Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

a.nienhaus@uke.de

Tuberkulose – Aktuelles zu Epidemiologie, arbeitsmedizinischer Vorsorge und Umgebungsuntersuchungen

Albert Nienhaus

Runder Tisch Hannover 8.2.2013

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Gliederung

1) Epidemiologie der TB

2) TB-Vorsorgeuntersuchungen

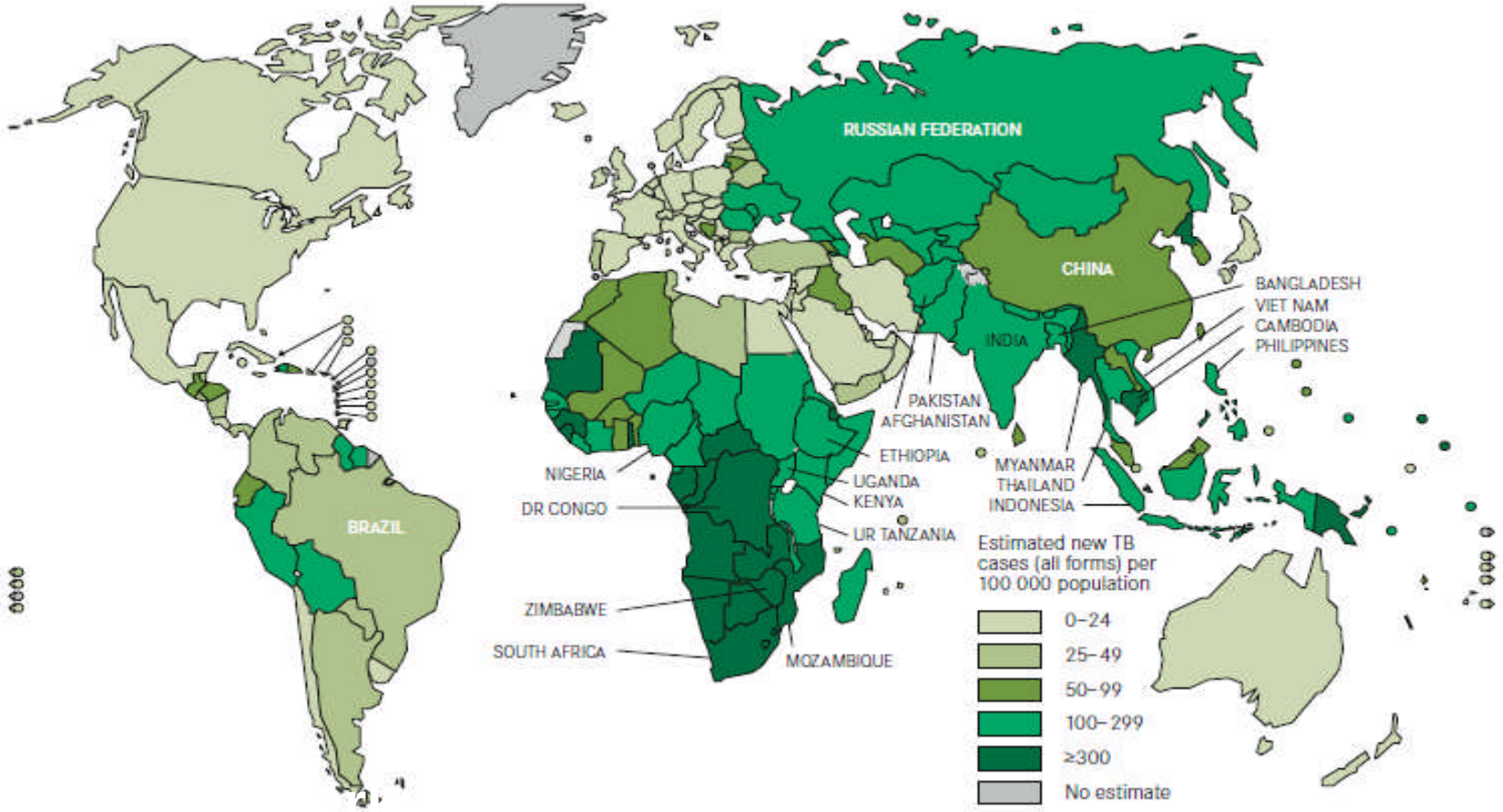
3) Kooperation Gesundheitsamt - Betriebsarzt

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Aktive Tuberkulosefälle pro 100.000 Einwohner

