

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. D. Häussinger

**Tuberkulose: Präsentation, Verlauf und Management bei Patienten mit oder  
ohne HIV-Koinfektion**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von  
Kerstin Ennemoser

2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dott. Univ. Pisa Joachim Richter

Zweitgutachter: Prof. Dr. Colin MacKenzie

**meinen Eltern**

**gewidmet**

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Ennemoser K., Singh D.D., Hüttig F., MacKenzie C., Müller-Stöver I., Holtmann H., Kocheril S. J., Holtfreter M.C., Richter J. TB or not TB? Diagnostic difficulties in HIV-positive versus HIV-negative tuberculosis patients with an immigration background in Germany. *European Journal of Inflammation* 2015, Vol. 13(3) 209 –216.

## Zusammenfassung

Seit sich die HIV-Infektion weltweit ausbreitet steigt auch die Zahl der Koinfektionen mit HIV und aktiver Tuberkulose, wovon in Deutschland besonders Immigranten aus hochendemischen Ländern und deren Kinder betroffen sind.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war daher festzustellen, wie sich die Tuberkulose bei diesem Patientenkollektiv epidemiologisch und klinisch darstellt und in wie weit sich Tuberkulose-Monoinfektionen von Tuberkulose-HIV-Koinfektion unterscheiden.

Insgesamt wurden 93 (36 männlich/57 weiblich) Patienten im Alter von 2 bis 59 (Median 33) Jahre in eine retrospektive Studie über einen Zeitraum von 1994 bis Mitte 2013 eingeschlossen. 46/93 Patienten litten an einer Tuberkulose-Monoinfektion, 47/93 waren HIV-koinfiziert.

53/93 Patienten stammten aus Afrika, 34/93 Patienten aus Asien und 6/93 Patienten aus Ost- und Südosteuropa. Entsprechend der Epidemiologie der HIV-Infektion stammten signifikant mehr HIV-koinfizierte Patienten (36/47 [76,60%]) aus Afrika ( $p < 0,001$ ), während dementsprechend mehr HIV-negative Patienten (29/46 [63,04%]) aus Asien und Osteuropa stammten ( $p < 0,001$ ).

Überraschenderweise wurde die Diagnose einer Tuberkulose bei Patienten mit HIV-Koinfektion rascher gestellt (Median: 0 Wochen) als bei einer Tuberkulose-Monoinfektion (Median: 8 Wochen). Gründe hierfür sind eine bereits bekannte HIV-Infektion, die auf eine Tuberkulose hindeutet (in 32/47 Fällen gegenüber vier Fällen in denen TB auf HIV hinwies und 11 gleichzeitig gestellten Diagnosen ( $p < 0,001$ ), die Betreuung von HIV-Infizierten durch einen Infektiologen, häufigere Hospitalisationen von HIV-Infizierten wegen eines schweren Verlaufs (CDC C3 39/47 gegenüber 8/47 CDC C2,  $p < 0,001$ ) und die häufigere Lungenbeteiligung bei Patienten mit HIV-Koinfektion (34/47 [72,34%] gegenüber HIV- Patienten 17/46 [36,96%]  $p < 0,001$ ). HIV-negative Patienten zeigten in der Klinik hingegen signifikant seltener auffällige Entzündungsparameter (auffälliges CRP: HIV- 26/46 gegenüber HIV+ 37/46,  $p \leq 0,014$ ), Fieber (HIV- 4/46 gegenüber HIV+ 27/47,  $p < 0,001$ ), gastrointestinale Symptome (HIV- 2/46 gegenüber HIV+ 21/47,  $p < 0,001$ ), oder respiratorische Symptome (HIV- 5/46 gegenüber HIV+ 17/47,  $p \leq 0,004$ ) und wiesen signifikant häufiger extrapulmonale Manifestation auf als HIV-koinfizierte Patienten (HIV- rein extrapulmonal: 29/46 gegenüber HIV+ 13/47,  $p < 0,001$ ). In diesem Kollektiv wurde primär ein Infektionsverdacht seltener (20/46 gegenüber 34/47,  $p \leq 0,005$ ) und ein Tumorverdacht signifikant häufiger gestellt (21/46 gegenüber 12/47,  $p \leq 0,043$ ). Nebenwirkungen der tuberkulostatischen Therapie wurden deutlich häufiger bei HIV-positiven Patienten beobachtet (bei 17/47, HIV+ versus HIV- 4/46,  $p \leq 0,002$ ) und sind bei HIV+ mannigfaltiger.

In Zukunft muss sowohl mit einer Zunahme der Tuberkulose bei jungen Menschen mit Migrationshintergrund einschließlich multiresistenter Fälle, als auch mit einer Zunahme der HIV-Infektion gerechnet werden. Behandelnde Ärzte sollten verstärkt mit dem Bild der Tuberkulose, insbesondere mit deren extrapulmonalen Manifestationen vertraut gemacht werden, um deren Diagnose zu beschleunigen und Fehldiagnosen zu vermeiden. Tuberkulosepatienten sollte dringend eine HIV-Diagnostik nahegelegt werden, da eine HIV-Koinfektion besondere Probleme bei der Behandlung der Tuberkulose aufwirft, andererseits aber im Hinblick auf die Prognose gut behandelt werden kann, wenn sie rechtzeitig diagnostiziert wird.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AIDS</b>	<i>Acquired Immuno-deficiency Sndrome</i>	<b>NNRTI</b>	Nicht-nukleosidaler Reverse Transkriptase-Inhibitor
<b>ART</b>	antiretrovirale Therapie	<b>NRTI</b>	Nukleosidaler Reverse Transkriptase-Inhibitor
<b>BAL</b>	bronchoalveoläre Lavage	<b>PCR</b>	<i>Polymerase chain reaction</i> (Polymerasekettenreaktion)
<b>BCG</b>	<i>Bacille Calmette-Guérin</i>	<b>PI</b>	Protease-Inhibitor
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	<b>PZA</b>	Pyrazinamid
<b>CT</b>	Computertomographie	<b>RIFA</b>	Rifabutin
<b>EMB</b>	Ethambutol	<b>RNA</b>	Ribonukleinsäure
<b>HAART</b>	<i>highly active antiretroviral therapy</i>	<b>RMP</b>	Rifampicin
<b>HIV</b>	Humanes Immunschwäche Virus	<b>STIKO</b>	Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut
<b>IfSG</b>	Infektionsschutzgesetz	<b>Tbc/TB</b>	Tuberkulose/ <i>tuberculosis</i>
<b>IGRA</b>	<i>Interferon-gamma release assay</i>	<b>TST</b>	<i>tuberculine-skin-test</i>
<b>INH</b>	Isoniazid	<b>UNAIDS</b>	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i> (Gemeinsames Programm der Vereinten Nationen zu HIV/AIDS)
<b>IRIS</b>	<i>immune reconstitution inflammatory syndrome</i> (Immunkonstitutions-syndrom)	<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation
<b>MDR</b>	<i>multi-drug resistant</i> (Multi-Drug-Resistenz)	<b>XDR</b>	<i>extensive-drug-resistant</i>
<b>NNRTI</b>	Nicht-nukleosidaler Reverse Transkriptase-Inhibitor	<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Aktuelle Situation und Kenntnisstand .....	1
1.2	Die Tuberkulose .....	2
1.2.1	Die Erreger .....	2
1.2.2	Übertragung .....	2
1.2.3	Klinik .....	3
1.2.4	Meldepflicht .....	4
1.2.5	Definitionen der Infektiosität .....	4
1.2.6	Diagnostik .....	5
1.2.7	Therapie .....	7
1.2.8	Therapie von erregersresistenten Tuberkulosen .....	7
1.3	Die Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV) .....	9
1.3.1	Entdeckung des HIV .....	9
1.3.2	Epidemiologie .....	9
1.3.3	Übertragung .....	9
1.3.4	Meldepflicht .....	10
1.3.5	Diagnostik .....	10
1.3.6	Therapie – Therapiefortschritte ART versus HAART .....	10
1.3.7	HIV-Tuberkulose-Koinfektion .....	11
1.3.8	Interaktionen .....	11
1.4	Fragestellung .....	12
2	Material und Methoden .....	13
2.1	Vorbereitung .....	13
2.2	Studienort .....	13
2.3	Studienpopulation .....	13
2.4	Ethische Aspekte .....	14

2.5	Material und Methoden.....	14
2.6	Statistische Auswertung .....	17
3	Ergebnisse .....	18
3.1	Erstvorstellung und Vorgeschichte .....	18
3.2	Alter, Geschlecht und Herkunft der Patienten .....	18
3.3	Symptome .....	21
3.4	Verdachtsdiagnose (Zeitdauer bis zur Diagnosestellung) .....	23
3.5	Welche Diagnose wurde zuerst gestellt? Tuberkulose, oder HIV? Führte die eine Diagnose der einen Infektion zu der der anderen Infektion? .....	25
3.6	Befunde.....	27
3.6.1	Laborbefunde.....	27
3.6.2	Tuberkulose-Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) .....	28
3.6.3	Tuberkulin-Hauttest (tuberculine skin test = TST) nach Mendel-Mantoux .....	29
3.6.4	Molekularbiologische und mikrobiologische Befunde .....	29
3.6.5	Virologische und immunologische Befunde .....	31
3.6.6	Histopathologische Befunde .....	32
3.6.7	Bildgebung.....	32
3.6.8	Klinische Klassifizierung der Patienten .....	32
3.6.9	Organmanifestationen bei verzögerter Diagnosestellung von mehr als drei Monaten .....	34
3.6.10	Infektiosität .....	36
3.7	Therapie und Follow up.....	36
3.7.1	Therapie .....	36
3.7.2	Therapieadhärenz.....	39
3.7.3	Therapiedauer und Outcome .....	40
4	Diskussion.....	42
5	Schlussfolgerungen.....	54



6	Literaturverzeichnis .....	56
7	Anhang.....	70
8	Danksagung.....	
9	Eidesstattliche Versicherung.....	

# 1 Einleitung

## 1.1 Aktuelle Situation und Kenntnisstand

Tuberkulose ist nach HIV/AIDS weltweit die häufigste Todesursache, die nur von einem einzigen Erreger ausgelöst wird (WHO, 2014).

Schätzungen der WHO zufolge sind weltweit ca. 2 Milliarden Menschen (ein Drittel der Weltbevölkerung) mit *M. tuberculosis* infiziert (Dye et al., 1999).

HIV birgt das höchste Risiko an Tuberkulose zu erkranken. Die Wahrscheinlichkeit ist bei Menschen mit HIV-Koinfektion um das ca. 20 bis 37-fache erhöht, als bei Menschen ohne HIV-Koinfektion. Bei HIV-koinfizierten Patienten ist die Tuberkulose in über einem Viertel der Fälle die Todesursache (WHO, 2011).

Nach Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) wird der derzeit verfügbare BCG-Impfstoff seit 1998 nicht mehr empfohlen (RKI, 2012b).

Im Jahr 2013 wurden weltweit 9 Millionen neue Tuberkulose-Fälle aufgenommen, davon 1,1 Millionen (13%) in Verbindung mit einer HIV-Koinfektion. Laut Schätzungen starben im Jahr 2013 1,5 Millionen Menschen an Tuberkulose, von denen 360.000 zusätzlich HIV-koinfiziert waren. Seit 1990 ist die Mortalitätsrate um 45 % gesunken. Geographisch gesehen wiesen im Jahr 2012 Süd-Ost-Asien und die Westpazifik-Region zusammen 56% aller weltweiten Fälle auf, wobei Indien (24%) und China (11%) die höchsten Fallanzahlen mit insgesamt 35% der Tuberkulose-Erkrankten weltweit aufzeigten. Global gesehen gibt es in Afrika ein Viertel aller Tuberkulosefälle. Annähernd vier Fünftel der Tuberkulose Fälle mit HIV-Koinfektion stammen aus Afrika. Der Anteil der Tuberkulose-Patienten, bei denen eine zusätzliche HIV-Testung durchgeführt wurde stieg im Jahr 2013 auf 48% an. Zwischen 2012 und 2013 ist die flächendeckende antiretrovirale Therapie der HIV-koinfizierten Tuberkulosepatienten weltweit von 60% auf 70% gestiegen (WHO, 2014).

## 1.2 Die Tuberkulose

### 1.2.1 Die Erreger

*Mycobacterium tuberculosis* ist ein aerobes, gram-positives Stäbchen-Bakterium, das von einer nicht permeablen dicken Zellwand umgeben ist (Gengenbacher und Kaufmann, 2012).

Das *Mycobacterium tuberculosis* gilt als Haupterreger der Tuberkulose und hat die außergewöhnliche Fähigkeit der Zerstörung in einer der feindlichsten Zellumgebungen des Körpers zu entgehen. Das Mycobacterium nistet sich in Immunzellen, vor allem in Makrophagen ein, in denen es überleben und sich weiter vermehren kann (Houben et al., 2006).

*M. tuberculosis* ist humanpathogen, wobei ebenfalls *M. bovis*, *M. africanum* und *M. microti* als humanpathogen gezählt werden können (Collins et al., 1982; Collins et al., 1984). *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* und *M. microti* werden auch als *M. tuberculosis*-Komplex zusammengefasst (Tsakumura, 1983).

### 1.2.2 Übertragung

Das *Mycobacterium tuberculosis* wird am häufigsten über die Inspiration erregerrhaltiger Tröpfchen mit einem Durchmesser von ungefähr 5µl übertragen. Eine Infektion mit *M. bovis* kann über das Trinken von infizierter Milch auftreten. Sehr selten tritt die Infektion bei Verletzungen der Haut mit Übertragung von Erregermaterial, beispielsweise im Falle von Fleischern, auf (Zumla et al., 2000).

Die wichtigste Infektionsquelle stellen Patienten mit einer nicht therapierten, offenen pulmonalen Tuberkulose dar, in deren Direkt-Sputumproben säurefeste Stäbchen nachweisbar sind. Diese Patienten setzen hauptsächlich durch Husten, als auch durch Niesen oder allein durch Reden Aerosole frei, die durch das Umfeld eingeatmet werden können. Wohingegen bei alleinigen, kulturellen Erregernachweisen des Sputums, also mikroskopisch negativen Befunden, von einer geringeren Infektiosität der Patienten ausgegangen werden kann.

Extrapulmonale Tuberkulosen, die mikroskopisch offen sind, stellen eine geringere Gefahr für die Übertragung im Sinne einer Kontamination der Umwelt dar (Schaberg et al., 2004).

### 1.2.3 Klinik

Die Tuberkulose manifestiert sich in zwei verschiedenen Formen: der Primären und der Postprimären Tuberkulose (Hunter, 2011).

Die Primäre Tuberkulose tritt bei immunkompetenten Menschen nach Erstinfektion mit *M. tuberculosis* auf. Im Normalfall entwickelt sie sich zu verkäsenden Granulomen in der Lunge, die sich kontinuierlich auf die zugehörigen, regionalen Lymphknoten (Hiluslymphknoten) ausweiten. Nach wenigen Wochen bildet sie sich nach Antwort des Immunsystems spontan zurück (Hunter, 2011). In weniger als 10% der infizierten Fälle kommt es zu einer Ausprägung einer aktiven Tuberkulose (Gengenbacher und Kaufmann, 2012). In Ausnahmefällen wie z.B. besonders jungen, oder aber immunsupprimierten Patienten kann sich eine primäre Tuberkulose in der Verlaufsform einer Meningitis oder als disseminierte Tuberkulose manifestieren (Hunter, 2011).

Die Postprimäre Tuberkulose, auch als sekundäre oder adulte Tuberkulose bezeichnet, tritt etwa 10 bis 30 Jahre nach Primärinfektion, entweder nach Ruhezustand oder als Reaktivierung, auf. Im Normalfall beschränkt Sie sich auf die oberen Lungenlappen. Lymphknoten oder andere Organe sind üblicherweise nicht betroffen. Über 90 % der Fälle heilen ohne Therapie spontan aus, wobei jedoch diejenigen, die an der postprimären Tuberkulose erkranken, fast 80% aller klinischen Fälle ausmachen (Hunter, 2011).

Besonderheiten der Klinik der Tuberkulose bestehen in Verbindung mit einer HIV-Koinfektion. Patienten mit einer HIV-Koinfektion stellen sich in der klinischen Präsentation oft anders dar und haben ein deutlich erhöhtes Risiko der Entwicklung einer aktiven Tuberkulose. So treten vor allem atypische Symptome auf und es kommt viel öfter zu einer extrapulmonalen Dissemination (Aaron et al., 2004). In diesem Zusammenhang wird bei weniger stark immunsupprimierten Patienten mit einer CD4-Anzahl größer als  $200/\text{mm}^3$  das klassische Bild der pulmonalen Tuberkulose erwartet, wohingegen es bei Patienten mit einer CD4 Zellzahl unter  $200/\text{mm}^3$  zu einer deutlich erhöhten Anzahl von extrapulmonalen Manifestationen bzw. atypischen Formen wie hilärer/mediastinaler Lymphadenopathie, oder Miliar-Tuberkulose kommen kann (Aaron et al., 2004; Perlman et al., 1997).

#### **1.2.4 Meldepflicht**

Gemäß § 6 (1) des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sind die Erkrankung sowie der Tod an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose, auch wenn ein bakteriologischer Nachweis nicht vorliegt, namentlich zu melden. Die namentliche Meldung muss nach § 9 (3) IfSG unverzüglich, spätestens innerhalb von 24 Stunden nach erlangter Kenntnis gegenüber dem für den Aufenthalt des Betroffenen zuständigen Gesundheitsamt erfolgen.

Nach § 6 (2) IfSG ist dem zuständigen Gesundheitsamt ebenfalls mitzuteilen, wenn Personen die an einer behandlungsbedürftigen Lungentuberkulose leiden, eine Behandlung verweigern, oder abbrechen.

Laut § 7 (1) IfSG ist der direkte Erregernachweis von *Mycobacterium tuberculosis/africanum* und *Mycobacterium bovis*, sowie nachfolgend auch das Ergebnis der Resistenzbestimmung namentlich an das zuständige Gesundheitsamt zu melden. Im Vorfeld muss auch der Nachweis von säurefesten Stäbchen im Sputum namentlich gemeldet werden.

#### **1.2.5 Definitionen der Infektiosität**

I. Geschlossene (nicht offene) Tuberkulose: klinisch manifeste Tuberkulose, ohne Erregernachweis in Exkreationen. Beispiele: Knochen; Lymphknotentuberkulose (Oette, 2009).

II. Offene Tuberkulose: Klinisch manifeste Tuberkulose mit Erregernachweis in Exkreationen (z.B. Sputum, Urin, Pus). Zur Erregerbestimmung werden mikroskopische, kulturelle, oder molekularbiologische Verfahren angewandt. Ist der Erregernachweis bereits in der Untersuchungsprobe positiv spricht man von einer mikroskopisch-offenen Tuberkulose, wohingegen man bei Nachweis nach Anlage der Kultur von einer kultur-offenen Tuberkulose spricht (Oette, 2009).

