

Tuberkulose

RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte

Aktualisierte Fassung vom März 2009; Erstveröffentlichung im Epidemiologischen Bulletin 11/2000.

Erreger

Erreger der Tuberkulose sind aerobe, unbewegliche, langsam wachsende, stäbchenförmige Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, Genus Mycobacterium (M.). Aufgrund ihrer Eigenschaften bei der Färbung für die Mikroskopie werden sie als „säurefest“ bezeichnet. Die unter dem Aspekt der Pathogenität für den Menschen relevanten Arten werden als **Mycobacterium-tuberculosis-Komplex** zusammengefasst. Sie umfassen die Spezies **M. tuberculosis**, **M. bovis**, **M. africanum** sowie **M. microti**, **M. canetti** und **M. pinepedii**. Der häufigste Erreger von Tuberkulose-Infektionen beim Menschen ist **M. tuberculosis**. Die schädigende Wirkung/Pathogenität der Tuberkulose-Erreger beruht auf dem Wirken in der Zelle und der Induktion einer ausgeprägten zellvermittelten Immunantwort. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl an sogenannten nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM), von denen bisher über 150 Arten beschrieben wurden. Dies sind meist nicht bzw. nur fakultativ pathogen.

Vorkommen

Die Tuberkulose ist **weltweit** verbreitet und gehört neben HIV/AIDS und Malaria zu den weltweit häufigsten Infektionskrankheiten. Rund ein Drittel der Weltbevölkerung soll mit Tuberkulose-Erregern infiziert sein, wobei ca. 5–10 % der infizierten Erwachsenen im Laufe ihres Lebens – sofern sie immunkompetent sind – eine behandlungsbedürftige Tuberkulose entwickeln. Bei Infizierten mit einer eingeschränkten Immunabwehr (z.B. HIV-Positive) liegt das Erkrankungsrisiko jedoch deutlich höher. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkranken jährlich mehr als 9 Millionen Menschen neu an einer Tuberkulose und etwa 1,7 Millionen Menschen sterben jedes Jahr an den Folgen dieser Krankheit, oftmals aufgrund einer unzureichenden Behandlung [1]. Damit ist die Tuberkulose auch heute noch weltweit die häufigste zum Tode führende behandelbare bakterielle Infektionskrankheit bei Jugendlichen und Erwachsenen sowie die führende Todesursache bei HIV-Infizierten.

Besonders im südlich der Sahara gelegenen Afrika ist die Situation problematisch, da durch die hohen HIV-Infektionsraten der Tuberkulose-Epidemie besonderen Vorschub geleistet wird. Rund 80 % aller an Tuberkulose Neuerkrankten leben in Afrika, Südostasien und der westlichen Pazifikregion [1].

Hauptursachen für die weltweite Zunahme der Tuberkulose sind neben demografischen Faktoren wie Bevölkerungswachstum und zunehmender Lebenserwartung eine schlechte medizinische Versorgung, zunehmende Migration sowie internationale und nationale Konflikte, verbunden mit sozialen Unruhen in verschiedenen Teilen der Welt.

Eine Eradikation der Tuberkulose ist vor allem auch mit Blick auf die wachsenden TB/HIV-Koinfektionsraten schwierig. Ferner stellt das zunehmende Auftreten resistenter Tuberkulose-Erreger ein ernst zu nehmendes Problem dar. Besonders in Osteuropa bzw. in den Ländern

der ehemaligen Sowjetunion (NUS) ist die Entwicklung der Medikamentenresistenzen dramatisch.

Auf **Europa** entfallen schätzungsweise 5% aller weltweit auftretenden Tuberkulose-Neuerkrankungen (durchschnittliche Inzidenz der europaweit erfassten Fälle: 48/100.000 Einwohner im Jahr 2006), wobei deutliche regionale Unterschiede vorhanden sind und ein ausgeprägter Ost-West-Gradient erkennbar ist. So lag die durchschnittliche Inzidenz in den westeuropäischen Ländern* bei 17 Erkrankungen/100.000 Einwohnern, in den Balkanstaaten** bei 28 und in Osteuropa*** bei 110. Insbesondere in den NUS ist die Situation problematisch [2]. Der politische Umbruch in Verbindung mit dem Verlust sozialer und ökonomischer Strukturen hat hier zu einer Besorgnis erregenden Situation geführt. Im Jahr 2006 wurden die höchsten Inzidenzen in dieser Region in Kasachstan (Inzidenz: 282/100.000) registriert, gefolgt von Moldawien (160), Georgien (142) und Kirgistan (127). In der Russischen Föderation lag die Inzidenz bei 106 [2].

Im Gegensatz zu Osteuropa sind in den meisten westeuropäischen Ländern seit vielen Jahren kontinuierlich sinkende Zahlen zu verzeichnen, was auf die allgemeine Verbesserung der Lebensumstände – schon vor Einführung der Chemotherapie in den 1950er Jahren – und eine gute Kontrolle der Tuberkulose zurückzuführen ist. Auch in **Deutschland** hält der rückläufige Trend weiter an. So haben sich die Erkrankungszahlen in den letzten 10 Jahren etwa halbiert. Im Jahr 2007 wurden 5.020 Neuerkrankungen an aktiver Tuberkulose gemeldet, was einer Inzidenz von 6,1 Erkrankten pro 100.000 Einwohner entspricht (2006: 5.402 Neuerkrankungen, Inzidenz: 6,6) [4,5,6].

Hinweis: Aktuelle Datenstände zur Tuberkulose im jeweils laufenden Jahr können mit 3-wöchigem Meldeverzug dem Epidemiologischen Bulletin bzw. SurvStat@RKI auf den Seiten des RKI (www.rki.de > Infektionsschutz) entnommen werden. Zudem finden sich in den Infektionsepidemiologischen Jahrbüchern bzw. in den Berichten zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland die ausführlichen Daten und Analysen zur epidemiologischen Situation der Tuberkulose in den vergangenen Jahren.

