

## **Epidemiologie und Diagnostik der Tuberkulose**

*Sabine Rüsç-Gerdes, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Borstel*

### *Epidemiologie*

Eigentlich war für das Ende des letzten Jahrhunderts schon ihr Ende angekündigt worden, aber neueren Daten zufolge ist die Tuberkulose weit davon entfernt, besiegt zu sein. Die Tuberkulose ist heute weltweit die am häufigsten zum Tode führende Infektionskrankheit, mit der nach WHO-Schätzungen nahezu ein Drittel der Weltbevölkerung infiziert ist. 100 Millionen Menschen infizieren sich jedes Jahr neu, davon entwickeln ca. 8 Millionen eine aktive Tuberkulose und 2-3 Millionen Menschen, sterben jährlich an dieser Krankheit.

In Europa wurden 2005 426.717 Fälle aus 51 Ländern gemeldet, wobei die meisten Erkrankungen in Osteuropa registriert wurden. In Deutschland erkrankten im Jahr 2005 6045 neu an der Tuberkulose, was einer Inzidenz von 7,3 entspricht.

Entscheidende Faktoren, die eine Verbreitung der TB begünstigen, sind unter anderem Armut, Mangelernährung, Krieg, Vertreibung und Flucht. Derzeit ist die hohe Koinfektionsrate mit HIV das Hauptproblem der Länder im südlichen Afrika, während andere Teile der Welt vor das schwer lösbare Problem der Resistenzentwicklung der Tuberkulosebakterien gestellt werden. Resistente Tuberkulosen finden sich besonders in den Ländern der ehemaligen SU, wo schon über 10% der Patienten mit einer Primärtuberkulose mit einem multiresistenten (resistent mindestens gegenüber Isoniazid und Rifampicin, die beiden wichtigsten Medikamente in der Therapie) Stamm infiziert sind. Obwohl in Deutschland der Anteil der Tuberkulosepatienten mit Geburtsland Deutschland immer noch höher ist als der im Ausland geborenen, liegt der Anteil der resistenten Tuberkulose bei den im Ausland geborenen Patienten deutlich höher.

Lange Zeit hielt man resistente *Mycobacterium tuberculosis*-Stämme für weniger virulent als sensible Stämme, und man nahm an, dass diese kein Übertragungspotenzial hätten. Erst mit Einführung molekularbiologischer Stammtypisierungsmethoden wurde gezeigt, dass resistente Stämme ebenfalls übertragen werden können. Eine resistente Tuberkulose kann also durch eine falsche Behandlung oder durch Ansteckung erworben werden. Hinzu kommt das Auftreten von Stämmen, die möglicherweise eine höhere Virulenz aufweisen, wie z. B. Stämme des Beijing-Genotyps.

Es sollten also auch in Deutschland Maßnahmen wie Früherkennung mittels klinischer und bakteriologischer Diagnostik getroffen werden, um einen Wiederanstieg der Tuberkulose zu verhindern.

### *Untersuchungsmaterial*

Alle Untersuchungsmaterialien werden nativ versandt, mit Ausnahme von Magensaft (mit Phosphatpuffer versetzen), Venenblut (in Citrat- oder Heparinröhrchen verschicken) und Gewebeproben und Abstriche (in ca. 1 ml Kochsalzlösung geben).

### *Mikroskopie*

Die Mikroskopie ist trotz modernster Verfahren bezüglich Schnelligkeit, Aussagekraft und Kosten eines der wichtigsten Verfahren in der Diagnostik der Tuberkulose. Ein mikroskopisch positiver Befund korreliert mit der potentiellen Infektiosität und damit der Isolierungsbedürftigkeit der Patienten. Neben der Fluoreszenzmikroskopie wird weltweit die Färbung nach Ziehl-Neelsen, die als Standardverfahren gilt, durchgeführt.

## *Kultur*

Nach der Vorbehandlung mit N-Acetyl-L-Cystein-NaOH werden sowohl feste als auch flüssige Nährmedien beimpft. Nur diese Kombination (Gold Standard) führt zu einer hohen Positivrate und zu einem schnellen Nachweis von Mykobakterien.

## *Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT)*

Mit Hilfe der NAT ist es möglich, DNA oder RNA von Bakterien nachzuweisen; das bedeutet gerade für die langsamwachsenden Mykobakterien einen deutlichen Zeitgewinn. Allerdings kann und darf z.Z. eine Diagnostik nicht ausschließlich mit Hilfe der NAT erfolgen, da: 1. auch mit dieser Methode keine 100%ige Spezifität (95-98%) und Sensitivität (80-90%) erreicht werden kann; 2. kein Material für die Empfindlichkeitsprüfung zur Verfügung steht; 3. kein Nachweis von nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) möglich ist, da nahezu alle käuflichen Testkits ausschließlich Tuberkulosebakterien detektieren. Es müssen daher immer parallel Kulturverfahren eingesetzt werden.

## *Typendifferenzierung*

Neben den Tuberkulosebakterien sind noch über 100 NTM beschrieben, die im Gegensatz zu den Tuberkulosebakterien in seltenen Fällen eine klinische Relevanz aufweisen. Die Differenzierung erfolgt fast ausschließlich mit molekularbiologischen Verfahren, wie u. a. mit Gensonden, HAIN-Tests und DANN-Sequenzierung. Nur die zuletzt genannte Methode ermöglicht es, alle NTMs zu differenzieren.

## *Empfindlichkeitsprüfung*

Von jedem Erstisolat eines Tuberkulosebakteriums muss eine Empfindlichkeitsprüfung durchgeführt werden, da auch in Deutschland vermehrt resistente Stämme isoliert werden. Dieses geschieht heute fast ausschließlich in flüssigen Nährmedien. Der Einsatz molekularbiologischer Methoden (Bestimmung von Resistenzgenen), vor allem zum Nachweis von Isoniazid- und Rifampicinresistenzen, ist ebenfalls möglich. Es sind aber weiterhin die konventionellen Verfahren unerlässlich, da nicht alle Gene für die wichtigsten Medikamente bekannt oder mit einfachen Methoden nachzuweisen sind.