Ila. Infektiöse Tuberkulose: Alle Tuberkulosen, bei denen es zu einer Übertragung auf andere Menschen kommen kann. Dies sind offene pulmonale Tuberkulosen. Patienten werden als infektiös bezeichnet, wenn eine hohe Erregeranzahl im Sputum ausgeschieden wird (Nachweis der Erreger im Nativpräparat des Sputums im Sinne säurefester Stäbchen: >10.000 Zellen/ml Sputum). Es wird von einer

hohen Infektiosität ausgegangen, wenn zusätzlich ein Husten mit Auswurf, oder eine röntgenologisch sichtbare, pulmonale Kaverne besteht (Oette, 2009).

III. Nicht-infektiöse Tuberkulose: Unter normalen Voraussetzungen sind geschlossene Tuberkulosen nicht infektiös und auch offene Tuberkulosen sind oft ebenfalls nicht, oder nur geringfügig infektiös. Beispiele dafür stellen Haut-, Urogenital, oder Lungentuberkulosen mit positiver Sputum-Kultur aber negativem, mikroskopischen Erregernachweis im nativen Sputum dar (Oette, 2009).

### **1.2.6 Diagnostik**

Es ist nach wie vor schwierig die Tuberkulose zu diagnostizieren und das ideale diagnostische Mittel ist noch nicht gefunden worden (Weyer et al., 2011).

Die Diagnostik wird mit Hilfe einer Kombination aus der Interpretation klinischer Symptome sowie verschiedener bewährter Diagnostikverfahren durchgeführt (Kwan und Ernst, 2011).

Mittel der Wahl ist weiterhin der Direktnachweis der *M. tuberculosis* Spezies durch Kultur, der als Goldstandard gilt (Norbis et al., 2013). Die herkömmliche Methode der Spezies-Diagnostik ist das Löwenstein-Jensen Medium auf Ei-Basis. Diese Verfahrensdiagnostik ist sehr sensitiv, allerdings ist sie mit wenigstens drei Wochen, in denen die Bakterien angezüchtet werden, sehr zeitaufwändig (Zumla et al., 2000). Deshalb können in Fällen, bei denen die Diagnose der Tuberkulose schnell gestellt werden muss, zusätzlich molekularbiologische Verfahren für den Nachweis der Nukleinsäuren des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) durchgeführt werden. Nach der Kulturanlage erfolgt eine Resistenzbestimmung der Mycobakterien gegen Tuberkulostatika (Drobniewski und Wilson, 1998; Zumla et al., 2000).

In Hochendemiegebieten von Entwicklungsländern ist der Kulturnachweis oft nicht durchführbar, oder erhältlich. So wird dort vor allen Dingen die (Licht-) Mikroskopie des Sputums durchgeführt. Diese lässt sich schneller und einfacher durchführen und erfolgt oftmals als alleinige Diagnostik (Kwan und Ernst, 2011).

Hauptsächlich wird in der Mikroskopie Sputum verwendet, wobei auch andere Proben wie z.B. die bronchoalveoläre Lavage (BAL), Magensaft, Liquor, oder Lymphknotenpunktat verwendet werden können. Im Idealfall sollten drei Sputumproben an aufeinander folgenden Tagen gewonnen und untersucht werden (Zumla et al., 2000). Die Mikroskopie mit Sputum und deren Diagnose können schnell erfolgen (Zumla et al., 2000), wobei die Mikroskopie vielen Limitationen unterliegt. Die größte Limitation ist diesbezüglich die geringe Sensitivität mit 40-60% weniger Positiv-Befunden als die Kulturbestimmung (Weyer et al., 2011).

Der Xpert-MTB/RIF-Test bietet eine zuverlässige, neue Diagnostikmöglichkeit, bei der basierend auf einer Real-time-PCR die Detektion von *M. tuberculosis* als auch die Testung der Rifampicin-Resistenz direkt aus dem Sputum möglich ist. Der Xpert-Test lässt sich in ca. 2 Stunden bei minimalem Arbeitsaufwand durchführen (RKI, 2012a).

Die geläufigen Tuberkulin-Hauttests, die bei Tuberkuloseverdacht zunächst angewandt werden, erlauben i.A. einen stattgehabten Kontakt im Sinne einer latenten oder floriden Tuberkulose zu stellen. Allerdings sind bei BCG-Geimpften falsch positive Befunde nicht selten. Andererseits bieten Hauttests wie der Intrakutantest nach Mendel-Mantoux eine semiquantitative Aussage über die Feststellung der Ausprägung der Hautreaktion. Eine aktive produktive Tuberkulose führt nicht selten zu einer erheblichen Reaktion mit Infiltration des Subkutangewebes und einer Größe über 1.5 bis 2 cm. Zumindest bei Nicht-immunsupprimierten Patienten unterstützt eine ausgeprägte Hautreaktion den Verdacht auf eine floride produktive Tuberkulose (Singh et al. 2011). In den letzten Jahren haben sich Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) etabliert, z.B. der QuantiFERON®-TB Gold in Tube Test (ELISA-Technologie) oder der T-Spot®.TB-Test (ELISPOT-Technologie) (Lange und Sester, 2012). Sie sind spezifischer als Tbc-Hauttests erlauben aber keinerlei Aktivitätsdiagnose. Neuerdings werden diese Tests auch in pathologischen Flüssigkeiten wie Pleurapunktaten durchgeführt.

Weiterhin wird als bildgebende Diagnostik ein Röntgen-Thorax durchgeführt, das sowohl bei Patienten ohne HIV-Koinfektion als auch mit HIV-Koinfektion entscheidend sein kann, wobei der Röntgen-Thorax bei HIV-koinfizierten

Patienten mit einer Tuberkulose häufig atypische Befunde aufweist (Zumla et al., 2000).

Die Diagnostik bei HIV-koinfizierten Patienten stellt sich als besonders schwierig dar. Gründe hierfür sind die verminderte Erregeranzahl im Sputum, das erhöhte Auftreten von atypischen Fällen und die Möglichkeit eines zusätzlichen Eintretens eines Immun-Rekonstitution-Syndroms (IRIS) (Norbis et al., 2013).

### **1.2.7 Therapie**

Die Therapie der Tuberkulose erfolgt weltweit immer als Kombinationstherapie.

In der Behandlung werden die Erstrangmedikamente Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid von den Zweitrang-Medikamenten, die alle anderen Tuberkulostatika beinhalten, unterschieden (Schaberg et al., 2012).

Entsprechend der Leitlinie der Weltgesundheitsorganisation wird in einer Standardtherapie bei Erwachsenen eine initiale Vierfachtherapie, auch Stabilisierungsphase genannt, mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol über 2 Monate empfohlen. Danach folgt die Kontinuitätsphase der Therapie mit Isoniazid und Rifampicin über weitere 4 Monate bis zum Abschluss der sechsmonatigen Gesamttherapie (WHO, 2010).

Es wird empfohlen, dass HIV-koinfizierte Patienten mindestens die gleiche Tuberkulosetherapie erhalten sollten, wie nicht HIV-infizierte Patienten (WHO, 2010).

### **1.2.8 Therapie von erregersresistenten Tuberkulosen**

Die multiresistente Tuberkulose (= MDR-Tuberkulose/ *multidrug-resistant-tuberculosis*) weist eine Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin, sowie in einigen Fällen gegen weitere Tuberkulostatika auf (Schaberg et al., 2012).

Die Therapie einer MDR-Tuberkulose sollte mit 4 Zweitrangmedikamenten erfolgen. Die Dauer der Therapie sollte mindestens 20 Monate betragen und im



Fälle der Injektion eines Tuberkulostatikas über ein Zeitintervall von 8 Monaten in der Initialphase gegeben werden (Schaberg et al., 2012).

Eine extensive Resistenz liegt bei der XDR-Tuberkulose (= *extensive-drug-resistant tuberculosis*) vor. Bei dieser Tuberkuloseform handelt es sich um eine MDR-Tuberkulose mit zusätzlicher Resistenz gegenüber einem der Fluorochinolone, sowie mindestens eines der 3 injizierbaren Zweitrangmedikamente Amikacin, Kanamycin oder Capreomycin (Schaberg et al., 2012).

Für die Therapie der XDR-Tuberkulose können laut dem deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose keine allgemeinen oder speziellen Empfehlungen gegeben werden. Es wird ausdrücklich empfohlen, die Therapie in entsprechend spezialisierten Kliniken durchführen zu lassen (Schaberg et al., 2012).

## **1.3 Die Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV)**

### **1.3.1 Entdeckung des HIV**

Das erworbene Immunschwächesyndrom (= *Acquired Immunodeficiency Syndrome*/ AIDS) wurde erstmalig in den USA als eigenständiges Krankheitsbild erkannt, nachdem den Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta eine Häufung symptomatischer Infektionen durch opportunistische Erreger, wie zum Beispiel die *Pneumocystis carinii*-Pneumonie (heute als *P. jiroveci* bezeichnet), aufgefallen war (Jaffe et al., 1983). Die Dimension von AIDS wurde erst nach und nach verstanden, da die zelluläre Immunschwäche als Folge der Immunsuppression bei AIDS, viele und bis dato seltene, vielfältige Krankheitsbilder in unterschiedlichen Populationen hervorrief (Rockstroh, 2012). Das humane Immunschwäche Virus (HIV), das als Auslöser für AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) identifiziert wurde, konnte schließlich im Jahr 1983 entdeckt werden (Barre-Sinoussi et al., 1983; Popovic et al., 1984). Insbesondere in Entwicklungsländern löst das HIV-Virus Reaktivierungen latenter Tuberkulosen aus. Die Tuberkulose stellt dort die häufigste opportunistische Infektion dar, die durch HIV hervorgerufen wird (Kasprowicz et al., 2011).

### **1.3.2 Epidemiologie**

Weltweit sind etwa 34 Millionen (31,4 Millionen–35,9 Millionen) Menschen mit HIV infiziert, von denen der größte Teil (69 %) aus Afrika südlich der Sahara stammt. Im Jahr 2011 starben 1,7 Millionen Menschen an den Folgen der HIV-Erkrankung. Nach Schätzungen von UNAIDS betrug die Zahl der Neuinfektion im Jahr 2011 2,5 Millionen und ist im Gegensatz zu den vorherigen Jahren gesunken. Im Vergleich zum Jahr 2001 erkrankten etwa 20% weniger Menschen an HIV (UNAIDS, 2012).

### **1.3.3 Übertragung**

HIV wird im Wesentlichen durch ungeschützten sexuellen Kontakt mit einer HIV-infizierten Person, den gemeinsamen Gebrauch von Spritzen, oder im Rahmen der Geburt von der Mutter auf den Fötus übertragen (Rockstroh, 2012).

### **1.3.4 Meldepflicht**

Gemäß § 7 (3) IfSG sind der direkte, oder indirekte Nachweis von HIV-Krankheitserregern nichtnamentlich zu melden.

Die nichtnamentliche Meldung erfolgt nach den Angaben von § 10 (1) IfSG und muss gemäß § 104 (3) IfSG innerhalb von zwei Wochen gegenüber dem Robert Koch-Institut erfolgen.

### **1.3.5 Diagnostik**

Seit 1993 wird in der Regel die Stadieneinteilung nach CDC bevorzugt eingesetzt, bei der die HIV-Infektion anhand der klinischen Kategorien (A, B und C) als auch hinsichtlich der CD4-Zellzahl in jeweils drei Stadien eingeteilt wird. Die Kategorien A, B und C entsprechen dabei Symptomkomplexen oder Erkrankungen. Der Patient wird jeweils nach Progression der HIV-Infektion neu eingeteilt. Eine Rückstufung ist nicht möglich (Rockstroh, 2012). Die Basisdiagnostik wird durch die Bestimmung der HI-Viruslast und den Nachweis primärer Resistenzen gegen antivirale Substanzen ergänzt (Noah, 2013; Wilson, 2003).

### **1.3.6 Therapie – Therapiefortschritte ART versus HAART**

Die erworbene Immunschwäche wurde zunächst mit Hilfe der antiretroviralen Therapie mit Monotherapien behandelt, die in der Anfangszeit der AIDS Entdeckung bis zum Jahr 1996 durchgeführt wurde (Hoffmann, 2013).

Ein enormer Fortschritt der antiretroviralen Therapie erfolgte im Jahr 1996 durch die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART), mit der kontinuierlich weiterentwickelten Kombination mehrerer Wirkstoffklassen. Mit Hilfe der HAART hat die Letalität und die AIDS-Inzidenz deutlich abgenommen. Allerdings gab es auch deutlich mehr Nebenwirkungen auf Grund der hohen Tablettenbelastung der verschiedenen Medikamentenklassen. Zu den heutigen 5 Substanzklassen der HAART gehören (Hoffmann, 2013):

- Nukleosidische bzw. nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)
- Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)
- Protease-Inhibitoren (PIs)
- Entry-Inhibitoren (Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren)
- Integrase-Inhibitoren

### **1.3.7 HIV-Tuberkulose-Koinfektion**

Nach Schätzungen von UNAIDS wiesen im Jahr 2011 etwa 13 % Prozent der Tuberkulosefälle zusätzlich eine HIV-Koinfektion auf; in einigen Ländern Afrika sind es sogar 80% der Tuberkulosefälle (UNAIDS, 2012).

Seit sich die HIV-Infektion ausbreitet steigt auch die Zahl der HIV/Tuberkulose-Koinfektionen, wovon besonders einige Länder Afrikas, wie Botswana, Zimbabwe und Südafrika, betroffen sind (Corbett et al., 2003).

### **1.3.8 Interaktionen**

Bei HIV-Tuberkulose-Koinfizierten werden mehrere Interaktionen zwischen den beiden Erkrankungen beobachtet, die sowohl den Verlauf der HIV-Infektion als auch den der Tuberkulose-Erkrankung betreffen. Bei einem Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) handelt es sich um eine hyperergische Reaktion auf mikrobielle Antigene im Rahmen des therapieassoziierten Anstiegs immunkompetenter Zellen mit paradox-zunehmender klinischer Symptomatik, die vor allem unter Beginn einer HAART auftritt. Interaktionen zwischen Tuberkulostatika und antiretroviralen Medikamenten können die Toxizität dieser Medikamente erhöhen (McIlleron et al., 2007).

## 1.4 Fragestellung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation sollten die folgenden Fragen im Zusammenhang mit Tuberkulose mit/ohne einer Koinfektion mit HIV geklärt werden:

1. Wie stellt sich die Tuberkulose bei Patienten mit oder ohne HIV-Koinfektion klinisch dar und welcher Zeitraum vergeht zwischen Auftreten der Symptome, Erstvorstellung beim Arzt und Diagnosestellung?
2. Welche Besonderheiten der Tuberkulose bei Migranten, die nicht an einer HIV-Koinfektion leiden, beeinflussen die Diagnostik?
3. Unterscheidet sich das klinische Bild der Tuberkulose zwischen Patienten mit und ohne HIV-Koinfektion?
4. Führen Besonderheiten des klinischen Bildes der Tuberkulose bei HIV-Koinfizierten zu einer Verzögerung der Diagnose?
5. Hat die HIV-Koinfektion zur Verdachtsdiagnose der Tuberkulose beigetragen oder hat die HIV-Koinfektion die Diagnose der Tuberkulose erschwert?
6. Hat die HIV-Koinfektion die Therapie der Tuberkulose beeinflusst?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Vorbereitung**

Eine retrospektive Studie auf Grundlage von Patientendaten wurde durchgeführt. Dafür wurden Tuberkulose-Patienten mit Migrationshintergrund und ausländische Patienten, insbesondere aus tropischen Ländern, ausgewählt, die sich wegen unklaren Krankheitsbildern und dem Verdacht auf Tuberkulose in der Tropenmedizinischen - und der Infektiologischen Ambulanz der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf vorgestellt hatten. Zudem wurden Patienten in die Untersuchung einbezogen, bei denen kürzlich eine Tuberkulose in auswärtigen Institutionen diagnostiziert aber nicht anbehandelt worden war. Die Tropenmedizinische Ambulanz oder die infektiologische Ambulanz sind dabei konsiliarisch für alle Kliniken der Universität Düsseldorf zuständig und betreuen zudem die naheliegenden Krankenhäuser von und außerhalb von Düsseldorf.

Die in der Tropenmedizinischen Ambulanz, oder der infektiologischen Ambulanz behandelten Patienten wurden entweder bereits mit dem Verdacht auf eine Tuberkulose oder einer vorangehend diagnostizierten Tuberkulose aus anderen Kliniken oder Arztpraxen überwiesen, oder die Diagnose einer Tuberkulose ergab sich im Rahmen der Abklärung eines Verdachts auf eine Tropenkrankheit, oder einer unbekanntem Infektion.

### **2.2 Studienort**

Als Studienort dienten die Tropenmedizinische - und die infektiologische Ambulanz der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf.

### **2.3 Studienpopulation**

Es wurden alle Patienten mit Migrationshintergrund in der Studie aufgenommen, die sich in der Zeit von Anfang 1994 bis Mitte 2013 in der Tropenmedizinischen Ambulanz und der infektiologischen Ambulanz der Klinik für Gastroenterologie,

Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf wegen einer Tuberkulose vorstellten. Insgesamt konnten 93 Patienten in der Studie eingeschlossen werden.

## **2.4 Ethische Aspekte**

Die insgesamt 93 Patienten wurden über die retrospektive Studie und die Auswertung der Daten aufgeklärt und darüber informiert, dass alle erhobenen Daten ausschließlich pseudonymisiert verwendet werden. In Fällen von Minderjährigkeit wurde die Erlaubnis sowohl der Patienten, als auch die der erziehungsberechtigten Person eingeholt. In beiden Fällen wurde darüber aufgeklärt, dass eine Nichtteilnahme an der Studie zu keiner nachteiligen Behandlung führen würde und dass alle Ergebnisse vertraulich behandelt werden. Alle Daten und Ergebnisse wurden pseudonymisiert. Das Ethikvotum wurde beantragt und unter der Studiennummer 4276 bewilligt.

## **2.5 Material und Methoden**

Material und Methoden umfassten alle diagnostischen Möglichkeiten eines Universitätsklinikums eines Industrielandes.

Als Tuberkulose-Suchtests wurden vornehmlich der Mendel Mantoux-Test und der Interferon-Gamma-Release Assay (IGRA) eingesetzt. Nur in fünf Fällen, deren Erstvorstellung vor dem Jahr 2004 lag, war ein Tine-Stempel-Test durchgeführt worden. Bei dem Mendel-Mantoux Test wird mit einer Tuberkulinspritze eine intradermale Injektion an der Volarseite des Unterarms von 2 TU, welches 0,1 ml des hochgereinigten Tuberkulins PPD RT 23 SSI (Statens Serum Institut Kopenhagen, Dänemark) entspricht, vorgenommen. Zusätzlich wird die Injektionsstelle markiert. Die Ablesung erfolgt jeweils nach 48 und nach 72 Stunden. Die alleinige Rötung der Injektionsstelle kann eine unspezifische Reaktion auf Begleitstoffe des Tuberkulin-Präparates sein und hat keine diagnostische Bedeutung. Eine positive Reaktion gilt ab einer Induration von einem Durchmesser größer 5 Millimetern.

