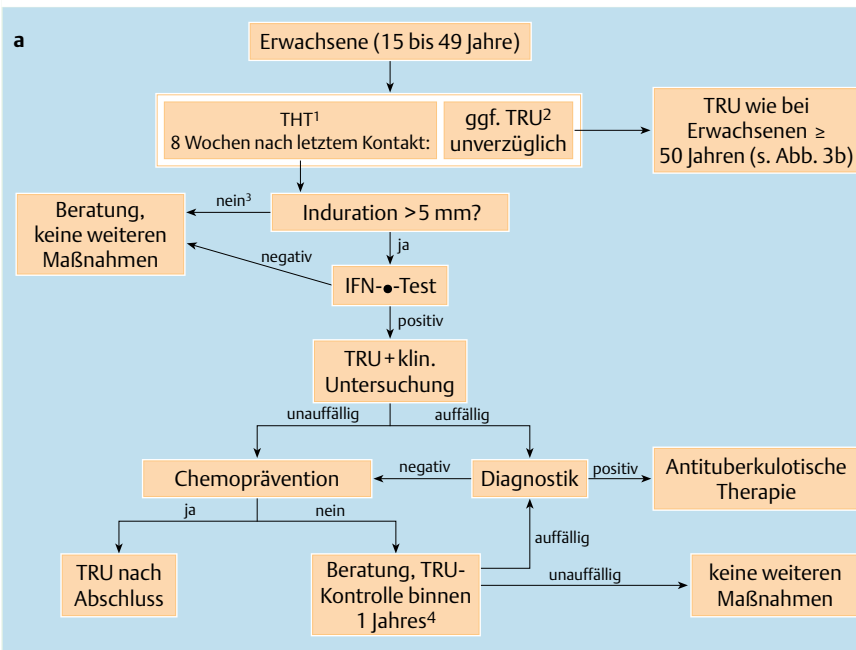


Abb. 3a Flussdiagramm zur Umgebungsuntersuchung für enge Kontaktpersonen eines TB-Indexfalles: Jugendliche und Erwachsene (15 Jahre bis 49 Jahre)

¹ bei Akzeptanz bzw. sofern das Einhalten des Ablesezeitpunkts wahrscheinlich ist, sonst primär IFN- γ -Test

² siehe Indikationen unter 3.8.2.1

³ Ein negativer THT bei Immuninkompetenten schließt eine LTBI nicht aus, so dass hier auch primär oder im Anschluss ein IFN- γ -Test zu erwägen ist.

⁴ einmalig, in der Regel nach 9 Monaten

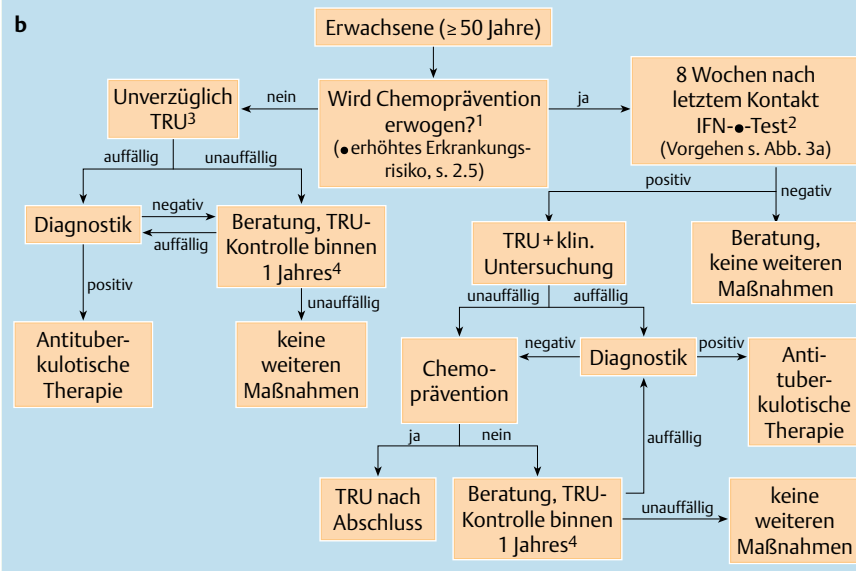


Abb. 3b Flussdiagramm zur Umgebungsuntersuchung für enge Kontaktpersonen eines TB-Indexfalles: Erwachsene ab 50 Jahre

¹ nach Nutzen-Risiko-Abwägung Indikationsstellung zur Chemoprävention nach entsprechender LTBI-Diagnostik (s. 2.5)

² aufgrund der unzuverlässigeren Aussagekraft des THT im höheren Lebensalter und/oder bei Vorliegen von Risikofaktoren für ein falsch-negatives THT-Ergebnis ist der initiale Einsatz eines IFN- γ -Tests sinnvoll, sofern verfügbar.

³ siehe auch Indikationen unter 3.8.2.1

⁴ einmalig, in der Regel nach 9 Monaten

Es wird empfohlen, bei Kindern, die **5 Jahre alt oder älter** sind, sowie bei Jugendlichen (● **Abb. 2b**) und bei Erwachsenen im Alter **unter 50 Jahren**, bei denen aufgrund eines positiven THT und/oder eines positiven IFN- γ -Tests vom Vorliegen einer LTBI ausgegangen werden kann, nach radiologischem Ausschluss einer Tuberkulose der Thoraxorgane, fehlendem Hinweis auf eine INH-Resistenz des Indexfalls und fehlender Kontraindikation unverzüglich mit der täglichen Gabe von INH über 9 Monate (200 mg/m² Körperoberfläche bis 15 Jahre, beim Erwachsenen 300 mg/die) zu beginnen [56]. Bei fehlender Akzeptanz einer chemopräventiven Behandlung sollten infizierte Personen ausdrücklich über die potenziellen Symptome einer Tuberkulose informiert werden (s. auch 3.6).