In Deutschland unterliegen insbesondere Personen mit Risikofaktoren einem höheren Tuberkulose-Infektions- und Erkrankungsrisiko. Besonders gefährdet sind generell enge Kontaktpersonen von an offener (d.h.--das heißt infektiöser) Tuberkulose Erkrankten, Personen mit einer unzureichend behandelten früheren Tuberkulose sowie HIV-Infizierte bzw. Personen mit anderen Krankheiten oder Behandlungen, die zu einer dauerhaften Schwächung des Immunsystems führen. Auch Faktoren wie Drogenabhängigkeit, Obdachlosigkeit und Armut stellen Risikofaktoren für eine Tuberkulose dar. Die Tuberkuloseraten sind darüber hinaus besonders hoch bei Migranten aus Ländern, in denen die Tuberkulose noch sehr häufig ist.

Der alarmierende Anstieg der Tuberkulose in den NUS ist aufgrund der geografischen Nähe und der Migration aus diesen Regionen auch für Deutschland bedeutsam. Darüber hinaus ist das zunehmende Auftreten resistenter Stämme – gerade auch in diesen Regionen – zu bedenken.

* **Westeuropa:** 27 EU-Länder + Andorra, Island, Israel, Monaco, Norwegen, San Marino, Schweiz

** **Balkan:** Albanien, Bosnien und Herzegowina, Kroatien, Mazedonien, Montenegro, Serbien, Türkei

*** **Osteuropa (NUS):** Armenien, Aserbaidschan, Weißrussland, Georgien, Kasachstan, Kirgistan, Moldawien, Russische Föderation, Tadschikistan, Turkmenistan, Ukraine, Usbekistan

Reservoir

Für *M. tuberculosis* und *M. africanum* sind Menschen das einzige relevante Reservoir, für *M. bovis* bilden Mensch und Rind sowie manche Wildtiere das Reservoir.

Infektionsweg

Eine Infektion geht in der Regel von Menschen aus, die an einer offenen Lungentuberkulose erkrankt sind. Unter einer offenen (infektiösen) Lungentuberkulose versteht man Erkrankungen, bei denen der Krankheitsherd Anschluss an die Luftwege hat. Die Infektion erfolgt fast immer aerogen, d.h. durch feinste erregerehaltige Tröpfchenkerne in der ausgeatmeten Luft, die von erkrankten Personen insbesondere beim Husten und Niesen freigesetzt werden. Aber gerade auch durch Lachen, lautes Singen oder Sprechen können die Tuberkulosebakterien aus der Lunge über die Atemwege nach außen befördert werden. Besonders ansteckend sind Tuberkulosepatienten, bei denen im Auswurf so viele Bakterien vorhanden sind, dass diese bereits unter dem Mikroskop sichtbar sind („mikroskopisch positiv“).

Eine Ansteckung erfolgt allerdings nicht so leicht wie bei anderen über die Luft übertragbaren Krankheiten (wie z.B. Varizellen, Masern).

Ob es zu einer Infektion kommt, hängt von verschiedenen Faktoren ab:

- Häufigkeit und Dauer des Kontakts mit einer erkrankten Person
- Menge und Virulenz der inhalierten Erreger
- Empfänglichkeit der exponierten Person

In Ländern mit hoher Tuberkulose-Inzidenz erfolgt die primäre, d.h. erstmalige Infektion meist im frühen Kindesalter. Dagegen verschiebt sie sich in Ländern mit niedriger Inzidenz und damit geringem Infektionsrisiko zunehmend in das Erwachsenenalter.

Von Tuberkulosen, die Organe außerhalb der Atemwege betreffen (extrapulmonale Tuberkulosen: Lymphknoten, Harnwege, Knochen, Gelenke, Verdauungsorgane), geht – mit Ausnahme der Kehlkopftuberkulose – kein relevantes Infektionsrisiko bei sozialen Kontakten aus. Sie stellen nur dann ein Risiko dar, wenn der Krankheitsherd z.B. durch Fistelbildung einen Kontakt nach außen erhalten hat.

Eine Übertragung von Tuberkulose durch nicht pasteurisierte Milch erkrankter Rinder ist prinzipiell möglich, jedoch in Mitteleuropa nicht mehr von Bedeutung, da der Rinderbestand weitgehend tuberkulosefrei ist.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit, d.h. die Zeit zwischen Infektion mit *M. tuberculosis* und einer messbaren Immunantwort (mittels Tuberkulin-Hauttest und/oder IGRInterferon-Gamma Release Assays, s. unter Diagnostik) beträgt im Durchschnitt 6–8 Wochen (präallergische Phase). Nur ein Teil der Infizierten erkrankt tatsächlich an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose (bei

immunkompetenten Jugendlichen und Erwachsenen 5–10%), in den meisten Fällen gelingt es dem Organismus, die Tuberkulosebakterien erfolgreich zu bekämpfen oder sie abzukapseln und damit die Infektion dauerhaft einzugrenzen. Das Erkrankungsrisiko ist in den ersten beiden Jahren nach der Infektion am höchsten. Besonders Kleinkinder und immungeschwächte Personen (vor allem HIV-Infizierte) haben ein deutlich erhöhtes Risiko, zeitnah zur Infektion eine aktive Tuberkulose zu entwickeln (20–40%). Tuberkulose im Kindesalter ist daher immer auch ein Hinweis darauf, dass es in der Bevölkerung noch zu frischen Infektionen kommt [7,8,9].

Aber auch noch Jahrzehnte nach der Infektion kann es zu einer Erkrankung an Tuberkulose kommen (sogenannte Reaktivierung), insbesondere dann, wenn das Immunsystem geschwächt ist.