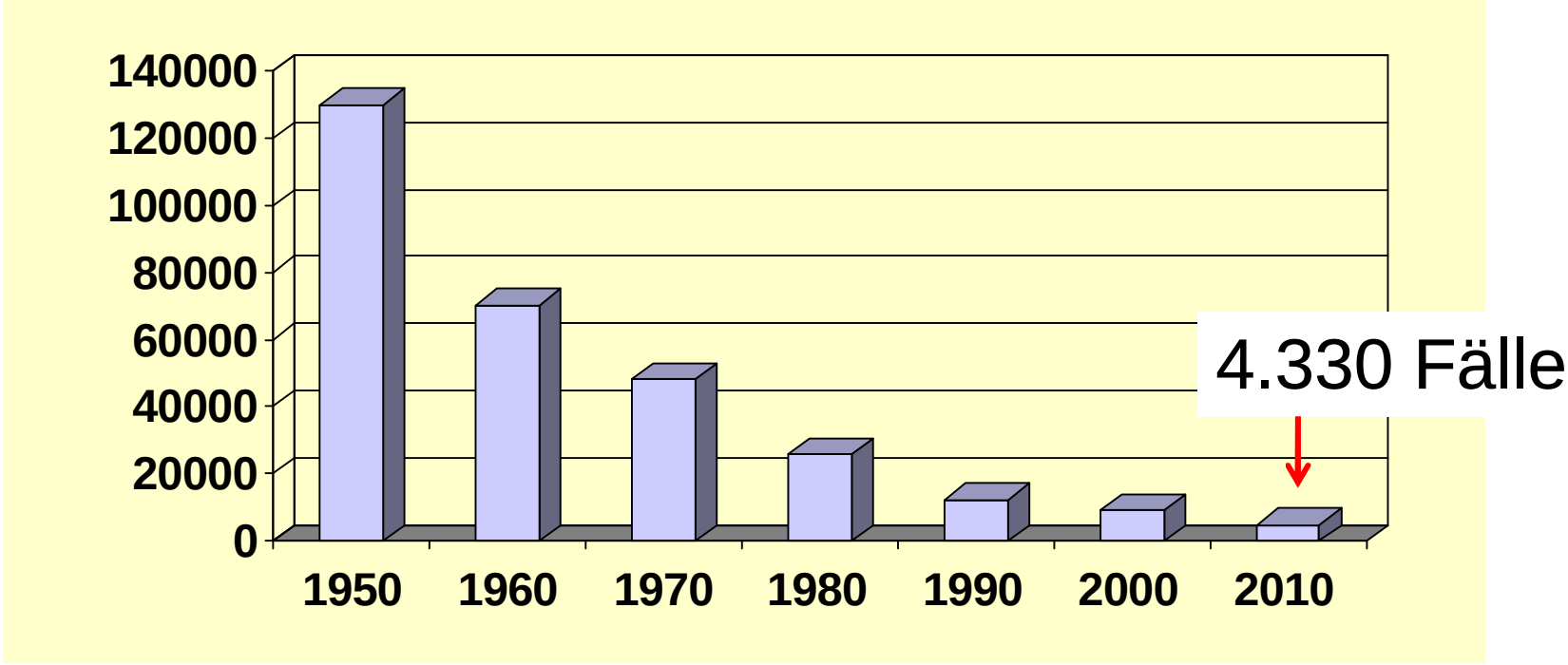
WHO 2010

8,8 Mio Neuerkrankungen
1,1 Mio Todesfälle
Trend rückläufig seit 2006



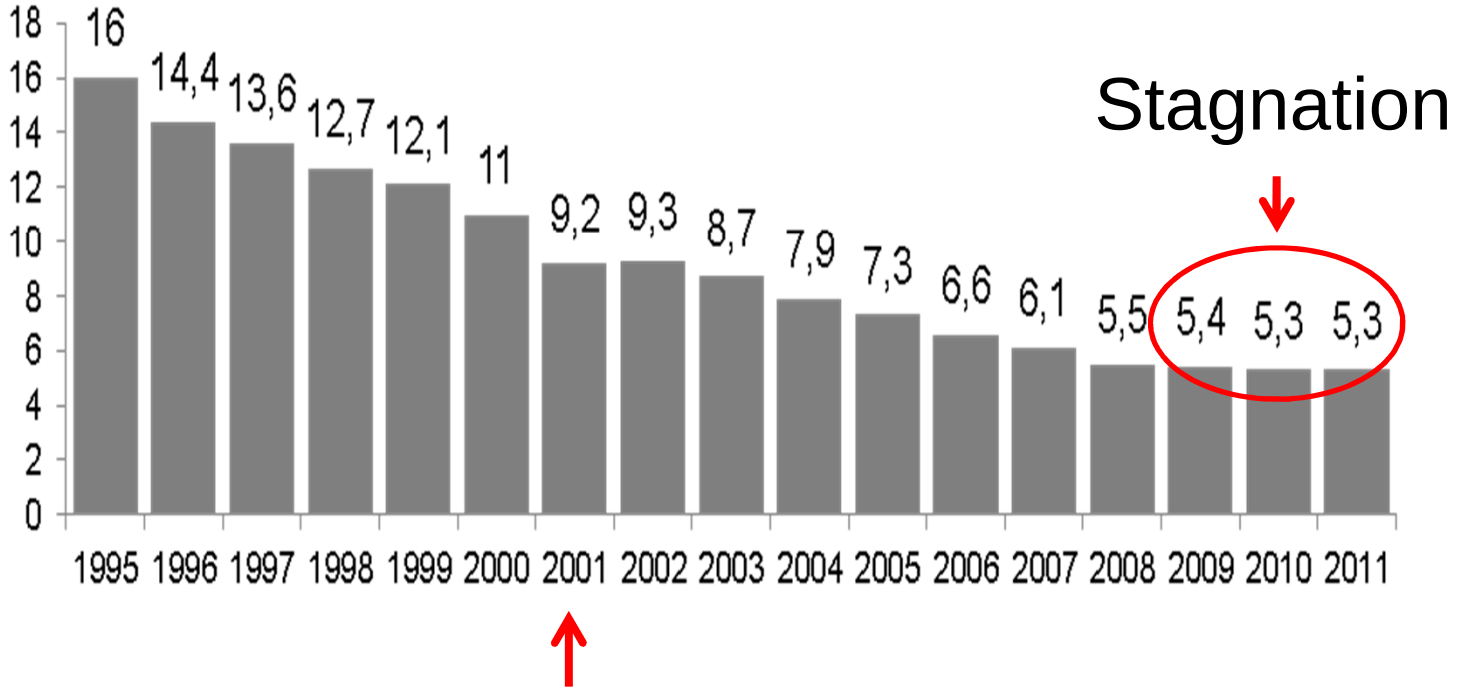
Tuberkulose in Deutschland

TB von 1950 bis 2010



TB in Deutschland pro 100.000

Quelle: RKI



Stagnation

Niedrig-Inzidenzland

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

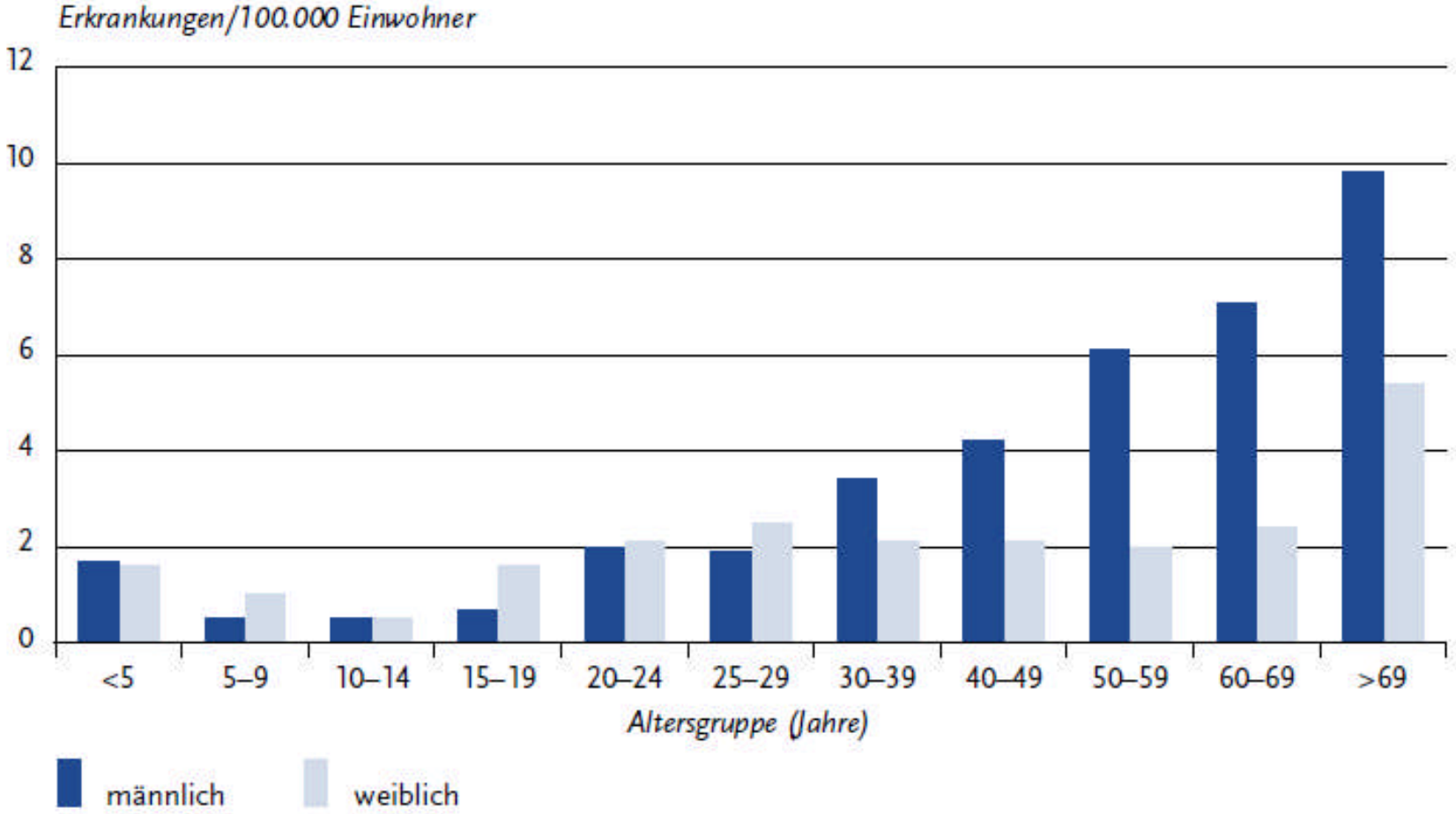
TB in Deutschland im Jahr 2010

	Anzahl	%	Inzidenz
Meldepflichtige Fälle	4.330		5,3
Kinder <15 Jahre	158	3,7	1,4 ↑
Ausländer	1.542	36,9	21,4
Männer ≥70 Jahre			11,2
Multiresistenz	48	1,7	↓
Offene Lungen-TB	2.551	58,9	3,1

RKI 2012

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

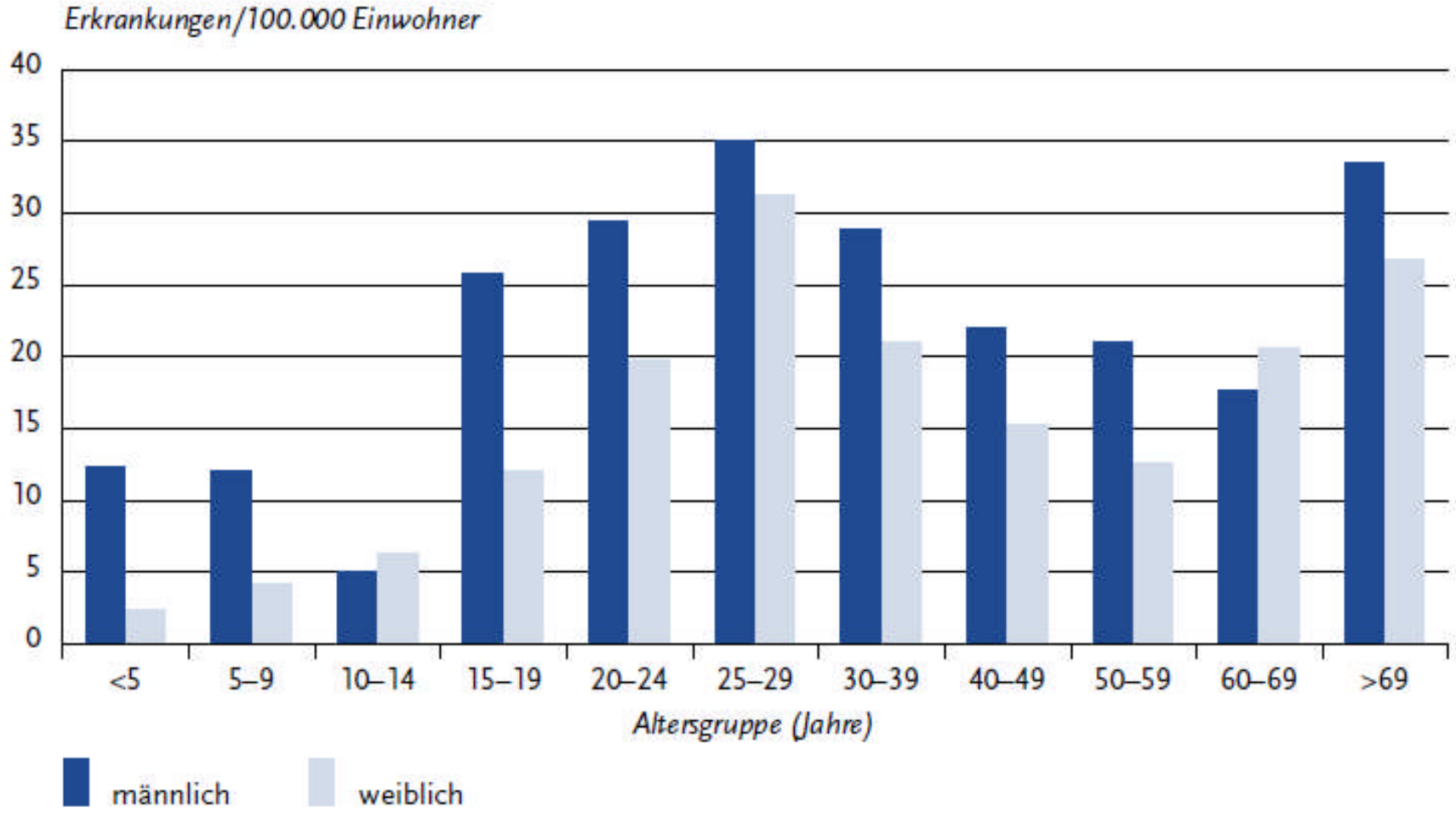
TB im Jahr 2010 deutsche Staatsangehörigkeit (n=2.635)



RKI 2012

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

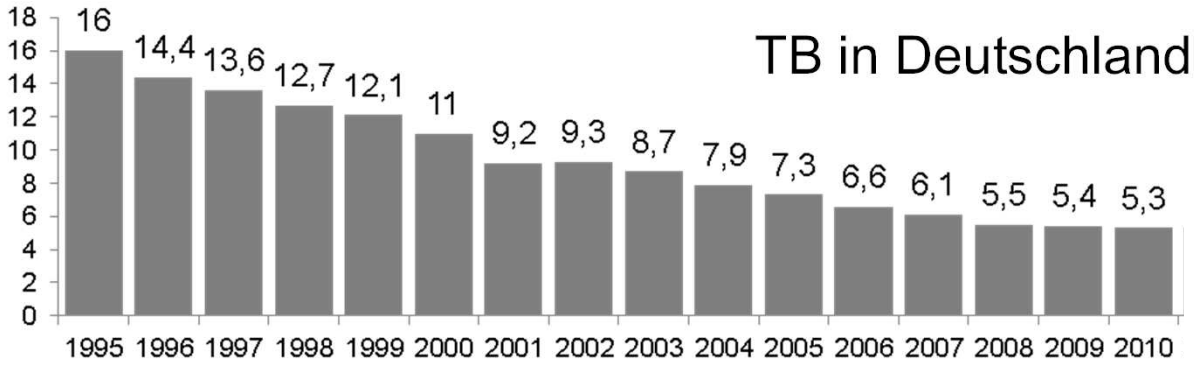
TB im Jahr 2010 ausländische Staatsangehörigkeit (n=1.530)