Bei regelmäßiger Medikamenteneinnahme ist lediglich eine weitere TRU nach Therapieabschluss erforderlich, um eine sich eventuell trotz Chemoprävention, z. B. bei unbekannter INH-Resistenz, entwickelnde Tuberkulose auszuschließen. Wenn Zweifel an der Compliance (Zuverlässigkeit der Medikamentenein-

nahme) bestehen, wird empfohlen, sich Gewissheit über die Einnahme des INH zu verschaffen und ansonsten den weiteren Verlauf radiologisch zu kontrollieren (s. 3.8.2.5).

Bei Personen ab dem 50. Lebensjahr muss bei Vorliegen eines erhöhten Erkrankungsrisikos (s. 2.5) nach individueller Risikogewichtung die Indikation zur präventiven Chemotherapie sorgfältig geprüft werden.

3.8.2.5 Radiologische Verlaufsbeobachtung Nachuntersuchungen mit TRU dienen dem Ziel, Tuberkulosen der Thoraxorgane in einem frühen Stadium festzustellen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Tuberkulose innerhalb des 1. Jahres nach einer Infektion mit MTB höher als im 2. Jahr und deutlich höher als in den folgenden Jahren ist. So entwickelten von 2550 britischen Kindern im ungeimpften Studienarm einer BCG-Impfstudie 121 (4,7%) eine Tuberkulose innerhalb von 15 Jahren; hiervon entfielen 54% auf das 1. Jahr, 82% entwickelten sich binnen 2 Jahre [25].

Die radiologische Verlaufsbeobachtung kann jedoch weder ausreichend engmaschig noch über einen ausreichenden Zeitraum

durchgeführt werden, als dass sie eine frühe Diagnose der Lungentuberkulose unter vertretbaren Kosten- und Strahlenschutzgesichtspunkten erlaubt. Daher ist es vertretbar, bei Kontaktpersonen, bei denen eine LTBI anzunehmen ist und die keine Chemoprävention mit INH durchgeführt haben, nach der initialen TRU im Laufe des ersten Jahres lediglich **eine** weitere Thorax-Röntgenaufnahme, z. B. nach 9 Monaten analog der Kontrollaufnahme nach Abschluss einer Chemoprävention [94], durchzuführen. Dies setzt aber voraus, Kontaktpersonen obligat über das mit einer LTBI verbundene Erkrankungsrisiko und mögliche Tuberkulosesymptome selbst nach Jahren mit dem Ziel einer sensiblen Wahrnehmung erster eigener Symptome aufzuklären (s. 3.6), und dass eine Untersuchung für sog. *Selbstmelder* mit Tuberkuloseverdacht durchgeführt wird.

4. Sonderfälle

4.1 Umgebungsuntersuchungen in Schulen, Kindergärten und anderen Gemeinschaftseinrichtungen für Kinder und Jugendliche

Bei Tuberkulose in Schulen, Kindergärten etc. (§33 IfSG) hat es sich bewährt, unverzüglich nach Eingang der Meldung mit der Leitung der Einrichtung Kontakt aufzunehmen, um die erforderlichen Maßnahmen zu besprechen und die Vorgehensweise zu vereinbaren.

Die Sorgeberechtigten sind in geeigneter Form (Merkblatt, Gespräch, Elternabend, Telefon-Hotline) zu informieren und über typische Symptome der Krankheit aufzuklären⁷. Es wird empfohlen, mithilfe eines Fragebogens die Anamnese zu erheben und gleichzeitig das Einverständnis der Sorgeberechtigten für die Untersuchung trotz Duldungspflicht (§26 Abs. 2 IfSG) einzuholen [95].

Die Ermittlungen sollten sich bei einem Schüler mit ansteckungsfähiger Lungentuberkulose nicht nur auf die Klassenkameraden, sondern auch auf die Schüler erstrecken, mit denen in Arbeitsgemeinschaften, auf Klassenfahrten, im Schulorchester, Chor etc., Kontakt bestand.

Geht von einer Lehrkraft, einem zur Vorbereitung auf den Beruf des Lehrers in der Schule Tätigen, einem Schulbediensteten oder einem Bewohner eines Schulgebäudes die Ansteckungsgefahr aus, sollten alle, die von dieser Person unterrichtet wurden bzw. mit ihr Kontakt hatten, und alle ihre Kollegen untersucht werden.

Sollte der Schulbusfahrer als Indexfall gelten, wird empfohlen, alle Schüler, die regelmäßig diesen Bus benutzen, in die Umgebungsuntersuchung mit einzubeziehen.

Die Untersuchungen sollten unverzüglich gemäß 3.8.1. erfolgen, um Infizierte (LTBI) zu entdecken und durch die Empfehlung einer Chemoprävention und deren Durchführung durch niedergelassene Ärzte Folgeerkrankungen zu verhindern [96]. Für die meisten Lehrkräfte dürfte unter Berücksichtigung negativer Vorbefunde bei Einstellung oder Verbeamtung ebenfalls die Tuberkulindiagnostik in Betracht kommen.