Dauer der Ansteckungsfähigkeit

Die Ansteckungsfähigkeit der von an offener Lungentuberkulose Erkrankten ist am höchsten, solange säurefeste Stäbchen mikroskopisch nachweisbar sind (im Sputum, abgesaugtem Bronchialsekret oder Magensaft). Die Infektiosität von Patienten, bei denen lediglich ein kultureller oder molekularbiologischer Keimnachweis gelingt, ist demgegenüber wesentlich geringer. Kinder unter 10 Jahren sind häufig im Sputum mikroskopisch negativ und gelten zudem aufgrund ihres schwächeren Hustenstoßes in aller Regel nicht als infektiös. **Unter einer wirksamen antituberkulösen Kombinationstherapie sind Patienten, die mit einem medikamentenempfindlichen Bakterienstamm infiziert sind, meist innerhalb von 2 bis 3 Wochen nicht mehr infektiös.** Bei ausgeprägten klinischen Befunden kann eine Infektiosität auch länger bestehen. Die Einschätzung obliegt der individuellen Entscheidung durch den behandelnden Arzt.

Klinische Symptomatik

Die Infektion mit Tuberkulosebakterien verläuft in aller Regel ohne eine Symptomatik. Die Tuberkulose manifestiert sich bei etwa 80% der Erkrankten als Lungentuberkulose, sie kann aber prinzipiell jedes Organ befallen. Dementsprechend vielgestaltig präsentiert sich diese Erkrankung.

Initiale Symptomatik: Häufig bestehen keine charakteristischen Beschwerden. Leitsymptom der Lungentuberkulose ist Husten mit oder ohne Auswurf, wobei dieser selten blutig sein kann. Gelegentlich kommt es zu Brustschmerzen und Atemnot. Jeder länger als drei Wochen bestehende Husten sollte daher unbedingt ärztlich untersucht werden. Bei blutigem Auswurf ist eine sofortige Abklärung erforderlich! Mögliche weitere Allgemeinsymptome sind Einschränkungen des Allgemeinbefindens, Appetitmangel, Gewichtsabnahme, leichtes Fieber, vermehrtes Schwitzen (besonders nachts), Müdigkeit, allgemeine Schwäche, Zeichen wie die eines grippalen Infektes. Erkrankte Kinder sind in über der Hälfte der Fälle asymptomatisch oder fallen nur durch eine verzögerte Entwicklung auf.

Insbesondere bei eingeschränkter Immunabwehr (z.B. HIV, immunsuppressive Therapie, prädisponierende Krankheiten wie Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Alkoholkrankheit, Silikose) kann es durch eine Ausbreitung der Bakterien über die Lymphabflusswege (lymphogen) und/oder die Blutbahn (hämatogen) zu einer sogenannten **primären Generalisation** mit Befall weiterer Organe kommen. Besonders gefährdet durch eine primär hämatogene Aussaat sind Säuglinge und Kleinkinder. Die Hauptkomplikationen einer

primären Generalisation sind die **Miliartuberkulose** und die **tuberkulöse Meningitis**. Letztere ist heute in Deutschland selten geworden; damit geht aber auch die Gefahr einher, dass sie gar nicht oder erst spät erkannt wird.

Durch eine hämatogene Aussaat und spätere Reaktivierung eines Organherdes können sich auch nach vielen Jahren noch u.a. **Knochen-, Gelenk- oder Urogenitaltuberkulosen mit entsprechender organspezifischer Symptomatik** entwickeln (sogenannte postprimäre Tuberkulose).

Diagnostik

1. Tuberkulin-Hauttest und Interferon-Gamma-Tests

Zum Nachweis einer tuberkulösen Infektion ohne eine manifeste Erkrankung steht derzeit als Standardmethode der Tuberkulin-Hauttest (THT) mittels **Mendel-Mantoux-Methode** zur Verfügung. Nachdem der Hersteller des bisher einzigen in Deutschland für Intradermaltests nach Mendel-Mantoux zugelassenen Tuberkulins „Behring GT“ seine Produktion eingestellt hat, steht mit der Zulassung und Chargenfreigabe von Tuberkulin „PPD RT 23 SSI“ des Statens Serum Instituts (SSI, Kopenhagen, Dänemark) durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) seit August 2005 wieder ein Tuberkulin zur Verfügung [10]. Dieses Tuberkulin wird von der WHO--World Health Organisation und der Internationalen Union gegen Tuberkulose und Lungenkrankheiten (the Union) als Standardtuberkulin zur Mendel-Mantoux-Testung empfohlen.

Der THT besitzt weder eine 100%ige Sensitivität noch eine 100%ige Spezifität. So kann die Interpretation der THT-Ergebnisse durch eine mögliche Kreuzreaktion aufgrund einer Infektion mit nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) bzw. durch eine vorausgegangene BCG-Bacille Calmette-Guérin-Impfung erschwert sein und zu falschpositiven Ergebnissen führen.

Umgekehrt kann bei einer angeborenen oder erworbenen Immunschwäche (z.B. HIV-Infektion) sowie unter immunsuppressiver Therapie eine Reaktion auf Tuberkulin trotz Infektion ausbleiben (falschnegative Ergebnisse). Ein negatives Testergebnis schließt eine Tuberkulose somit nicht sicher aus. Zudem kann das Testergebnis aufgrund des Untersuchungszeitpunktes in der präallergischen Phase noch negativ sein. Darüber hinaus ist auch bei schwerem generalisiertem Verlauf, wie bei der Miliartuberkulose, das Ergebnis häufig falschnegativ.

Neben dem THT stehen seit 2005 auch immunologische Testverfahren zur Verfügung, die mittels einer Blutprobe im Labor durchgeführt werden. Sie basieren darauf, dass, sofern das Immunsystem Kontakt mit Tuberkulosebakterien hatte, bestimmte Abwehrzellen (T-Lymphozyten) nach Zugabe M.-tuberculosis-spezifischer Antigene Interferon-Gamma freisetzen (**Interferon-Gamma Release Assays, IGRA**). Das Ausmaß dieser Interferon-Gamma-Ausschüttung lässt sich messen. Diese neuen Testsysteme haben das Potenzial, den THT abzulösen, denn sie zeigen bei mindestens vergleichbarer Sensitivität eine bessere Spezifität, da sich eine BCG-Impfung und eine Infektion durch die meisten NTM nicht im Sinne einer falschpositiven Reaktion auf das Testergebnis auswirken [11].