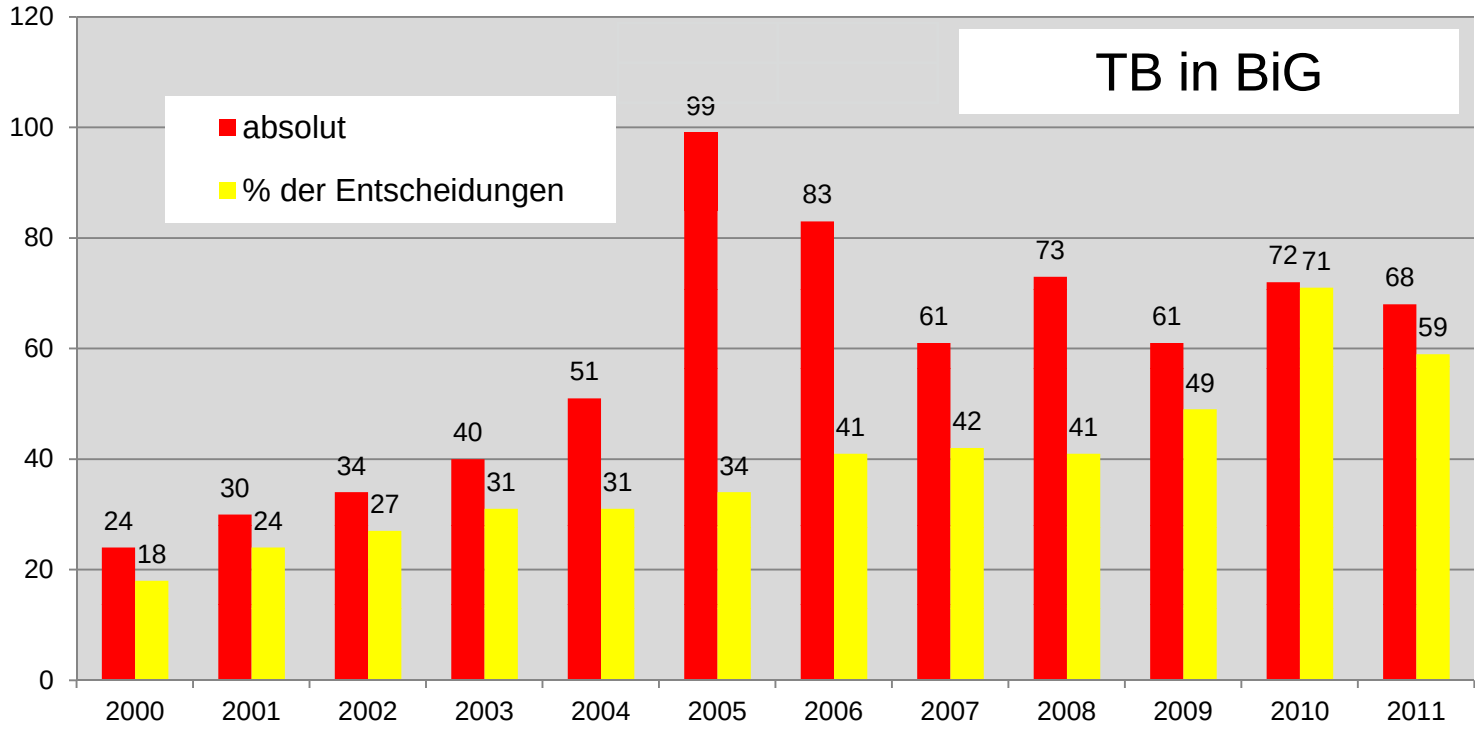


RKI 2012

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

TB in Deutschland pro 100.000
TB als Berufskrankheit - BGW



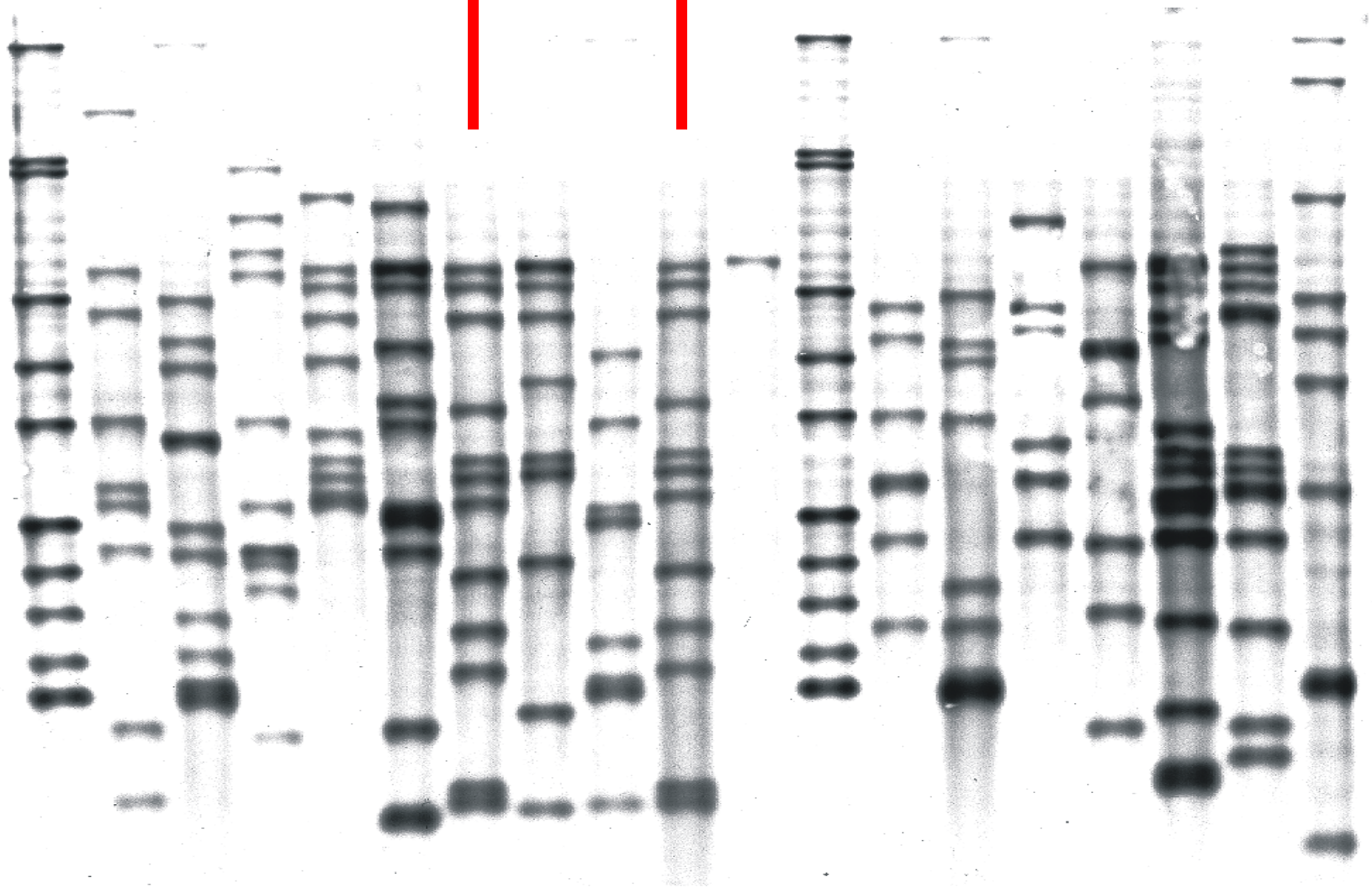


Zwei neue Methoden erweitern unser Wissen

- Fingerprinting
  - für Analyse von Infektionswegen bei aktiver TB
- Interferon-Gamma Release Assay (IGRA)
  - für Diagnose latente TB-Infektion (LTBI)

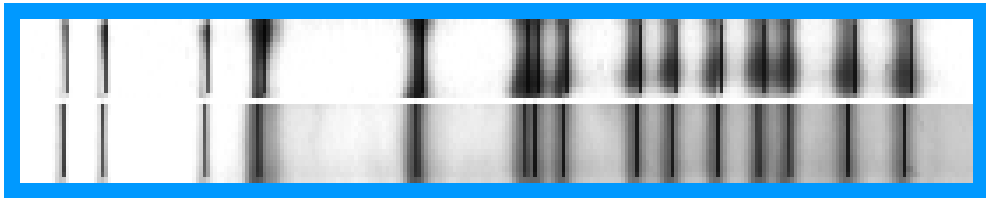
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

19 TB-Fälle mit IS*6110*-Fingerprint
DNA identisch in zwei Kulturen



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

HNO-Arzt
Infektionsweg vorher nicht bekannt

Fall	Alter	Geschl	IS*6110*-DNA-Fingerprint	
1	25	m		Index
2	68	m		HNO-Arzt

- Index untersucht wegen unklarer LK-Schwellung
- drei Wochen später beim Index TB diagnostiziert
- Erkrankung des HNO-Arztes drei Jahre später
- kein Verdacht auf berufliche Übertragung

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Zwei europäische BiG-Studien mit Fingerprint und Interview

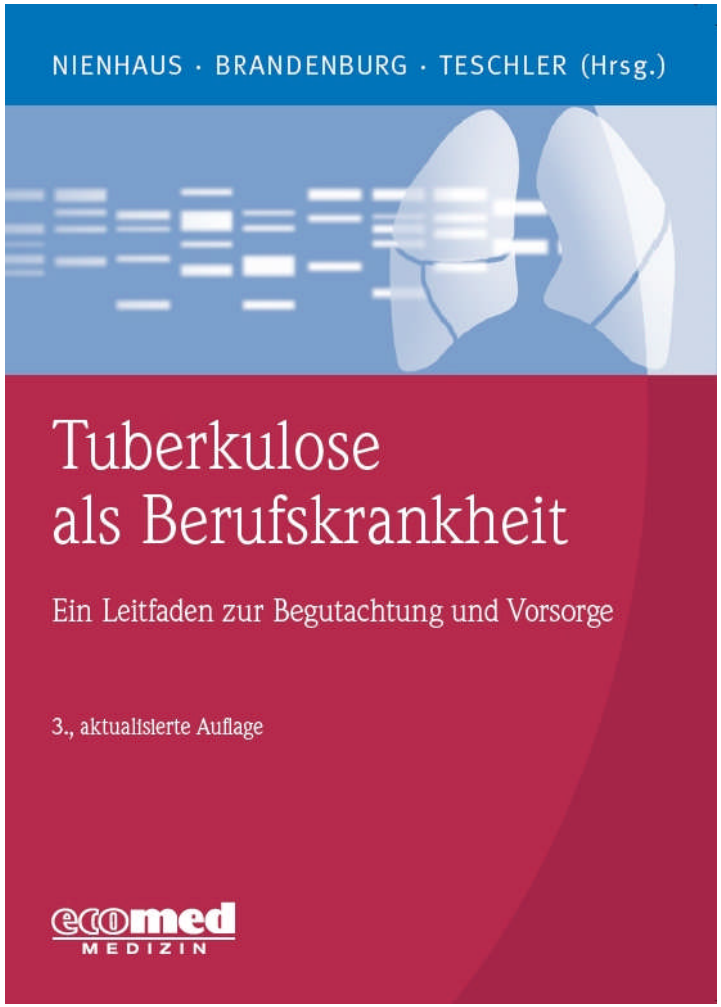
- Hamburg
- 10 BiG von 842 (1.2%)
- 8 von 10 (80%) durch Patientenkontakt
  - Diel et al. Resp. Research 2005;6:35
- **RR = 4.0**

- Niederlande
- 28 von 67 (42%) durch Patientenkontakt
- verzögerte Diagnose, besonders bei älteren Patienten
  - de Vries et al. Eur Respir J 2006;28(6):1216-21
- **RR =1,7**

BiG = Beschäftigte im Gesundheitswesen

Neue Anerkennungskriterien

- Beweiserleichterung bis 2003
  - Pneumologie, Labor
- zusätzlich seit 2003
  - Infektiologie
  - Notaufnahme
  - Rettungsdienst
  - Pathologie, Rechtsmedizin
  - Bronchoskopie
  - Geriatrie und Altenpflege (seit 2008)
  - Kontakt zu Risikogruppen
    - IV-Drogen, Obdachlose, Alkoholiker,
    - Migranten aus Hochinzidenzländern

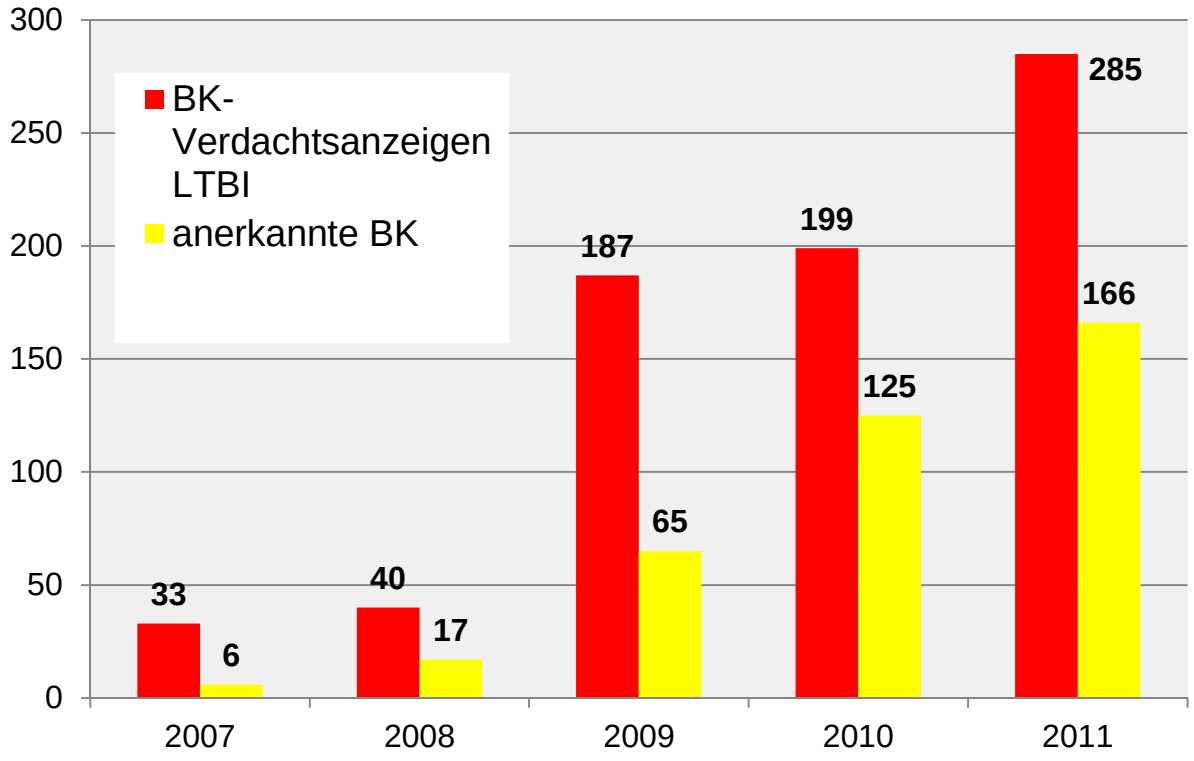


Anzahl Meldung LTBI
Beruflich verursachte LTBI

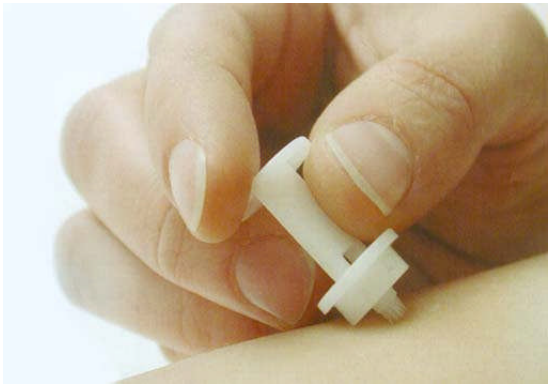
LTBI = Latente Tuberkulose-Infektion

Meldende Stellen:

- Betriebsarzt
- ÖGD

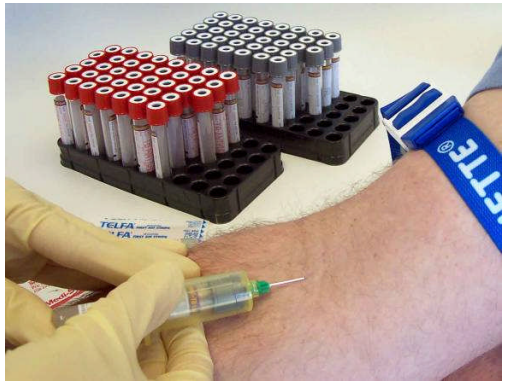


1. Betriebsärztliche Vorsorgeuntersuchung nach ArbMedVV
2. Umgebungsuntersuchung nach IfSG



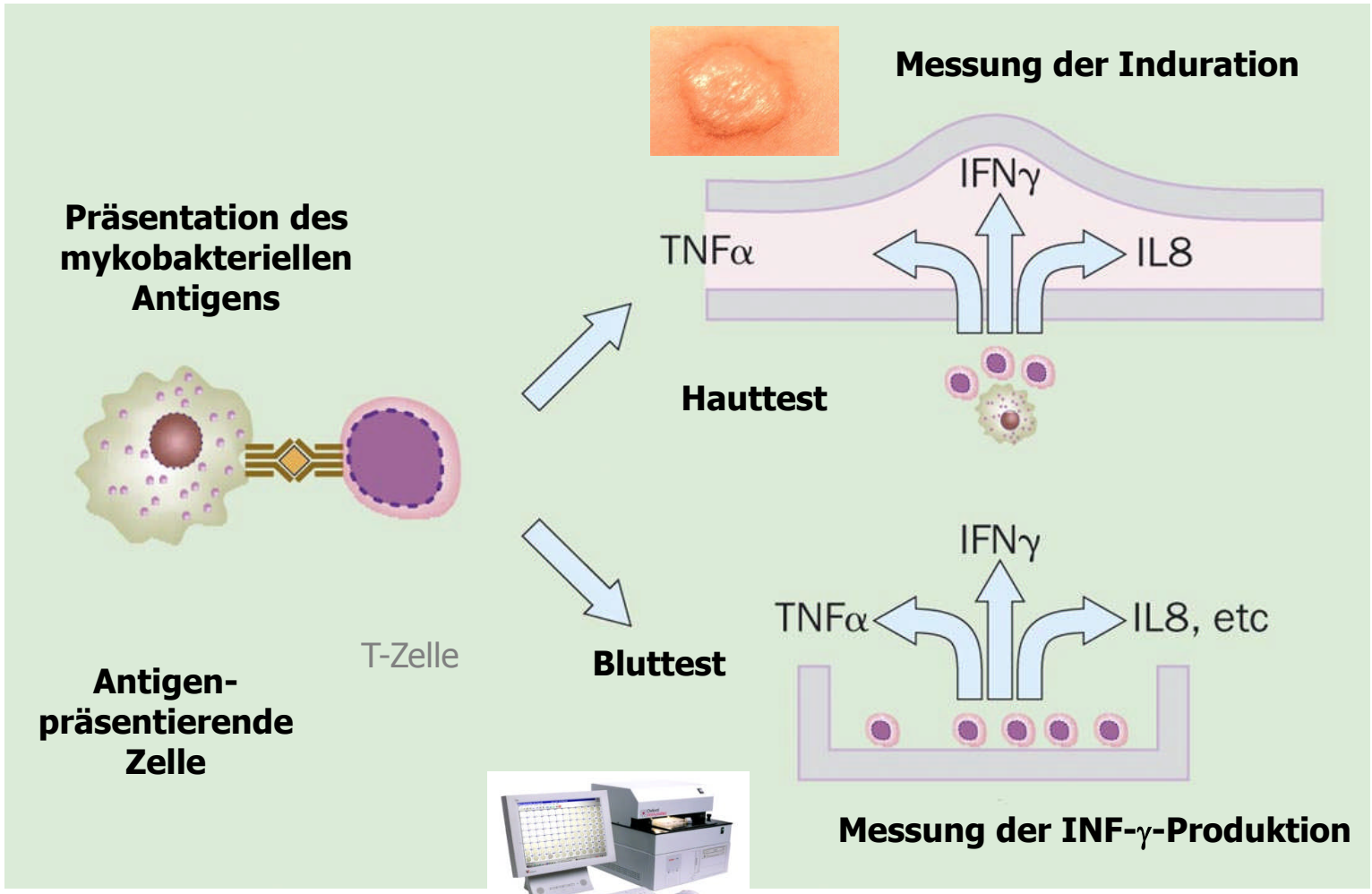
Tine-Test

THT



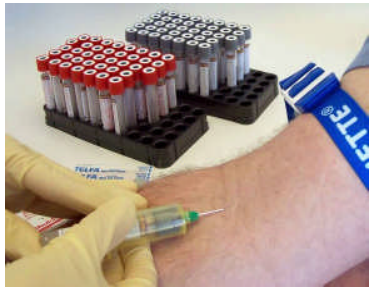
IGRA

Diagnose einer latenten TB-Infektion (LTBI)



Modifiziert nach Lancet Infect Dis 2004;Vol.4:761-767

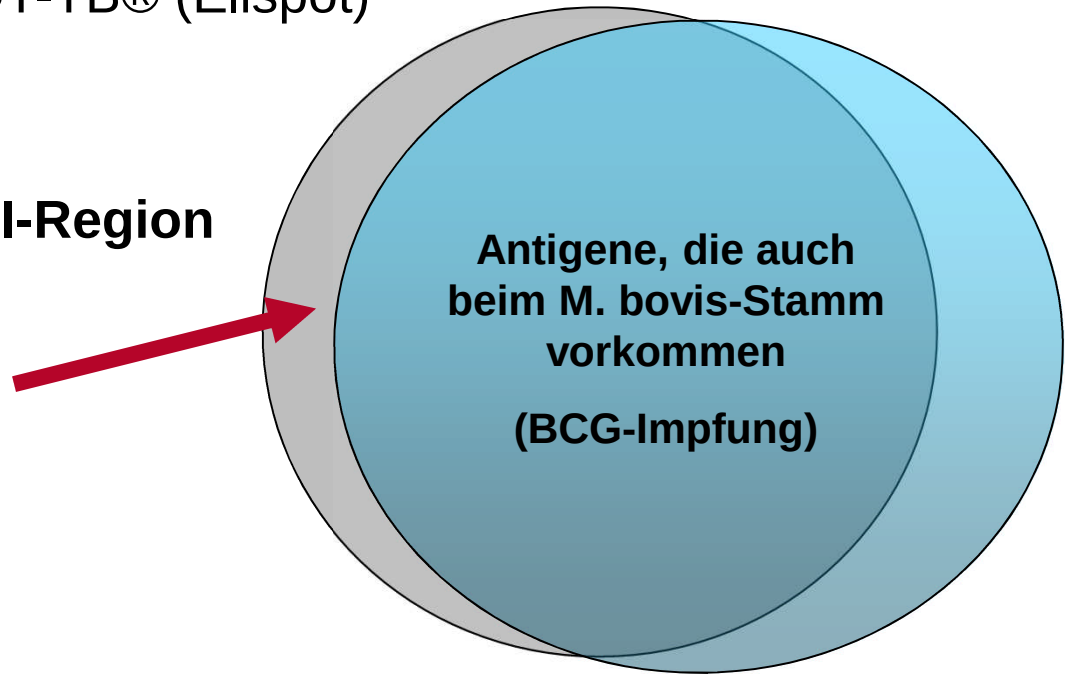
IGRA - Alternative zum THT



- QuantiFERON®-TB Gold In Tube (QFT)
- TSPOT-TB® (Elispot)

3 Antigene der RDI-Region

- **ESAT-6**
- **CFP-10**
- **TB7.7**



THT verwendet **Tuberkulin** (Mischung aus 200 Antigenen)

↪ falsch positive Testergebnisse

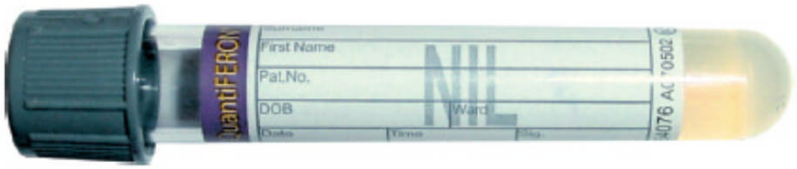
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT)

a) die spezifischen TBC-Antigene für den Serum-Ansatz,

b) ein Lymphozyten-Mitogen als Kontrolle der generellen Stimulierbarkeit der Lymphozyten und

c) eine Leerkontrolle zum Erkennen einer eventuellen unspezifischen Aktivierung.



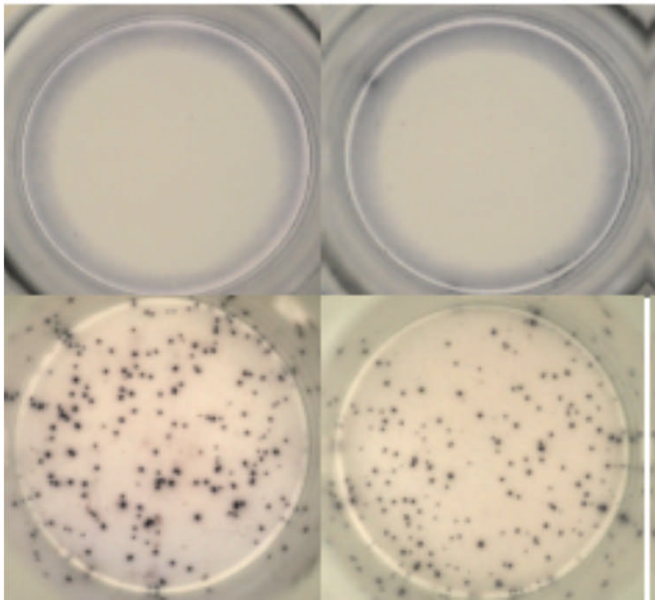
Moderne, automatisierte ELISA-Testung

TB-Ag-NIL ≥ 0,35 IU/mL

schütteln

T-SPOT.TB

- zentrifugieren
- Lymphozyten-Bande trennen
- Lymphozyten zählen u. waschen
- TB-Antigen zugeben
- über Nacht inkubieren



positiv ≥ 6 Spots

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

QFT und T-SPOT.TB bei Umgebungsuntersuchungen

- 812 enge Kontaktpersonen von Kultur + TB-Fällen
- QFT-GIT und T-SPOT.TB, wenn THT > 5mm
- IGRA positiv
  - QFT 30%
  - T-SPOT.TB 29%
- Agreement 94%, Kappa 0.85

- Diel, …, Nienhaus Chest 2009; 135(4):1010-8

CHEST

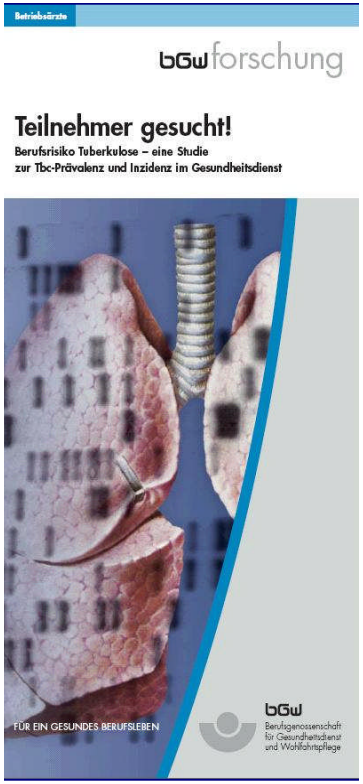
Official publication of the American College of Chest Physicians

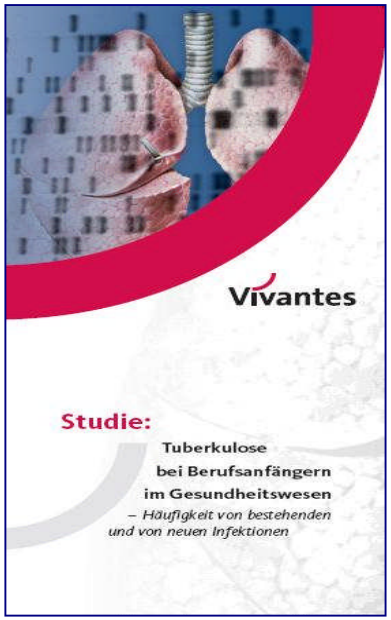
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Betriebsärztenetz TB Deutschland

- 43 Betriebsärzte
- 3.612 Beschäftigte
- IGRA-negative 3.308 (91,6%)
- IGRA-positive 304 (8,4%)
- 1.200 Doppeluntersuchungen

- Berufseinsteiger



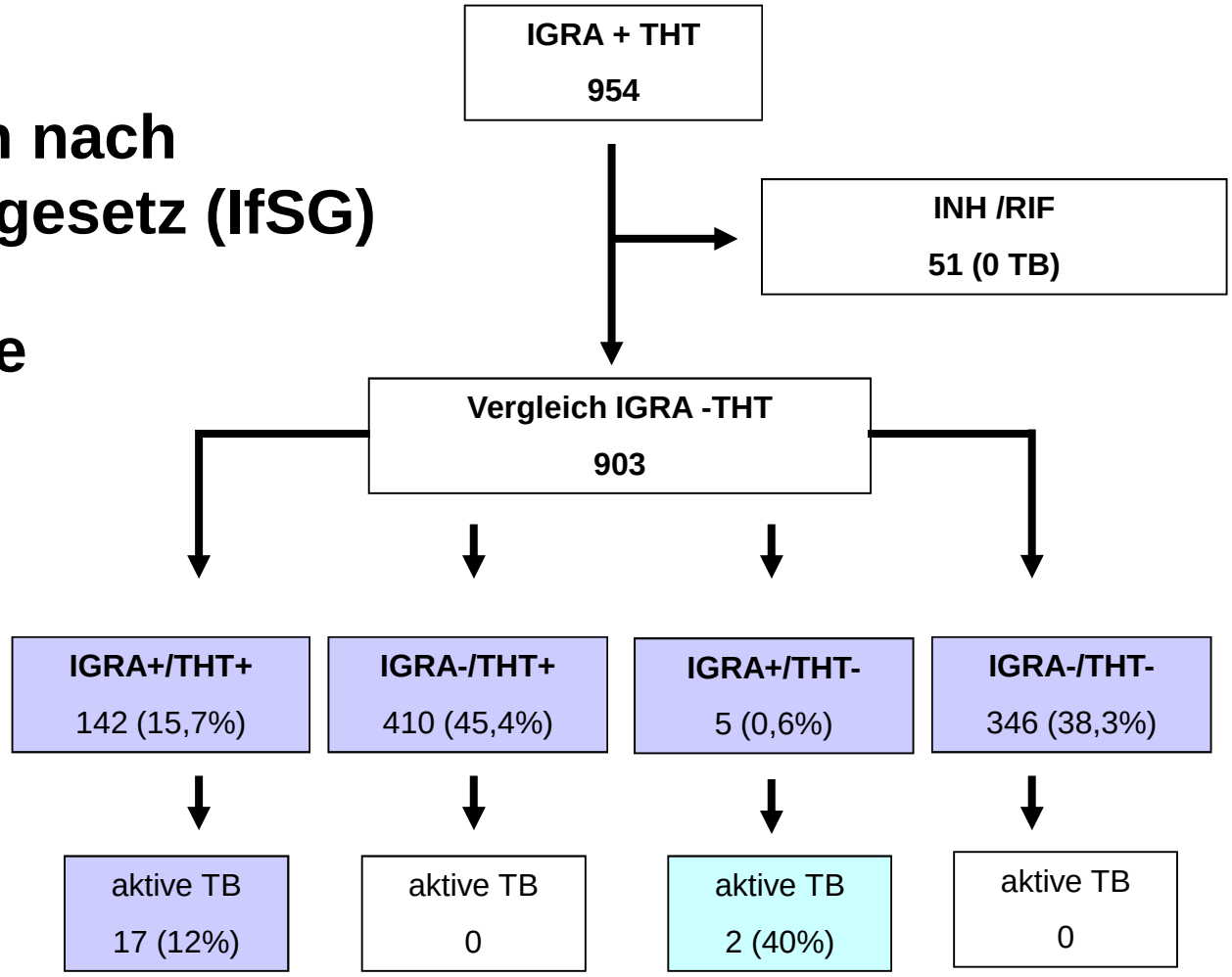


Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Progressionsrisiko bei LTBI

Screening enger Kontaktpersonen nach Infektionsschutzgesetz (IfSG)

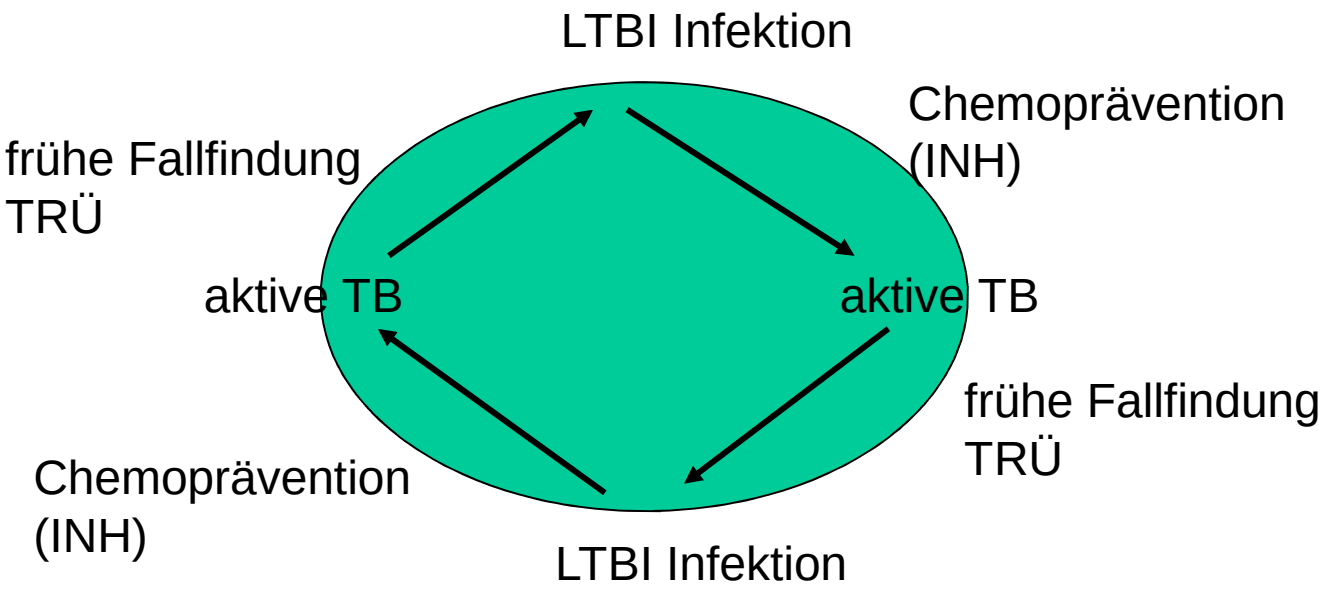
Mit IGRA keine Progression übersehen



Diel, …, Nienhaus Am J Respir Crit Care Med 2011;183:88-95

Anzahl der zu Behandelnden (Chemoprävention)

- Effektivität IHN/RIF 100% 80%
- THT > 5 mm: 33 42
- QFT-positive: 8 10

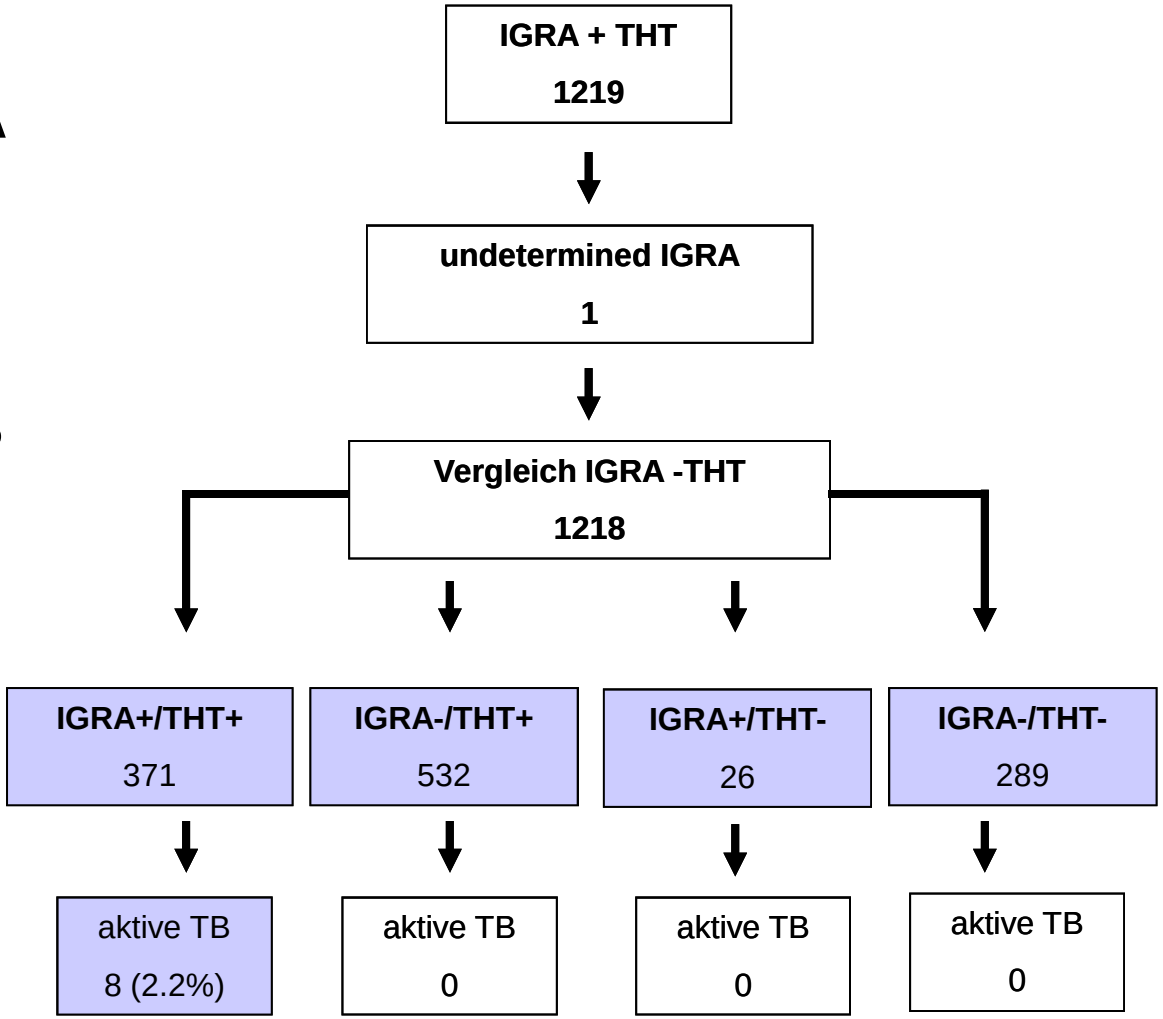


berechnet nach: Diel, …, Nienhaus: AJRCCM 2011;183:88-95

Screening seit 2005
Hospital de São João, Porto, Portugal

Screening mit IGRA

Keine aktive TB übersehen



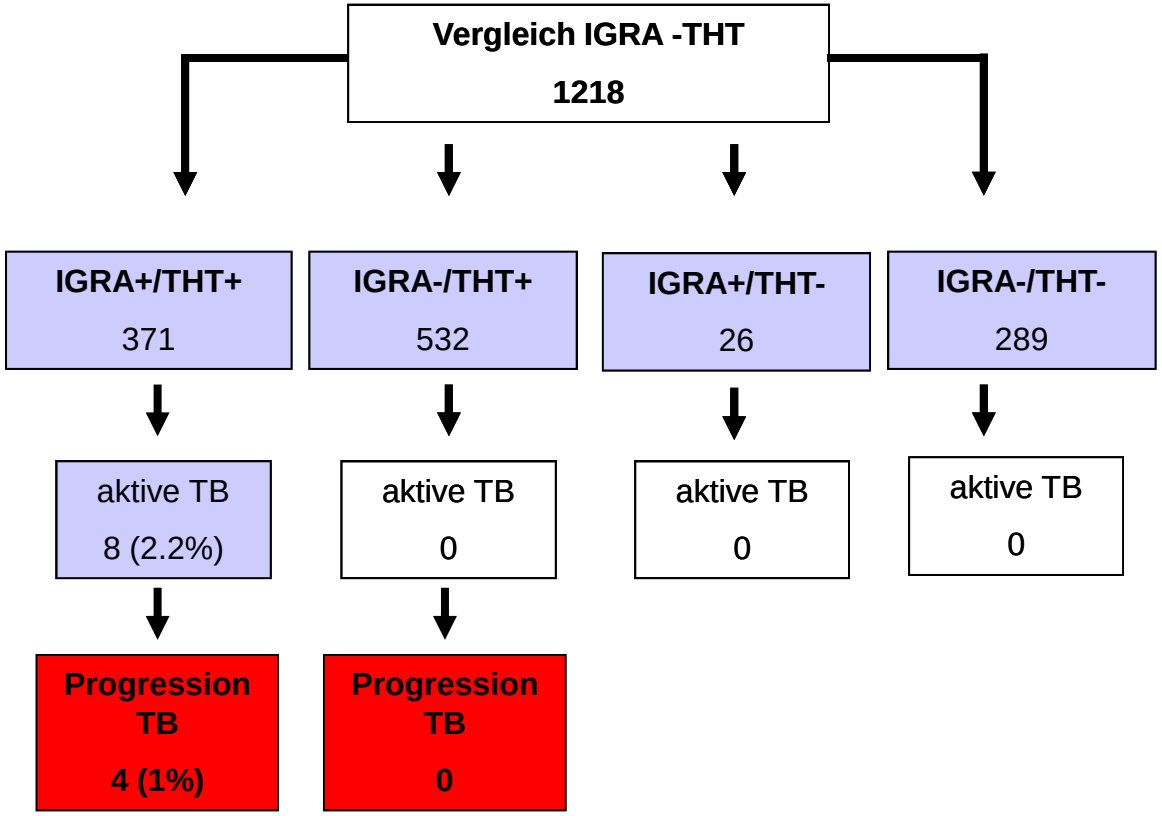
Torres Costa, …, Nienhaus ERJ 2009;34:1423–8

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Screening seit 2005
Hospital de São João, Porto, Portugal

Progression

aktive TB



Torres Costa, …, Nienhaus JOMT 2011

Unterschiedliche Progressionsraten?

- enge Kontakte (IfSG) 12% Diel et al. AJRCCM 2011
- BiG 1% Torres Costa et al. JOMT 2011

- Erklärungsversuch
  - Anteil alter Infektionen bei BiG hoch
  - Progression bei Kindern höher
  - Armut
  - Alkohol
  - Ausländer

LTBI und Alter

Alter	QFT-Pos n (%)	Odds Ratio	95% CI
> 25 J	4 (1.6)	1	
25-35 J	32 (6.7)	**3.8**	**1.3-11.2**
35-45 J	47 (8.2)	**4.4**	**1.6-12.5**
45-55 J	67 (13.2)	**7.6**	**2.7-21.4**
>55 J	48 (25.0)	**15.1**	**5.3-43.4**

Schablon et al. BMC Infect Disease 2010

Bergleute 55-89 J 55 (46.6)

Bergleute Ringshausen et al. unpublished

Wer soll untersucht werden? Enge Kontakte!

- Intim- oder Haushaltskontakte
- einmalige intensive Kontakte
  - Körperpflege
  - Absaugung
  - Bronchoskopie
- 8 Stunden Kontakt zu mikroskopisch Sputum-positiven Indexpersonen
- 40 Stunden Kontakt zu kulturell oder molekularbiologisch gesicherter Lungen-TB

Empfehlung zur Umgebungsuntersuchung (DZK 2007 / 2011)

Odds Ratio (OR) für Auswahlkriterium (95%CI) Anteil frischer LTBI (fLTBI)

- Kontakt zu Sputum-positivem Index
  - OR 1,9 (1,6-2,8) fLTBI 46%
- enger Kontakt zu hustendem Patienten
  - OR 3.5 (2,4-5,0) fLTBI 71%
- >40 Stunden Kontakt
  - OR 3,5 (2,1-6,0) fLTBI 71%

Nienhaus, Diel DGP Jahrestagung 2009

Fallbeispiel 1

- Enger Kontakt zu TB-Patient, IGRA-positiv,
  Ø Symptome, Thorax-Ü o.B.

- ? Indikation für
  - Sputum und Kultur, Bronchial-Lavage sowie
  - Kontrolle in 3 Monaten?

  - Anerkennung als Berufskrankheit möglich?

Fallbeispiel 2

- Tatort: Zahnarztpraxis
- Kontakt zu TB-Patient, nachträglich bekannt

- Pneumologisches Konsil nach 7 Tagen:
  - THT und Thorax-Übersicht
  - Kontrolluntersuchungen in drei Monaten

- ? Vorgehen sinnvoll?

Fallbeispiel 3

- Tatort: Praxis für Physiotherapie
- Wiederholt Kontakt zu TB-Patient, nachträglich bekannt
- 4 Mitarbeiter, IGRA 8 Wochen nach letztem Kontakt
  - 2 IGRA negativ
  - 1 IGRA schwach positiv, Kontrolle negativ
  - 1 IGRA positiv, Alter 32 Jahre, INH 300 mg für 9 Monate
- ? Vorgehen sinnvoll?