Umgebungsuntersuchungen in der Schule können nach Prüfung der Umstände unterbleiben, wenn von der erkrankten Person **keine** Ansteckungsgefahr ausgeht und eine Quellsuche nicht indiziert ist.

Den Kranken oder Krankheitsverdächtigen wird der Schulbesuch solange untersagt, bis die Untersuchungsergebnisse eine Weiterverbreitung der Erreger nicht mehr befürchten lassen (§ 34 Abs. 1 Nr. 8 IfSG). Dies ist nach den Hinweisen des RKI bei einer lege artis durchgeführten antituberkulösen Kombinationstherapie in der Regel nach 3 Wochen der Fall, wenn aufeinanderfolgend drei mikroskopisch negative Proben, von Sputum, Bronchialsekret oder Magensaft vorliegen [97,98].

4.2 Umgebungsuntersuchungen in Betrieben

In vielen Fällen reichen die Angaben der Indexperson über Kontaktpersonen am Arbeitsplatz aus. Wenn diese Angaben verweigert werden oder unzutreffend erscheinen, wird empfohlen, die Betriebsleitung (ggf. auch den Betriebsarzt) über die notwendigen Maßnahmen zu informieren, da genaue Kenntnisse der Betriebsorganisation erforderlich sind, um Möglichkeiten und Intensität des Kontaktes, wie in 3.8.1 beschrieben, abzuschätzen und um den Umfang der Umgebungsuntersuchungen festzulegen.

Es empfiehlt sich, wenn mehr als 10 Personen betroffen sind, THT und ggf. Blutentnahmen möglichst im Betrieb durchzuführen, und für Testpositive eine Freistellung für eine umgehende TRU zu erwirken, um weitere unerkannte Tuberkulosefälle rasch und kostengünstig auszuschließen.

4.3 Umgebungsuntersuchungen bei im Gesundheitswesen Beschäftigten

Ziel und Inhalt der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen bei Beschäftigten im Gesundheitswesen haben sich in den beiden letzten Dekaden deutlich verändert. Bis 1982 waren ein positiver THT Voraussetzung für die Beschäftigung im Gesundheitsdienst und bis 1998 regelmäßige arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen verpflichtend für alle Beschäftigten im Gesundheitswesen. Mit der sich verändernden, günstigen Inzidenzlage in Deutschland wurde der Kreis der zu untersuchenden Beschäftigten in der Biostoffverordnung vom 27.1.1999 [99] neu definiert und ein Paradigmenwechsel hin zu anlassbezogenen Angebotsuntersuchungen nach dem Verdacht auf eine berufliche Exposition gegenüber bestimmten Infektionserregern – hier *M. tuberculosis* – vorgenommen.

„Wenn als Folge einer Exposition gegenüber biologischen Arbeitsstoffen mit einer schweren Infektion oder Erkrankung gerechnet werden muss und Maßnahmen der postexpositionellen Prophylaxe möglich sind“ (§ 15a Abs. 6 der Biostoffverordnung), sind den Beschäftigten zu Lasten des Arbeitgebers unverzüglich Untersuchungen nach § 15 Abs. 2 Nr. 4 (Untersuchungen aus besonderem Anlass) anzubieten. Regelmäßige Pflichtuntersuchungen sind gemäß Anlage IV der Biostoffverordnung nur noch bei Beschäftigten in einer Lungenfachpraxis oder -klinik, in der Pathologie sowie in einem Tuberkuloselabor erforderlich.

Die freiwillige Teilnahme an einer Angebotsuntersuchung bei Kontakt eines Beschäftigten mit einem Tuberkulose-Indexfall ersetzt dabei, wie die arbeitsmedizinische Pflichtuntersuchung unter Beachtung des Grundsatzes G 42 Nr. 37 (Tuberkulose) auch, die Umgebungsuntersuchung nach dem IfSG. Um Doppeluntersuchungen zu vermeiden, ist es sinnvoll, dass Betriebsärzte ihre Untersuchungen nach der Biostoffverordnung in Absprache mit dem Gesundheitsamt vornehmen und das entsprechende Untersuchungsschema dieser DZK-Empfehlungen anwenden. Bei Beschäftigten, die die Angebotsuntersuchungen nicht wahrnehmen, bleibt die Verpflichtung des Gesundheitsamtes zur Umgebungsuntersuchung nach dem IfSG unberührt.

⁷ Informationsschriften und fremdsprachige Merkblätter können beim DZK angefordert werden.

Frische latente Tuberkuloseinfektionen sind zudem entsprechend der Berufskrankheitenverordnung bei Verdacht auf berufliche Verursachung wie eine manifeste Tuberkulose dem Unfallversicherungsträger oder der für den medizinischen Arbeitsschutz zuständigen Berufsgenossenschaft anzuzeigen [100]. Zwar begründet auch die Konversion im THT eine Verdachtsanzeige auf das Vorliegen einer Berufskrankheit. Aufgrund der dem THT überlegenen Spezifität des IFN- γ -Tests (keine Kreuzreaktion bei BCG-Impfung und durch NTM-Infektionen, s. 3.5.2) ist der THT für die Diagnose einer LTBI jedoch nur begrenzt geeignet und bedarf im nachfolgenden Berufskrankheitenverfahren der Bestätigung durch einen IFN- γ -Test. In einer multizentrischen Querschnittsstudie bei exponierten Beschäftigten im Gesundheitswesen wurde lediglich die Hälfte der positiven THT-Resultate durch den IFN- γ -Test bestätigt [101].