In den aktuellen Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) wird die Ergänzung des THT durch die IGRAs im Sinne eines zweistufigen Testverfahrens als eine sinnvolle und kosteneffiziente Strategie bei

Umgebungsuntersuchungen empfohlen [12]. Insbesondere zur Validierung eines positiven THT vor Einleitung einer Chemoprävention sowie primär auch bei bestimmten Personengruppen, bei denen der THT häufig falschnegativ bzw. falschpositiv ausfällt, stellen sie eine wertvolle diagnostische Ergänzung dar.

2. Röntgendiagnostik

Die Röntgendiagnostik spielt bei der Erkennung der Lungentuberkulose und der Verlaufsbeurteilung unter Therapie auch weiterhin eine entscheidende Rolle. Sie gehört neben der Anamnese und der bakteriologischen Diagnostik zu einer vollständigen differenzialdiagnostischen Abklärung des Krankheitsbildes. Darüber hinaus ist sie zur Früherkennung der Erkrankung bei THT- und/oder IGRA-positiven Kontaktpersonen hilfreich.

3. Bakteriologische Diagnostik

Der Erregernachweis erfolgt in der Regel aus Sputum, Bronchialsekret oder Trachealsekret, ist aber auch aus Magensaft, Urin, Pleuraexsudat, Liquor, anderen Punktions- bzw. Biopsieproben möglich.

Mikroskopischer Nachweis: Zur raschen Abklärung der Infektiosität sollte bei Verdacht auf das Vorliegen einer pulmonalen Tuberkulose zusätzlich zur kulturellen immer eine mikroskopische Untersuchung erfolgen. Der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen erfolgt nach Anreicherung der Erreger mit einer lichtmikroskopischen (z.B. Ziehl-Neelsen-Färbung) oder fluoreszenzmikroskopischen (z.B. Auramin-Färbung) Untersuchung.

Das Ergebnis der Mikroskopie liegt sehr schnell vor, Voraussetzung ist aber eine Bakterienzahl von etwa 10^3 – 10^4 Keimen/ml, um ein positives Ergebnis zu erhalten. Zwischen lebenden und toten Bakterien kann dabei nicht unterschieden werden. Auch ist eine Spezieszuordnung mittels Mikroskopie nicht möglich, so dass keine sichere Differenzierung zwischen Tuberkulosebakterien und nichttuberkulösen Mykobakterien erfolgen kann. Daher ist es immer erforderlich, auch eine Kultur anzulegen.

Kultureller Nachweis: Die Dekontamination des Untersuchungsmaterials mit N-Acetyl-L-Cystein-NaOH und einer Kombination von Flüssig- und Festmedien hat sich für den kulturellen Nachweis als optimal erwiesen. Durch die lange Generationszeit von Tuberkulosebakterien (16–20 h) werden auf Festmedien sehr lange Anzuchtzeiten (3–4 Wochen) benötigt. Durch den Einsatz eines Flüssigmediums und Indikatoren für das Wachstum der Erreger wird die Sensitivität erhöht und die Detektionszeit sehr verkürzt. Für ein sicheres Ergebnis müssen die Kulturen bis zu 6 Wochen (Flüssigmedien) bzw. 8 Wochen (Festmedien) bebrütet werden.

Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT): Bei der Untersuchung mit Hilfe der NAT handelt es sich um eine **Indikationsuntersuchung**. Bei Vorliegen eines begründeten Verdachts und mikroskopisch negativem Sputum bei besonders gefährdeten Patienten (AIDS, Kleinkinder), schweren Krankheitsbildern (v.a. generalisierte Erkrankung oder tuberkulöse Meningitis) kann ein schneller Nachweis mit Hilfe der NAT erfolgen. Darüber hinaus kann bei mikroskopisch positivem Sputum zur raschen Unterscheidung zwischen Tuberkulose-Erregern und Umweltmykobakterien die NAT eingesetzt werden.

NAT basieren auf der In-vitro-Amplifikation von spezifischen Nukleinsäuresequenzen (DNAdeoxyribonucleic acid oder RNA) von Tuberkulosebakterien, wobei kurze Nukleinsäureabschnitte durch bestimmte enzymatische Methoden vermehrt und die amplifizierten Bereiche anschließend detektiert werden. Dadurch ist der sensitive Nachweis von Nukleinsäuren von Erregern des M.-tuberculosis-Komplexes direkt aus dem Untersuchungsmaterial möglich.

Eine Diagnostik ausschließlich mit Hilfe der NAT sollte nicht erfolgen, da mit dieser Methode nur eine Sensitivität von 80–90 % erzielt werden kann. Der kulturelle Nachweis sollte daher in jedem Fall zusätzlich durchgeführt werden, insbesondere auch um den Erreger für eine Empfindlichkeitsprüfung – die auf jeden Fall anzustreben ist – zu isolieren. NAT sind nicht zur Therapiekontrolle geeignet, da auch DNA oder RNA von nicht mehr lebensfähigen Bakterien nachgewiesen wird!

Bestimmung der Mykobakterienspezies: Bei jedem Nachweis von Mykobakterien sollte eine Bestimmung der Mykobakterienspezies erfolgen, da neben den Tuberkulosebakterien heute über 150 nichttuberkulöse Mykobakterienarten beschrieben sind. Die Abgrenzung von diesen meist apathogenen oder fakultativ pathogenen Erregern hat direkte therapeutische Konsequenzen.

Die Differenzierung kulturell isolierter Mykobakterien erfolgt heute in der Regel mit modernen molekularbiologischen Verfahren.

Molekulare Typisierung: Der Einsatz von DNA-Fingerabdruck-Analysen zur Typisierung der Erreger ermöglicht, auf molekularbiologischer Ebene Übertragungen eines bestimmten Erregers zu bestätigen und ggf. auch epidemiologisch zunächst nicht erkannte Infektionsketten aufzudecken. Durch den Einsatz dieser Methoden kann die Sensitivität und Spezifität epidemiologischer Untersuchungen erhöht werden. Sie gehören heute jedoch noch nicht zur Routine-Diagnostik.