Zusätzlich wurde eine Semi-Quantifikation nach der Größenzunahme von 5 bis 10mm, 10mm bis 15mm und größer 15mm durchgeführt und überprüft, ob sich einer Induration eine Ulzeration anschloss (American Thoracic Society, 2000).

Sofern nicht bereits vorab ein positives Ergebnis des Interferon-Gamma-Release Assays (IGRA) vorlag, wurde der IGRA bei allen Patienten mittels T-Elispot-Test durchgeführt. Bei den Patienten, bei denen bereits bei der Erstvorstellung in der tropenmedizinischen - oder der infektiologischen Ambulanz, ein positives IGRA-Ergebnis vorlag, war der IGRA entweder mit dem QuantiFERON-Test oder dem T-spot Test durchgeführt worden.

Der IGRA ist ein Bluttest und wird gemessen, indem nach der Stimulation mit hoch spezifischen *Mycobacterium tuberculosis*-Antigenen (ESAT-6, CFP-10 und TB 7.7(p4)) nach 16 bis 24 Stunden die Interferon-gamma-Bildung quantitativ (QuantiFERON®-TB-Gold in-Tube Cellestis, Melbourne, Australien) bestimmt bzw. die Zahl der Interferon-gamma-bildenden T-Lymphozyten aus isolierten peripheren mononukleären Zellen (T-spot®.TB, Oxford Immunotec, Marlborough, U.S.A.) gemessen wird. Der IGRA wurde am Institut für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Universitätsklinikums Düsseldorf vorgenommen.

Bei den Blutentnahmen, die auch zur Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG)-Bestimmung dienten, muss beachtet werden, dass von den 47 HIV-erkrankten Patienten nur 9 auf BSG getestet worden sind. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Stationspersonal dieser Untersuchung wegen der Infektionsgefahr ablehnend gegenüberstand.

Die durchgeführten Biopsien wurden nach der Ziehl-Neelsen-Methode angefärbt und am Institut für Pathologie des Universitätsklinikum Düsseldorf mikroskopiert und ausgewertet.

Sofern nicht bereits ein Kulturergebnis von Mycobacterien und die entsprechende Resistenzbestimmung vorlagen, erfolgte die Kulturbestimmung der Mycobacterien mit zugehöriger Resistenzbestimmung am Institut für Mikrobiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf (Löwenstein-Jensen Agar für Festnährmedien



auf Eibasis und BACTEC™ MGIT™ 960®, Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, U.S.A. für Flüssignährmedien).

Der *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex wurde mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) am Institut für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Uniklinik Düsseldorf nachgewiesen. Die PCR ist für respiratorische Sekrete wie bronchoalveoläre Lavage (BAL), Sputum und Magensaft zugelassen, jedoch nicht für andere nicht respiratorische Sekrete. Dessen ungeachtet wurde auch in unklaren Fällen mit nicht respiratorischen Sekreten wie Menstrualblut, Urin, Stuhl, Fistelsekrete, oder Abszesse die PCR angewandt.

In allen 93 Fällen ist eine HIV-Testung durchgeführt worden. Bei HIV-positiven Patienten wurde die Viruslast vor Therapie und dreimonatlich unter Therapie bestimmt. Dieses erfolgte mit Hilfe des etablierten Verfahrens *m2000 Real Time System*® der Firma Abbott (*m2000 Real Time System*, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, U.S.A.). Die Vorbereitung der Proben erfolgte vollautomatisiert mit dem *m2000sp-System*®. Im Anschluss erfolgte die Amplifikation und Detektion am *m2000rt-System*®.

Mit Hilfe der CD4- und CD8-Zellauszählung wurde die lymphozelluläre Immunkompetenz bestimmt.

Ferner ist eine Einteilung in die CDC-Klassifikation nach den Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, U.S.A. von 1993 vorgenommen worden, welche nach Schweregrad der Immunschwäche und der Symptome, nach der Höhe der CD4-Zellen/ $\mu$ l einzuteilen ist. In diesem System ist eine Rückstufung grundsätzlich nicht möglich (CDC, 1993).

Die Therapie der Tuberkulose, als auch der HIV-Infektion wurde nach den Leitlinien des deutschen Zentralkomittes, der Deutsch-Österreichischen Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion und der Deutsch-Österreichischen Leitlinien zu Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten Patienten vorgenommen (Schaberg et al., 2012; AWMF 055-001; AWMF 055/006).

Lagen ein beobachtetes unzureichendes Therapieansprechen, oder die Vermutung einer unzureichenden Therapieadhärenz vor, so wurden die Serumkonzentrationen von Isoniazid und Rifampicin gemessen.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte nach Erfassung der Daten in Excel-Tabellen (Microsoft Corporation©) mit dem Programm IBM SPSS Statistics 21® der Firma IBM. Die Abhängigkeit zwischen Patienten mit und ohne HIV-Infektion bezüglich des Alters und Geschlechts, der Herkunft, der Symptome, der primären klinischen Verdachtsdiagnose, der Laborbefunde, der Klassifikation nach Organen und der Infektiosität wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes ermittelt. Der p-Wert steht für die Signifikanz des Ergebnisses des beschriebenen statistischen Verfahrens. Das Signifikanzniveau wurde mit 0,05 festgelegt.

Das Erstellen aller Grafiken erfolgte mit der Software Microsoft Excel (Microsoft Corporation©).

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Erstvorstellung und Vorgeschichte**

Insgesamt wurden die 93 Patienten entweder aus den Fachabteilungen des Universitätsklinikums Düsseldorf, oder von außerhalb überwiesen, oder vorstellig. 37 der 93 Patienten wurden aus unterschiedlichen Fachbereichen der Universitätsklinik Düsseldorf zugewiesen, wobei sieben Patienten aus der Klinik für Kinderheilkunde, sechs Patienten von der infektiologischen Station, fünf Patienten aus der Klinik für Neurochirurgie, sechs Patienten aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, drei Patienten aus der Notaufnahme, zwei Patienten aus der Klinik für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, zwei Patienten aus der Klinik für Orthopädie, ein Patient aus der Klinik für Gastroenterologie, ein Patient aus der Klinik für Innere Medizin, ein Patient aus der Klinik für Hämatologie, ein Patient aus der Chirurgischen Klinik und ein Patient aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe kamen. 37 Patienten wurden aus Krankenhäusern zugewiesen, von denen 14 Patienten aus umliegenden Krankenhäusern Düsseldorfs und 23 Patienten von Kliniken außerhalb Düsseldorfs überwiesen worden sind. Zehn Patienten wurden von niedergelassenen Ärzten aus der Praxis überwiesen. Weitere neun Patienten kamen aus Eigeninitiative.

### **3.2 Alter, Geschlecht und Herkunft der Patienten**

36 der insgesamt 93 Patienten waren männlichen und 57 der 93 Patienten weiblichen Geschlechts. Das Alter betrug zwischen 2 und 59 Jahren. Der Median betrug 33 Jahre. 46 der Patienten waren HIV-negativ und 47 Patienten HIV-positiv.

15 der 46 HIV-negativen Patienten waren männlichen, und 31 der 46 HIV-negativen Patienten weiblichen Geschlechts, die Spannweite des Alters betrug 2 bis 59 Jahre. Der Median betrug 34 Jahre. Zwei weibliche Patientinnen waren unter 14 Jahre und zwei zwischen 14-18 Jahre alt und jeweils ein männlicher Patient war unter 14 Jahre und einer zwischen 14-18 Jahre alt. Die sechs HIV-negativen Kinder und Jugendliche wurden in den Altersmedian eingeschlossen.

21 von 47 HIV-positiven Patienten waren männlichen, und 26 Patienten weiblichen Geschlechts, im Alter von 21 bis 55 Jahren. Der Median betrug 33 Jahre. Alle Patienten mit HIV-Koinfektion waren über 18 Jahre alt (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Alter und Geschlecht der Tbc-Mono- und Tbc-HIV-Koinfizierten und Signifikanz**

	Tbc/HIV- (n=46)		Tbc/HIV+ (n=47)		Tbc/HIV- vs. Tbc/HIV +(p)	Alle Tbc- Patienten (n=93)
	m	w	m	w		
Alter und Geschlecht	m	w	m	w		
< 14 Jahre	1	2	0	0	<i>n.d.</i>	3
14 - < 18 Jahre	1	2	0	0	<i>n.d.</i>	3
≥ 18 Jahre	13	27	21	26	<i>n.d.</i>	87
<b>Anzahl aller Patienten</b>	<b>15</b>	<b>31</b>	<b>21</b>	<b>26</b>	<b><i>n.s.</i></b>	<b>93</b>

Tabelle 1: Alter und Geschlecht der Tbc-Mono- und Tbc-HIV-Koinfizierten und Signifikanz:

\*  $p \leq$ , *n.s.*: nicht signifikant und *n.d.*: nicht durchführbar: da die Anzahl der Fälle zu gering für statistische Analyse

Es ergab sich ein Unterschied in der Altersverteilung zwischen Tbc-Mono- vs. Tbc-HIV-Koinfizierten insofern, dass sechs Patienten unter 18 Jahre eine Tbc-Monoinfektion aufwiesen, während alle Tbc-HIV 18 Jahre und älter waren, wenn auch dieser Unterschied keine statistische Signifikanz aufweist.

Es gab signifikant mehr Frauen über 18 Jahre mit Tbc-Monoinfektion als Männer ( $p \leq 0,003$ ).

Insgesamt stammten 53 Patienten aus Afrika, 34 aus Asien und 6 aus Ost- und Südosteuropa. Unter den HIV-negativen Patienten stammten 17 von 46 aus Afrika, 25 aus Asien und 4 aus Europa.

**Tabelle 2: Herkunftsländer der Tuberkulosepatienten ohne, oder mit HIV-Koinfektion und Signifikanz\***

<b>Herkunft</b>	<b>Tbc/HIV- (n=46)</b>	<b>Tbc/HIV+ (n=47)</b>	<b>Tbc/HIV- vs. Tbc/HIV+ (p)</b>	<b>Alle Tbc- Patienten (n=93)</b>
<b>Afrika</b>	<b>17</b>	<b>36</b>	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>	<b>53</b>
Westafrika	7	20	<i>p</i> ≤0,004	27
Ostafrika	1	10	<i>p</i> ≤0,004	11
Nordafrika	7	2	<i>n.d.</i>	9
Zentralafrika	2	3	<i>n.d.</i>	5
Südafrika	0	1	<i>n.d.</i>	1
<b>Asien</b>	<b>25</b>	<b>9</b>	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>	<b>34</b>
Indischer Subkontinent	14	0	<i>n.d.</i>	14
Südostasien	4	6	<i>n.d.</i>	10
Ostasien	3	1	<i>n.d.</i>	4
Westasien	2	1	<i>n.d.</i>	3
Zentralasien	2	1	<i>n.d.</i>	3
<b>Ost und Südost Europa</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b><i>n.d.</i></b>	<b>6</b>
Balkan	4	1	<i>n.d.</i>	5
Russland	0	1	<i>n.d.</i>	1

Tabelle 2: Herkunftsländer der Tuberkulosepatienten ohne, oder mit HIV-Koinfektion und Signifikanz:

\* *p* ≤, *n.s.*: nicht signifikant und *n.d.*: nicht durchführbar: da die Anzahl der Fälle zu gering für statistische Analyse

Unter den HIV-positiven Patienten stammten 36 von 47 aus Afrika, 9 aus Asien und 2 Patienten aus Europa. Patienten mit HIV-Infektion stammten signifikant häufiger aus Afrika  $p < 0,001$ , während dementsprechend mehr HIV-negative Patienten aus Asien und Osteuropa stammten  $p < 0,001$ . Die Herkunftsländer werden im Detail in Tabelle 2 aufgeführt.

### **3.3 Symptome**

Die meisten Patienten stellten sich mit unspezifischen Symptomen bei dem überweisenden Arzt oder der überweisenden Klinik vor. Nur wenige Patienten wurden wegen akuter Krankheitsbilder vorstellig.

Lymphknotenschwellung, B-Symptomatik und Husten waren die Hauptsymptome, die die Patienten dazu veranlasste medizinische Hilfe aufzusuchen (Tabelle 3).

Husten, Fieber und gastrointestinale Symptome traten signifikant häufiger bei Patienten mit HIV-Koinfektion als bei Patienten ohne HIV-Infektion auf.

Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Erstvorstellung bei einem Arzt schwankte bei den insgesamt 93 untersuchten Patienten zwischen 0 und 240 Wochen (60 Monaten). Der Median betrug 4 Wochen.

Bei den Patienten ohne HIV-Infektion betrug das Zeitintervall 0 bis 28 Wochen und der Median 4 Wochen und bei zusätzlich HIV-koinfizierten Patienten schwankte der Zeitraum zwischen 0 und 240 Wochen, ebenfalls bei einem Medianwert von 4 Wochen.

**Tabelle 3: Angegebene Hauptsymptome der 93 Tuberkulosepatienten ohne, oder mit HIV-Koinfektion und Signifikanz\***

Symptom	Tbc/HIV- (n=46)	Tbc/HIV+ (n=47)	Tbc/HIV- vs. Tbc/HIV+ (p)	Alle Tbc- Patienten (n=93)
Lymphknotenschwellung	18 (39,1%)	17 (36,2%)	<i>n.s.</i>	35 (37,6%)
Gewichtsverlust	13 (28,3%)	20 (42,6%)	<i>n.s.</i>	33 (35,5%)
Fieber	4 (8,7%)	27 (57,4%)	<b><i>p&lt;0,001</i></b>	31 (33,3%)
Gastrointestinale Symptome <sup>1</sup>	2 (4,3%)	21 (44,7%)	<b><i>p&lt;0,001</i></b>	23 (24,7%)
Husten, respiratorische Symptome	5 (10,9%)	17 (36,2%)	<b><i>p≤0,004</i></b>	22 (23,7%)
Nachtschweiß	10 (21,7%)	5 (10,6%)	<i>n.s.</i>	15 (16,1%)
Neurologische Symptome <sup>2</sup>	9 (19,6%)	6 (12,8%)	<i>n.s.</i>	15 (16,1%)
Symptome des Bewegungsapparates <sup>3</sup>	6 (13,0%)	7 (14,9%)	<i>n.s.</i>	13 (14,0%)
Müdigkeit/ Abgeschlagenheit	2 (4,3%)	5 (10,6%)	<i>n.d.</i>	7 (7,5%)
Urogenitale Symptome <sup>4</sup>	4 (8,7%)	2 (4,3%)	<i>n.d.</i>	6 (6,5%)
Abszesse	4 (8,7%)	1 (2,1%)	<i>n.d.</i>	5 (5,4%)
Symptome im Mund- und Kieferbereich <sup>5</sup>	0	3 (6,4%)	<i>n.d.</i>	3 (3,2%)

Tabelle 3: Angegebene Hauptsymptome der 93 Tuberkulosepatienten ohne, oder mit HIV-Koinfektion und Signifikanz:

\* p ≤, n.s.: nicht signifikant und n.d.: nicht durchführbar, da die Anzahl der Fälle zu gering für statistische Analyse

<sup>1</sup>Fälle insg./ohne HIV-/mit HIV-Koinfektion: abdominelle Beschwerden 11/1/10, Diarrhoe: 5/0/5, Dysphagie 2/1/1, Übelkeit 4/0/4, Hämorrhoiden 1/0/1

<sup>2</sup>Fälle insg./ohne HIV-/mit HIV-Koinfektion: Lähmungserscheinungen 6/4/2, epileptische Anfälle 3/2/1, Kopfschmerzen 3/1/2, Sehstörungen 2/1/1, Taubheit 1/1/0

<sup>3</sup>Fälle insg./ohne HIV-/mit HIV-Koinfektion: Gliederschmerzen 4/0/4, Thoraxschmerzen 4/1/3, Rückenschmerzen 3/3/0, Beckenschmerzen 1/1/0, Pathologische Fraktur (Tibia) 1/1/0

<sup>4</sup>Urologische Beschwerden: Fälle insg./ohne HIV-/mit HIV-Koinfektion: Skrotale Beschwerden 1/1/0, Hodenschwellung 1/1/0, Hämaturie 1/1/0, Dysurie 1/0/1; Gynäkologische Symptome: Fälle insg./ohne HIV-/mit HIV-Koinfektion: Primäre Infertilität 1/1/0, Menorrhagien 1/0/1

<sup>5</sup>Fälle insg./ohne HIV-/mit HIV-Koinfektion: Gingivitis 2/0/2, Speicheldrüsenschwellung 1/0/1

### **3.4 Verdachtsdiagnose (Zeitdauer bis zur Diagnosestellung)**

Ein primärer Tuberkuloseverdacht war bei nur 21 von 93 Fällen (22,58%) geäußert worden. Insgesamt wurden 54 von 93 Patienten (58,06%) mit dem Verdacht auf eine infektiöse Erkrankung vorstellig, wobei zwischen den beiden Patientengruppen stark differenziert werden muss. Bei weniger als der Hälfte der HIV-negativen Patienten (20/46 [43,48%]) wurde der Verdacht auf eine infektiöse Ursache der Symptome geäußert. Der Verdacht auf eine Pneumonie bestand häufiger bei HIV-infizierten Patienten als bei Patienten ohne HIV-Koinfektion. Ein Tuberkuloseverdacht wurde bei beiden Patientengruppen gleichermaßen selten geäußert.

Der Verdacht auf eine infektiöse Ursache der Symptome bestand hingegen bei mehr als zwei Drittel der HIV-Koinfizierten (34 von 47 [72,34%]). Am Häufigsten wurde der Verdacht auf ein Malignom geäußert (33 von 93 Patienten [35,48%]). Zwar ergab sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Häufigkeit der Verdachtsdiagnosestellung Lymphom zwischen beiden Patientengruppen, jedoch wurde die Verdachtsdiagnose eines Malignoms signifikant häufiger bei Patienten ohne HIV-Koinfektion gestellt (Tabelle 4).

Die Zeitdauer zwischen der Erstvorstellung bei dem zuerst aufgesuchten Arzt und der gesicherten Diagnosestellung einer Tuberkulose betrug 0-336 Wochen (84 Monate). Der Median betrug 4 Wochen. Im Vergleich ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne HIV-Koinfektion. Die Zeitdauer bis zur Diagnosestellung bei Patienten ohne HIV-Infektion betrug 0-336 Wochen (84 Monate), mit einem Medianwert von 8 Wochen, während es bei Patienten mit HIV-Koinfektion 0-288 Wochen (24 Monate), mit einem Median von 0 Wochen waren.