Sowohl bei Untersuchungen vor Aufnahme der Beschäftigung im Gesundheitswesen als auch bei der Umgebungsuntersuchung mit dem Ziel einer LTBI-Detektion und postexponentiellen Chemoprävention scheint der IFN- γ -Test dem THT deshalb überlegen zu sein. Eine primäre betriebsärztliche Anwendung des IFN- γ -Tests dürfte daher – auch um den organisatorischen Aufwand und die Belastung des Beschäftigten möglichst gering zu halten und einen eventuellen Booster-Effekt durch den THT zu vermeiden – gerechtfertigt sein.

Im Übrigen gelten die Empfehlungen wie unter 3.8.1 ausgeführt. Im Falle einer Umgebungsuntersuchung nach dem IfSG informiert das Gesundheitsamt den jeweiligen Leiter der Einrichtung, in Krankenhäusern die ärztliche Leitung, von der Notwendigkeit der Umgebungsuntersuchung. Abgesehen vom Personal müssen Kontaktpersonen unter den Mitpatienten ermittelt werden; auch an Beschäftigte privater Reinigungsfirmen sollte gedacht werden.

Eine Liste ist anzufertigen, aus der Namen, Geburtsdatum und Anschrift hervorgehen. In ihr können die Ergebnisse der Untersuchungen vermerkt werden, soweit diese im Krankenhaus stattgefunden haben. Die Liste erhält zuständigkeithalber das Gesundheitsamt.

4.4 Umgebungsuntersuchungen in Alten- und Pflegeheimen sowie Betreuungseinrichtungen

Während Tuberkulinhauttests bei älteren Menschen wegen bekannter Störfaktoren unzuverlässig sind, steht bei Umgebungsuntersuchungen in Pflege- und Betreuungseinrichtungen mit dem IFN- γ -Test eine Alternative zur sofortigen Röntgenaufnahme zur Verfügung. Testpositive Bewohner, die vor einem Röntgenstativ stehen können, erhalten anschließend eine TRU. *Gehaltene* Aufnahmen, bei denen sich Helfer während der Aufnahme im Kontrollbereich aufhalten, sind unzulässig.

Es wird empfohlen, bei Bettlägerigen statt der TRU 3 Sputumproben zu veranlassen [102], auch wenn man damit in Kauf nimmt, die Tuberkulose erst im fortgeschrittenen Stadium entdecken zu können.

Insbesondere in Heimen für behinderte Menschen kann es unter Umständen nahezu unmöglich sein, die verschiedenen Kontakte der zurückliegenden Monate in Wohngemeinschaften, Wohnheimen, Schulen und Werkstätten zu ermitteln, so dass sich der zu untersuchende Personenkreis kaum sicher eingrenzen lässt [103]. Entsprechend großzügig ist die Indikation zur Untersuchung zu stellen. Die Umgebungsuntersuchungen richten sich für Bewohner und Personal nach den o.g. Ausführungen. Es hat sich bewährt, die Hausärzte der Heimbewohner über den Tuber-

kulose-Kontakt ihrer Patienten zu unterrichten, um zu einer optimierten Fallfindung beizutragen.

4.5 Umgebungsuntersuchungen in Justizvollzugsanstalten

Umgebungsuntersuchungen in Gefängnissen und ähnlichen Einrichtungen sind im Einvernehmen mit dem ärztlichen Dienst der jeweiligen JVA nach dem dargestellten Schema durchzuführen und auf die Beschäftigten der JVA auszudehnen, sofern keine regelmäßigen arbeitsmedizinischen Untersuchungen nach G 42 Nr. 37 erfolgen. Bei der Durchführung von Röntgen-Thoraxaufnahmen sollte vermieden werden, die gleichen Kontaktpersonen in recht kurzen Abständen wiederholt zu röntgen.

Konsequente ärztliche Untersuchungen einschließlich Thoraxröntgenaufnahme (§ 36 Abs. 4 IfSG) bei Aufnahme in die JVA tragen dazu bei, Umgebungsuntersuchungen innerhalb der JVA zu vermeiden [104].

4.6 Umgebungsuntersuchungen bei Flugreisenden

Grundsätzlich wird nach dem o.g. Schema verfahren, wobei nach den internationalen Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein Infektionsrisiko in der Regel lediglich für Mitpassagiere desselben Kabinenabschnitts (wenige Reihen vor und hinter dem Indexfall) nach einer Flugdauer von mehr als 8 Stunden angenommen wird [105].

4.7 Große Ausbrüche

Umgebungsuntersuchungen mit mehreren Folgefällen können unter Umständen Screeninguntersuchungen (Tuberkulintestung, IFN- γ -Tests, Röntgenbus) von größeren Gruppen der Bevölkerung notwendig machen, deren Bewältigung die personellen Kapazitäten des örtlich zuständigen Gesundheitsamtes übersteigt. In drohenden Ausnahmesituationen sind frühzeitig die übergeordneten Stellen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes zu informieren, damit unter Umständen zusätzliches Fachpersonal zur Unterstützung abgeordnet werden kann.

5. Organisation

5.1 Aufforderungsschreiben und weitere Maßnahmen

Nach Abschluss der Ermittlungen werden die Kontaktpersonen zu den notwendigen Untersuchungen im Gesundheitsamt aufgefordert.

Das **erste Schreiben** sollte über die Notwendigkeit der Untersuchung Auskunft geben. Zweckmäßigerweise wird ein Merkblatt mit allgemeinen Informationen zur Tuberkulose⁸ beigelegt. Es ist darauf hinzuweisen, dass dieser Aufforderung gemäß gesetzlicher Grundlagen Folge zu leisten ist und die notwendigen Untersuchungen duldpflichtig sind.

Erfolgt auf die erste Aufforderung innerhalb von 4 Wochen keine Reaktion, wird ein zweites Schreiben versandt, in dem ein deutlicher Hinweis auf die Bestimmungen des IfSG (§§ 26 in Verbindung mit § 16) und auf eine mögliche Geldbuße gegeben wird.

Wird auf beide Schreiben nicht reagiert, ist zu prüfen, ob weitere Maßnahmen erforderlich sind, um der Aufforderung Nachdruck zu verleihen. Je höher das Infektions- und Erkrankungsrisiko nach den in 2.4–2.6 genannten Faktoren einzuschätzen ist, desto größere Anstrengungen sind notwendig, um eine Tuberkulose

⁸ Siehe DZK-Patienten-Broschüre und fremdsprachige DZK-Merkblätter

bei einer Kontaktperson auszuschließen. Dies gilt insbesondere für Kinder aus dem Haushalt eines Indexfalles und für Personen mit einer hohen Frequenz sozialer Kontakte in Innenräumen, wie z. B. Lehrer, Erzieher, Friseur, Gastwirte.

Als erste Maßnahme ist stets ein Hausbesuch, ggf. mit Dolmetscher, durchzuführen. Führt dies nicht weiter, ist zu prüfen, ob ein Bußgeld nach § 73 IfSG durch die zuständige Behörde angeordnet werden soll. Weiterhin können Kranke und Krankheitsverdächtige nach § 28 IfSG individuell angepasste Auflagen erhalten und nach § 29 IfSG einer Beobachtung unterworfen werden. Nach § 31 IfSG kann ihnen die Ausübung bestimmter beruflicher Tätigkeiten ganz oder teilweise untersagt, nach § 34 IfSG das Betreten der Räume, das Benutzen der Einrichtung und die Teilnahme an Veranstaltungen der Gemeinschaftseinrichtung verboten werden.

Zur zwangsweisen Durchsetzung von Umgebungsuntersuchungen (Anforderung polizeilicher Vollzugshilfe durch das Gesundheitsamt nach § 26 Abs. 2 IfSG) oder von Quarantänemaßnahmen (nur nach richterlichem Beschluss gemäß § 30 IfSG) bestehen unterschiedliche Rechtsauslegungen [40, 41]. Das hierfür infrage kommende Vorgehen sollte daher sehr sorgfältig gemeinsam mit den Juristen der zuständigen Ordnungsbehörde abgefragt werden.

5.2 Kosten

Die Kosten für die Durchführung der Ermittlungen und Untersuchungen der Kontaktpersonen (incl. IFN- γ -Tests) sind aus öffentlichen Mitteln zu bestreiten (§ 69 IfSG) und werden daher seitens des Gesundheitsamtes kostenlos angeboten. Sucht der Betroffene einen Arzt seiner Wahl auf, können die dafür entstandenen Kosten nicht übernommen werden.

5.3 Kontrolle anderenorts durchgeführter Untersuchungen

Wird die Umgebungsuntersuchung anderenorts durchgeführt, bleibt grundsätzlich das Gesundheitsamt verantwortlich. Es legt die Art der Erstuntersuchungen und die zeitlichen Abstände der Folgeuntersuchungen fest.

Werden Umgebungsuntersuchungen durch eine andere medizinische Einrichtung als durch das Gesundheitsamt durchgeführt, muss es sich von der zeitgerechten Untersuchung im methodisch gebotenen Ausmaß und von der Vollständigkeit der Befunde überzeugen. Dazu fordert das Gesundheitsamt die Befunde an. Gemäß § 26 in Verbindung mit § 16 IfSG sind Personen, von denen Befunde erhoben wurden, verpflichtet, Auskunft zu erteilen und Unterlagen vorzulegen.

5.4 Qualitätssicherung durch molekulare Stammtypisierungsmethoden

Fragen zur endogenen Reaktivierung oder Super- bzw. Reinfektion, zur geographischen Herkunft der Erreger oder auch Zusammenhangsfragen bei Kleinepidemien können rückblickend durch molekulare Untersuchungsmethoden beantwortet werden und Aufschluss über Aus- und Weiterverbreitung der Tuberkulose in lokalen Risikogruppen geben [5, 106, 107]. Voraussetzung ist allerdings die erfolgreiche Isolierung und kulturelle Anzucht von Tuberkulosebakterien im Untersuchungsmaterial. Zur Aufdeckung epidemiologischer Zusammenhänge kann das Gesundheitsamt in besonderen Fällen die Übergabe von Untersuchungsmaterial z. B. zum Zwecke des DNA-Fingerprinting der Tuberkulosebakterien (z. B. RFLP-Methode oder Spoligotyping) anordnen und untersuchen lassen (§ 16 Abs. 3 IfSG). Mykobakte-

rielle Kulturen der Labors sind gemäß DIN-Vorschrift ein Jahr aufzubewahren [102].