Ablauf der Angebotsuntersuchung nach ArbMedVV

- IGRA 8 Wochen nach letztem engem Kontakt
  - IGRA negativ
    - Beratung, keine Untersuchung
  - IGRA positiv
    - Rö nach 3 und 12 Monaten
    - evtl. pneumologische Beratung: Chemoprävention
      - Alter < 50 J (<35 J), frische LTBI wahrscheinlich

Empfehlung zur Umgebungsuntersuchung (DZK 2007 / 2011)

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Meldung einer LTBI als Berufskrankheit

- Positiver Immuntest (IGRA)
  - Aktive TB ausgeschlossen (Röntgen)
  - Teilnehmer einer Umgebungsuntersuchung mit engem Kontakt zu einem Indexfall
- Beschäftigter im Gesundheitswesen oder
- Kontakt am Arbeitsplatz (Unfall)

- Indikation und Bereitschaft zur präventiven Chemotherapie

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Ermittlung der Unfallkasse bei LTBI

- Bereits bekannt
  - Positiver Immuntest (IGRA)
  - Aktive TB ausgeschlossen (Röntgen)
  - Teilnehmer einer Umgebungsuntersuchung mit engem Kontakt zu einem Indexfall
  - Beschäftigter im Gesundheitswesen (Berufskrankheit) oder Kontakt am Arbeitsplatz (Unfall)
- Zu ermitteln
  - Ausserberufliches TB-Risiko (Fragebogen an Versicherten)
- Folge
  - Behandlungsauftrag an Pneumologen

TB-Vorsorge durch Betriebsärzte

1. Pflicht in Pneumologie und Labor, wenn
   - Kontakt zu TB-Patienten oder TB-Material
   - Serielles Testen
2. Angebotsuntersuchung nach „engem“ Kontakt
   - in allen anderen Bereichen oder auf Wunsch

Reaktionen nach Infektion

Kontrolle gelingt nicht – aktive TB >3 Monate

↑

Lokale Reaktion Lunge – Primärkomplex (oft unerkannt)

Transiente Infektion

Dormant state

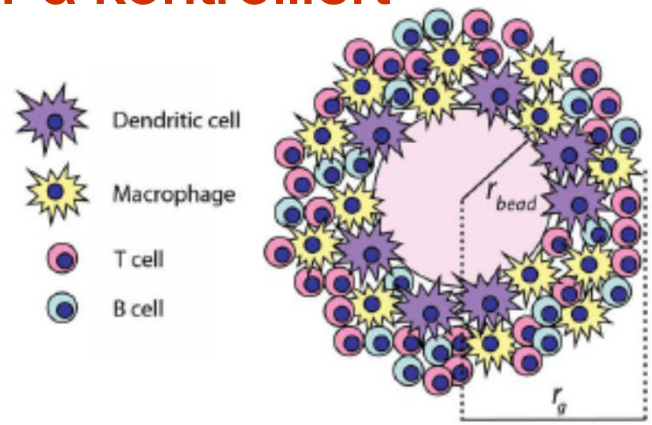
↓ ↑

niedrige Replikation mit Stimulierung Immunsystem

↓ ↑

ungehinderte Replikation, fehlende Immunantwort

TNFα kontrolliert



1. und 2. Erhebung Azubi-Studie

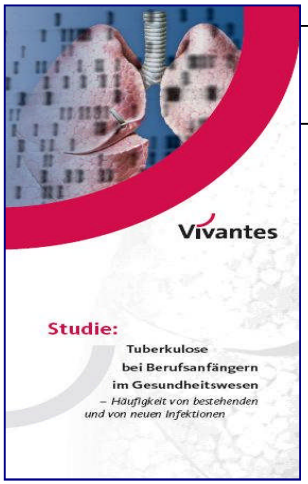
1. Untersuchung n = 196

40 (20%) drop outs

2 pos

154 (98,7%) negativ

2 (1,3%) positiv



2. Untersuchung n = 156

153 (99%) negativ

1 (0,7%) positiv

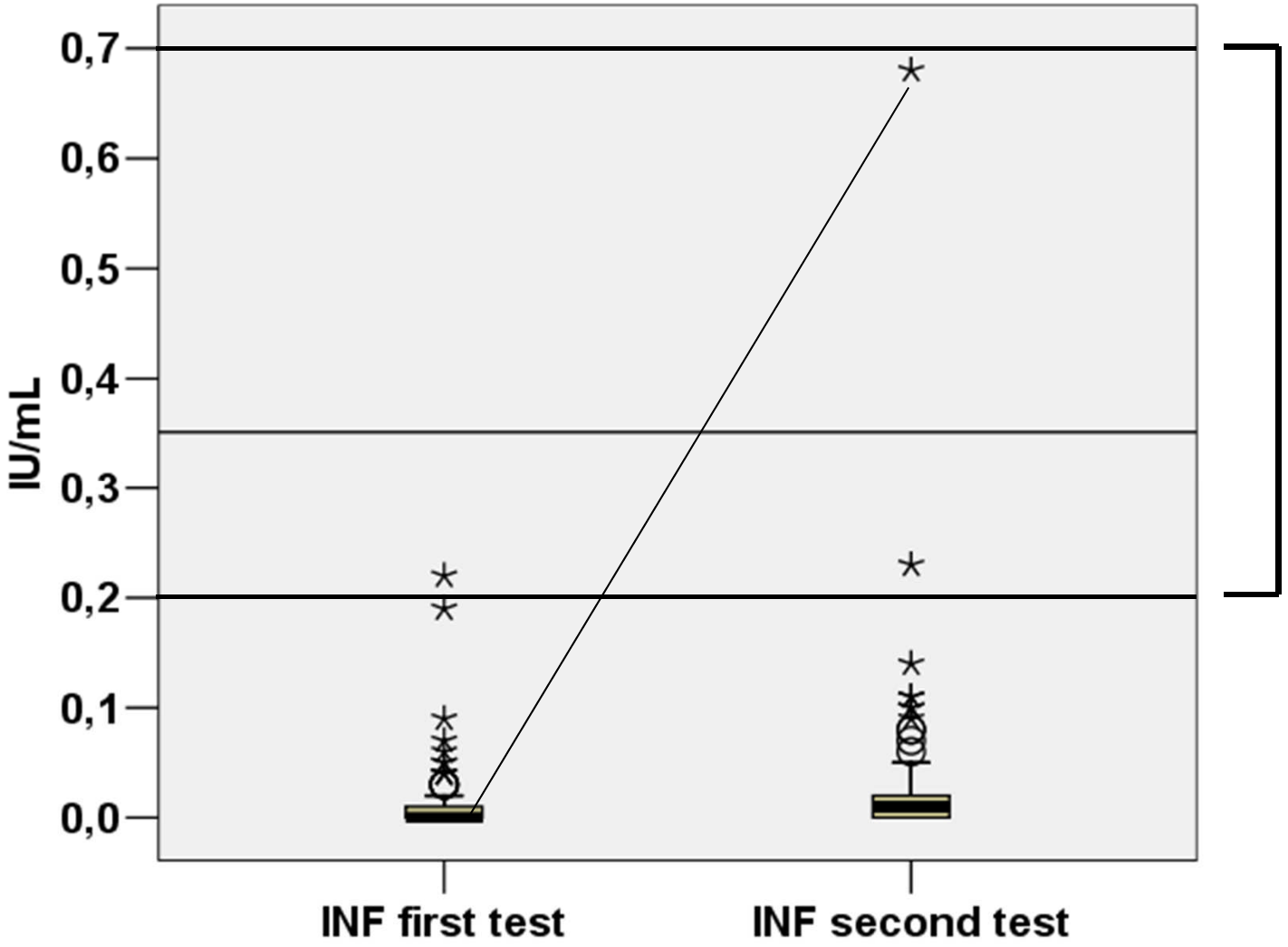
1 negativ

1 positiv

Nienhaus et al. DGP 2011

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Boxplot INF-γ Konzentration Azubi-Studie



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Negative QFT bei Pflegeschülern und BiG (HCW)

Pflegeschüler

n=152

BiG Deutschland (G)

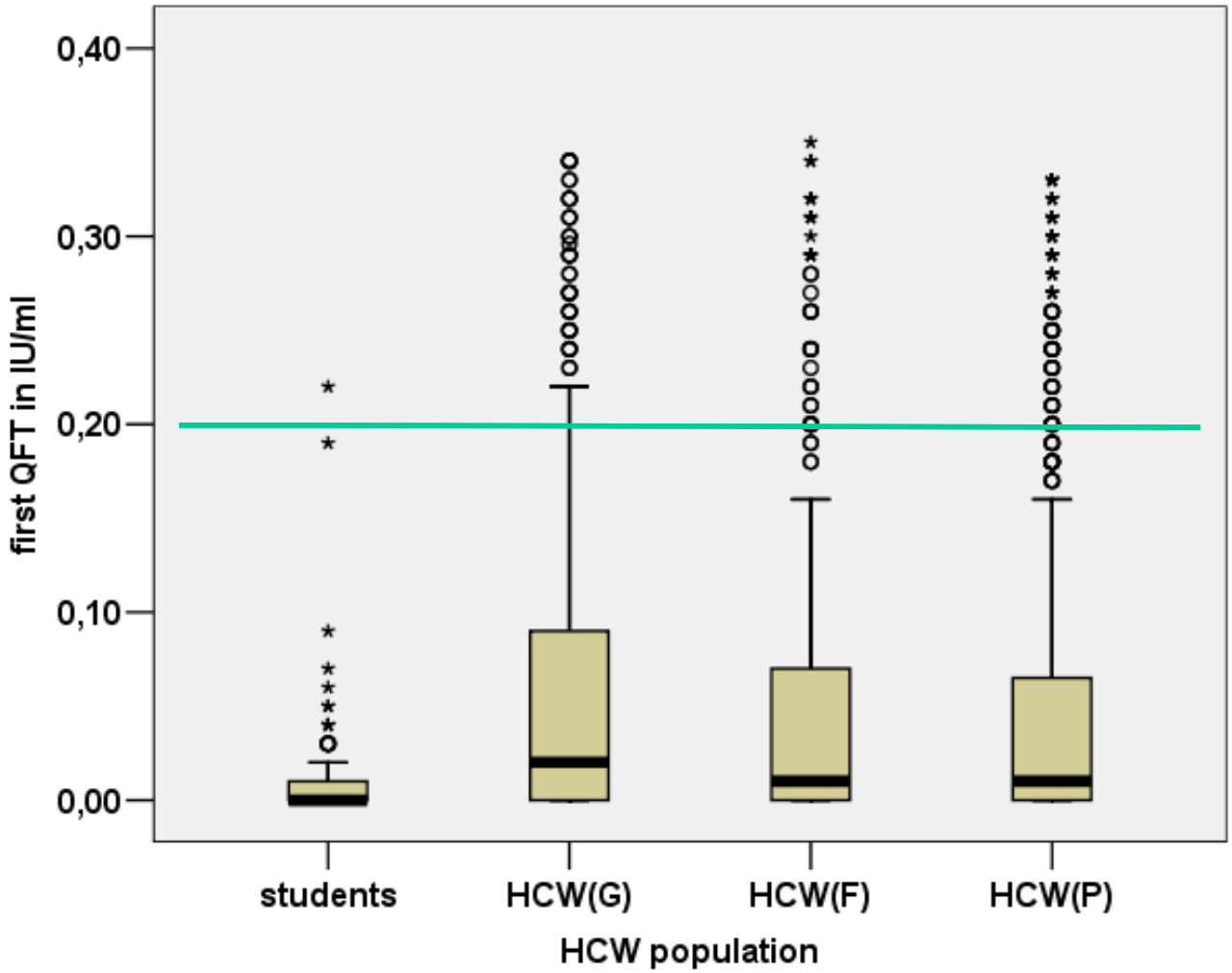
n=590

BiG Frankreich

n=495

BiG Portugal

n=732



Serielle Tests und IFN-Konzentration Betriebsärztenetz

Konversionen

	2. QFT					
1. QFT	**Negativ**		**Positiv**		**Gesamt**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
<0,1 IU/ml	284	97,3	8	2,7	292	68,5
0,1-<0,2 IU/ml	49	96,1	2	3,9	51	12
0,2-<0,35 IU/ml	17	73,9	6	26,1	23	5,4
Neg. 1. QFT	**350**	**95,6**	**16**	**4,4**	**366**	**85,9**