**Tabelle 4: Primäre klinische Verdachtsdiagnose der Tuberkulosefälle bei Patienten ohne, oder mit HIV-Infektion und Signifikanz\***

<b>Verdachtsdiagnose</b>	<b>Tbc/HIV- (n=46)</b>	<b>Tbc/HIV+ (n=47)</b>	<b>Tbc/HIV- vs. Tbc/HIV+ (p)</b>	<b>Alle Tbc- Patienten (n=93)</b>
Lymphom	14 (30,4%)	12 (25,5%)	<i>n.s.</i>	26 (28%)
Andere Malignome	7 (15,2%)	0	<i>n.d.</i>	7 (7,5%)
<b>Malignome insgesamt</b>	<b>21 (45,65%)</b>	<b>12 (25,53%)</b>	<b><i>p</i>≤0,043</b>	<b>33 (35,48%)</b>
Tuberkulose	10 (21,7%)	11 (23,4%)	<i>n.s.</i>	21 (22,6%)
Pneumonie	0	9 (19,2%)	<i>n.d.</i>	9 (9,7%)
AIDS	1 (2,2%)	5 (10,6%)	<i>n.d.</i>	6 (6,5%)
Tropische Erkrankung	2 (4,4%)	3 (6,4%)	<i>n.d.</i>	5 (5,4%)
Sonstige Infektion**	7 (15,2%)	6 (12,8%)	<i>n.s.</i>	13 (14,0%)
<b>Infektionen insgesamt</b>	<b>20 (43,48%)</b>	<b>34 (72,34%)</b>	<b><i>p</i>≤0,005</b>	<b>54 (58,06%)</b>
Sarkoidose	2 (4,4%)	0	<i>n.d.</i>	2 (2,2%)
Pfortaderthrombose	1 (2,2%)	0	<i>n.d.</i>	1 (1,1%)
Chronisch entzündliche Darmerkrankung	0	1 (2,1%)	<i>n.d.</i>	1 (1,1%)
Multiorganversagen	1 (2,2%)	0	<i>n.d.</i>	1 (1,1%)
Hormonelle Dysfunktion	1 (2,2%)	0	<i>n.d.</i>	1 (1,1%)

Tabelle 4: Primäre klinische Verdachtsdiagnose der Tuberkulosefälle bei Patienten ohne, oder mit HIV-Infektion und Signifikanz:

\*  $p \leq$ , n.s.: nicht signifikant und n.d.: nicht durchführbar: da Anzahl der Patienten zu gering für statistische Analyse

\*\* Fälle insg./ohne HIV-/mit HIV-Koinfektion: Osteomyelitis 3/3/0; Abszesse 2/2/0; Otitis 1/1/0; Meningitis 1/0/1; Encephalitis 1/0/1; Herpes Zoster thoracalis 1/0/1; unklarer Infekt 3/1/2; CMV-Infektion 1/0/1

### **3.5 Welche Diagnose wurde zuerst gestellt? Tuberkulose, oder HIV? Führte die eine Diagnose der einen Infektion zu der der anderen Infektion?**

Von den 47 Patienten mit HIV-Koinfektionen wurde bei 32 Patienten die HIV-Diagnose zuerst gestellt. Bei nur vier Patienten wurde zunächst die Tbc-Erkrankung diagnostiziert. Bei 11 Patienten wurde sowohl die Diagnose der Tuberkulose, als auch die Diagnose der HIV-Infektion zeitgleich gestellt. Somit führte die HIV-Diagnose in 32 von 47 Fällen (68,09%) zur Tbc-Diagnose, die bei der Hälfte dieser Patienten unmittelbar nach HIV-Diagnose (ein Tag bis 12 Wochen) und bei der anderen Hälfte mehr als drei Monate später erfolgte. Umgekehrt führte nur in vier Fällen (8,5%) die Diagnose einer Tuberkulose zum Verdacht und folglich zur Diagnose einer HIV-Infektion mit einer Signifikanz von  $p < 0,001$ . Bei den restlichen 11 Patienten (23,4%) wurden Tbc- und HIV-Verdacht gleichzeitig geäußert und in Folge der entsprechenden Untersuchungen bestätigt (Abbildung 1).

## Zeitliche Abfolge von HIV- und Tbc-Diagnose

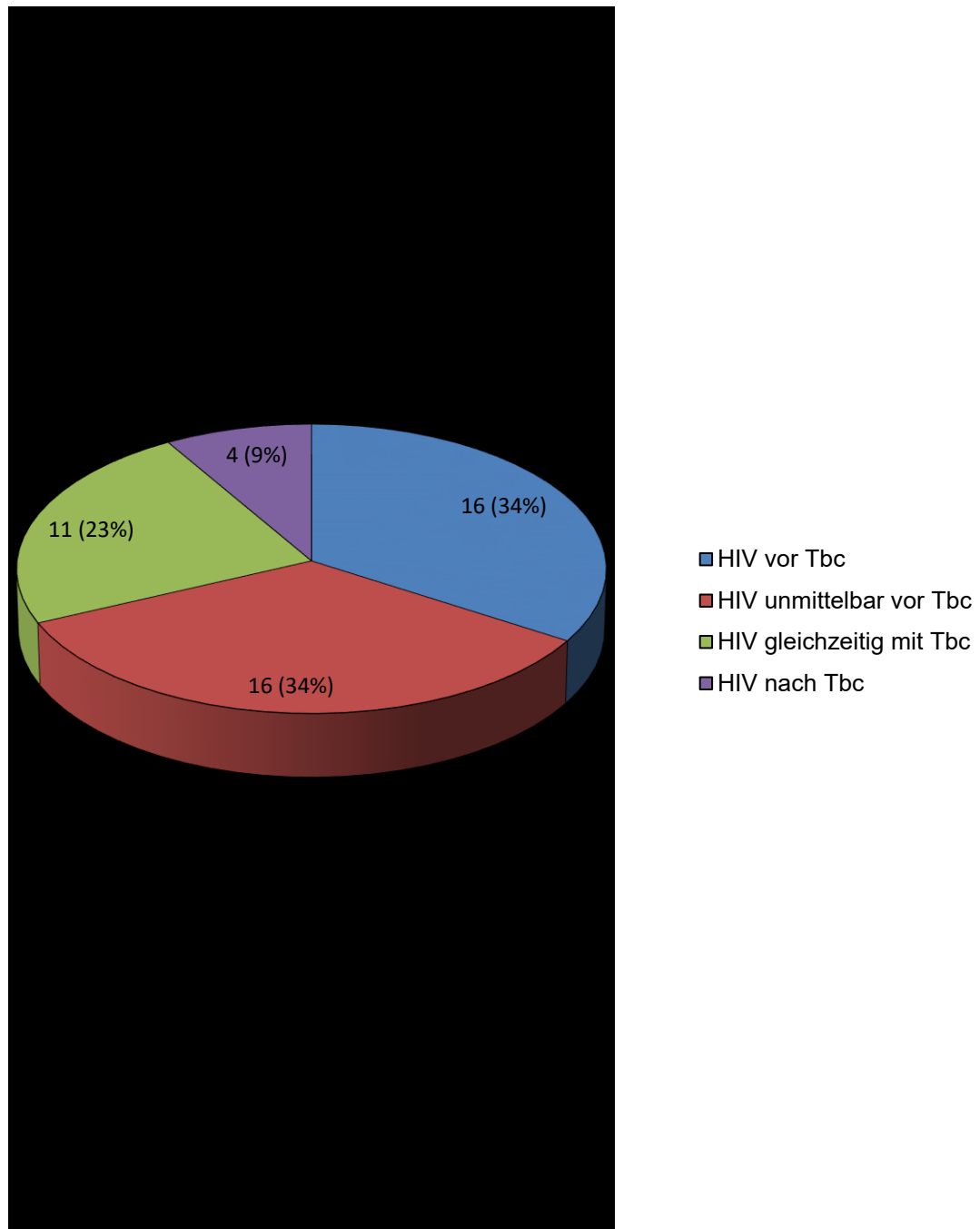


Abb. 1: Zeitliche Abfolge der Diagnosestellung von HIV und Tuberkulose der insgesamt 47 Patienten mit beiden Krankheitsbildern Unterteilung in Fallanzahl (n) und Prozent (%)

## 3.6 Befunde

### 3.6.1 Laborbefunde

Die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG) war in 38 von 46 getesteten Fällen (82,6%) erhöht. Sie war bei 29 von 37 (78,4%) der HIV-negativen Patienten und bei allen neun untersuchten HIV-Koinfizierten (100%) beschleunigt. Die BSG befand sich im Bereich von 2-110 mm nach Westergren mit einem Medianwert von 28 mm n.W.. Bei Patienten ohne HIV-Infektion hatte die BSG eine Spannweite von 2-86 mm n.W. mit einem Median von 22 mm n.W. und bei Fällen mit HIV-Koinfektion eine Spannweite von 24-110 mm n.W. mit einem Median von 54 mm n.W. (Tabelle 5).

Das C-reaktive Protein (CRP) wurde bei nur einem (Patient mit HIV-Koinfektion) von 93 Fällen nicht durchgeführt und war in 63 von 92 Fällen (68,5%) erhöht. Bei Patienten ohne HIV-Infektion war das CRP signifikant seltener (26/46 [56,5%]) als bei HIV-koinfizierten Patienten (37/46 [80,4%]) erhöht ( $p \leq 0,014$ ).

Die Eiweiß-Elektrophorese wich in 56 von 62 Fällen (90,3%) von den Normalwerten ab. Differenziert betrachtet ergab die Eiweiß-Elektrophorese bei Patienten ohne HIV-Koinfektion folgende Ergebnisse: Der Test wurde in 31 von 46 Fällen (67,4%) durchgeführt und war in 25 Fällen (80,6%) auffällig. In allen 31 durchgeführten Elektrophoresen bei HIV-koinfizierten Patienten war die Elektrophorese auffällig.

HIV-koinfizierte Patienten hatten deutlich häufiger eine Hepatitis B durchgemacht als nicht Koinfizierte (Anti-HBc+ bei Tbc-HIV+: 18/47 [38,3%] vs. Tbc-HIV- 1/46 [2,17%],  $p < 0,001$ ). Insgesamt 3 Patienten, ein Patient mit Tbc-Mono- und zwei der HIV-Koinfizierten, wiesen Anti-HCV-Antikörper auf, wobei bei beiden HIV-Koinfizierten und noch einem weiteren antikörpernegativem HIV-Patienten HCV-RNA im Blut nachweisbar war.

**Tabelle 5: Wichtige Laborergebnisse der Tuberkulosefälle bei Patienten ohne, oder mit HIV-Infektion und Signifikanz\***

<b>Laborbefunde</b>	<b>Tbc/HIV - (n=46)</b>	<b>Tbc/HIV + (n=47)</b>	<b>Tbc/HIV- vs. Tbc/HIV+(p)</b>
positiver IGRA/ insg. durchgeführter IGRA	45/46	10/10	<i>n.s.</i>
Positiver Mendel-Mantoux/ durchgeführter Mendel Mantoux	14/14	6/6	<i>n.s.</i>
erhöhte BSG/ insg. Durchgeführte BSG	29/37	9/9	<i>n.d.</i>
auffälliges CRP/ insg. Durchgeführtes CRP	26/46	37/46	<b><i>p</i>≤0.014</b>
auffällige E-Phorese/ insg. Durchgeführte Elektrophorese	25/31	31/31	<i>n.d.</i>
HBsAg-Positivität	0	2	<i>n.d.</i>
Anti-HBc	1	18	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>
HCV-RNA-positivität	0	3	<i>n.d.</i>
Anti HCV	1	2	<i>n.d.</i>

Tabelle 5: Wichtige Laborergebnisse der Tuberkulosefälle bei Patienten ohne, oder mit HIV-Infektion und Signifikanz

\* p ≤, n.s.: nicht signifikant und n.d.: nicht durchführbar: da Anzahl der Patienten zu gering für statistische Analyse

### **3.6.2 Tuberkulose-Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA)**

Interferon-Gamma-Release Assay's (IGRA) wurden zwischen den beiden Ambulanzen (Tropenmedizinischer Ambulanz, HIV-Ambulanz) sehr unterschiedlich gehandhabt, was darin begründet war, dass das Ergebnis der IGRAs vor allem bei fortgeschrittenen HIV-Infektionen oft falsch negativ ausfällt

(Santin et al., 2012). Der IGRA wurde bei allen 46 HIV-negativen Patienten vorgenommen und war bis auf einen einzigen Fall positiv (97,82%). Bei Patienten mit HIV-Koinfektion wurde nur in 10 von 47 Fällen ein Test durchgeführt. In allen zehn Fällen war der Test positiv (100%).

### **3.6.3 Tuberkulin-Hauttest (tuberculine skin test = TST) nach Mendel-Mantoux**

Entsprechend dem IGRA wurden zwischen den beiden Ambulanzen (Tropenmedizinischer Ambulanz, HIV-Ambulanz) auch Tuberkulintests aufgrund der geringen Sensivität des TST bei HIV-Infektionen sehr unterschiedlich bewertet und durchgeführt (Santin et al., 2012; Wagner et al., 2011). Der Mendel-Mantoux-Test wurde bei 20 Patienten vorgenommen und zeigte in allen 20 Fällen (100%) eine hochpositive Reaktion (siehe Abbildung 4 im Anhang). Der Test wurde dabei bei 14 Patienten ohne HIV-Koinfektion und bei sechs Patienten mit HIV-Koinfektion durchgeführt. Der kleinste Durchmesser einer Induration betrug 18 mm und der größte Durchmesser hatte einen Umfang von 50 x 70 mm. Darüber hinaus entwickelte sich in 11 von 20 Fällen zusätzlich eine Ulzeration, die eine Hyperpigmentierung für mehrere Monate nach dem Test zurückließ (siehe Abbildung 5 im Anhang). Der früher durchgeführte Tine-Stempel-Test war bei fünf von sechs HIV-koinfizierten Patienten positiv ausgefallen.

### **3.6.4 Molekularbiologische und mikrobiologische Befunde**

Insgesamt wurde in der Kultur in 84 von 93 Fällen das *Mycobacterium tuberculosis* nachgewiesen. Differenziert betrachtet wurde das verursachende Bakterium bei 43 von 46 Patienten ohne HIV-Infektion und bei 43 von 47 Fällen mit zusätzlicher HIV-Infektion identifiziert. Weiterhin wurde bei insgesamt drei Patienten *Mycobacterium bovis* in der Kultur identifiziert, von denen in einem Fall eine HIV-Koinfektion bestand. Die beiden Patienten ohne HIV-Koinfektion stammten beide aus Marokko, der Patient mit HIV-Koinfektion stammte aus Laos.

Bei sechs Patienten konnte der *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex weder aus der Kultur noch aus der PCR gewonnen werden. Die Verdachtsdiagnose wurde in diesen Fällen klinisch und mit dem sofortigen tuberkulostatischen Therapieansprechen bestätigt. Dies war bei vier Patienten ohne HIV-Infektion und bei weiteren zwei Fällen mit HIV-Koinfektion vorgekommen, deren klinische Manifestationen jeweils unterschiedliche Organe betrafen.

Der Nachweis von Nukleinsäuren des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) war in 42 von 70 Fällen (60,0%) positiv. Differenziert betrachtet waren die PCR-Ergebnisse bei Patienten ohne HIV-Infektion in 12 von 32 Fällen (37,5%) deutlich seltener als bei Patienten mit HIV-Koinfektion in 30 von 38 Fällen (78,9%) positiv.

In allen 42 Fällen in denen die PCR positiv war, wurde das Ergebnis durch die Kultur bestätigt. Sowohl in respiratorischen Sekreten, als auch in nicht respiratorischen Sekreten, die für die PCR-Analyse nicht zugelassen sind, betrug die Spezifität 100%.

In zwei der 32 durchgeführten PCR ohne HIV-Koinfektion ließ sich der *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex weder durch die PCR noch durch die Kultur nachweisen.

Die Sensitivität der PCR war, verglichen mit der Kultur relativ gering: Fälle insgesamt 42/68 (Sensitivität 61,77%); Fälle ohne HIV-Koinfektion 12/30 (Sensitivität 40,00%); Fälle mit HIV-Koinfektion 30/38 (Sensitivität 78,95%).

In den 42 Fällen in denen nur respiratorische Sekrete genommen und mittels PCR ausgewertet wurden, war die Sensitivität nicht höher: Fälle insgesamt 26/42 (Sensitivität 61,90%); Fälle ohne HIV-Koinfektion 4/13 (Sensitivität 30,77%); Fälle mit HIV-Koinfektion 22/29 (Sensitivität 75,87%).

Obwohl die PCR-Analyse nicht für nicht-respiratorische Sekrete zugelassen ist, sind die Ergebnisse mit nicht-respiratorischen Sekreten in der PCR-Untersuchung mit denen der respiratorischen Sekrete vergleichbar. In insgesamt 15 von 26 Fällen (57,7%) war das Ergebnis der PCR positiv. Differenziert werden muss zwischen 8/17 Patienten (47,1%) ohne HIV-Koinfektion und 7/9 Patienten (77,8%)

mit HIV-Koinfektion. Als nicht respiratorische Sekrete haben in insgesamt 9/15 (60%) besonders Lymphknotenbiopsien zur Diagnosestellung der Lymphknotentuberkulose geführt. Weitere nicht-respiratorische Sekrete, die zur PCR-Untersuchung dienten waren weiterhin: Urin, Menstrualblut, Stuhl, Fistelsekrete, Abszesse, Liquor und Biopsien von Leber, Milz, Abdomen, Peritoneum. Es gelang kein Nachweis von *M. tuberculosis*-Komplex in Liquor, Milzbiopsie, Peritonealbiopsie und einem abszedierenden Fistelsekret.

In insgesamt 11 von 93 Fällen lagen Resistenzen gegen Tuberkulostatika vor. Wie erwartet wurde bei drei Patienten mit einer *M. bovis*-Infektion eine primäre Pyrazinamidresistenz bestätigt. Bei vier Patienten bestand eine MDR-Tuberkulose, von denen zwei Patienten eine HIV-Koinfektion hatten. Ein Patient mit und zwei Patienten (Mutter und Sohn) ohne HIV-Koinfektion stammten aus Kasachstan. Der zweite HIV-koinfizierte Patient stammte aus Laos. Bei allen vier Patienten bestanden Resistenzen gegen Isoniazid und Pyrazinamid. Bei einem der beiden HIV-infizierten Patienten bestand die Resistenz gegen die vier-Fach-Standardtherapie und bei der Patientin ohne HIV-Infektion erweiterten sich die Resistenzen um Streptomycin und Rifabutin. Ferner litt eine südafrikanische, HIV-koinfizierte Patientin an einer XDR-Tuberkulose mit Resistenzen gegen Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid, Rifampicin und Rifabutin. Nach Testung erwies sich der Erreger als sensibel auf Streptomycin, Ofloxacin, Amikacin, Capreomycin, Linezolid, Paraaminosalicylsäure und Cycloserin. Weitere Resistenzen bei den restlichen drei Patienten bestanden gegen Isoniazid, Prothionamid, Streptomycin und Pyrazinamid, wobei in allen drei Fällen immer mindestens eine Resistenz gegen Isoniazid bestand.

### **3.6.5 Virologische und immunologische Befunde**

Vor Beginn der Therapie wurde die HI-Viruslast ermittelt. Bei 41 von den 47 HIV-infizierten Patienten lag die ermittelte Viruslast >50 Eq/ml. In 6 Fällen war die Viruslast unterhalb 50 Eq/ml. Bei diesen 6 Patienten war bereits mit der HAART begonnen worden und der Median der CD 4-Zellzahl betrug 282/µl (30-306). Die Spannweite umfasste <40 Eq/ml bis > 10000000 Eq/ml.