Empfindlichkeitsprüfung: Beim Nachweis von Tuberkulosebakterien sollte **von jedem Erstisolat** auf jeden Fall eine Empfindlichkeitsprüfung durchgeführt werden, um Medikamenten-Resistenzen zu erfassen und die Therapie dementsprechend anzupassen. Eine Wiederholung der Empfindlichkeitsprüfung nach ca. 2–3 Monaten ist erforderlich, wenn trotz Therapie weiterhin positive Kulturen isoliert werden, um evtl. erworbene Resistenzen zu entdecken. Es stehen zwei Methoden zur Verfügung:

- **Proportionsmethode** unter Verwendung des Löwenstein-Jensen-Nährbodens (Zeitdauer 3–4 Wochen)
- **Verfahren mit Flüssigmedien** (Zeitdauer etwa eine Woche)
- **Schnellresistenzverfahren** (Line Probe Assay von einer bereits bewachsenen Kultur oder von mikroskopisch positivem Material, Zeitdauer ein Tag)

Wegen der zunehmenden Resistenzproblematik in benachbarten Ländern insbesondere Osteuropas empfiehlt es sich, ein Schnellresistenz- oder zumindest ein Flüssigkulturverfahren zu wählen, um die Therapie rasch an das Ergebnis der Resistenztestung anzupassen und hierdurch eine Selektion weiterer Resistenzen zu vermeiden.

Therapie

Die Behandlung der Tuberkulose erfolgt ausschließlich mit einer **Kombination von Medikamenten**. Hierfür gibt es zwei Gründe: Die Erreger der Tuberkulose können innerhalb der tuberkulösen Läsionen in biologisch sehr verschiedenen Populationen vorkommen, zu deren optimaler Bekämpfung je nach pH-Wert und Wachstumsgeschwindigkeit verschiedene Antituberkulotika jeweils am besten geeignet sind. Die Medikamente unterscheiden sich in ihren Wirkmechanismen und Wirkorten (Zytosol, Lysosom, etc.), so dass die Erreger auf unterschiedlichen Stufen abgetötet oder in ihrer Vermehrung gestoppt werden. Der zweite wichtige Grund für eine Kombinationsbehandlung ist die Vermeidung der Entwicklung resistenter Keime, denn bei einer Erkrankung an Tuberkulose sind immer Erreger vorhanden, die natürlicherweise gegen ein bestimmtes Medikament resistent sind und die bei einer inadäquaten Therapie selektioniert würden.

Zur Behandlung der Tuberkulose stehen die folgenden fünf Standard- oder Erstrangmedikamente zur Verfügung: Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Ethambutol (EMB), Pyrazinamid (PZA) und Streptomycin (SM). Darüber hinaus gibt es sogenannte Zweitrang- oder Reservemedikamente, die bei Resistenzen oder Unverträglichkeiten zum Einsatz kommen.

Als **Standard-Kurzzeittherapie** der Lungentuberkulose bei Erwachsenen wird eine 6-monatige Chemotherapie verstanden, bei der in den ersten beiden Monaten (**Initialphase**) INH, RMP, PZA und EMB oder SM gegeben werden und in den folgenden vier Monaten (**Stabilisierungs- oder Kontinuitätsphase**) mit INH und RMP weiter behandelt wird. Falls kein erhöhtes Risiko für eine Resistenz gegen Antituberkulotika besteht bzw. nach Erhalt der Resistenztestergebnisse bei belegter voller Medikamentensensibilität wird in der Initialphase dreifach (INH, RMP, PZA) behandelt, auch im Kindesalter wird die Therapie in aller Regel so begonnen [13,14].

Für die erfolgreiche Durchführung einer Standard-Kurzzeittherapie sind entscheidende Voraussetzungen, dass die Medikamente vertragen werden, keine Resistenzen vorliegen und eine gute Patientenmitarbeit besteht. Die Medikamenteneinnahme erfolgt in einer täglichen Einzeldosis, da es aufgrund der langen Generationszeit auf die erreichte Spitzenkonzentration ankommt. In der Stabilisierungsphase kann – volle Medikamentensensibilität und zuverlässige Tabletteneinnahme vorausgesetzt – eine Umstellung auf eine intermittierende Gabe 2- bis 3-mal pro Woche erwogen werden. Eine maximale Therapiesicherheit wird allerdings bei täglicher Medikamenteneinnahme erreicht. Bestehen auch nur geringste Zweifel an einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme, sollte die Einnahme überwacht erfolgen.

Kommt es zu einem verzögerten Ansprechen (anhaltend positive Kulturen), so muss die Möglichkeit einer Resistenzentwicklung ausgeschlossen und die Therapie ggf. verlängert werden. Eine längere Therapiedauer ist auch bei kompliziertem Verlauf der Erkrankung (z.B. Befall mehrerer Organe) erforderlich und wird auch für HIV-positive Patienten empfohlen.

Bei gleichzeitiger Therapie einer HIV-Erkrankung mit Proteinase-Inhibitoren oder nichtnukleosidischen Inhibitoren der reversen Transkriptase sollte auf jeden Fall aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungen mit RMP immer ein in der Therapie der HIV-Tuberkulose-Koinfektion erfahrener Arzt hinzugezogen werden. Einzelheiten zur Therapie und Verlaufskontrollen auf unerwünschte Wirkungen können den Empfehlungen der Fachgesellschaften oder des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) entnommen werden [13].

Resistenzen der Erreger gegenüber Antituberkulotika spielen eine wichtige Rolle in der Tuberkulose-Kontrolle, denn Erkrankungen durch resistente Erreger sind schwerer behandelbar und bleiben, insbesondere wenn sie nicht korrekt behandelt werden, oftmals länger infektiös. Das Vorkommen resistenter Erreger zeigte auch in Deutschland zunehmende Tendenzen. Seit 2004 werden aber leicht abnehmende Zahlen registriert: So lag der Anteil von Erregern, die gegen mindestens eines der fünf Standardmedikamente (Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin) resistent sind („jegliche Resistenz“) im Jahr 2007 bei einem Anteil von knapp 12 %. Der Anteil von multiresistenten Erregern (gleichzeitige Resistenz mindestens gegenüber den beiden wichtigsten Erstrangmedikamenten Isoniazid und Rifampicin, MDR-TB) war mit einem Anteil von 2,0% im Jahr 2007 im europäischen Vergleich relativ hoch und bedarf damit besonderer Aufmerksamkeit.