Konversionen und Reversionen

Raten abhängig von jeweiliger Definition

- **Negativ zu Positiv**:

  6,1% Konversionen

  32,6% Reversionen

- **Annahme von Grauzone** (0,2-0,7 IU/ml)**:**

  2,6% Konversionen

  15,4% Reversionen

Schablon et al 2010 GMS Krankenhaushygiene

Serielles Testen

- **Annahme einer Grauzone von 0,2-0,7 IU/ml sinnvoll**

Bei Personen mit Testergebnissen in der Grauzone sollte vor der Chemoprävention der QFT wiederholt werden

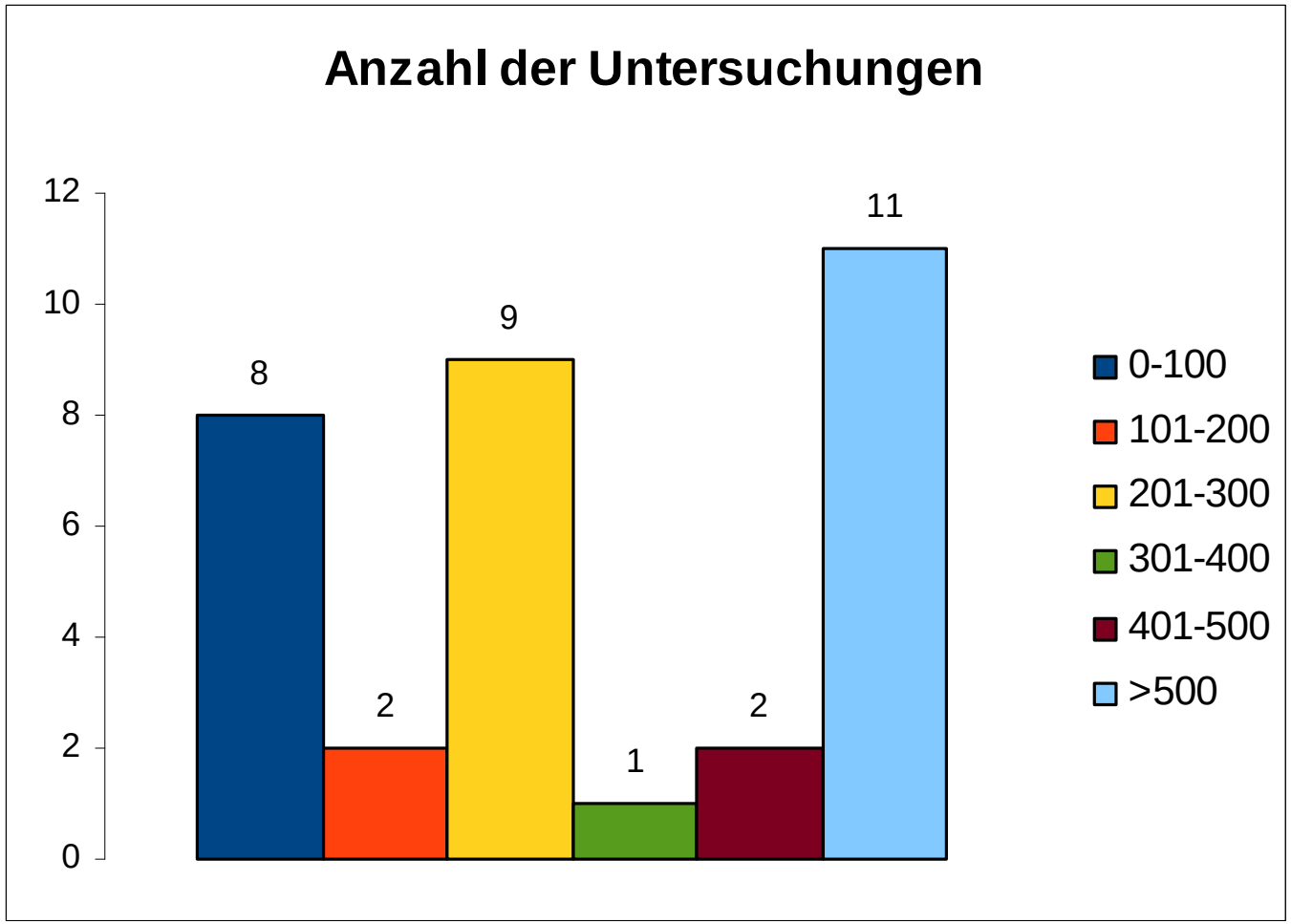
Einschränkung: gilt für serielles Testen bei BiG
nicht vor Anti-TNF-alpha Therapie
nicht bei engen Kontakten (IfSG)

Teil 3: ArbMedVV und IfSG

- Telefonbefragung von 34 TB-Vorsorgestellen
- je Bundesland 1-2 Interviews
- Interviewerin C. Wohlert
- im Jahr 2009

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

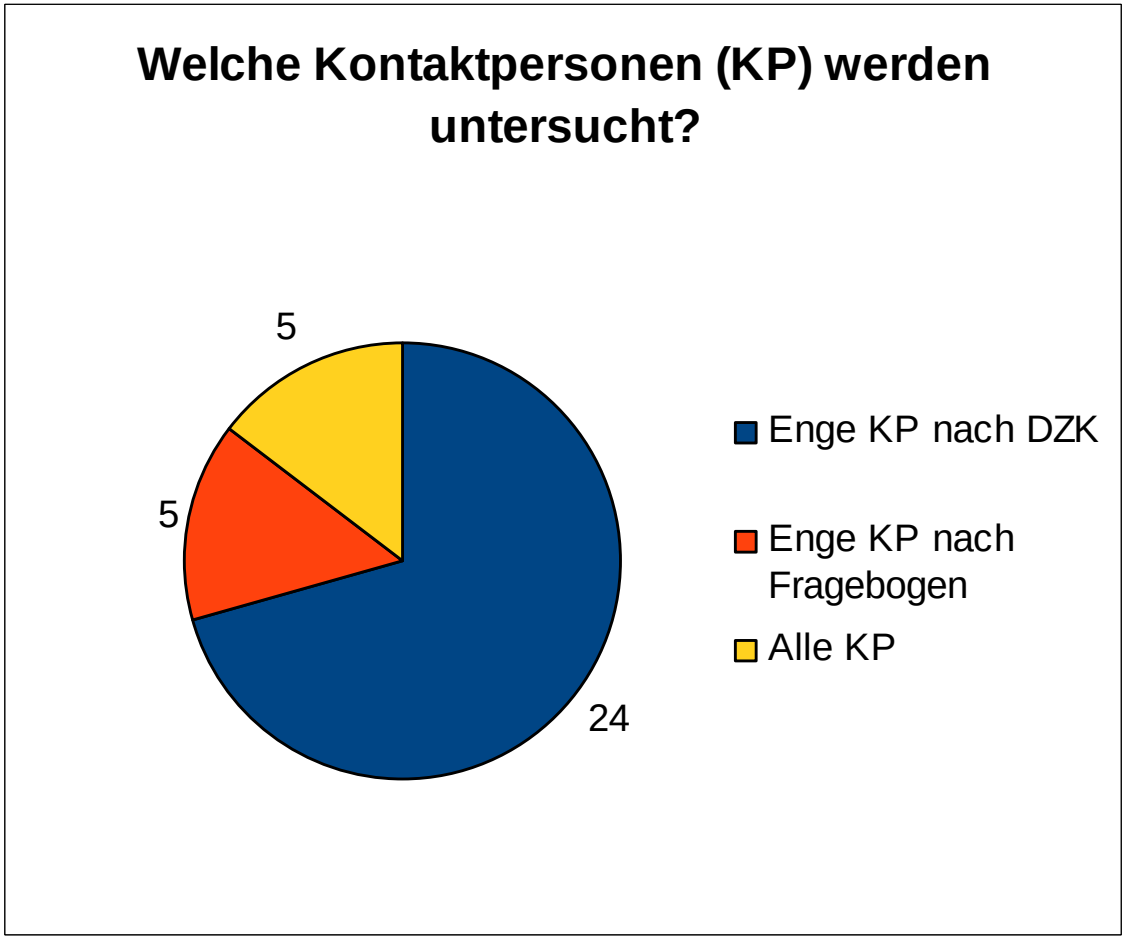
Umgebungsuntersuchungen pro Jahr (n=33)



Wer wird untersucht?

Enger Kontakt

- Haushalts-, Intimkontakt
- 8 Std. bei Sputum-positivem Index
- 40 Std. bei kulturell- positivem Index



Betriebsarzt - Gesundheitsamt

ArbMedVV

Angebotsuntersuchung nach TB-Kontakt

ersetzt

Pflichtuntersuchung nach IfSG

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Vorsorgeuntersuchung nach § 4-5 ArbMedVV

1. Pflicht in Pneumologie und Labor, wenn
   - Kontakt zu TB-Patienten oder TB-Material
2. Angebotsuntersuchung nach „engem“ Kontakt
   - in allen anderen Bereichen oder auf Wunsch

- IfSG
  - Gesundheitsamt kann Arbeitgeber nicht beauftragen
  - Untersuchung nur, wenn nicht von anderen erledigt
  - Doppeluntersuchungen vermeiden
  - Kooperation Betriebsarzt – Gesundheitsamt
  - Gesundheitsamt benötigt Untersuchungsergebnisse des Betriebsarztes nicht

Zusammenfassung

Vorsorgeuntersuchung nur bei Exposition

- enge Kontakte - hoher Anteil frischer Infektionen

- Progressionsrisiko bei ArbMedVV kleiner als bei Umgebungsuntersuchungen nach IfSG?
- Chemoprävention nur bei engem Kontakt und frischer LTBI
- Kooperation Betriebsarzt - Gesundheitsamt

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

a.nienhaus@uke.de

albert.nienhaus@bgw-online.de