Bei 6 von 8 getesteten Patienten ohne HIV-Koinfektion waren die CD4- und CD8 Zell-Zahlen, als auch der CD4/CD8-Quotient im Normbereich. In den übrigen zwei Fällen war der CD4/CD8-Quotient erhöht.

Bei den 47 Patienten mit HIV-Koinfektion wurde neben der CD4 Zellauszählung auch eine Einteilung der CDC-Klassifikation durchgeführt. Bei der Mehrzahl (39/47 Patienten [82,98%]), wurde eine schwere Immunschwäche der Klassifikation CDC-C3 mit schweren Symptomen festgestellt. In 8 weiteren Fällen (17,02%) lag ein mäßiger Defekt der Immunschwäche der Klassifikation CDC-C2 jedoch mit schweren Symptomen vor. Es gab signifikant mehr Patienten mit einer schweren Immunschwäche als Patienten mit einem mäßigen Defekt der Immunschwäche ( $p < 0,001$ ).

### **3.6.6 Histopathologische Befunde**

Das histopathologische Bild zeigte in den insgesamt 72 Fällen, in denen eine Biopsie vorgenommen wurde, Granulome mit Langerhans'schen Riesenzellen und Epitheloidzellen.

### **3.6.7 Bildgebung**

Als bildgebende Diagnostik wurde ein Röntgen-Thorax durchgeführt. Der Röntgen-Thorax wies insgesamt bei 54 von 93 (58,1%) einen Befund auf, der auf eine Tuberkulose hinwies. Im Einzelnen betrachtet war der Befund bei 18 von 46 (39,1%) der Patienten ohne HIV-Infektion und bei 36 von 47 (76,6%) der Patienten mit HIV-Koinfektion auffällig. In 5 Fällen wurde auch, oder anstelle des Röntgen-Thorax ein CT-Thorax vorgenommen.

### **3.6.8 Klinische Klassifizierung der Patienten**

Die Mehrheit der 93 Patienten wies mit 51 Patienten (45,16%) eine pulmonale Organbeteiligung auf (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Klassifikation der Tbc bei Patienten ohne, oder mit HIV-Koinfektion und Signifikanz**

	<b>Tbc/HIV- (n=46)</b>	<b>Tbc/HIV+ (n=47)</b>	<b>Tbc/HIV- vs. Tbc- HIV+</b>	<b>Alle Tbc- Patienten (n=93)</b>
<b>Extrapulmonale Tuberkulose</b>	<b>29 (63,04%)</b>	<b>13 (27,66%)</b>	<b><i>p&lt;0,001</i></b>	<b>42 (45,16%)</b>
Lymphadenitis	15	5	<i>p≤0,01</i>	20
Knochen-	7	1	<i>n.d.</i>	8
ZNS-	2	3	<i>n.d.</i>	5
Abdominal	2	2	<i>n.d.</i>	4
Urogenital	2	1	<i>n.d.</i>	3
Mediastinal	1	0	<i>n.d.</i>	1
disseminiert ZNS+Leber+Abdomen	0	1	<i>n.d.</i>	1
<b>Pulmonale Tuberkulose**</b>	<b>17 (36,96%)</b>	<b>34 (72,34%)</b>	<b><i>p&lt;0,001</i></b>	<b>51 (54,84%)</b>
Disseminiert	12/17 (70,59%)	17/34 (50,00%)	<i>n.s.</i>	29/51 (56,86%)
Nur pleuro-pulmonal	5/17 (29,41%)	17/34 (50,00%)	<i>n.s.</i>	22/51 (43,14%)

Tabelle 6: Klassifikation der Tbc bei Patienten ohne, oder mit HIV-Koinfektion und Signifikanz

\* p ≤, ns.: nicht signifikant und n.d.: nicht durchführbar: da Anzahl der Patienten zu gering für statistische Analyse

\*\*insgesamt: mikroskopisch-positiv: 20/51 (39.22%); mikroskopisch-negativ, Kultur-positiv 22/51 (43.14%); mikroskopisch-negativ, Kultur negativ, PCR positiv: 1/51(1.96%); geschlossen: 8/51(15.69%)  
Tbc ohne HIV: mikroskopisch-positiv: 6/17 (35.29%); mikroskopisch-negativ-Kultur-positiv 9/17 (52.94%); mikroskopisch-negativ, Kultur negativ, PCR positiv: 0/17 (0.00%); geschlossen: 2/17(11.76%)  
Tbc-HIV: mikroskopisch-positiv: 14/34 (41.18%); mikroskopisch-negativ, Kultur positiv 13/34 (38.24%); mikroskopisch-negativ, Kultur negativ, PCR positiv: 1/34(2.94%); geschlossen: 6/34(17.65%)

Es lag eine häufigere Lungenbeteiligung bei Patienten mit HIV-Koinfektion (34/47 [72,34%]) gegenüber Patienten ohne HIV-Koinfektion (17/46 [36,96%]) vor ( $p < 0,001$ ).

Es wurde unterschieden zwischen disseminierter Tuberkulose mit Lungenbeteiligung und rein pulmonaler Organbeteiligung (siehe Tabelle 6).

In insgesamt 42 von 93 Fällen (45,16%) lag eine extrapulmonale Tuberkulose vor.

Es lag eine häufigere extrapulmonale Beteiligung bei Patienten ohne HIV-Koinfektion (29/46 [63,04%]) gegenüber Patienten mit HIV-Koinfektion (13/47 [27,66%]) vor, ( $p < 0,001$ ).

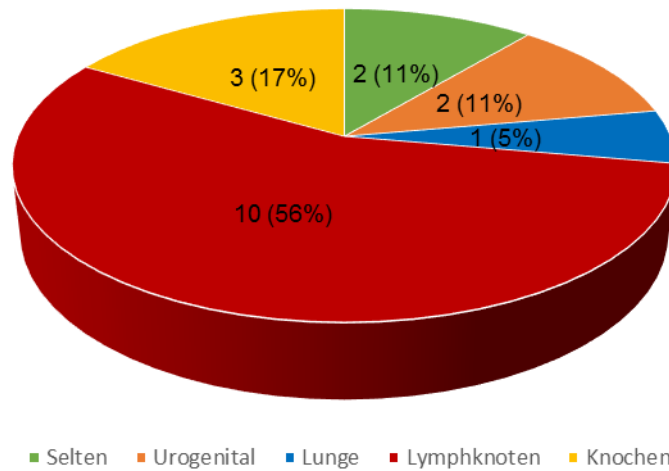
Die Lymphadenitis stellte hier häufiger in Fällen ohne HIV-Koinfektion (15/46 [32,61%]) als in Fällen mit HIV-Koinfektion (5/47 [10,64%]) die Organbeteiligung dar, ( $p \leq 0,01$ ).

Weitere Organdisseminierungen sind in Tabelle 6 dargestellt.

### **3.6.9 Organmanifestationen bei verzögerter Diagnosestellung von mehr als drei Monaten**

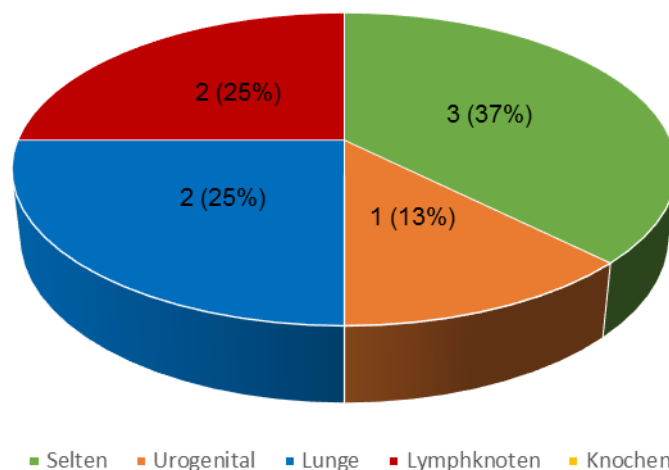
Eine besonders verzögerte Diagnosestellung wurde mit mehr als drei Monaten definiert und nach Organmanifestationen dargestellt (siehe Abbildungen 2 und 3). Bei 18/46 Patienten (39,1%) ohne HIV-Koinfektion wurde die Diagnose besonders spät gestellt, davon nur in einem Fall der pulmonalen Organmanifestation. Bei 8/47 (17%) HIV-Koinfizierten wurde die Tbc-Diagnose besonders spät gestellt ( $p \leq 0,018$ ), wobei in zwei Fällen eine pulmonale Organmanifestation vorlag. Extrapulmonale Tuberkulosen wurden demnach besonders spät erkannt, wobei Patienten ohne HIV-Koinfektion davon signifikant häufiger betroffen waren als Patienten mit HIV-Koinfektion ( $p \leq 0,007$ ).

primäre Organmanifestation bei verzögerter  
Diagnosestellung von mehr als 3 Monaten bei Tbc-  
Monoinfizierten (n=18)



**Abb. 2 Organmanifestation bei verzögerter Diagnosestellung von mehr als 3 Monaten bei Tbc-Monoinfizierten:**  
Unterteilung in: selten (ZNS, Abdominell, Mittelohr) Urogenital, Lunge, Lymphknoten, Knochen und Angabe in Fallanzahl (n)und Prozent (%)

Organmanifestation bei verzögerter Diagnosestellung  
von mehr als 3 Monaten bei Tbc Patienten mit HIV-  
Koinfektion (n=8)



**Abb. 3 Organmanifestation bei verzögerter Diagnosestellung von mehr als 3 Monaten bei Tbc Patienten mit HIV-Koinfektion:**  
Unterteilung in: selten (ZNS, Abdominell, Mittelohr) Urogenital, Lunge, Lymphknoten, Knochen und Angabe in Fallanzahl (n)und Prozent (%)

### 3.6.10 Infektiosität

Hinsichtlich der Infektiosität ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne HIV-Koinfektion. Diese unterscheiden sich in allen Stufen der Infektiosität.

Es gab signifikant häufiger mikroskopisch offene Tuberkulosen, als auch Kultur-offene Tuberkulosen, bei Patienten mit HIV-Koinfektion, als bei Patienten ohne HIV-Infektion. Folglich litten signifikant häufiger Patienten ohne HIV-Koinfektion an einer geschlossenen Tuberkulose (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: Infektiosität der 93 Tuberkulosepatienten ohne, oder mit HIV-Koinfektion und Signifikanz\***

<b>Infektiosität</b>	<b>Tbc/HIV- (n=46)</b>	<b>Tbc/HIV+ (n=47)</b>	<b><i>Tbc/HIV- vs. Tbc/HIV+(p)</i></b>	<b>Alle Tbc- Patienten (n=93)</b>
Mikroskopisch offen	7	17	<i>p≤0,021</i>	24
Kultur offen	9	20	<i>p≤0,017</i>	29
Nicht-offen	30	10	<i>p&lt;0,001</i>	40

Tabelle 7: Infektiosität der 93 Tuberkulosepatienten ohne, oder mit HIV-Koinfektion und Signifikanz  
\* p ≤, n.s.: nicht signifikant und n.d.: nicht durchführbar: da Anzahl der Patienten zu gering für statistische Analyse

## 3.7 Therapie und Follow up

### 3.7.1 Therapie

Die tuberkulostatische Therapie wurde bei allen 93 Patienten initiiert. Bei 37/46 Patienten mit *M. tuberculosis*-Infektion ohne HIV-Koinfektion wurde eine sechsmonatige sequentielle Therapie durchgeführt. Die Standardtherapie bestand aus einer zweimonatigen Therapie mit Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid gefolgt von einer viermonatigen Therapie mit Isoniazid und

Rifampicin. In 11/37 Fällen (29,8%) war eine Verlängerung der Vierfachtherapie und in 28/37 Fällen (75,7%) auch der folgenden Zweifachtherapie erforderlich.

Bei den 2/46 Patienten mit *M. bovis*-Tuberkulose ohne HIV-Koinfektion, bei denen Pyrazinamid nicht wirksam war, wurde in einem Fall eine Dreifachtherapie für drei Monate und eine Zweifachtherapie für sechs Monate durchgeführt. In einem dieser Fälle wurde bei einer marokkanischen Patientin über einen Zeitraum von 31,75 Monaten behandelt, da eine Reaktivierung mit einer neuen Manifestation in der Leber eintrat. Diese Patientin wurde während der ersten Tuberkulosetherapie zunächst mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, und Ethambutol behandelt und nach einer lebertoxischen Reaktion auf Isoniazid und Pyrazinamid wurde die Therapie mit Rifampicin, Ethambutol und Levofloxacin weitergeführt. Die Erhaltungstherapie erfolgte mit Rifampicin und Levofloxacin. Nach der Reaktivierung wurde mit Rifampicin, Ethambutol und Moxifloxacin therapiert. In weiteren 2/46 Fällen ohne HIV Koinfektion wurde die tuberkulostatische Therapie zusätzlich mit Streptomycin, Moxifloxacin, oder Levofloxacin durchgeführt. In 5/46 Fällen ohne HIV-Koinfektion lagen weitere Resistenzen vor, die eine Änderung der Therapie erforderten.

Bei den Patienten mit HIV-Koinfektion lag in 46/47 Fällen eine *M. tuberculosis*- und in einem Fall eine *M. bovis*-Infektion vor. Auf Grund zu erwartender Interaktionen der Tuberkulostatika mit der HAART wurde die Therapie modifiziert. Beispielsweise wurde in 33/47 Fällen (70,2%) mit Rifabutin statt Rifampicin behandelt, da bei der gleichzeitigen Protease-Inhibitor-Einnahme eine Wechselwirkung mit Rifampicin zu erwarten war.

In 26/46 Fällen mit *M. tuberculosis*-Infektion und HIV-Koinfektion wurde eine 6-monatige sequentielle Therapie durchgeführt. Diese bestand aus einer zweimonatigen Therapie mit Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid und Rifampicin, oder ersatzweise Rifabutin und einer viermonatigen Therapie mit Isoniazid und Rifampicin, oder ersatzweise Rifabutin. In 14/26 Fällen (53,8%) war eine Verlängerung der Vierfachtherapie in 14/26 Fällen (53,8%) auch der folgenden Zweifachtherapie erforderlich.

In 17/46 *M. tuberculosis*-HIV-Koinfizierten wurde neben, oder anstatt den Tuberkulostatika Isoniazid, Rifampicin/Rifabutin, Ethambutol und Pyrazinamid mit weiteren Tuberkulostatika therapiert. Dazu gehörten: Streptomycin, Ciprofloxacin, Capreomycin, Prothionamid, Clarithromycin und Moxifloxacin. In allen 17 Fällen (100%) musste die Therapie länger als die Standardtherapie erfolgen.

Auch bei Patienten mit HIV-Koinfektion lagen in vier Fällen Resistenzen vor, die eine Änderung der Therapie bedurften. Lagen Resistenzen gegen Tuberkulostatika vor, wurde die Therapie entsprechend modifiziert. Ein HIV-koinfizierter laotischer Patient mit *M. bovis*-Infektion litt an einer MDR-Tuberkulose, die eine Therapie mit Ciprofloxacin, Ethambutol, Prothionamid, Rifabutin, und Linezolid erforderte, die insgesamt 37,5 Monate in Anspruch nahm.

Resistenzen gegen Isoniazid und/ oder Streptomycin wurden bei zwei Patientinnen ohne HIV-Koinfektion und bei einer Patientin mit HIV-Koinfektion festgestellt. Bei den beiden nicht-infizierten Fällen wurde die Therapie mit einer auf neun Monate verlängerte Dreifach-Zweifach-Therapie durchgeführt. Bei einer HIV-koinfizierten Patientin aus Ruanda lagen Resistenzen gegen die Tuberkulostatika Isoniazid und Streptomycin vor. Therapiert wurde mit den Tuberkulostatika: Ethambutol, Pyrazinamid, Rifabutin, Moxifloxacin, Prothionamid, Terizidon und Linezolid. Die Therapiedauer betrug auf Grund der zerebralen Tuberkulose und eines intrazerebralen B-Zell-Lymphoms insgesamt 12 Monate. Es traten insgesamt vier Fälle einer MDR-Tuberkulose auf, die unterteilt werden können in 2/46 Fälle ohne HIV-Koinfektion und 2/47 Fälle mit HIV-Koinfektion. Die Therapie der MDR-Tuberkulosen erfolgte entweder mit Moxifloxacin, Linezolid, Terizidon und Capreomycin, oder mit Terizidon, Prothionamid, Linezolid und Moxifloxacin, oder mit Ciprofloxacin, EMB, PZA, Prothionamid, Rifabutin und Linezolid. Die XDR resistente Tuberkulose bei der südafrikanischen Patientin mit HIV-Koinfektion erforderte eine vielfache Umstellung der tuberkulostatischen Therapie mit Moxifloxacin, Linezolid, Capreomycin, Terizidon mit einer verlängerten Therapiedauer von 27,25 Monaten.

### 3.7.2 Therapieadhärenz

Die Therapieadhärenz der insgesamt 93 Patienten war in den beiden Patientengruppen annähernd gleich. Insgesamt entzogen sich nur vier Patienten der Therapie, womit die Therapieadhärenz insgesamt als gut bezeichnet werden kann. Je zwei Patienten ohne und zwei Patienten mit HIV-Koinfektion waren inkompliant, von denen ein nigerianischer Patient mit einer offenen Lungentuberkulose und HIV-Koinfektion sich aus der stationären Isolation von der Station entfernte.

Während der Therapie gab es noch einige Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne HIV-Koinfektion. Bei der zuvor genannten Patientin aus Ruanda mit zerebraler Tuberkulose mit Resistenzbildung kam es zu einer Schädigung des Gehirns, welche zu Verhaltensauffälligkeiten führte. Dies äußerte sich u.a. in unkooperativem Verhalten mit Verletzungsgefahr des Personals, wodurch eine fast dauerhafte Fixierung der Patientin erforderlich wurde, um die dringend erforderliche Therapie sicherzustellen. Nach der operativen Entfernung des intrazerebralen B-Zell-Lymphoms mit Stammzelltransplantation und Fortführung der tuberkulostatischen als auch ART trat eine deutliche Besserung im Sinne einer stabilen HIV und einer kurierten Tuberkulose ein. Insgesamt sind drei Patienten während der Therapie an den Folgen von AIDS verstorben. Zwei weitere Patienten mit HIV-Koinfektion sind während der Therapie nicht regelmäßig zu den Behandlungen erschienen, was eine Verlängerung der tuberkulostatischen Therapie und in einem der Fälle eine Reaktivierung zur Folge hatte. Ferner haben eine junge angolansisch-stämmige psychisch auffällige Patientin ohne HIV-Infektion und ein HIV-koinfizierter Patient eigenmächtig die Tabletteneinnahme eingestellt; in diesen Fällen wurde eine Mitbetreuung durch das Gesundheitsamt organisiert. In zwei Fällen führte eine Schwangerschaft zu einer Therapieunterbrechung bzw. -Verzögerung.