Da es trotz molekularbiologischer Identifizierung der epidemiologischen Klärung bedarf, ob z. B. ein Tuberkulose-Stamm von A nach B oder von B nach A weiterverbreitet wurde, hat sich an der Notwendigkeit konventioneller Umgebungsuntersuchungen nichts geändert. Allerdings eröffnet diese Untersuchungsmethodik die Möglichkeit, retrospektiv die Vorgehensweise des Gesundheitsamts bei der Auswahl der *richtigen* Kontaktpersonen durch Abgleich mit den im Rahmen des DNA-Fingerprinting festgestellten Zusammenhängen zwischen Indexfall und ggf. später erkrankten Kontaktpersonen zu überprüfen. Es ist daher wünschenswert, das DNA-Fingerprinting vermehrt zur Qualitätssicherung der Umgebungsuntersuchungen einzusetzen.

Danksagung

Dem Bundesministerium für Gesundheit danken wir für die Unterstützung.

Literatur

- 1 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK). Richtlinien für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. Gesundheitswesen 1996; 58: 657 – 665
- 2 RKI. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. Ausgabe 2007,
- 3 Templeton GL, Illing LA, Young L et al. The risk of transmission of Mycobacterium tuberculosis at the bedside and during autopsy. Ann Int Med 1995; 122: 922 – 925
- 4 Riley RL. The contagiousness of tuberculosis. Schweiz Med Wochenschr 1983; 113: 75 – 79
- 5 Diel R, Schneider S, Meywald-Walter K et al. Epidemiology of tuberculosis in Hamburg, Germany: long-term population-based analysis applying classical and molecular epidemiological techniques. J Clin Microbiol 2002; 40: 532 – 539
- 6 Behr MA, Warren SA, Salamon H et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fat bacilli. Lancet 1999; 353: 444 – 449
- 7 Loudon RG, Spohn SK. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. Am Rev Resp Dis 1969; 99: 109 – 111
- 8 Loudon RG, Roberts RM. Droplet expulsion from the respiratory tract. Am Rev Respir Dis 1966; 95: 435 – 442
- 9 Curtis AB, Ridzon R, Vogel R et al. Extensive transmission of Mycobacterium tuberculosis from a child. N Engl J Med 1999; 341: 1491 – 1495
- 10 Sultan L, Nyka W, Mills C et al. Tuberculosis disseminators: a study of the variability of aerial infectivity of tuberculosis patients. Am Rev Respir Dis 1960; 82: 358 – 369
- 11 Kenyon TA, Walway SE, Ihle WW et al. Transmission of multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis during a long airplane flight. N Engl J Med 1996; 334: 933 – 938
- 12 Behr MA, Hopewell PC, Paz EA et al. Predictive value of contact investigation for identifying recent transmission of Mycobacterium tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 465 – 469
- 13 Diel R, Seidler A, Nienhaus A et al. Occupational risk of tuberculosis transmission in a low incidence area. Respiratory Research 2005; 6: 35
- 14 Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. Tuber Lung Dis 1992; 73: 73 – 76
- 15 Khan EA, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. Emerg Infect Dis 1995; 1: 115 – 123
- 16 Elwood RK, Cook JK, Hernández-Garduño E. Risk of tuberculosis in children from smear-negative source cases. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 49 – 55
- 17 American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 221 – 247