Bei Vorliegen eines Stammes mit einer Multiresistenz wird nach Austestung aller zur Verfügung stehenden Medikamente und individuellem Resistenzmuster therapiert. Grundsätzlich sollte bei einem Nachweis von Resistenzen gegen die eingesetzten Medikamente die Therapie um mindestens zwei, besser drei wirksame Medikamente erweitert werden. In manchen Fällen muss auch eine chirurgische Intervention in die Therapieplanung einbezogen werden.

Eine besorgniserregende Entwicklung stellt die sogenannte extrem resistente Tuberkulose (XDR-TB) dar. Hierbei handelt es sich um Erreger, die bereits auch Resistenzen gegenüber den Zweitrangmedikamenten aufweisen und damit nur noch sehr schwer behandelbar sind. Nach der gegenwärtigen Definition der WHO spricht man von einer XDR-TB, wenn eine MDR-TB vorliegt, bei der zusätzlich eine Resistenz gegenüber einem der Fluorochinolone und mindestens gegenüber einem der injizierbaren Tuberkulose-Medikamente (Amikacin, Capreomycin, Kanamycin) vorhanden ist. Das Vorkommen solcher XDR-TB-Fälle wurde schon in vielen Ländern der Welt festgestellt. Auch in Deutschland wurden bereits Einzelfälle vom Nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien in Borstel diagnostiziert.

Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen

1. Präventive Maßnahmen

Entscheidend für eine effektive Tuberkulosebekämpfung sind die rasche Entdeckung Erkrankter, die Isolierung infektiöser Patienten und eine schnell einsetzende effiziente Therapie. Die WHO und die Internationale Union gegen Tuberkulose und Lungenkrankheiten versuchen weltweit, dies mit Hilfe der sogenannten DOTS-Strategie (directly observed treatment, short-course – ein Maßnahmenpaket, welches die 6-monatige direkt kontrollierte Kurzzeittherapie einschließt) umzusetzen. Unter Einbeziehung bereits existierender nationaler Tuberkulose-Bekämpfungsstrukturen sollen durch ein modernes Gesundheitsmanagement hohe Erkennungs- und Heilungsraten erzielt und so neben der weiteren Übertragung auch das Risiko einer Resistenzentwicklung reduziert werden.

In Deutschland ist die aktive Fallsuche eine wesentliche Voraussetzung für die Reduzierung der Erkrankungshäufigkeit an Tuberkulose. Diese besteht in der Umgebungsuntersuchung von Kontaktpersonen von Patienten mit infektiöser Tuberkulose [15]. Zu den Zielgruppen für eine aktive Fallsuche gehören darüber hinaus Personen aus Ländern mit hoher Tuberkulose-Prävalenz (Asylsuchende, Flüchtlinge, Aussiedler, Migranten etc.) und Personengruppen mit erhöhtem Infektionsrisiko, z.B. Obdachlose, Drogengebraucher, Gefängnisinsassen, aber auch HIV-positive Personen.

Die **BCG-Impfung** wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut seit 1998 nicht mehr empfohlen (Gründe: begrenzte Wirksamkeit bei rückläufiger Tuberkulose-Inzidenz in Deutschland, relative Häufigkeit von Impfkomplikationen). Dies entspricht den Empfehlungen der WHO, die vorgeschlagen hat, in Populationen, deren Infektionsrisiko für Tuberkulose unter 0,1 % liegt, keine generelle BCG-Impfung durchzuführen.

Die **Röntgenreihenuntersuchung** ist bei der derzeitigen niedrigen Tuberkulose-Inzidenz in Deutschland nicht mehr vertretbar, da Aufwand und Strahlenbelastung größer sind als der Nutzen durch die geringe Zahl der entdeckten Erkrankungen.

Infektionsschutz an gefährdeten Arbeitsplätzen: Gemäß Biostoffverordnung sind die Arbeitgeber verpflichtet, eine Beurteilung der Infektionsgefährdung jedes Arbeitsplatzes vorzunehmen und für adäquaten Infektionsschutz zu sorgen (s.a. entsprechende arbeitsmedizinische Empfehlungen).

2. Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen

Eine **Krankenhausbehandlung** ist bei Vorliegen einer offenen Tuberkulose, insbesondere bei schwerem Verlauf oder Problemen der Behandlung und Betreuung im Wohnmilieu (Führung des Patienten, Gefährdung von Mitbewohnern), indiziert. Die Erkennung einer nosokomialen Übertragung von Tuberkulose ist – aufgrund der meist langen Inkubationszeit – schwierig. Dennoch wurden Fälle von nosokomialer Übertragung beschrieben und Studien belegen, dass die Tuberkulinreaktivität bei Beschäftigten im Gesundheitswesen höher ist, als in der Allgemeinbevölkerung [16,17,18].

Hygienische infektionspräventive Maßnahmen lassen sich aus der Kenntnis der Übertragungswege und der individuellen Risikoparameter des Exponierten ableiten. Bei dem aerogenen Übertragungsweg der Tuberkulose stehen die räumliche Isolierung des an offener Lungentuberkulose erkrankten Patienten, eine gezielte Luftführung (nach außen) im Isolierungsraum sowie der geeignete Atemschutz für die Kontaktpersonen als risikominimierende Maßnahmen im Vordergrund. Das Verlassen des Patientenzimmers durch den Patienten sollte erst erfolgen, wenn dieser als nicht infektiös eingestuft wird und ist auf das Notwendigste zu beschränken (siehe auch „Empfehlungen zur Infektionsverhütung bei Tuberkulose“ des DZK [15]). Verlässt der Patient den Raum, ist er mit einem dicht anliegenden Mund-Nasenschutz zu versorgen [19]. Besucher und Personal sind auf die sich aus dem Übertragungsweg abgeleiteten Schutzmaßnahmen (Atemschutz) hinzuweisen. Die Dauer der Isolierung ist vom mikroskopischen Sputumbefund sowie dem klinischen Ansprechen auf die antituberkulotische Therapie abhängig. Jede Entscheidung über die Dauer der Isolierung muss daher vom Arzt individuell getroffen werden. In dem Zeitraum, in dem ein Patient als infektiös eingestuft wird, soll eine tägliche routinemäßige desinfizierende Reinigung von Fußböden und Handkontaktflächen erfolgen. Nach Entlassung des Patienten wird die Schlussdesinfektion mit einem tuberkuloziden Desinfektionsmittel empfohlen [20].

Nach § 34 IfSG dürfen Personen, die an ansteckungsfähiger Tuberkulose erkrankt oder dessen verdächtig sind, in Gemeinschaftseinrichtungen keine Lehr-, Erziehungs-, Pflege-, Aufsichts- oder sonstigen Tätigkeiten ausüben, bei denen sie Kontakt zu den dort Betreuten haben, bis nach ärztlichem Urteil eine Weiterverbreitung der Krankheit durch sie nicht mehr zu befürchten ist. Entsprechend dürfen auch die in Gemeinschaftseinrichtungen Betreuten, die an ansteckungsfähiger Tuberkulose erkrankt sind, die dem Betrieb der Gemeinschaftseinrichtung

dienenden Räume nicht betreten oder Einrichtungen benutzen und an Veranstaltungen der Gemeinschaftseinrichtung nicht teilnehmen.

Wiederzulassung zu einer Gemeinschaftseinrichtung:

Bei initialem mikroskopischem Nachweis von säurefesten Stäbchen müssen nach Einleitung einer wirksamen Therapie in drei aufeinanderfolgenden Proben von Sputum, Bronchialsekret oder Magensaft mikroskopisch negative Befunde vorliegen. Bestanden initial Fieber oder Husten, so ist eine 2 Wochen anhaltende Entfieberung oder das Abklingen des Hustens abzuwarten. Nach einer lege artis durchgeführten antituberkulösen Kombinationstherapie von in der Regel drei Wochen Dauer und bei Vorliegen von drei negativen Befunden (s.o.), können Gemeinschaftseinrichtungen wieder besucht werden. Ein schriftliches ärztliches Attest ist erforderlich.

Kontaktpersonen unterliegen den üblichen Kontrollmaßnahmen (Umgebungsuntersuchung [12]). Es ist auf tuberkuloseverdächtige Symptome, insbesondere auf Husten unklarer Ursache, zu achten. Bei Personen, die einer der besonders gefährdeten Gruppen angehören (z.B. HIV-Positive), sollte die Tuberkulose frühzeitig in die Differenzialdiagnostik einbezogen werden. Muss beim Indexfall von einer Primärtuberkulose ausgegangen werden (in aller Regel bei Kindern und Immungeschwächten), so wird unter den Kontaktpersonen (Familie, Bekanntenkreis, Arbeitsplatz, Personal in Einrichtungen u.a.) auch gezielt nach der Infektionsquelle gesucht. Diese **Umgebungsuntersuchung** ist insbesondere im Umfeld erkrankter Kinder sinnvoll, da Kinder nach einer Infektion häufiger und schneller an einer Tuberkulose erkranken als Erwachsene.

Da insbesondere kleine **Kinder** besonders anfällig sind und zudem schwere generalisierte Krankheitsverläufe entwickeln können, sollten bei Bekanntwerden eines infektiösen Indexpatienten vor allem Kinder mit entsprechendem Kontakt sofort in die Umgebungsuntersuchung einbezogen und gemäß den Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften getestet und ggf. behandelt werden. Bereits infizierte Kinder (positiver THT/IGRA) sollten nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose über 9 Monate mit INH chemopräventiv behandelt werden (sofern keine Hinweise auf INH-Resistenz beim Indexfall vorliegen, dann Rücksprache mit Spezialisten), bei negativem Testausfall ist dieser nach 8 (– 12) Wochen zu wiederholen. Bei Kindern unter 5 Jahren wird auch im Falle eines negativen THT empfohlen, nach Ausschluss einer aktiven Erkrankung eine sogenannte Chemoprophylaxe mit INH über 3 Monate durchzuführen. Damit soll eine Infektion verhindert bzw. bei bereits erfolgter (aber noch nicht immunologisch nachweisbarer) Infektion diese behandelt werden. Ist der Tuberkulin-Hauttest nach Ablauf dieser Zeit unverändert negativ, so kann die INH-Prophylaxe beendet werden. Kommt es jedoch unter **Chemoprophylaxe** nach 3 Monaten zu einer Tuberkulinkonversion (Umschlag von negativem zu positivem THT), so sollte nach sicherem Ausschluss einer Erkrankung die Chemoprophylaxe als **chemopräventive Therapie** über weitere 6 Monate (insgesamt also 9 Monate INH-Einnahme) fortgeführt werden.

3. Maßnahmen bei Ausbrüchen

Bei Häufungen von Tuberkulose-Erkrankungen (mehr als 2 Erkrankungen mit epidemiologisch gesichertem Zusammenhang) ist eine durch das Gesundheitsamt koordinierte Ausbruchsuntersuchung erforderlich. Die Feintypisierung isolierter Stämme durch molekulare Methoden und der anschließende Vergleich dieser Stämme untereinander stellt ein wichtiges Hilfsmittel bei der infektionsepidemiologischen Aufklärung von Ausbrüchen dar. Daher

sollten alle Isolate eines vermuteten Ausbruchs einem Labor mit Möglichkeiten zu dieser Untersuchung zugeführt und die Ergebnisse der zuständigen Gesundheitsbehörde mitgeteilt werden.