Insgesamt traten mit 17/47 Fällen (36,17%) signifikant häufiger ( $p \leq 0,002$ ) Komplikationen bei der tuberkulostatischen Therapie der HIV-koinfizierten Patienten auf, als bei Patienten ohne HIV-Infektion. Die häufigsten Komplikationen waren lebertoxische Reaktionen in sechs Fällen, wobei diese in einem Fall zum Exitus führte. Des Weiteren führte bei zwei Patienten eine Visusverschlechterung



zu einer Umstellung der Tuberkulostatika. In weiteren zwei Fällen manifestierte sich die Tuberkulose unter Therapie in einem weiteren Organ. Jeweils ein Patient hatte als Komplikation entweder eine Thrombozytopenie, eine Panzytopenie, Herzrhythmusstörungen, gastrointestinale und zentralnervöse Nebenwirkungen, oder Juckreiz, was die Therapie ebenfalls verzögerte bzw. verlängerte.

In nur 4/46 Fällen (8,70%) ohne HIV-Koinfektion trat eine Komplikation während der Therapie auf, welche die Therapie verzögerte und verlängerte. In 1/46 Fällen ohne HIV-Koinfektion traten schwere, teilweise irreversible Organschäden unter kombinierter tuberkulostatischer und Hochdosiskortisontherapie wegen eines massiven ZNS-Befalls auf. Zunächst erlitt die junge Patientin aus Sri Lanka aseptische Nekrosen der Femur- und Humerusköpfe, die trotz Prostaglandintherapie irreversibel waren und operativ versorgt werden mussten (Ziskoven et al., 2014). Im weiteren Verlauf entwickelte die Patientin ossäre kalte Abszesse mit kutaner Fistelbildung, die aber unter Umstellung der tuberkulostatischen Therapie unter kutaner Vernarbung vollständig abheilten. Zwei Fälle erlitten lebertoxische Reaktionen und in einem Fall eine pharmakokinetische Reaktion auf Rifampicin.

### **3.7.3 Therapiedauer und Outcome**

Bezüglich Therapiedauer und Outcome können 75 von insgesamt 93 Patienten beurteilt werden. Neun Patienten wurden diesbezüglich in anderen Krankenhäusern oder bei anderen Ärzten weiterbehandelt, fünf Patienten entzogen sich der Fortführung der Behandlung und vier Patienten waren während der Therapie verstorben. Der Exitus hatte in einem Fall eine Lebertoxizität und bei drei Patienten AIDS als Ursache.

Die Therapiedauer der insgesamt 75 beurteilbaren Patienten betrug vier bis 51 Monate mit einem Medianwert von neun Monaten und einem arithmetischen Mittel von 11,5 Monaten. Die Therapielänge der beiden Patientengruppen war getrennt betrachtet sehr unterschiedlich. Bei Patienten ohne HIV-Infektion gab es eine Therapiespannweite von sechs bis 41 Monaten mit einem Median von acht Monaten und einem arithmetischen Mittelwert von 10,3 Monaten. Bei HIV-koinfizierten Patienten lag die Therapiedauer zwischen vier und 51 Monaten mit

einem Median von 10,5 Monaten und einem arithmetischen Mittelwert von 13,5 Monaten. Somit war die Therapiedauer bei HIV-koinfizierten Patienten vom arithmetischen Mittel betrachtet um 3,2 Monate verlängert bzw. um 2,5 Monate vom Medianwert betrachtet.

Bis auf einen der 75 beurteilbaren Patienten war das Outcome eine erfolgreich therapierte Tuberkulose und in den Fällen mit zusätzlicher HIV-Koinfektion eine stabile HIV. Der einzelne HIV-koinfizierte Patient hatte keine stabile HIV-Infektion, war bezüglich der Tuberkulose aber erfolgreich therapiert.

In allen Fällen mit HIV-Koinfektion wurde die HAART erst nach Beginn oder nach Beendigung der Tuberkulose-Therapie begonnen oder weitergeführt, um Interaktionen zu vermeiden.

## 4 Diskussion

Die Inzidenz der Tuberkulose hat in Deutschland während der letzten Jahrzehnte kontinuierlich abgenommen (RKI, 2012a). Eine Ursache ist unter anderem der demographische Wandel, da Tuberkulosefälle, die in der Zeit des zweiten Weltkriegs und in der Nachkriegszeit erworben wurden, abnehmen (RKI, 2012a).

Jedoch ergibt sich eine gegenläufige Entwicklung bei Kindern und jungen Patienten durch eine zunehmende Einwanderung aus Hochendemieregionen. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts betrug die Tbc-Inzidenz im Jahr 2013 bei ausländischen Staatsbürgern 26,5 pro 100.000 Einwohner und war damit 9,5-mal so hoch wie die Inzidenz in der deutschen Bevölkerung, die bei 2,8 pro 100.000 Einwohner lag. Gegenüber dem Vorjahr (Faktor 6,9; 22,2 vs. 3,2) hat diese Diskrepanz weiter zugenommen (RKI, 2014b, 2015). Bei dieser Statistik könnte allerdings die Zahl der jungen Patienten mit Migrationshintergrund unterschätzt werden, da eine möglicherweise statistisch relevante Anzahl von Kindern mit Migrationshintergrund in Deutschland geboren wurden und damit evtl. bereits über die deutsche Staatsbürgerschaft verfügen, ihre Infektion aber auf Indexpersonen zurückzuführen sind, die aus Hochendemiegebieten stammen.

In Deutschland lässt sich das Vorkommen von HIV/Tbc-Koinfektionen schwer beziffern. Meldedaten zu HIV/Tbc liegen nicht vor, da die Melde- und Übermittlungswege für HIV und Tuberkulose im Sinne des Datenschutzes vollständig voneinander getrennt sind. Einer Hochrechnung einer Arbeitsgruppe des Robert Koch-Instituts zur Folge liegt die HIV-Prävalenz bei Tuberkulose-Patienten in Deutschland bei durchschnittlich 4,5% (Fiebig et al., 2012) und damit bezüglich der Prävalenz deutlich höher als die HIV-Infektion in der allgemeinen Bevölkerung (< 0,1%) (RKI, 2012c). Menschen mit HIV-Koinfektion haben wiederum ein erhöhtes Risiko an einer manifesten Tuberkulose zu erkranken als Menschen ohne HIV-Koinfektion (WHO, 2013). Die Feststellung einer Tbc-HIV-Koinfektion ist klinisch relevant, da die Mortalität bei Tuberkulosepatienten mit HIV-Koinfektion höher ist, als bei Patienten mit nur einer der beiden Infektionen, wobei dies unabhängig von der CD4 Zellanzahl zu sein scheint (Lopez-Gatell et al., 2007). Daher wäre es wünschenswert, Daten über eine Tuberkulose-Koinfektion in den HIV-Meldebogen aufzunehmen.

Die signifikant häufigere Herkunft der Patienten mit HIV-Koinfektion aus Afrika südlich der Sahara in der vorliegenden Studie entspricht der aktuellen epidemiologischen Situation der HIV-Infektion. Diese Verteilung entspricht einer 1999 initiierten, deutschlandweiten, multizentrischen Kohortenstudie (ClinSurv HIV), in der zwar der Anteil bei rein HIV-infizierten Patienten aus Hochendemieländern geringer war, aber der mit Tuberkulose-Koinfizierten wiederum der vorliegenden Untersuchung entsprach (Batzing-Feigenbaum et al., 2011; Fiebig et al., 2012).

Im Gegensatz dazu entsprach die Häufigkeit der Herkunft der Tuberkulosen und der MDR-Tuberkulosen der aktuellen epidemiologischen Situation. Multiresistente Tuberkulosen wurden besonders häufig aus Osteuropa und den ehemaligen GUS-Staaten importiert (Batzing-Feigenbaum et al., 2011; Fiebig et al., 2012; RKI, 2013). Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation sind weltweit 3,5% der neuen Tuberkulose-Fälle (im Jahr 2013) und 20,5% der bereits bekannten Fälle MDR-Tuberkulosen. Indien China, Russland und Südafrika weisen mehr als die Hälfte aller MDR-Fälle auf (WHO, 2013).

Allgemein fiel in der vorliegenden Untersuchung auf, dass die Diagnose der Tuberkulose bei fast allen vorgestellten Patienten, ob HIV-positiv oder –negativ, mit erheblicher Verzögerung gestellt wurde.

Bei HIV-koinfizierten Patienten kann die verzögerte, beziehungsweise gar nicht gestellte Diagnose der Tuberkulose nicht selten zum Tod des Patienten führen (Cohen et al., 2010; Feasey et al., 2013; Harries et al., 2001; van Lettow et al., 2012).

Die verspätete Diagnosestellung der Tuberkulose liegt zum einen an der facettenreichen Präsentation und der unterschiedlichen Erstmanifestation der Tuberkulose und zum anderen an der Vielzahl der für eine gesicherte Diagnose erforderlichen Befunde. Entscheidend sind oft positive Expositionsanamnese in der Vergangenheit und Tests, die eine Exposition bestätigen (IGRA und Tuberkulinhauttest), wobei letztere allerdings auch bei gesunden Patienten aus Endemiegebieten häufig positiv ausfallen (American Thoracic Society, 2000; Lalvani et al., 2001). Derzeit wird der IGRA dem Mendel-Mantoux-Test

vorgezogen, da sie sensitiver und spezifischer sind (Diel et al., 2010; Diel et al., 2011 b; Mori et al., 2004). Im Gegensatz zu den Tuberkulinhauttests sind IGRA's, die ebenfalls *Mycobacterium bovis* erfassen, so ausgerichtet, dass falsch-positive Ergebnisse durch vorherige Schutzimpfungen mit dem zum *M bovis*-Stamm gehörenden Bacillus Calmette-Guérin nicht zu befürchten sind (Diel et al., 2011 a; RKI, 2012a; Schaberg et al., 2004). Dennoch hält die vorliegende retrospektive Studie nach gegenwärtigen, diagnostischen Entwicklungsstand die Verwendung des Mendel-Mantoux-Hauttests nicht für obsolet. Dafür sind als Gründe zum Ersten aufgeführt, dass es nicht möglich ist, bei erwachsenen Immigranten aus Tuberkulose-Hochendemiegebieten mit Hilfe eines positiven IGRA's eine latente inaktive Tuberkulose von einer aktiven Tuberkulose zu differenzieren. Dies gilt sowohl für Tuberkulose-Patienten ohne, als auch mit HIV-Koinfektion (Barth et al., 2008; Jones et al., 2007; Cattamanchi et al., 2011; Kwan und Ernst, 2011). Dahingegen ist eine Unterscheidung mit Hilfe des Mendel-Mantoux Tests möglich (Schaberg et al., 2004; Singh et al., 2011). Wenn man davon ausgeht, dass weltweit über zwei Milliarden Tuberkulosefälle in Ländern mit hoher Tuberkuloseinzidenz auftreten (Dye et al., 1999), wäre ein positiver IGRA-Test bei über einem Drittel der Bevölkerung dieser Länder mindestens vom Jugendalter zu erwarten, wobei diese Zahl bei Jugendlichen und Erwachsenen, die aus urbanen Zentren von Hochendemiegebieten stammen bis zu 80% betragen kann (Lalvani et al., 2001). Zum Zweiten kam es trotz der geringeren Sensitivität und Spezifität des Mendel-Mantoux-Tests gegenüber dem IGRA-Test in unserem spezifischen Kollektiv nicht zu falsch negativen Ergebnissen, wobei jedoch beide Tests bei HIV-Koinfizierten sehr selten eingesetzt wurden, da diese bekannter Weise in diesen Fällen nicht selten falsch negativ ausfallen (Santin et al., 2012). Entscheidend von Vorteil ist der dritte Grund, insofern als das die Hautreaktion des Mendel-Mantoux-Tests sich im Gegensatz zum IGRA-Test semiquantitativ von schwach positiv nach stark positiv semi-quantifizieren lässt (American Thoracic Society, 2000). Im Gegensatz dazu ermöglichen IGRA's keine quantitativen Resultate. Deshalb bieten IGRA's keinerlei Unterscheidungsmöglichkeit zwischen latenter und aktiver Tuberkulose (Kampmann et al., 2009; Barth et al., 2008).

Zudem wurde bei den HIV-negativen Patienten dieser Untersuchung der Verdacht einer Tuberkulose erst durch das Ausmaß der Hautreaktion beim Mendel-Mantoux-Test erhärtet. Insbesondere bei den Patienten ohne pulmonale

Veränderungen waren die korrekte Interpretation der histologischen Befunde und ein hochpositiver Mendel-Mantoux-Test im Sinne einer 3 bis 6 cm großen Rötung und Induration der Injektionsstelle mit anschließender Ulzeration und Verkrustung für die Diagnosestellung wegweisend. Aus diesen Gründen werden beide Methoden für die Diagnostik als bedeutsam eingeschätzt (American Thoracic Society, 2000; Diel et al., 2011 b). Die hier vorgestellte Studie unterstreicht die Ansicht, dass beide Untersuchungsmethoden komplementär genutzt werden sollten und nicht als konkurrierend angesehen werden sollten (Singh et al. 2011)

Aus einer retrospektiven Metaanalyse von Santin et al. (2012) geht hervor, dass Sensitivität und Spezifität der beiden IGRA-Tests (QuantiFERON®-TB-Gold [QFT-GIT] und T-spot®.TB) bei HIV-koinfizierten Patienten nicht immer ausreichen um eine aktive Tuberkulose zu diagnostizieren. Die Sensitivität des QFT-GIT und des T-Spot.TB lagen lediglich bei 61 und 65%. Die Spezifität des QFT-GIT und des T-Spot.TB lagen bei 72 und 70%. Bei einem Drittel der HIV-positiven Patienten wird somit eine aktive Tuberkulose nicht erkannt. Im Vergleich untereinander waren IGRA und TST bei HIV-koinfizierten Patienten annähernd gleich sensibel, wobei falschnegative Ergebnisse erwartungsgemäß besonders den stark immunsupprimierten Patienten betreffen. Bei HIV-koinfizierten Patienten sollte bevorzugt der Tbc-Spot-Test eingesetzt werden, da der QFT-GIT häufiger falsch-negative Ergebnisse aufwies (Santin et al., 2012).

Die Zahl von nicht bestimmbar Test-Ergebnissen aufgrund verringerter Lymphozytenzahl ist vor allem bei HIV-Patienten mit erniedrigter CD4 Zellzahl ebenfalls besonders hoch (Kwan und Ernst, 2011).

Interferon-Gamma-Release-Assays könnten in Zukunft bei der Diagnosefindung einer aktiven Tuberkulose hilfreich sein, mit der Verwendung von Körpermaterialien (außer Blut), wie beispielsweise der bronchoalveolären Lavage, des Liquors, der perikardialen, pleuralen oder peritonealer Ergüsse (Bathoorn et al., 2011; Jafari et al., 2006; Lange et al., 2009; Pang et al., 2015). Aktuell wird hier aktiv an einer Reihe von Alternativen gearbeitet, die die Diagnostik insbesondere bei immunsupprimierten HIV-Koinfizierten verbessern soll (Feasey et al., 2013; Figueira et al., 1996; Peter et al., 2013).

Eine weltweite Studie, bei der der Xpert MTB/RIF-Test untersucht wurde, zeigte eine hohe Sensitivität in Bezug auf die Detektion einer Tuberkulose sowie eine hohe Sensitivität und Spezifität in Bezug auf eine Rifampicin-Resistenz (Boehme et al., 2010). So ist mit dem neuen Test ein zuverlässiges diagnostisches Verfahren, das Tuberkulose und eine Rifampicin-Resistenz mittels Sputum in zwei Stunden bestimmen kann, gefunden worden (RKI, 2012a). Allerdings hat auch der Xpert-Test Einschränkungen, wie die einer konstant einzuhaltenden Umgebungstemperatur kleiner als 30°C und einer ununterbrochenen Stromzufuhr, so wie Schwierigkeiten bei der praktischen Handhabung des Testes und dessen Auswertung (Norbis et al., 2013).

Die Sensitivität der PCR war in Bezug auf den Nachweis der Nukleinsäuren des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes vergleichsweise niedrig. Die Sensitivität der PCR lag im Vergleich zur Kultur bei den HIV-negativen Fällen unter 50%. Während bei Patienten mit HIV-Koinfektion eine wesentlich höhere Sensitivität (78,9%) der PCR vorlag. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Sensitivität einer PCR entscheidend von der Qualität des Ausgangsmaterials abhängt. Insbesondere in der Gruppe der HIV-negativen Patienten wurden auch Materialien untersucht, für die dieser Test nicht zugelassen ist. Trotz alledem war die PCR gerade in solchen Fällen sehr hilfreich, wie beispielsweise für die Diagnose einer Tbc-Endometritis, bei der die PCR und nachfolgend die Kultur des Menstrualblutes positiv waren. Die Auswertung und der Vergleich respiratorische Sekrete, sowie nicht lizenzierter, nicht respiratorischer Sekrete, wie beispielsweise Urin, mittels PCR, ergaben allerdings diesbezüglich keine wesentlichen Unterschiede. Ein positives PCR-Ergebnis war jeweils äußerst hilfreich, da die Diagnosestellung und Therapieeinleitung um Wochen beschleunigt werden konnte. Die PCR ist eine sehr wichtige Diagnostik, da sie sofort ein Ergebnis im Gegensatz zur Kultur bietet. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass ein negatives Testergebnis eine Tuberkulose nicht ausschließt und das häufige Auftreten von falsch negativen Ergebnissen davon abhängt wie die Probe gewonnen und versandt wird (Sanchini et al., 2014).

Der Direktnachweis von Mycobakterien ist häufig schwierig, insbesondere bei paucibacillären Formen. Histologische Befunde werden mitunter nicht ausreichend oder verspätet im Sinne einer Tuberkulose bewertet: die Feststellung des

Pathologen säurefeste Stäbchen seien nicht im Präparat nachgewiesen worden, führt nicht selten zur Fehlinterpretation, dass keine Tuberkulose vorläge. Leider wurde die Diagnostik nicht selten auch dadurch erschwert, dass entnommene Proben in Formalin verbracht worden waren, nicht aber an die Notwendigkeit einer mikrobiologischen Aufarbeitung gedacht worden war.

Im Gegensatz zur allgemeinen ärztlichen Auffassung reichen Röntgen-Thoraxaufnahmen allein, in Anbetracht der bei HIV-negativen Migranten häufigen extrapulmonalen Lokalisation, nicht zum Tuberkulose-Ausschluss aus (Engin et al., 2000; Harisinghani et al., 2000; Weyer et al., 2011). In der vorliegenden Studie ergab sich ein deutlicher Unterschied sowohl bezüglich der klinischen Primärmanifestation, als auch der Infektiosität zwischen den Patienten mit und ohne HIV-Koinfektion. Da deutlich mehr HIV-koinfizierte Patienten eine pulmonale Tuberkulose hatten, konnte auch im Gesamtbild schneller eine Diagnose mittels Röntgen-Thorax-Untersuchung getroffen werden. Der Röntgen-Thorax weist bei HIV Patienten häufig Besonderheiten auf (Miliare Ausbreitung, Adenopathie, Pleuraergüsse), kann aber bei stark immunsuprimierten Patienten ebenfalls unauffällig aussehen (Chamie et al., 2010). In HIV-Hochendemiegebieten wird der sonografische Nachweis eines Pleura-, eines Peritoneal- und -oder eines Perikardergusses zum Tuberkulosenachweis genutzt (Heller et al., 2010).