- 18 Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 354: 1098 – 1104
- 19 Morgenroth K, Schnabel R. Pathogenese und Pathomorphologie der Tuberkulose. In: Konietzko N, Loddenkemper R. Tuberkulose. Stuttgart: Thieme Verlag, 1999
- 20 Wallgren A. Time-table of tuberculosis. *Tubercle* 1948; 29: 250 – 253
- 21 Comstock G, Edwards P. The competing risks for tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 5763 – 577
- 22 Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 578 – 590
- 23 Marks GB, Bai J, Simpson SE et al. Incidence of tuberculosis among a cohort of tuberculin-positive refugees in Australia: reappraising the estimates of risk. *Am J Res Crit Care Med* 2000; 162: 1851 – 1854
- 24 Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis – A general review. *Adv Tuberc Res* 1970; 18: 28 – 106
- 25 Sutherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv Tuberc Res* 1976; 19: 1 – 63
- 26 Neumann G. Aufgaben des Gesundheitsamtes bei der Tuberkulosebekämpfung. *Öff Gesund-Wes* 1985; 47: 98 – 100
- 27 Weis SE, Pogada JM, Yang Z et al. Transmission dynamics of tuberculosis in Tarrant County. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 36 – 42
- 28 Small PM, Hopewell PC, Singh SP et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: a population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994; 330: 1703 – 1709
- 29 Soolingen D van, Borgdorff MV, de Haas PE et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in The Netherlands: a nationwide survey from 1993 through 1997. *J Infect Dis* 1999; 180: 726 – 736
- 30 Alland D, Kalkut GE, Moss AR et al. Transmission of tuberculosis in New York City: an analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med* 1994; 330: 1710 – 1716
- 31 Deutekom H van, Gerritsen JJ, Soolingen D van et al. A molecular epidemiological approach to studying the transmission of tuberculosis in Amsterdam. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1071 – 1077
- 32 Braden CR, Templeton GL, Cave MD et al. Interpretation of restriction fragment length polymorphism analysis in *M. tuberculosis* isolates from a state with a large rural population. *J Infect Dis* 1997; 175: 1446 – 1452
- 33 Sebek M. DNA fingerprinting and contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: S45 – S48
- 34 Seidler A, Diel R. Aspekte der beruflichen Übertragung der Tuberkulose im Lichte neuer molekularbiologischer Ansätze. In: Nienhaus A, Brandenburg S, Teschler H. Tuberkulose als Berufskrankheit. Landsberg: ecomed Verlagsgesellschaft, 2003
- 35 Brodhun B, Kunitz F, Altmann D et al. Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland und weltweit. *Pneumologie* 2006; 3: 257 – 265
- 36 American Thoracic Society (ATS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), American Academy of Pediatrics and Infectious Disease Society of America. Control of tuberculosis in the United States. *Am Rev Resp Dis* 1992; 118: 1623 – 1633
- 37 British Thoracic and Tuberculosis Association. A study of a standardized contact procedure in tuberculosis. *Tubercle* 1978; 59: 245 – 259
- 38 Köhler H. Übertragung einer Tuberkulose auf dem Genitalwege. *Zschr Urol* 1973; 66: 207 – 209
- 39 Diel R, Meywald-Walter K, Gottschalk R et al. Ongoing outbreak of tuberculosis in a low-incidence community: a molecular-epidemiological evaluation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 855 – 861
- 40 Bales S, Baumann HG, Schnitzler N. Kommentar zum Infektionsschutzgesetz – IfSG. Köln: Verlag W. Kohlhammer, 2000
- 41 Erdle H. Das Infektionsschutzgesetz, Kommentar. Landsberg/Lech: ecomed Verlagsgesellschaft, 2000
- 42 Anonymus. Die Tätigkeit des Gesundheitsamtes bei der Tuberkulosefürsorge. *VersR* 1959; 10: 353 – 355
- 43 Anonymus. Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen (Röntgenverordnung – RöV). *BGBl I* vom 8.1.1987: 114 – 133
- 44 Anonymus. Verordnung zur Änderung der Röntgenverordnung und anderer atomrechtlicher Verordnungen (RöV). *BGBl I* vom 21. 6. 2002: 1869 ff
- 45 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK). Das Strahlenrisiko bei Röntgenuntersuchungen des Thorax. *Pneumologie* 2001; 55: 57 – 71
- 46 Kaufmann SHE. Die Immunantwort gegen Tuberkulose. In: Konietzko N, Loddenkemper R. Tuberkulose. Stuttgart: Thieme Verlag, 1999
- 47 Singh D, Sutton C, Woodcock A. Tuberculin test measurement – variability due to the time of reading. *Chest* 2002; 122: 1299 – 1301
- 48 Youssef E, Wooltorton E. Serious allergic reactions following tuberculin skin tests. *CMAJ* 2005; 173: 34
- 49 Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 15 – 21
- 50 Poulsen A. Some clinical features of tuberculosis. 1. Incubation period. *Acta Tuberc Scand* 1950; 24: 311 – 346
- 51 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK). Richtlinien zur Tuberkulindiagnostik. *Dt Ärztbl* 1996; 93: 1199 – 1201
- 52 Horsburgh JrCR. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004; 350: 2060 – 2079
- 53 Lange C, Schaberg T, Diel R et al. Aktueller Stand der Tuberkulosedagnostik. *DMW* 2006; 131: 341 – 347
- 54 Comstock GW. Identification of an effective vaccine against tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 479 – 480
- 55 Tissot F, Zanetti G, Francioli P et al. Influence of Bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Inf Dis* 2005; 40: 211 – 217
- 56 Schaberg T, Hauer B, Haas WH et al. Latente tuberkulöse Infektion: Empfehlungen zur präventiven Therapie bei Erwachsenen in Deutschland. *Pneumologie* 2004; 58: 255 – 270
- 57 Simon K, Gutland M. Die Tuberkulinprobe in der Klinik – Dosierung und Wertung. *Prax Klin Pneumol* 1988; 42: 423 – 426
- 58 Cole ST, Brosch R, Parkhill J et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998; 393: 537 – 344. Erratum in: *Nature* 1998; 396: 190
- 59 Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: Part 1. Latent tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6: 413 – 422
- 60 Hill PC, Brookes RH, Adetifa IM et al. Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in healthy children exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. *Pediatrics* 2006; 117: 1542 – 1548
- 61 Dogra S, Narang P, Mendiratta DK et al. Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect* 2007; 54: 267 – 276
- 62 Nakaoka H, Lawson L, Bertel Squire S. Risk of tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1283 – 1388
- 63 Mori T, Sakatani M, Yamagishi F et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59 – 64
- 64 Meier T, Eulenbruch HP, Wrighton-Smith P et al. Sensitivity of a new enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 529 – 536
- 65 Lalvani A, Pathan A, McShane H et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 824 – 828
- 66 Ferrara G, Losi M, D'Amico R et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006; 367: 1328 – 1334
- 67 Mori T, Sakatani M, Yamagishi F et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59 – 64
- 68 Kang YA, Lee HW, Yoon HI et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon γ assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005; 293: 2756 – 2761
- 69 Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 736 – 742
- 70 Diel R, Ernst M, Döschner G et al. Avoiding the effect of BCG vaccination in detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection with a blood test. *Eur Respir J* 2006; 28: 16 – 23
- 71 Diel R, Nienhaus A, Lange C et al. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respiratory Research* 2006; 7: 77 (17 May 2006)

- 72 *Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P et al.* Use of a T-cell based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2006; 28: 31–34
- 73 *Hauer B.* Diagnostik der Tuberkuloseinfektion. *Tuberkulintest und γ -Interferontests.* *Pneumologie* 2006; 3: 277–287
- 74 *Lungenliga Schweiz.* Handbuch Tuberkulose 2007. (www.tbinfo.ch),
- 75 *National Institute for Clinical Excellence (NICE).* Tuberculosis. National clinical guideline for diagnosis, management, prevention, and control. March 2006 (www.nice.org.uk)
- 76 Consensus statement of Wolfheze KNCV on the use of gamma interferon assays Vilnius, Lithuania 26 September 2006. Prepared on behalf of the Group: F. Drobniewski, F. Cobelens and J-P Zellweger,
- 77 *Diel R, Nienhaus A, Lange C et al.* Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. *Eur Respir J* 2006; 28: 35–44
- 78 *Wrighton-Smith P, Zellweger J-P.* Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006; 28: 45–50
- 79 *Dewan PK, Grinsdale J, Liska S et al.* Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay. *BMC Infect Dis* 2006 Mar 15; 6: 47
- 80 *Rangaka MX, Wilkinson K, Seldon R et al.* The effect of HIV-1 infection on T-cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 514–529
- 81 *Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K et al.* Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004; 364: 2196–2039
- 82 *Passalent L, Khan K, Richardson R.* Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: A head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 68–73
- 83 *Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Sanchez-Torres A.* Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1360–1361
- 84 *Efthimiou P, Sood S.* Quantiferon TB gold test: The new standard for screening of latent tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 276
- 85 Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR* 2005; 54 (RR-15): 1–37
- 86 *Meyer M, Clarke P, O'Regan AW.* Utility of the lateral chest radiograph in the evaluation of patients with a positive tuberculin skin test result. *Chest* 2003; 124: 1824–1827
- 87 Tuberculosis coalition for technical assistance. International standards for tuberculosis care (ISTC). The Hague: Tuberculosis coalition for technical assistance, 2006
- 88 *National Tuberculosis Controllers Association and CDC.* Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. *MMWR* 2005; 54 (RR15): 1–37
- 89 *Detjen A, Wahn U, Magdorf K.* Immunologische Diagnostik der Tuberkulose – Interferon- γ -Tests. *Monatsschrift Kinderheilkd* 2006; 154: 152–159
- 90 *World Health Organization.* Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371)
- 91 *Magdorf K, Fehn T, Griese M et al.* Tuberkulose und nichttuberkulöse mykobakterielle Krankheiten. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI). Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. München: Futuramed Verlag, 2003
- 92 *Robert Koch-Institut.* Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland 2005. Berlin, 2006
- 93 *Selby CD, Allen MB, Leitch AG.* Optimal duration of follow-up for tuberculosis contacts. *Respir Med* 1989; 83: 353–355
- 94 *Diel R, Rappenhöner B, Schaberg T.* The cost structure of lung tuberculosis in Germany. *Eur J Health Econ* 2004; 5: 278–284
- 95 *Loytved G.* Umgebungsuntersuchungen in Schulen. Tuberkulintestung am Friedrich Dessauer Gymnasium Aschaffenburg. Vortragsmanuskript vom 17.11.2004,
- 96 *RKI.* Erfahrungsbericht: Tuberkulose in einer Klasse einer Mittelschule. *Epid Bull* 2004; 44: 377
- 97 *RKI.* Hinweise für Ärzte, Leitungen von Gemeinschaftseinrichtungen und Gesundheitsämter zur Wiederzulassung in Schulen und sonstigen Gemeinschaftseinrichtungen. Aktualisierte Fassung vom 25. Juli 2006. Erstveröffentlichung im Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2001; 44: 830–841
- 98 *RKI.* Tuberkulose in großen Gemeinschaften. Beispiele der Handhabung von Umgebungsuntersuchungen. *Epid Bull* 2001; 41: 25–29
- 99 Verordnung zur Umsetzung von EG-Richtlinien über den Schutz der Beschäftigten gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit (BioStoffV) vom 27.01.1999. BGBl I: 50–60
- 100 *Kollecker S.* Zur Frage der Anzeigenpflicht von Ärzten bei der Tuberkulinkonversion. In: Nienhaus A, Brandenburg S, Teschler H. Tuberkulose als Berufskrankheit. Landsberg: ecomed Verlagsgesellschaft, 2003
- 101 *Nienhaus A, Lodenkemper R, Hauer B et al.* Latente Tuberkulose-Infektionen im Gesundheitswesen – Evaluation des Interferon- γ Release Assay. *Pneumologie*, 2007; 61: 219–222
- 102 *DIN Taschenbuch – Med. Mikrobiologie; DIN 58943–7* Kulturelle Methoden zur Isolierung von Mykobakterien. Berlin: Beuth Verlag, Sept. 2000 (Burggrafenstr.6, 10787 Berlin)
- 103 *RKI.* Zu einer ausgedehnten Tuberkulosehäufung im Wohn- und Arbeitsumfeld von Behinderten. *Epid Bull* 2004; 44: 378–379
- 104 *Kendig N.* Tuberculosis control in prisons. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: S57–S63
- 105 *World Health Organization.* Tuberculosis and air travel. Guidelines for prevention and control. 2nd edition. Geneva, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.363)
- 106 *Gronauer W, Pregler M, Wolf P.* Bemerkenswerte Tuberkulose-Klein epidemien 2001/2002 in zwei bayerischen Regierungsbezirken. *Pneumologie* 2004; 58: 9–16
- 107 *Hauer B, Kunitz F, Sagebiel D et al.* Untersuchungen zur Tuberkulose in Deutschland: Molekulare Epidemiologie, Resistenzsituation und Behandlung (überarbeiteter Abschlussbericht zur DZK-Studie). Berlin: DZK, 2006