Meldepflicht

Nach dem IfSG ist der feststellende Arzt nach § 6 Abs. 1 verpflichtet, die Erkrankung sowie den Tod an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose zu melden, auch wenn ein bakteriologischer Nachweis nicht vorliegt. In der Praxis wird somit jeder Fall meldepflichtig, bei dem eine antituberkulöse Kombinationstherapie eingeleitet wurde. Bei der Meldung ist zu beachten, dass bei der Tuberkulose weitere Angaben, wie z.B. das Geburtsland und die Staatsangehörigkeit, anzugeben sind und dass weitere Angaben im Rahmen einer Nachmeldung erfolgen müssen (einschließlich des Behandlungserfolges). Ferner ist der Behandlungsabbruch meldepflichtig.

Gemäß § 7 IfSG besteht für das Labor eine Meldepflicht für den direkten Erregernachweis von M.-tuberculosis-Komplex außer BCG sowie nachfolgend für das Ergebnis der Resistenzbestimmung. Vorab ist bereits der Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum an das zuständige Gesundheitsamt zu melden.

Falldefinition für Gesundheitsämter

Die im RKI für M. tuberculosis außer BCG (Tuberkulose) erarbeitete Falldefinition für Gesundheitsämter kann im Internet unter www.rki.de eingesehen werden. Den Gesundheitsämtern liegen die Falldefinitionen des RKI als Broschüre vor. Sie kann bei Einsendung eines mit 2,20 € frankierten und rückadressierten DIN-A4-Umschlages an folgende Adresse kostenfrei bestellt werden: RKI, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet Surveillance (FG 32), Seestraße 10, 13353 Berlin, Stichwort „Falldefinitionen“.

Beratungsangebot

Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien

im Forschungszentrum Borstel
Parkallee 18, 23845 Borstel
Leitung: Frau Dr. S. Rüscher-Gerdes
Tel.: 04 5 37 / 188–213/–211, Fax: 0 45 37 / 188–311
E-Mail: srueschg@fz-borstel.de
Internet: www.fz-borstel.de

Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Lungenklinik Heckeshorn
HELIOS Klinikum Emil von Behring
Walterhöferstraße 11, 14165 Berlin
Generalsekretär: Herr Prof. Dr. R. Loddenkemper
Tel.: 030 / 81 02–15 22, –11 64, Fax: 030 / 81 02–13 62
E-Mail: Prof. Dr. Robert Loddenkemper, Generalsekretär
Internet: www.dzk-tuberkulose.de

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

Ausschuss Mykobakterien, Vorsitzender: Herr Dr. K. Magdorf

HELIOS Klinikum Emil von Behring
Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Standort Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
Tel.: 030 / 84 45–49 14, –4112, Fax: 030 / 84 45–41 13
E-Mail: klaus.magdorf@charite.de

Robert Koch-Institut, Abteilung Infektionsepidemiologie
Fachgebiet 36 „Respiratorisch übertragbare Erkrankungen“
Seestraße 10, 13353 Berlin
Ansprechpartner: Herr PD Dr. W. H. Haas
Tel.: +49 (0)30–18 754–34 31, Fax: +49 (0)30–18 754–35 33
E-Mail: PD Dr. Walter Haas
Internet: www.rki.de

Ausgewählte Informationsquellen

1. World Health Organisation: Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing : WHO report 2008 (www.who.int)
2. EuroTB: Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2006. EuroTB, Paris 2008 (www.eurotb.org)
3. Heymann D L. (ed): Control of Communicable Diseases Manual. American Public Health Association, 2008, S. 639–658
4. Robert Koch-Institut: [Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2007. Robert Koch-Institut, 2008, Berlin](#)
5. Robert Koch-Institut: [Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2007. Robert Koch-Institut, 2008, Berlin](#)
6. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: 31. Informationsbericht des DZK, 2008, Berlin
7. Haas W: Lungentuberkulose und andere Mykobakteriosen. Pädiatrische Hinweise. In: W. Domschke, W. Hohenberger, T. Meinertz, K. Possinger, D. Reinhardt, R. Tölle (Hrsg.). Therapie-Handbuch. D6-13, D6-18 Urban & Schwarzenberg, 2001, München, Wien, Baltimore
8. Haas WH, Altmann D, Brodhun B: Epidemiologie der Tuberkulose im Kindesalter. Monatszeitschrift Kinderheilkunde 2006; 54: 118–123
9. Brodhun B, Altmann D, Haas WH: Epidemiologie der Tuberkulose im Kindesalter in Deutschland 2003. Pädiatrische Praxis 2006; 68: 195–206
10. Sagebiel D et. al.: Zukünftige Tuberkulin-Versorgung in Deutschland. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2005; 48: 477–482
11. Hauer B et. al.: Interferon-Gamma-Tests in der Tuberkulose-Diagnostik – aktueller Stand. Pneumologie 2006; 60: 29–44
12. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. Pneumologie 2007; 61: 440–455
13. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen und Kindesalter. Pneumologie 2001; 55: 494–511
14. Schaberg T, Forßbohm M, Hauer B, et al.: Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Pneumologie 2001; 55: 494–511
15. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: (1999) Empfehlungen zur Infektionsverhütung der Tuberkulose. pmi Verlag, Frankfurt 1999

16. Resende MR et al.: Nosocomial transmission of tuberculosis among patients with human immunodeficiency virus at a university hospital in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 25 (12): 1115–1172
17. Pearson ML et al.: Nosocomial transmission of multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and healthcare workers. *Ann Intern Med* 1992; 117(3): 191–196
18. Niven B. et al.: A continuing outbreak of multidrug-resistant tuberculosis with transmission in a hospital nursery. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 303–307
19. Schaberg T, Hauer B et al.: Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Empfehlungen zur Anwendung von Atemschutzmasken bei Tuberkulose. *Pneumologie* 2004; 58: 92–102
20. Wischniewski N, Mielke M: Prävention der nosokomialen Tuberkulose – Übersicht über verschiedene nationale Empfehlungen. *Hyg Med* 2006; 31: 84–92

Hinweise zur Reihe „RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte“ bitten wir an das RKI, Abteilung für Infektionsepidemiologie (Tel.: +49 (0)30 - 18754-3312, Fax: +49 (0)30 - 18754-3533) oder an die [Redaktion des Epidemiologischen Bulletins](#) zu richten.

Stand: 16.03.2009