In der vorliegenden Studie waren Mycobacterien im Sputum bei HIV-Koinfizierten häufiger nachzuweisen, als bei HIV-negativen Patienten - eine Beobachtung, die im Gegensatz zu anderen Studien aus Endemiegebieten steht (Cohen et al., 2010; Scherer et al., 2007; Colebunders und Bastian, 2000). Dieser Unterschied ergab sich wahrscheinlich aus der unterschiedlichen Herkunft der Migranten, während sich diese bei Patienten in Endemiegebieten nicht wesentlich unterscheidet. Die besonders häufige extrapulmonale Lokalisation bei vor allem aus Asien stammenden HIV-negativen Patienten im Kollektiv dieser Dissertation führte in besonderem Maß zu einer verzögerten Diagnosestellung. Überraschenderweise traf dies weniger auf HIV-Koinfizierte zu, obwohl auch hier ein beträchtlicher Anteil der Patienten im Sputum mikroskopisch negativ war.

Des Weiteren wiesen diese Patienten häufigere Interaktionen mit Medikamenten, sowie eine erhöhte Sterberate auf.



Andererseits ist bei mikroskopisch-positiven Fällen meist HIV-koinfizierter Patienten von einer erhöhten Infektiosität auszugehen, wenn diese auch im Vergleich zu HIV-negativen mikroskopisch offenen Patienten geringer sein sollte (Colebunders und Bastian, 2000).

Auch bei Deutschland-Einwanderern wurde bestätigt, dass eine primär extrapulmonale Manifestation vor allem Kinder, Frauen und Immigranten aus Afrika oder Asien betrifft (Forssbohm et al., 2008; Singh et al., 2011). Beide Infektionen, sowohl die Tuberkulose, als auch die HIV-Infektion, müssen frühzeitig erkannt werden um eine weitere Ausbreitung auf die Bevölkerung und einen ungünstigen Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten zu vermeiden. Diese Untersuchungen zeigten häufig ein zu langes Zeitintervall, zwischen dem Auftreten der ersten Symptome, dem ersten Arztbesuch und der schließlich gestellten Diagnose. Der Verdacht und die Diagnosefindung der Tuberkulose wurden besonders bei atypischen extrapulmonalen Tuberkulose-Präsentationen von Frauen und Kindern verzögert im Vergleich zu HIV-assoziierten Tuberkulose-Fällen gestellt. Extrapulmonale Tuberkulose-Fälle umfassten 21,6 % aller in Deutschland beobachteten Fälle (RKI, 2014a).

Die Diagnose der Tuberkulose ist nicht durch einen einzigen Test zu stellen und kann deshalb nur anhand der Kombination von ausgiebiger Anamnese, Symptome, Organmanifestationen, TST, IGRA, PCR, Kultur und Histopathologie ermittelt werden. So kann eine aus diesen Gründen eingeleitete Therapie in zwei bis drei Wochen eine klinische Besserung erwirken, während eine Bestätigung durch die Kultur meist erst in sechs bis acht Wochen erfolgen kann.

Überraschender Weise wurde im Patientenkollektiv dieser Studie, ähnlich wie es bei zwei britischen Studien beobachtet wurde, die Tuberkulose bei HIV-positiven Patienten rascher festgestellt als bei HIV-negativen (Rice et al., 2013; McDonald et al., 2015;).

Dies ist zum einen durch die häufigere extrapulmonale Lokalisation bei den HIV-negativen Patienten begründet. Eine Rolle spielte sicherlich auch die Bekanntheit einer HIV-Infektion, denn bei fast einem Drittel der HIV-positiven Patienten war die HIV-Infektion bereits vor der Diagnose einer Tuberkulose gestellt worden. Dies

deutet wiederum darauf hin, dass die HIV-Infektion den Verdacht auf eine konkomitierende Tuberkulose lenkt. In der Tat führte die HIV-Diagnose in mehr als zwei Drittel der HIV-positiven Fälle zur Tbc-Diagnose, während es bei lediglich vier Fällen umgekehrt war. HIV-positive Patienten werden außerdem von Ärzten mit infektiologischer Expertise betreut. Bei HIV-koinfizierten Patienten sind miliare Verläufe häufiger und die Lunge ist häufiger mit betroffen. Andererseits wurde insbesondere bei HIV-negativen Patienten zuallererst ein Tumorverdacht geäußert.

Ferner ist die Expertise der behandelnden Ärzte in Bezug auf Diagnose und Therapie der Tuberkulose verbesserungswürdig. Im Gegensatz zu den meisten anderen europäischen und nicht-europäischen Ländern gab es Jahrzehnte keine Fachrichtung Infektiologie in Deutschland und so hatten besonders junge Ärzte weniger Möglichkeiten Erfahrung mit der Diagnosestellung der Tuberkulose zu erlangen (Singh et al., 2011). In einer aktuellen Leitlinie zur Tuberkulosebehandlung wird dieser Zustand ebenfalls beklagt: „Aufgrund der rückläufigen Fallzahlen in Deutschland nimmt zwangsläufig die Erfahrung in der Tuberkulosebehandlung ab“ (Schaberg et al., 2012).

Zudem bestehen in unserem Land prinzipiell einfach lösbare, praktische, strukturelle Schwierigkeiten, wie zum Beispiel das erforderliche Material für Tbc-Hauttests auch in kleinen Mengen für den Praxisbedarf zu beziehen, denn die Chargen müssen aus dem Ausland bezogen werden. Nicht zuletzt bestehen Abrechnungsbarrieren bei der Anforderung eines TST oder IGRA-Tests durch den Hausarzt (Wagner et al., 2011). So muss sich der Arzt mit seinem Verdacht direkt an das zuständige Gesundheitsamt wenden und den suspekten Patienten melden.

Ein Teil der Betroffenen ist diagnostisch unterversorgt und, insbesondere wenn der Aufenthaltsstatus unklar ist, auch verängstigt. Wenige Patienten anderer Kulturkreise vertrauen der Einhaltung der Schweigepflicht seitens des Arztes. Diese Beobachtung wird durch eine schwedische Studie unter ausländischen Studenten belegt, die, obwohl sie sogar über einen regulären Aufenthaltsstatus in Schweden verfügten, aus Angst vor Abschiebung eine HIV-Testung verschoben (Nkulu et al., 2012).

Viele der Patienten dieser Untersuchung befürchteten bereits im Wartezimmer der infektiologischen Ambulanz von anderen Patienten oder von deren Angehörigen als vermeintlich HIV-positiv „geoutet“ zu werden. Die Unterschrift für eine Einwilligung zum HIV-Test wird nicht selten von Patienten anderer Kulturkreise dahingehend gedeutet, dass der Arzt die Verantwortung an den Patienten abschieben möchte. Andererseits verfügt Deutschland über einen gesetzgeberischen Rahmen, der nicht nur die Abschiebung eines Patienten mit Tbc verbietet, sondern sowohl eine kostenfreie Diagnostik in den Gesundheitsämtern auch illegalen Patienten und deren Angehörigen bietet. Allerdings besteht auch die Verpflichtung eines Tbc-Patienten sich behandeln zu lassen, wobei bei Nicht-Adhärenz Zwangsmaßnahmen vorgesehen sind, wenn ein Tbc-Patient sich nicht an verordnete Isolationsmaßnahmen hält oder sich Therapien gegenüber verweigert.

Eine weitere Schwierigkeit ist die Befürchtung betriebsschädigender Konsequenzen bei manchen Hausärzten, wenn eine offene Tbc bei einem Patienten entdeckt wird, der die Praxis vorher ohne Isolationsmaßnahmen besucht hat oder mit Mundschutz im Wartezimmer sitzt.

Die Therapie-Adhärenz war im beschriebenen Kollektiv vergleichsweise erfreulich gut. Entscheidend für die gute Therapie-Adhärenz war die enge Anbindung an die Ambulanzen. Dies gelang, obwohl nicht wenige der HIV-positiven Patienten nicht in einem stabilen sozialen Umfeld lebten, in Asylbewerberheimen wohnten oder von Abschiebung bedroht waren. Verständnisschwierigkeiten waren nicht ausschlaggebend auch weil das Personal der Ambulanzen je nach Besetzung sechs und mehr Fremdsprachen fließend sprach (englisch, französisch, italienisch, portugiesisch, spanisch, türkisch). Die meisten Patienten wurden in zwei- bis dreiwöchentlichen Intervallen begutachtet. Sie wurden darüber hinaus durch die zuständigen Gesundheitsämter nachbeobachtet. Die Kommunikation zwischen den Ambulanzen und den zuständigen Gesundheitsämtern war ausgezeichnet. Erschwert war die Fortführung der Therapie durch das oft jugendliche Alter der Patienten, Heimreisen bzw. drohende Abschiebungen mit Intervallen der unvollständigen Therapie im Heimatland, inadäquate Betreuung

durch den Haus- oder Kinderarzt in Verbindung mit Angst vor Nebenwirkungen seitens des Patienten als auch des behandelnden Arztes.

Die HIV-Koinfektion hatte Auswirkungen auf die Therapiedauer, was durch die zelluläre Immunsuppression zu erklären ist. Außerdem litten die HIV-positiven Patienten häufiger an Nebenwirkungen der tuberkulostatischen Therapie. Ferner wurde die HAART häufig verzögert, weil die Tuberkulose zuerst behandelt werden muss, um ein Immunrekonstitutionssyndrom („immune reconstitution inflammatory syndrome = IRIS“), das in etwa 25% der HIV-koinfizierten Fälle unter Therapie der HIV-Infektion auftritt, zu vermeiden. Ein IRIS wird bei HIV-negativen Tuberkulosepatienten selten beobachtet und verläuft deutlich weniger schwer. Die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines IRIS bei HIV-Koinfektion kann durch den zeitversetzten Beginn der HAART verringert werden. Bei der Entscheidung über den optimalen Zeitpunkt musste die Dringlichkeit der HAART gegen das Risiko eines schweren IRIS, z.B. bei einer zerebralen Tuberkulose, abgewogen werden (Schaberg et al., 2012). Es gibt noch keine evidenzbasierte Leitlinie, die den optimalen Zeitpunkt des Beginns der HAART vorgibt. Es wird aber befürwortet, die tuberkulostatische Therapie vor Einleitung der HAART zu initiieren. Einige Autoren empfehlen die HAART zwei Wochen nach Beginn der tuberkulostatischen Therapie zu initiieren, sofern dieses der Immunstatus und das Fortschreiten der HIV-Erkrankung zulässt (Tabarsi et al. 2009; Blanc et al., 2011; Havlir et al., 2011). Außerdem musste die Therapie auf Grund zu erwartender Interaktionen zwischen Tuberkulostatika und antiviraler Medikation modifiziert werden. Beispielsweise musste bei mehr als zwei Drittel der HIV-positiven Patienten Rifampicin durch Rifabutin ersetzt werden, da bei gleichzeitiger Protease-Inhibitor-Einnahme eine Interaktion mit Rifampicin zu erwarten war (McIlleron et al., 2007; Piggott und Karakousis, 2011).

Relevante irreversible Nebenwirkungen traten bei einer HIV-negativen Patientin auf, bei der eine kombinierte Hochdosiskortison-Tuberkulostatika-Therapie wegen einer zerebralen Tuberkulose erfolgte. Bei dieser Therapie sind die Nebenwirkungen im Sinne aseptischer Humerus- und Femurkopfnekrosen jedoch auf die Kortison- und nicht auf die Tuberkulostatika-Therapie zurückzuführen. Obwohl eine Kortisontherapie bei zerebraler Tuberkulose allgemein in Leitlinien empfohlen wird, um epileptogenen Narbenbildungen vorzubeugen, ist die Evidenz

dafür nicht gut belegt (Ziskoven et al., 2014). Ansonsten wurden bei HIV-negativen Tbc-Patienten wesentliche Nebenwirkungen trotz engmaschiger Kontrollen einschließlich augenärztlicher Kontrollen selten beobachtet.

Im Gegensatz dazu standen häufige Nebenwirkungen bei HIV-Koinfizierten Patienten, von denen über ein Drittel betroffen war. Die häufigste Komplikation war die Lebertoxizität, wobei diese in einem Fall zum Exitus führte. Ferner erforderten selten Visusverschlechterung eine Umstellung der Tuberkulostatika. Weitere seltene Nebenwirkungen umfassten eine Thrombozytopenie und eine Panzytopenie, die allerdings auch durch die HIV-Infektion bedingt sein konnten. Des Weiteren traten Herzrhythmusstörungen, gastrointestinale und zentralnervöse Nebenwirkungen sowie Juckreiz auf. Mit Ausnahme des tragischen Todesfalls waren die Nebenwirkungen in allen Fällen nach Therapieumstellung reversibel.

Mehrere klinische Studien bestätigen wie die Beobachtung der vorliegenden Untersuchung, dass HIV-koinfizierte Patienten häufiger an Nebenwirkungen der tuberkulostatischen Therapie leiden (Breen et al., 2004; Dean et al., 2002; Dworkin et al., 2005). Erstrang-Tuberkulostatika führen ferner in Verbindung mit antiretroviralen Medikamenten zu mannigfacheren Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, gastrointestinales Symptomen, Hautausschlägen, zentral-nervösen systemischen Symptome, peripheren Neuropathie und Blutbildveränderungen (McIlleron et al., 2007).

HIV-koinfizierte Tuberkulose-Patienten haben ein höheres Risiko während oder nach der tuberkulostatischen Therapie zu sterben, als HIV-negative Patienten, allerdings auf Grund der HIV-Erkrankung und nicht infolge der Tuberkulose (Harries et al., 1998; Perriens et al., 1991; van den Broek et al., 1998).

In Zukunft muss sowohl mit einer Zunahme der Tuberkulose bei jungen Menschen einschließlich multiresistenter Fälle (RKI, 2012a), als auch mit einer Zunahme der HIV-Koinfektion gerechnet werden (Fiebig et al., 2012). Daher sollte eine zentral koordinierte Behandlung von Tuberkulose- und HIV-Patienten an Ambulanzen großer infektiologisch ausgerichteter Kliniken erfolgen. Die Koordination dieser Kliniken mit den zuständigen Gesundheitsämtern und dem Robert-Koch-Institut sollte intensiviert werden. Die Ergänzung des HIV-Meldebogen durch die Angabe einer konkomitierenden Tuberkulose wäre wünschenswert. Jedem Tuberkulose-

Patienten sollte die Durchführung eines HIV-Tests dringend nahegelegt werden, da, wie die vorliegende Untersuchung bestätigt, durch die Diagnose einer konkomitierenden HIV-Infektion das Management der Tuberkulose entscheidend beeinflusst und die Prognose einer rechtzeitig adäquat therapierten HIV-Infektion die Prognose quoad vitam erheblich verbessert werden kann.

## 5 Schlussfolgerungen

Seit sich die HIV-Infektion weltweit ausbreitet, steigt auch die Zahl der Koinfektionen mit HIV und aktiver Tuberkulose, wovon in Deutschland besonders Immigranten aus hochendemischen Ländern und deren Kinder betroffen sind. Im Hinblick auf eine weiter steigende Globalisierung wird eine Verbreitung der Tuberkulose weiterhin zu erwarten sein.

Viele dieser Patienten stammen aus Ländern mit schlechter medizinischer Versorgung und wiesen häufiger MDR-Tuberkulosen, eine facettenreiche Präsentation, oder eine atypische extrapulmonale Tuberkulose auf.

Überraschenderweise wurde die Diagnose einer Tuberkulose bei Patienten mit HIV-Koinfektion rascher gestellt als bei einer Tuberkulose-Monoinfektion. Gründe hierfür sind eine bereits diagnostizierte HIV-Infektion, die auf eine Tuberkulose hindeutet, die Betreuung von HIV-Infizierten durch einen Infektiologen, häufigere Hospitalisationen von HIV-Infizierten wegen eines schweren Verlaufs und die häufigere Lungenbeteiligung bei Patienten mit HIV-Koinfektion.

HIV-negative Patienten zeigten in der Klinik hingegen signifikant seltener auffällige Entzündungsparameter (auffälliges CRP, Fieber, gastrointestinale Symptome, oder respiratorische Symptome).

Zudem wiesen Patienten ohne HIV-Koinfektion signifikant häufiger eine extrapulmonale Manifestation auf als HIV-koinfizierte Patienten. In diesem Kollektiv wurde zum einen ein Infektionsverdacht seltener zum anderen ein Tumorverdacht signifikant häufiger gestellt.

HIV-koinfizierte Patienten hatten deutlich häufiger eine Hepatitis B durchgemacht als nicht Koinfizierte.

Nebenwirkungen der tuberkulostatischen Therapie wurden deutlich häufiger bei HIV-positiven Patienten beobachtet und sind bei HIV+ mannigfaltiger. Die hohe Anzahl an Medikamenten und Wechselwirkungen mit der HAART bis hin zu einem IRIS erschweren die Therapie.

Die Prognose *quoad vitam* ist bei HIV-koinfizierten Patienten vor allem durch eine fortgeschrittene HIV-Infektion, waren im hier vorgestellten Kollektiv aber auch durch ein toxisch bedingtes Leberversagen bedingt, schlechter.

In Zukunft muss sowohl mit einer Zunahme der Tuberkulose bei jungen Menschen mit Migrationshintergrund einschließlich multiresistenter Fälle, als auch mit einer Zunahme der HIV-Infektion gerechnet werden. Behandelnde Ärzte sollten verstärkt mit dem Bild der Tuberkulose, insbesondere mit deren extrapulmonalen Manifestationen vertraut gemacht werden, um deren Diagnose zu beschleunigen und Fehldiagnosen zu vermeiden. Das Gesundheitssystem muss weiterhin gefördert werden und Barrieren in der Behandlung von Einwanderern und Flüchtlingen müssen dringend beseitigt werden.

Tuberkulosepatienten sollten dringend eine HIV-Diagnostik nahegelegt werden, da eine HIV-Koinfektion besondere Probleme bei der Behandlung der Tuberkulose aufwirft, andererseits im Hinblick auf die Prognose aber gut behandelt werden kann, wenn sie rechtzeitig diagnostiziert wird.



## 6 Literaturverzeichnis

Aaron, L., D. Saadoun, et al. (2004). "Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review." *Clin Microbiol Infect* 10(5): 388-398.

American Thoracic Society (2000). "Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement." *Am J Respir Crit Care Med* 161(4 Pt 2): S221-247.

Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften. S2K-Leitlinie: Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (AWMF 055-001). Zuletzt aufgerufen: 22.02.2012 URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/055-001l\\_S2k\\_Antiretrovirale\\_Therapie\\_der\\_HIV-Infektionen\\_2012-10.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-001l_S2k_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV-Infektionen_2012-10.pdf)

Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften. S2K-Leitlinie: Deutsch-Österreichische Leitlinien zu Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten Patienten (AWMF 055/006). Zuletzt aufgerufen: 31.03.2011 URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/055-006l\\_S2k\\_Opportunistische\\_Infektionen\\_bei\\_HIV\\_infizierten\\_Patienten\\_2011-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-006l_S2k_Opportunistische_Infektionen_bei_HIV_infizierten_Patienten_2011-11.pdf)

Barre-Sinoussi, F., J. C. Chermann, et al. (1983). "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)." *Science* 220(4599): 868-871.

Barth, R. E., T. Mudrikova, et al. (2008). "Interferon-gamma release assays (IGRAs) in high-endemic settings: could they play a role in optimizing global TB diagnostics? Evaluating the possibilities of using IGRAs to diagnose active TB in a rural African setting." *Int J Infect Dis* 12(6): e1-6.

Bathoorn, E., A. Limburg, et al. (2011). "Diagnostic potential of an enzyme-linked immunospot assay in tuberculous pericarditis." *Clin Vaccine Immunol* 18(5): 874-877.

Batzing-Feigenbaum, J., C. Kollan, et al. (2011). "Cohort profile: the German ClinSurv HIV project--a multicentre open clinical cohort study supplementing national HIV surveillance." *HIV Med* 12(5): 269-278.

Blanc, F. X., T. Sok, et al. (2011). "Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis." *N Engl J Med* 365(16): 1471-1481.

Boehme, C. C., P. Nabeta, et al. (2010). "Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance." *N Engl J Med* 363(11): 1005-1015.

Breen, R. A., C. J. Smith, et al. (2004). "Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection." *Thorax* 59(8): 704-707.

Cattamanchi, A., R. Smith, et al. (2011). "Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis." *J Acquir Immune Defic Syndr* 56(3): 230-238.

Chamie, G., A. Luetkemeyer, et al. (2010). "Significant variation in presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata." *Int J Tuberc Lung Dis* 14(10): 1295-1302.

Centers for Disease Control and Prevention (1993). "From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults." *JAMA* 269(6): 729-730.

Cohen, T., M. Murray, et al. (2010). "The prevalence and drug sensitivity of tuberculosis among patients dying in hospital in KwaZulu-Natal, South Africa: a postmortem study." *PLoS Med* 7(6): e1000296.

Colebunders, R. and I. Bastian (2000). "A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis." *Int J Tuberc Lung Dis* 4(2): 97-107.

Collins, C. H., M. D. Yates, et al. (1982). "Subdivision of *Mycobacterium tuberculosis* into five variants for epidemiological purposes: methods and nomenclature." *J Hyg (Lond)* 89(2): 235-242.

Collins, C. H., M. D. Yates, et al. (1984). "Names for mycobacteria." *Br Med J (Clin Res Ed)* 288(6432): 1764.

Corbett, E. L., C. J. Watt, et al. (2003). "The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic." *Arch Intern Med* 163(9): 1009-1021.

Dean, G. L., S. G. Edwards, et al. (2002). "Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy." *AIDS* 16(1): 75-83.

Diel, R., D. Goletti, et al. (2011a). "Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis." *Eur Respir J* 37(1): 88-99.

Diel, R., R. Loddenkemper, et al. (2010). "Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis." *Chest* 137(4): 952-968.

Diel, R., G. Loytved, et al. (2011b). "[New recommendations for contact tracing in tuberculosis. German Central Committee against Tuberculosis]." *Pneumologie* 65(6): 359-378.

Drobniewski, F. A. and S. M. Wilson (1998). "The rapid diagnosis of isoniazid and rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*--a molecular story." *J Med Microbiol* 47(3): 189-196.

Dworkin, M. S., M. R. Adams, et al. (2005). "Factors that complicate the treatment of tuberculosis in HIV-infected patients." *J Acquir Immune Defic Syndr* 39(4): 464-470.

Dye, C., S. Scheele, et al. (1999). "Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project." *JAMA* 282(7): 677-686.

Engin, G., B. Acunas, et al. (2000). "Imaging of extrapulmonary tuberculosis." *Radiographics* 20(2): 471-488; quiz 529-430, 532.

Feasey, N. A., P. P. Banada, et al. (2013). "Evaluation of Xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis from blood samples of HIV-infected adults confirms *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia as an indicator of poor prognosis." *J Clin Microbiol* 51(7): 2311-2316.

Fiebig, L., C. Kollan, et al. (2012). "HIV-prevalence in tuberculosis patients in Germany, 2002-2009: an estimation based on HIV and tuberculosis surveillance data." *PLoS One* 7(11): e49111.

Folgueira, L., R. Delgado, et al. (1996). "Rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia by PCR." *J Clin Microbiol* 34(3): 512-515.

Forssbohm, M., M. Zwahlen, et al. (2008). "Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany." *Eur Respir J* 31(1): 99-105.

Gengenbacher, M. and S. H. Kaufmann (2012). "*Mycobacterium tuberculosis*: success through dormancy." *FEMS Microbiol Rev* 36(3): 514-532.

Harisinghani, M. G., T. C. McLoud, et al. (2000). "Tuberculosis from head to toe." *Radiographics* 20(2): 449-470; quiz 528-449, 532.

Harries, A. D., N. J. Hargreaves, et al. (2001). "Deaths from tuberculosis in sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1." *Lancet* 357(9267): 1519-1523.

Harries, A. D., D. S. Nyangulu, et al. (1998). "Treatment outcome of an unselected cohort of tuberculosis patients in relation to human immunodeficiency virus serostatus in Zomba Hospital, Malawi." *Trans R Soc Trop Med Hyg* 92(3): 343-347.

Havlir, D. V., M. A. Kendall, et al. (2011). "Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis." *N Engl J Med* 365(16): 1482-1491.

Heller, T., C. Wallrauch, et al. (2010). "Short course for focused assessment with sonography for human immunodeficiency virus/tuberculosis: preliminary results in a rural setting in South Africa with high prevalence of human immunodeficiency virus and tuberculosis." *Am J Trop Med Hyg* 82(3): 512-515.

Hoffmann, C., Antiretrovirale Therapie (ART). In: Hoffmann, C und Rockstroh J. K., Hrsg. HIV 2013/2014 – [www.hivbuch.de](http://www.hivbuch.de). Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2013: S. 62-66

Houben, E. N., L. Nguyen, et al. (2006). "Interaction of pathogenic mycobacteria with the host immune system." *Curr Opin Microbiol* 9(1): 76-85.

Hunter, R. L. (2011). "Pathology of post primary tuberculosis of the lung: an illustrated critical review." *Tuberculosis (Edinb)* 91(6): 497-509.

Jafari, C., M. Ernst, et al. (2006). "Rapid diagnosis of smear-negative tuberculosis by bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot." *Am J Respir Crit Care Med* 174(9): 1048-1054.

Jaffe, H. W., D. J. Bregman, et al. (1983). "Acquired immune deficiency syndrome in the United States: the first 1,000 cases." *J Infect Dis* 148(2): 339-345.

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) (2012) Global report UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Jones, S., D. de Gijssel, et al. (2007). "Utility of QuantiFERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV-infected individuals." *Int J Tuberc Lung Dis* 11(11): 1190-1195.

Kampmann, B., E. Whittaker, et al. (2009). "Interferon-gamma release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test." *Eur Respir J* 33(6): 1374-1382.

Kasprowicz, V. O., G. Churchyard, et al. (2011). "Diagnosing latent tuberculosis in high-risk individuals: rising to the challenge in high-burden areas." *J Infect Dis* 204 Suppl 4: S1168-1178.

Kwan, C. K. and J. D. Ernst (2011). "HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic." *Clin Microbiol Rev* 24(2): 351-376.

Lalvani, A., P. Nagvenkar, et al. (2001). "Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthy urban Indians." *J Infect Dis* 183(3): 469-477.

Lange, C., M. Pai, et al. (2009). "Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: sensible or silly?" *Eur Respir J* 33(6): 1250-1253.

Lange, C. and M. Sester (2012). "TB or not TB: the role of immunodiagnosis." *Eur J Immunol* 42(11): 2840-2843.

Lopez-Gatell, H., S. R. Cole, et al. (2007). "Effect of tuberculosis on the survival of women infected with human immunodeficiency virus." *Am J Epidemiol* 165(10): 1134-1142.

McDonald, E., A. Smith-Palmer, et al. (2015). "Risk factors for TB and HIV coinfection in Scotland, 2001 to 2010." *Euro Surveill* 20(11).

McIlleron, H., G. Meintjes, et al. (2007). "Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome." *J Infect Dis* 196 Suppl 1: S63-75.

Mori, T., M. Sakatani, et al. (2004). "Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens." *Am J Respir Crit Care Med* 170(1): 59-64.



Nkulu Kalengayi, F. K., A. K. Hurtig, et al. (2012). "Fear of deportation may limit legal immigrants' access to HIV/AIDS-related care: a survey of Swedish language school students in Northern Sweden." *J Immigr Minor Health* 14(1): 39-47.

Noah C., Der HIV-Test. In: Hoffmann, C und Rockstroh J. K., Hrsg. HIV 2013/2014 – [www.hivbuch.de](http://www.hivbuch.de). Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2013: S. 15-17

Norbis, L., P. Miotto, et al. (2013). "Tuberculosis: lights and shadows in the current diagnostic landscape." *New Microbiol* 36(2): 111-120.

Oette M., Tuberkulose. In Häussinger D., Hrsg. Düsseldorf Kompendium. Düsseldorf University press, 2009: S. 450-458

Pang, C. S., Y. C. Shen, et al. (2015). "Accuracy of the interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy: an updated meta-analysis." *PeerJ* 3: e951.

Perlman, D. C., W. M. el-Sadr, et al. (1997). "Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG)." *Clin Infect Dis* 25(2): 242-246.

Perriens, J. H., R. L. Colebunders, et al. (1991). "Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (HIV) seropositive compared with HIV seronegative patients with pulmonary tuberculosis

treated with "standard" chemotherapy in Kinshasa, Zaire." *Am Rev Respir Dis* 144(4): 750-755.

Peter, J. G., G. Theron, et al. (2013). "Can point-of-care urine LAM strip testing for tuberculosis add value to clinical decision making in hospitalised HIV-infected persons?" *PLoS One* 8(2): e54875.

Piggott, D. A. and P. C. Karakousis (2011). "Timing of antiretroviral therapy for HIV in the setting of TB treatment." *Clin Dev Immunol* 2011: 103917.

Popovic, M., M. G. Sarngadharan, et al. (1984). "Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS." *Science* 224(4648): 497-500.

Rice, B., J. Elford, et al. (2013). "Decreasing incidence of tuberculosis among heterosexuals living with diagnosed HIV in England and Wales." *AIDS* 27(7): 1151-1157.

Robert Koch-Institut (2011) Neue molekulardiagnostische Verfahren in der Tuberkulose-Diagnostik. *Epidemiologisches Bulletin* 34: 319-321.

Robert Koch-Institut (2012a) Robert Koch, was wüsste der Entdecker der Tuberkulose-Bakterien heute, Tuberkulose in Großstädten: Untersuchung von Risikofaktoren am Beispiel Frankfurt am Main. *Epidemiologisches Bulletin* 12: 99-102.

Robert Koch-Institut (2012b) Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2012. Epidemiologisches Bulletin 30: 283-295.

Robert Koch-Institut (2012c) Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin 47: 465-472.

Robert Koch-Institut (2013) Welttuberkulosekongress 2013 - „Für ein Leben ohne Tuberkulose“. Epidemiologisches Bulletin 11: 91-94.

Robert Koch-Institut (2014a) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2013. Berlin: Robert Koch-Institut, S. 190-195

Robert Koch-Institut (2014b) Welttuberkulosekongress 2014 - Tuberkulose erkennen, verhindern, heilen: alle erreichen. Epidemiologisches Bulletin 11/12: 91-93.

Robert Koch-Institut (2015) Welttuberkulosekongress 2015: Tuberkulose aktuell. Epidemiologisches Bulletin 11/12: 83-86.

Rockstroh, J. K., Einleitung. In: Hoffmann, C und Rockstroh J. K., Hrsg. HIV 2012 – [www.hivbuch.de](http://www.hivbuch.de). Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2012: S. 2-11

Sanchini, A., L. Fiebig, et al. (2014). "Laboratory diagnosis of paediatric tuberculosis in the European Union/European Economic Area: analysis of routine laboratory data, 2007 to 2011." Euro Surveill 19(11).

Santin, M., L. Munoz, et al. (2012). "Interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis." PLoS One 7(3): e32482.

Schaberg, T., T. Bauer, et al. (2012). "[Recommendations for therapy, chemoprevention and chemoprophylaxis of tuberculosis in adults and children. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP)]." Pneumologie 66(3): 133-171.

Schaberg, T., B. Hauer, et al. (2004). "[Latent tuberculosis infection: recommendations for preventive therapy in adults in Germany]." Pneumologie 58(4): 255-270.

Scherer, L. C., R. D. Sperhacke, et al. (2007). "PCR colorimetric dot-blot assay and clinical pretest probability for diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in smear-negative patients." BMC Public Health 7: 356.

Singh, D. D., M. Vogel, et al. (2011). "TB or not TB? Difficulties in the diagnosis of tuberculosis in HIV-negative immigrants to Germany." Eur J Med Res 16(9): 381-384.

Tabarsi, P., A. S. Saber-Tehrani, et al. (2009). "Early initiation of antiretroviral therapy results in decreased morbidity and mortality among patients with TB and HIV." J Int AIDS Soc 12: 14.

Tsukamura, M. (1983). "Numerical classification of 280 strains of slowly growing mycobacteria. Proposal of Mycobacterium tuberculosis series, Mycobacterium

avium series, and Mycobacterium nonchromogenicum series." *Microbiol Immunol* 27(4): 315-334.

van den Broek, J., S. Mfinanga, et al. (1998). "Impact of human immunodeficiency virus infection on the outcome of treatment and survival of tuberculosis patients in Mwanza, Tanzania." *Int J Tuberc Lung Dis* 2(7): 547-552.

van Lettow, M., A. Akesson, et al. (2012). "Six-month mortality among HIV-infected adults presenting for antiretroviral therapy with unexplained weight loss, chronic fever or chronic diarrhea in Malawi." *PLoS One* 7(11): e48856.

Wagner, D., M. Scharlach, et al. (2011). "[Implementation of the interferon-gamma release assay for contact tracing: a 2-year project in lower Saxony, Germany]." *Gesundheitswesen* 73(6): 363-368.

Weyer, K., S. Carai, et al. (2011). "Viewpoint TB diagnostics: what does the world really need?" *J Infect Dis* 204 Suppl 4: S1196-1202.

Wilson, J. W. (2003). "Update on antiretroviral drug resistance testing: combining laboratory technology with patient care." *AIDS Read* 13(1): 25-30, 35-28.

World Health Organization (2010) *Treatment of tuberculosis guidelines* 4.th edition. Geneva: WHO Press, World Health Organization

World Health Organization (2011) *Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings*. WHO 2011. Geneva: WHO Press, World Health Organization

World Health Organization (2013) Global tuberculosis report 2013. Geneva: WHO Press, World Health Organization

World Health Organization (2014) Global tuberculosis report 2014. Geneva: WHO Press, World Health Organization

Ziskoven, C., J. Richter, et al. (2014). "Joint failure after steroid therapy in tuberculous encephalitis." *Scand J Infect Dis* 46(7): 533-536.

Zumla, A., P. Malon, et al. (2000). "Impact of HIV infection on tuberculosis." *Postgrad Med J* 76(895): 259-268.

## 7 Anhang



**Abb. 4: Hochpositiver Tuberkulinhauttest nach Mendel Mantoux bei einem indischen Patienten**



**Abb. 5: Hochpositiver ulzerierender Tuberkulinhauttest bei einer ghanaischen Patientin**

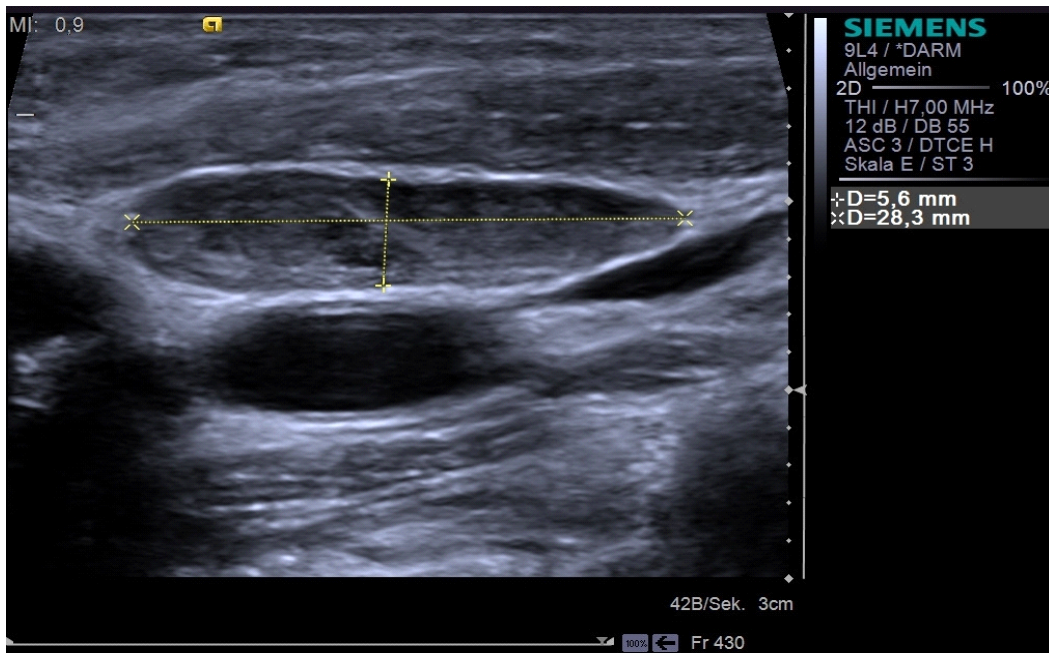


Abb. 6: Sonographie: Lymphadenitis tuberculosa colli bei einer marokkanischen Patientin



Abb. 7: Lymphadenitis tuberculosa colli links bei einem HIV-positiven kroatischen Patienten



## 8 Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Professor Dott. Univ. Pisa Joachim Richter für seine ausgezeichnete und fördernde Betreuung danken und ihm auf diesem Wege meine Wertschätzung aussprechen. Als Doktorvater hat er mir das Thema zur Verfügung gestellt und mir fortwährend mit Hilfestellungen und wichtigen Anregungen zur Seite gestanden. Er hat mir stets den Anreiz zu wissenschaftlichem Arbeiten gegeben.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dieter Häussinger für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit, die mit Patienten in den Räumlichkeiten der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf durchgeführt werden konnte.

Herrn Dr. med. Falk Hüttig danke ich für die stetigen Hilfestellungen speziell in der Thematik der HIV-Infektion.

Herrn Dr. rer. nat. Qin Yang danke ich für die statistische Auswertung von Patientendaten.

Herrn Bernhard Wolfgang Rick danke ich für die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Meine Eltern haben mich mein ganzes Leben fortwährend auf meinem Weg begleitet und stets unterstützt. Ihnen verdanke ich es, an diesem Punkt angekommen zu sein. Dafür danke ich Ihnen sehr.

## **9 Eidesstattliche Versicherung**

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift