

Aus dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte
Biometrie der Universität Tübingen

**Nutzen und Aufwand der Untersuchungen von
Kontaktpersonen bei Tuberkulosefällen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Röchner, Angelina Julia

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Eichner
2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Borrmann

Tag der Disputation: 10.01.2022

“Alles Interesse an Krankheit und Tod ist nur ein anderer Ausdruck für das Interesse am Leben.“ -*Thomas Mann*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	11
1.1	Grundlagenwissen zur Tuberkulose	11
1.2	Resistenzentwicklung	12
1.3	Tuberkulose bei HIV-Infizierten.....	13
1.4	Kosten für das Gesundheitssystem.....	14
1.5	Statistische Informationen bezogen auf Deutschland/ Immigration	15
1.6	Die Arbeit der Gesundheitsämter	15
1.7	Die DZK-Empfehlungen.....	18
1.8	Infektion und klinische Symptome.....	18
1.9	Die latente Tuberkulose.....	19
1.10	Pathophysiologie der Erreger und Resistenzmechanismen	20
1.11	Geschichtlicher Hintergrund der Tuberkulose.....	22
1.12	Fragestellung	24
2	Material und Methoden	25
2.1	Beobachtungszeitraum und -ort	25
2.2	Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien	25
2.3	Statistische Auswertung.....	25
2.3.1	Methodik	25
2.3.2	Die Fälle.....	26
2.3.3	Die Kontaktpersonen	29
2.3.4	Zeitaufwand durch das Gesundheitsamt	29
2.3.5	Statistik.....	29
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Frage 1: Wie werden die epidemiologischen Ergebnisse der Tuberkulosefürsorge im Landkreis Reutlingen bewertet?	31
3.1.1	Die Fälle.....	31

3.1.2	Die Kontaktpersonen	39
3.2	Frage 2: Wie gut eignete sich die angewandte Statistik für die Untersuchung der Sekundärfälle?	42
3.3	Frage 3: Wie groß war der Zeitaufwand des Gesundheitsamtes Reutlingen und wie sinnvoll erscheint er?	46
3.4	Die Sekundärfälle (einzeln aufgeführt)	48
4	Diskussion- Einleitung	52
4.1	Diskussion der Methoden	53
4.1.1	Untersuchungszeitraum und -ort	53
4.1.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	56
4.1.3	Statistische Auswertung	56
4.2	Diskussion der Ergebnisse	56
4.2.1	Frage 1: Wie werden die epidemiologischen Ergebnisse der Tuberkulosefürsorge im Landkreis Reutlingen bewertet?	56
4.2.2	Frage 2: Wie gut eignete sich die angewandte Statistik für die Untersuchung der Sekundärfälle?	64
4.2.3	Frage 3: Wie groß war der Zeitaufwand des Gesundheitsamtes Reutlingen und wie sinnvoll erscheint er?	65
4.3	Stärken und Schwächen der Studie	68
5	Zusammenfassung und Ausblick	70
6	Literaturverzeichnis.....	72
7	Erklärungen zum Eigenanteil	78
8	Danksagung	79
9	Anhang	80
9.1	Die Kontaktpersonenliste:.....	80
9.2	Zusatz zum Kapitel 2.3.1	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Fälle nach Herkunftsland.....	31
Tabelle 2: Herkunftsverteilung nach Kontinent	33
Tabelle 3: Verteilung der Häufigkeit der betroffenen Organe bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle (73)	34
Tabelle 4: Anzahl positiver Ergebnisse pro Anzahl der jeweiligen Untersuchung	36
Tabelle 5: Verteilung der Ansteckungsfähigkeit bezogen auf die Anzahl der jeweiligen Untersuchung.....	37
Tabelle 6: Positive Quantiferontests aufgeteilt nach Setting	41
Tabelle 7: Sekundärfälle und NNE Setting	42
Tabelle 8: Anzahl der Sekundärfälle (SF) pro positivem/negativem Untersuchungsergebnis	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vertikale Achse = Anzahl Fälle (in 5er-Schritten gruppiert), horizontale Achse = Herkunftsland der Fälle	33
Abbildung 2: Ansteckungsfähigkeit; 0 = Nicht ansteckende Fälle, 1 = leicht ansteckende Fälle, 2 = stark ansteckende Fälle.....	36
Abbildung 3: Horizontale Achse = Anzahl Kontaktpersonen pro Fall (in 10er-Schritten gruppiert), vertikale Achse = Anzahl der Fälle mit der jeweiligen Menge an Kontaktpersonen	38
Abbildung 4: Horizontale Achse: Kontaktorte zwischen Kontaktperson und Indexpatient, vertikale Achse: Anzahl der Kontaktpersonen pro Umgebungsart	40
Abbildung 5: Verteilung Setting; Horizontale Achse = Settingeinteilungen, Vertikale Achse = Anzahl Kontaktpersonen pro Setting, Zahlen über den Balken = Genaue Anzahl der Kontaktpersonen pro Setting	41
Abbildung 6: Vorhergesagte Ansteckungswahrscheinlichkeit mit 95%-Konfidenzintervall (im Haushalt wurden 4h Kontakt und in der Wohngemeinschaft 6h Kontakt pro Tag veranschlagt)	44
Abbildung 7: Visualisierung des geschätzten Zeitaufwands des Gesundheitsamts pro Kontaktperson.....	46
Abbildung 8: Arbeitsaufwand des Gesundheitsamts. Vertikal = Angezeigte Anzahl untersuchter Personen; horizontal = Zeitaufwand in Stunden pro Person. Fläche der Balken = Gesamtaufwand pro Untersuchungsschritt (284 h für a, 1.251 h für b, 452 h für c, 107 h für d, insgesamt 2094h.	48
Abbildung 9: Legende Zeitstrahlen der Sekundärfälle	49
Abbildung 10: Sekundärfall 1	49
Abbildung 11: Sekundärfall 2	49
Abbildung 12: Sekundärfall 3	50
Abbildung 13: Sekundärfall 4	50
Abbildung 14: Sekundärfall 5	50
Abbildung 15: Sekundärfall 6	50
Abbildung 16: Sekundärfall 7	50
Abbildung 17: Sekundärfall 8	50

Abbildung 18: Sekundärfall 9	50
Abbildung 19: Sekundärfall 10	51
Abbildung 20: Sekundärfall 11	51
Abbildung 21: Absolute Anzahl der Fälle im Landkreis Reutlingen im Vergleich zu seinen angrenzenden Landkreisen in den Jahren 2014-2018 (die verwendeten Daten zur Erstellung der Grafik sind auf der Website des RKI öffentlich einsehbar)	54
Abbildung 22: Inzidenzen (Fälle pro 100.000 Einwohner) der Fälle im Landkreis Reutlingen im Vergleich zu seinen angrenzenden Landkreisen in den Jahren 2014-2018 (die verwendeten Daten zur Erstellung der Grafik sind auf der Website des RKI öffentlich einsehbar)	54
Abbildung 23: Absolute Anzahl der Fälle im Landkreis Reutlingen im Vergleich zu allen anderen Landkreisen in Baden-Württemberg von 2001 bis 2019 (die verwendeten Daten zur Erstellung der Grafik sind auf der Website des RKI öffentlich einsehbar) ...	55
Abbildung 24: Inzidenzen (Fälle pro 100.000 Einwohner) der Fälle im Landkreis Reutlingen im Vergleich zu allen anderen Landkreisen in Baden-Württemberg von 2001 bis 2019 (die verwendeten Daten zur Erstellung der Grafik sind auf der Website des RKI öffentlich einsehbar).....	55

Abkürzungsverzeichnis

APC = Antigen-präsentierende Zellen
BAL = Bronchoalveoläre Lavage
BCG = Bacille Calmette-Guérin
DZ = Dentritische Zellen
DZK = Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose
EMB = Ethambutol
EU = Europäische Union
GA = Gesundheitsamt
HIV = Humanes Immundefizienz Virus
IfSG = Infektionsschutzgesetz
IGRA = Interferon-Gamma Release Assay
IL = Interleukin
INF- γ = Interferon Gamma
INH = Isoniazid
KP = Kontaktperson
LTBI = Latente Tuberkuloseinfektion
MAIT = Mukosa-assoziierte invariante T-Zelle
MDR-TB = Multi drug-resistant Tuberculosis
M. tuberculosis = *Mycobacterium Tuberculosis*
NK-Zelle = Natürliche Killerzelle
NKT-Zelle = Natürliche Killer-T-Zelle
PCR = Polymerase-Ketten-Reaktion (Polymerase-chain-reaction)
PtpA = Protein-Tyrosin-Phosphatase
PZA = Pyrazinamid
RKI = Robert-Koch-Institut
RMP = Rifampizin
TB = Tuberkulose
TNF- α = Tumornekrosefaktor alpha
T-Spot = T-SPOT®.TB Test
Th-Zelle = T-Helferzelle

THT = Tuberkulinhauttest

V-ATPase = Vakuoläre H⁺-ATPase

WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

XDR-TB = Extensively drug-resistant Tuberculosis (extrem arzneimittelresistente Tuberkulose)

1 Einleitung

Vor dem Hintergrund knapper Kassen erhöht sich auch bei der öffentlichen Verwaltung der Effizienzdruck. So ist es nicht verwunderlich, wenn tradierte Gesundheits-Überwachungssysteme neu überdacht werden. In diesem Kontext ist die vorliegende Arbeit einzuordnen, die überprüfen möchte, ob der Nutzen und Aufwand von Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulosefällen sinnvoll ist. Dazu geht die Arbeit folgendermaßen vor: Zuerst wird Grundlagenwissen zur Tuberkulose vermittelt (unter 1.). Nachdem die Fragestellung erörtert wird, folgt die Darstellung des verwendeten Materials und der Methoden (unter 2.). Daran anschließend kommt die Arbeit zu der Darstellung der Ergebnisse (unter 3.) und der Diskussion dieser (unter 4.), bevor sie letztlich mit der Zusammenfassung der Arbeit (unter 5.) schließt.

1.1 Grundlagenwissen zur Tuberkulose

Die Tuberkulose (TB) ist eine bakterielle Infektionskrankheit, die durch *Mycobacterium tuberculosis* ausgelöst wird (Diel *et al.*, 2011). Weltweit ist sie die bakterielle Infektionskrankheit mit der höchsten Letalitätssrate (Brodhun *et al.*, 2018). Laut Angaben der WHO sind 23% (1,7 Milliarden) aller Menschen weltweit mit einer latenten Tuberkulose (LTBI) infiziert und sind daher gefährdet, im Laufe ihres Lebens an einer aktiven TB zu erkranken (WHO, 2018). Im Jahr 2017 erkrankten 10 Millionen Menschen neu; Tuberkulose alleine kostete 2017 etwa 1,3 Millionen (1,2 – 1,4 Millionen) Menschen das Leben und tötete weitere 300.000 (266.000 – 335.000) Menschen, die HIV als Grunderkrankung aufwiesen (WHO, 2018).

Die Schwere der epidemischen Ausmaße variiert stark, hängt aber vom Entwicklungsstand des Landes ab; so erkrankten 2017 weniger als 10 Personen pro 100.000 Einwohner in Industrienationen, 150-400 pro 100.000 in Hochrisikoländern und sogar über 500 pro 100.000 in Mosambik, Südafrika und den Philippinen (WHO, 2018).

In Deutschland betrifft Tuberkulose mehr Männer (Erkrankungsinzidenz 9,1 von 100.000 im Jahr 2017) als Frauen (Erkrankungsinzidenz 4,3 von 100.000 im Jahr 2017);

außerdem erkranken die meisten im Alter von 20-24 Jahren und der Median des Erkrankungsalters liegt bei 37 Jahren (Brodhun *et al.*, 2018). In Deutschland liegt der Median bei ausländischen Erkrankten bei 27 Jahren und bei deutschen Staatsangehörigen bei 60 Jahren (Brodhun *et al.*, 2018). Ausländische Einwohner haben allerdings mit 40,6 (bezogen auf 100.000 Einwohner) eine deutlich höhere gesamte Erkrankungsinzidenz pro Jahr als deutsche Staatsangehörige (Inzidenz gesamt 2,2 im Jahr 2017) (Brodhun *et al.*, 2018).

Global gesehen sind 90% der Erkrankten über 15 Jahre alt (WHO, 2018). Außerdem ist Tuberkulose weltweit die Haupttodesursache HIV-Erkrankter. Doch sie ist ein globales Problem und stellt neben Malaria und dem Humanen Immundefizienz-Virus eine der häufigsten Infektionskrankheiten dar (WHO, 2018).

Aus diesem Grund hat die WHO das Ziel formuliert, bis 2035 die Tuberkuloseinzidenz im Vergleich zum Jahr 2015 um 90%, sowie die Tuberkulose-bedingten Todesfälle um 95% zu reduzieren (WHO, 2015).

1.2 Resistenzentwicklung

Haupttherapie der TB ist die antibiotische Behandlung. Resistenzen in der Antibiotikatherapie der Tuberkulose spielen eine immer größere Rolle (Schaberg *et al.*, 2012). Hierbei ist die Wahrscheinlichkeit für einen Infizierten einen resistenten *M. tuberculosis*- Stamm aufzuweisen besonders hoch, wenn er Kontakt zu einer Risikogruppe hatte oder aus einem Risikoland für resistente Tuberkulosestämme abstammt (Schaberg *et al.*, 2012). Aus diesem Grund ist eine Therapie der Infizierten stets mit mehreren Antibiotika sehr wichtig, da ein kleiner Teil der Tuberkelbakterien spontan mutiert und so eine Resistenz gegen einzelne Antibiotika entwickeln könnte (Schaberg *et al.*, 2012).

In der Therapie der Tuberkulose unterscheidet man zwischen den vier Erstrangmedikamenten Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Ethambutol (EMB) und Pyrazinamid (PZA) und den Zweitrangmedikamenten, die aus einer großen Anzahl verschiedener Medikamente bestehen. Bei einem Patienten ohne bekannte Resistenz

wird normalerweise INH, RMP, EMB und PZA für 2 Monate gegeben, anschließend werden INH und RMP für nochmals 4 Monate empfohlen (Schaberg *et al.*, 2012). Definiert wird eine Tuberkulose-resistenz wie folgt: Von Mono-resistenz spricht man, wenn nur ein Medikament der Standardtherapie wirkungslos ist; Multi-resistenz (MDR) beschreibt eine Wirkungslosigkeit von RMP und INH und eine extensive Resistenz (XDR) liegt vor, wenn zusätzlich eine „Resistenz gegenüber mindestens einem Fluorchinolon und einem der injizierbaren Medikamente Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin“ vorliegt (Schaberg *et al.*, 2017).

Weltweit gab es 2015 mindestens 580.000 neue Fälle von MDR oder sogar XDR, wobei über 45% der Fälle in Indien, China und Russland gemeldet wurden (Seaworth and Griffith, 2017). In Deutschland erkrankten in etwa 50 Menschen pro Jahr an einer MDR-TB (Dreweck *et al.*, 2013).

Die Erfolgsaussichten der Therapie einer resistenten Tuberkulose sind schlecht: weltweit werden etwa 55% geheilt (WHO, 2018). Auch dauert die Therapie einer MDR- oder XDR-Tuberkulose in aller Regel mindestens 20 Monate, was nicht nur viele unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen für den Patienten birgt, sondern auch kostspielig für das Gesundheitssystem ist (Dreweck *et al.*, 2013).

1.3 Tuberkulose bei HIV-Infizierten

2017 waren 9% der weltweit 10 Millionen neu erkrankten TB-Fälle HIV-positiv. Hiervon lebten 72% in Afrika (WHO, 2018).

Vor allem bei unter 5-Jährigen und HIV-positiven besteht laut WHO die klare Behandlungsempfehlung einer latenten Tuberkulose (LTBI), um das Fortschreiten in eine aktive TB zu verhindern (WHO, 2018). Eine Koinfektion mit dem HI-Virus erhöht das Risiko, aus einer LTBI eine aktive TB zu entwickeln (Aabye *et al.*, 2009).

Außerdem besteht die Problematik, dass der HIV-Status und die damit einhergehende Immunschwäche die Testung sowohl einer LTBI als auch einer aktiven TB beeinträchtigen; mit abnehmender CD-4-Zellzahl sinkt auch die Sensitivität des Interferon-Gamma Release Essay (IGRA) (Aabye *et al.*, 2009).

Dies liegt daran, dass der IGRA die Menge an Interferon- γ misst, welches von T-Lymphozyten nach Kontakt mit dem *M. tuberculosis*-Antigen ausgeschüttet wird und die Aktivität der T-Lymphozyten mit der Stärke des Immunsystems zusammenhängt (Diel and Nienhaus, 2015).

Da die Tuberkulose eine der häufigsten Todesursachen HIV-Infizierter ist, bedeutet dies, dass in manchen Ländern bis zu 50% der Koinfizierten innerhalb der ersten 2 Monate nach Behandlungsbeginn an den Folgen ihrer HIV-Infektion und der zusätzlichen Belastung durch die Tuberkulose sterben. Dies könnte unter anderem auch an der gerade beschriebenen Schwierigkeit der Diagnosefindung liegen und zeigt, wie wichtig eine genaue Testung und ein rascher Behandlungsbeginn besonders bei HIV-Infizierten ist (Cain *et al.*, 2010).

1.4 Kosten für das Gesundheitssystem

Roland Diel *et al.* stellen in ihrer Übersichtsarbeit bezüglich der Kosten, die Tuberkulose für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft verursacht, folgendes dar (Diel *et al.*, 2013):

Ohne eine wirkungsvolle Impfung wird es kaum möglich sein, Tuberkulose weltweit zu eliminieren. Eine solche Impfung würde allein die EU einmalig rund 560 Millionen Euro kosten. Außerdem stellt die bedrohliche Zunahme an multiresistenten Tuberkulosefällen ein zusätzliches Problem in der Kostenbewältigung dar.

In einem weiteren Artikel stellen Diel *et al.* außerdem dar, dass die Behandlung eines Patienten mit „normaler“ Tuberkulose im Schnitt 1.197 € kostet, die eines Patienten mit MDR-TB aber bereits 36.543 €. Die durchschnittlichen Behandlungskosten pro TB-Fall beträgt 7.931 €. Rechnet man den Verlust der Arbeitsfähigkeit, die Kosten einer Rehabilitationsbehandlung und weitere Ausgaben hinzu, kostet ein Tuberkulose-Infizierter im Mittel 11.240 €. Hinzu kommen die steigenden Zahlen multiresistenter Fälle, sodass die Tuberkulose nach wie vor eine Krankheit mit enormem ökonomischem Einfluss in Deutschland ist (Diel *et al.*, 2012).

1.5 Statistische Informationen bezogen auf Deutschland/ Immigration

In Deutschland stieg in den letzten Jahren die Zahl der gemeldeten Fälle (Schaberg *et al.*, 2017). Vermeldete das RKI 2012 noch die niedrigste bisherige Anzahl an Fällen, stiegen die Zahlen von 4.488 im Jahr 2014 auf 5.865 im Jahr 2015 (Fiebig, 2016). Eine Studie aus München aus dem Jahre 2013 deutete diesen Trend weg vom Niedrigniveau 2012 zur Zunahme der Fallzahlen an und erklärte dies unter anderem durch die Zuwanderungsströme und Migrationsbewegungen (Dreweck *et al.*, 2013).

Auch 2015 war ein weiterer deutlicher Anstieg zu verzeichnen (Schaberg *et al.*, 2017, Brodhun *et al.*, 2019). Dies scheint mitbedingt zu sein durch den demographischen Wandel, da die Zahl an TB-Patienten, die außerhalb Deutschlands geboren wurden im Zeitraum von 2011 bis 2014 von 42% auf 63% anstieg (Fiebig *et al.*, 2016). 2016 stagnierte die Fallzahl und sank 2017 und 2018 wieder leicht ab, was daran liegen könnte, dass konsequenter bei Migranten auf TB geachtet wird (RKI, 2018).

Da auch für die kommenden 10-20 Jahre ein Anstieg der Migrationsbewegung vorausgesagt wird, wird die Tuberkulose eine bedeutende Herausforderung für die Gesundheitsämter und das Gesundheitssystem bleiben. Umso wichtiger sind eine frühzeitige Diagnose und ein rascher Behandlungsbeginn (Dreweck *et al.*, 2013).

1.6 Die Arbeit der Gesundheitsämter

Das deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose prägt maßgeblich die Arbeit der Gesundheitsämter mit seinen Empfehlungen zum Umgang mit Tuberkulose, welche 2011 federführend durch Roland Diel veröffentlicht wurden (Diel *et al.*, 2011): Darin wird in Bezug auf Umgebungsuntersuchungen empfohlen, zunächst die Kontaktpersonen des Indexfalls aufzuspüren, die Reihenfolge der Ansteckungsereignisse zu klären und eine Ausbreitung der Infektion zu verhindern. Die Umgebungsuntersuchung des Indexfalls und der Kontaktpersonen kann auf zwei Arten erfolgen: Sie kann entweder in zentripetaler oder in zentrifugaler Art angegangen werden. Zentripetal deckt hierbei die Frage auf, bei wem sich der Indexfall angesteckt haben könnte und zentrifugal, welche Kontaktpersonen er selber angesteckt hat. Zusammengenommen stellt dieses Verfahren die Umgebungsuntersuchung dar, die die

Gesundheitsämter bei jedem Infizierten durchführen. Eine wichtige Maßnahme zur Verhinderung zukünftiger TB-Ausbrüche stellt die konsequente Behandlung einer LTBI dar.

Die rechtliche Grundlage zur Nachverfolgung der Kontaktpersonen regelt in Deutschland das Infektionsschutzgesetz (IfSG): Der an TB erkrankte Indexpatient hat laut §26 Abs. 1 sowie §16 Abs. 2 des deutschen Infektionsschutzgesetzes die Verpflichtung, genaue Angaben zu möglichen Kontaktpersonen zu machen. Die Ermittlung, Kontaktierung und Untersuchung dieser ist dann Aufgabe des Gesundheitsamtes. §6 Absatz 1 Nummer 1 des Infektionsschutzgesetzes regelt hierbei, dass die Erkrankung oder der Tod an einer behandlungspflichtigen Tuberkulose auch dann dem Gesundheitsamt gemeldet werden muss, wenn kein bakteriologischer Nachweis erfolgt ist. §6 Absatz 2 besagt außerdem, dass namentlich auch gemeldet werden muss, wer die Behandlung einer Tuberkulose abbricht. §8 regelt des Weiteren, wer zur Meldung einer Person verpflichtet ist, und §9 welche Informationen in einer Meldung an das Gesundheitsamt weitergegeben werden dürfen. In §34 Absatz 6 des IfSG wird außerdem die Leitung von Gemeinschaftsunterkünften verpflichtet, an Tuberkulose Erkrankte oder vermutlich erkrankte Personen dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden. In §11 letztlich wird geregelt, wann und in welchem Ausmaß das Gesundheitsamt Informationen an die Landesbehörde oder das RKI weitergeben muss.

Ein besonderes Risiko zu erkranken hatten solche Kontaktpersonen, die engen Kontakt mit dem Indexfall in den vorangegangenen zwei bis sechs Monaten hatten, zum Beispiel als Mitbewohner oder als intimer Kontakte. Auch wer einmaligen, dafür aber sehr engen Kontakt in einem geschlossenen Raum zum Indexpatienten hatte, könnte sich infiziert haben, beispielsweise bei pflegerischen und ärztlichen Maßnahmen (Diel *et al.*, 2011).

Als durch Studien belegt gilt, dass die Wahrscheinlichkeit, einen positiven IGRA zu entwickeln, bei mehr als 40 Stunden kumulierter Kontaktzeit zu einem „sputumnegativen“ Indexpatienten und bei mehr als 8 Stunden kumulierter Kontaktzeit zu einem „sputumpositiven“ Indexfall stark erhöht ist (Anibarro *et al.*, 2011).

Von ebenfalls großer Bedeutung für die Arbeit der Gesundheitsämter ist außerdem die S2K Leitlinie von 2017, erarbeitet durch die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., beauftragt durch das DZK (Schaberg *et al.*, 2017): Hierin wird beispielsweise das Medikamentenmonitoring für normale und für MDR-Tuberkulosefälle genau beschrieben.

Im „Handbuch Tuberkulose für Fachkräfte an Gesundheitsämtern“ durch Forßbohm *et al.* (Forßbohm *et al.*, 2009) wird beschrieben, wie wichtig ein Vertrauensverhältnis als Basis für die Mitarbeit zwischen Patient und Gesundheitsamt ist. Oftmals plagen die Betroffenen und die Kontaktpersonen große Ängste, die durch eine ausführliche Aufklärung und Beratung durch das Fachpersonal des Gesundheitsamtes gelindert werden können. Auch ist oft viel Geduld und häufiger persönlicher Kontakt seitens des Gesundheitspersonals vonnöten, um die Diagnose Tuberkulose zu verarbeiten. Mit ihr verbunden ist eine lange Therapiedauer, eine mögliche Stigmatisierung seitens des Umfelds, eventuell die Koordination mit sozialen Anlaufstellen und die Organisation einer anschließenden Wiedereingliederung. Hierbei werden auch Ziele formuliert, die das Gesundheitsamt erfüllen sollte: Eine weitere Ausbreitung der TB verhindern, Überwachung einer erfolgreichen Therapie, Testung und Betreuung der Kontaktpersonen und Informationen zu dem Fall für zuständige Behörden sammeln (Forßbohm *et al.*, 2009).

Auch die Arbeit des Gesundheitsamtes Reutlingen, in welchem die vorliegende Arbeit durchgeführt wurde, orientiert sich an den oben genannten Richtlinien. Patienten werden kontaktiert und nachkontrolliert, die Kontaktpersonen werden ermittelt und untersucht und wenn nötig an Lungenfachärzte zur Chemotherapie oder zur Chemoprophylaxe weitervermittelt. Die aufgewandte Zeit variiert stark von Fall zu Fall; im Idealfall liegen die Kontaktdaten der Kontaktpersonen sofort vor und können direkt angeschrieben werden; im anderen Fall muss erst eine aufwendige Recherche betrieben werden oder ein widerspenstiger Indexpatient von seiner Aussagepflicht überzeugt werden.

1.7 Die DZK-Empfehlungen

Die DZK-Empfehlungen geben an, dass eine gewisse Kontaktdauer für die Ansteckung mit *M. tuberculosis* vonnöten ist. Hierbei gilt, dass eine Kontaktperson mindestens 8 Stunden zu einem Patienten, der eine mikroskopisch nachweisbare Tuberkulose aufweist, Kontakt innerhalb eines Raumes gehabt haben muss, und 40 Stunden bei einem Indexfall mit kulturell positiver Tuberkulose (Diel *et al.*, 2011). Hierbei ist davon auszugehen, dass eine Übertragung von *M. tuberculosis* bei weniger als den oben genannten Kontaktstunden oder bei Kontakten unter freiem Himmel sehr unwahrscheinlich ist (Sultan *et al.*, 1960).

Abgesehen von diesem recht starren Schema empfiehlt das DZK eine zentrifugale Untersuchung, bei der vor allem Personen als Kontaktperson in Betracht kommen, die entweder im gleichen Raum mit dem Indexpatienten wohnten oder schliefen, sehr engen auch einmaligen Kontakt hatten, oder beispielsweise bei der Sputumprovokation anwesend waren beziehungsweise direkt angehustet wurden (Diel *et al.*, 2011).

1.8 Infektion und klinische Symptome

M. tuberculosis gehört der Gattung der Actinomycetales an und ist ein obligat aerob lebendes, säurefestes Stäbchen (Suttorp *et al.*, 2004). Es existieren zwar mehr als 90 Arten von Mykobakterien (Suttorp *et al.*, 2004), dem Begriff „M.-tuberculosis-Komplex“ werden aber nur die folgenden zugeordnet: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti* und *M. bovis* (Gries and Ly, 2019), wobei *M. tuberculosis* der häufigste Vertreter ist (Suttorp *et al.*, 2004). Seltener werden dazu auch *M. canetti*, *M. mungi*, *M. orygis*, *M. caprae* und *M. pinnipedii* subsummiert (Gries and Ly, 2019). Nicht direkt dazugeordnet werden die „nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM)“ und die „Bacille Calmette-Guérin (*M. bovis* BCG)-Stämme“ (Diel *et al.*, 2011).

Während *M. bovis* auch in Rindern und *M. microti* in Wühlmäusen überleben kann, stellt der Mensch für *M. africanum* und *M. tuberculosis* den einzigen Wirt dar.

Die Übertragung verläuft aerogen, kann aber auch durch nosokomialen Kontakt, Inokulation, Ingestion oder perinatal stattfinden. Die Inkubationszeit ist variabel und kann von Wochen bis zu Jahrzehnten reichen (Gries and Ly, 2019). Klinisch präsentiert sich in 70 bis 80% der Fälle eine pulmonale Beteiligung, die sich in Form von produktivem Husten, Brustschmerzen, Dyspnoe und Hämoptyse zeigt, ferner Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fatigue und Kachexie (Jong and Stevens, 2012).

1.9 Die latente Tuberkulose

Die latente Tuberkulose (LTBI) ist definiert als Immunantwort auf eine Infektion mit *M. tuberculosis* ohne klinische Anzeichen einer aktiven Tuberkulose. Der Großteil der infizierten Personen zeigt keine klinischen Symptome und ist nicht ansteckend, es besteht aber das Risiko, eine aktive Tuberkulose zu entwickeln und andere anzustecken (Getahun *et al.*, 2015a). Hierbei beträgt das Lebenszeitrisiko etwa 5-15%, eine aktive Tuberkulose zu entwickeln, wobei die meisten Personen in den ersten 5 Jahren nach der Ansteckung erkranken (Comstock *et al.*, 1974). Einen großen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eine aktive TB zu entwickeln hat das Immunsystem des Infizierten und die Pathogenität des Bakteriums (Getahun *et al.*, 2015b).

Weist eine Kontaktperson nachweislich eine LTBI auf oder gibt sie sehr häufigen oder intensiven Kontakt zum Indexfall an, entscheidet das Gesundheitsamt zusammen mit dem betreuenden Arzt über die Möglichkeit einer medikamentösen Therapie. Hierbei spricht man von einer Chemoprävention, wenn die Kontaktperson bereits infiziert wurde, und von Chemoprophylaxe, wenn die Kontaktperson noch einen negativen Quantiferontest aufweist und das Entstehen einer Infektion verhindert werden soll. Letztere wird vor allem für Kinder, die jünger als 5 Jahre alt sind, empfohlen. Auch bei Immungeschwächten (z.B. durch das HI-Virus) bietet sich die Chemoprophylaxe gegebenenfalls an. Hierzu werden bei unter 15-Jährigen täglich 200 mg INH/m² Körperoberfläche verabreicht, bei Erwachsenen 300 mg INH/m² Körperoberfläche. Dies geschieht über 8 Wochen. Besteht allerdings ein positiv ausgefallener THT-Test

oder IGRA und liegt somit eine LTBI vor, handelt es sich um eine Chemoprävention und das oben beschriebene Regime wird 9 Monate durchgeführt (Diel *et al.*, 2011).

Seit über 50 Jahren wird INH zur Verhinderung einer LTBI oder des Übergangs in eine aktive Tuberkulose eingesetzt. Es muss allerdings bedacht werden, dass INH nicht nebenwirkungsarm ist; eine mögliche Hepatotoxizität ist hierbei gefürchtet. Auch kommt es durch das strenge Medikamentenregime und die lange Einnahmedauer oft zur Non-Compliance des Patienten. Dadurch entstehen vermeidbare Fälle von LTBI oder offener Tuberkulose und zusätzliche Kosten für das Gesundheitswesen. Auch Resistenzen werden durch einen Abbruch des Medikamentenregimes begünstigt. Verschiedene Kombinationen mit kürzeren Einnahmezeiträumen wurden getestet, so zum Beispiel 4 Monate INH zusammen mit RMP oder 4 Monate RMP als Monotherapie. Nichtsdestotrotz gilt die 9-monatige Therapie mit INH aktuell noch als Therapie der Wahl (Lobue and Menzies, 2010).

1.10 Pathophysiologie der Erreger und Resistenzmechanismen

Jong und Stevens äußerten sich zur Pathophysiologie der Erreger und ihrer Resistenzmechanismen wie folgt (Jong and Stevens, 2012):

Mykobakterien werden in aller Regel über Aerosole (Tröpfchengröße etwa 1-5 μm) in die Lunge aufgenommen, wenn ein Tuberkulosekranker hustet, niest oder spricht. Die Mykobakterien werden dann durch Makrophagen phagozytiert und entweder abgetötet oder in Granulomen abgekapselt. Manchmal werden Bakterien aber über den Blutstrom in andere Organe verschleppt; in der Großzahl der Fälle (90-95%) kontrolliert das Immunsystem eine Infektion. In 5 bis 10% kommt es allerdings im Laufe des Lebens zu einer Aktivierung der Tuberkulose. Dies hängt vor allem an der Konstitution des Infizierten: HIV, Immunsuppressive Medikamente oder Diabetes Mellitus, Nikotinabusus, Silikose und viele andere Ursachen schwächen das Immunsystem und begünstigen die Entstehung einer aktiven Tuberkulose (Jong and Stevens, 2012).

Resistenzen können auftreten, wenn eine vorherige Behandlung der Tuberkulose unsachgemäß durchgeführt oder abgebrochen wurde, oder wenn Mutationen innerhalb

der Bakterienpopulation die Wirkung der Antibiotika verhindern (Jong and Stevens, 2012).

In über 75% der Fälle befällt die Tuberkulose die Lunge (Herzmann *et al.*, 2017). Es ist belegt, dass zwischen der Infektion mit *M. tuberculosis* und der eigentlichen Krankheit Jahre vergehen können. Atmet man erregerhaltige Aerosole ein, bekämpft als erstes das angeborene Immunsystem mit den Makrophagen und den dendritischen Zellen den Eindringling (Herzmann *et al.*, 2017). Um diese phagozytierten Bakterien abtöten zu können, werden T-Zellen benötigt, welche mithilfe von TNF- α und INF- γ aktiviert werden (Fuehner *et al.*, 2007). Im ersten Stadium der Infektion, welches bis zu einem Monat dauern kann, werden persistierende Mykobakterien durch Makrophagen in die angrenzenden Lymphknoten verschleppt; diese Kontamination der Lymphknoten im Zuge einer erstmaligen Infektion wird „Primärkomplex“ genannt (Fuehner *et al.*, 2007). Ist das Initialstadium vergangen, kommt es im Körper zu einer Überempfindlichkeitsreaktion in deren Zuge die infizierten Makrophagen zerstört und durch Zytokine weitere Zellen angelockt werden; vor allem auch CD₄⁺-T-Lymphozyten. Durch ihr Zutun kommt es zur Granulombildung mit verkäsender, nekrotischer Narbe (Fuehner *et al.*, 2007). Makrophagen spielen hierbei eine besonders wichtige Rolle, sowohl in der akuten als auch der chronischen Infektion (McClellan and Tobin, 2016). Der menschliche Körper kapselt die Bakterien in Granulomen ab, welche aus Makrophagen, Epitheloidzellen und mehrkernigen Langerhans-Riesenzellen bestehen, die von einem Wall aus Lymphozyten umgeben werden (Herzmann *et al.*, 2017). Je mehr nekrotische Granulome, sogenannte „verkäsende“ Granulome entstehen und je mehr Zytokine und proinflammatorische Stoffe (IL-1, IL-12, IL-6, TNF- α) ausgeschüttet werden, desto größer ist die Entzündungsantwort durch die T-Lymphozyten (Giacomini *et al.*, 2001).

Dass INF- γ eine enorm wichtige Rolle als Zytokin in der Abwehr von *M. tuberculosis* zukommt, zeigt sich bei Patienten mit kongenitalem Immundefekt der INF- γ Angriffskaskade, die vermehrt an einer mykobakteriellen Infektion leiden (Filipe-Santos *et al.*, 2006). INF- γ wird von CD₄⁺-T-Zellen ausgeschüttet und orchestriert die

Kommunikation zwischen dem angeborenen Immunsystem und den T- sowie den NK-Zellen (Herzmann *et al.*, 2017).

Über die Jahre hat *M. tuberculosis* einige Abwehrmechanismen entwickelt, mit denen es dem Immunsystem zu entkommen versucht:

Phagozytierte Mykobakterien können beispielsweise durch Säure innerhalb des Phagosoms abgetötet werden. Hierzu transportieren V-ATPasen Wasserstoff-Ionen nach intrazellulär. *M. tuberculosis* ist nun aber in der Lage, mithilfe einer Protein-Tyrosin-Phosphatase (PtpA) die V-ATPasen aus der Phagosomenwand auszubauen und so dem Säuretod zu entgehen. Doch dies ist nur einer von vielen Mechanismen, mit denen *M. tuberculosis* der Apoptose oder der Präsentation von Antigenbestandteilen gegenüber T-Zellen ausweicht. Virulente Mykobakterien können so innerhalb der Makrophagen überleben und sich replizieren. Dadurch entstehen nekrotische, verkäsende Granulome, in denen das Bakterium jahrzehntelang überdauern und bei einer Schwäche des Immunsystems ausbrechen kann, sodass sich eine aktive TB entwickeln kann (Korb *et al.*, 2016).

Ein weiterer Mechanismus den sowohl *M. tuberculosis* als auch *M. leprae* anwenden, um der Apoptose zu entgehen, ist die Flucht aus dem Phagosom in das umgebende Zytosol. Dort reproduzieren sie sich und verursachen innerhalb einer Woche den Tod der Wirtszelle (van der Wel *et al.*, 2007).

Ein genaueres Verständnis dieser molekularen Mechanismen zwischen Wirt und Bakterium sind aber noch vonnöten, um bessere Medikamente und Impfungen im zukünftigen Kampf gegen die Tuberkulose zu entwickeln (Liu *et al.*, 2017).

1.11 Geschichtlicher Hintergrund der Tuberkulose

Die Entwicklung der menschlichen Spezies und des *Mycobakterium Tuberculosis*-Komplex sind eng miteinander verknüpft (Daniel, 2006). Ihre Jahrtausende-alte Koexistenz wurde im Rahmen zahlreicher paläomikrobiologischer Untersuchungen an mumifizierten Überresten festgestellt, da Tuberkulose charakteristische Spuren am menschlichen Skelett hinterlässt (Donoghue, 2016, Karamanou and Androustos, 2012).

Ein Beispiel hierfür war die Entdeckung eines Skeletts mit leptomeningealen Anzeichen einer Infektion mit Tuberkulose, das von einem Menschen stammt, der vor 9.250-8.160 Jahren in Atlit-Yam, Israel lebte (Hershkovitz *et al.*, 2008).

Durch alle Jahrhunderte und Jahrtausende hindurch zieht sich der Kampf gegen die Tuberkulose:

Hippokrates (gelebt 460 - 377 v. Chr. auf Kos, Griechenland), der wohl bedeutendste Arzt des Altertums (Pohlenz, 1938) prägte erstmals den Begriff „Phthisis“ und beschrieb den klinischen Verlauf und körperlichen Verfall der Betroffenen sehr ausführlich in seinen Werken (Moonan, 2018, Karamanou and Androustos, 2012).

Auch im Mittelalter kämpfte man gegen den „weißen Tod“ (weiß beschreibt hierbei den blassen Teint der an Tuberkulose Erkrankten): In den mittelalterlichen Städten, in denen der Wohnraum knapp bemessen war und die Menschen eng miteinander lebten, brachen immer wieder Seuchen aus (Ulrichs, 2012). „Prominente Opfer“ der Tuberkulose könnten Überlieferungen zufolge Franz von Assisi und Elisabeth von Thüringen sein (Ulrichs, 2012). Im 18. Jahrhundert wurde die Tuberkulose, auch „Schwindsucht“ genannt, zur romantischen Erkrankung verklärt und das damit einhergehende schlanke Erscheinungsbild des Infizierten als schön angesehen, was durch Schriftsteller, Maler und Ärzte vermittelt wurde (Ley, 2006). Im 18. und 19. Jahrhundert nahm die Tuberkulose aufgrund der wachsenden Bevölkerungszahl in den Städten im Rahmen der Industriellen Revolution epidemische Ausmaße in Europa und Nordamerika an (Daniel, 2006).

Im 19. Jahrhundert prägte Johann Lukas Schönlein, ein Arzt und Professor aus Bamberg, der von 1793 – 1864 lebte, den Namen Tuberkulose und erklärte sie zum eigenständigen Krankheitsbild (Virchow, 1865).

Außerdem erfand René Laënnec das Stethoskop und entdeckte, dass Tuberkel sich überall im Körper ansiedeln können und nicht, wie zuvor angenommen, nur die Lunge betreffen (Roguin, 2006). Robert Koch schließlich gelang es, den wahren Verursacher für die Tuberkulose zu entdecken: das Tuberkelbakterium (Koch, 1882). Er erhielt dafür den Nobelpreis und ebnete dem Kampf gegen die Tuberkulose den Weg.

Zur Linderung ihrer Tuberkulose begaben sich viele Erkrankte nun nach und nach in Sanatorien, die durch ihre günstige Höhenlage - oftmals in den Alpen- eine Heilung

versprochen. Dort wurden auch neue Behandlungen getestet, wie beispielsweise ein gewollter einseitiger Pneumothorax um dem aerob lebenden *M. tuberculosis* die Belüftung abzuschneiden (Ulrichs, 2012).

Im Nationalsozialismus ging man letztlich davon aus, dass Tuberkulose durch Gene zumindest mitbedingt sei, und es galt fortan, die „asozialen Bazillensträuer“ davon abzuhalten, sich fortzupflanzen (Ley, 2006).

Die Geschichte hat gezeigt, dass sich TB über Äonen mit seinem Wirt entwickelte und in Koexistenz die Menschheit seit jeher begleitet.

Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass es sich bei der Tuberkulose um eine Krankheit handelt die bereits sehr früh entdeckt wurde, erstaunt es umso mehr, dass der Forschungsstand als noch nicht ausgereift zu bewerten ist, vor allem in Hinblick auf die Interaktion mit dem Immunsystem (Herzmann *et al.*, 2017).

1.12 Fragestellung

In der vorliegenden Promotionsarbeit sollen Nutzen und Aufwand der Umgebungsuntersuchungen der Gesundheitsämter beleuchtet werden. Um diese Fragestellung zu quantifizieren, soll vor allem betrachtet werden, wie viele Fälle aktiv gefunden wurden und wie groß der zeitliche Aufwand war. Aber auch die epidemiologische Verteilung der Fälle und ihrer Kontaktpersonen soll untersucht werden. Hierzu wurden die drei nachfolgenden Fragen festgelegt:

Frage 1: Wie werden die epidemiologischen Ergebnisse der Tuberkulosefürsorge im Landkreis Reutlingen bewertet?

Frage 2: Wie gut eignete sich die angewandte Statistik für die Untersuchung der Sekundärfälle?

Frage 3: Wie groß war der Zeitaufwand des Gesundheitsamtes Reutlingen und wie sinnvoll erscheint er?

2 Material und Methoden

2.1 Beobachtungszeitraum und -ort

Der hier verwendete Beobachtungszeitraum erstreckt sich vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2018. In diesem Zeitraum wurden 73 Personen im Landkreis Reutlingen gemeldet, die an einer offenen oder geschlossenen Tuberkulose erkrankt waren, oder als Betreuungsfall aus einem anderen Landkreis zugezogen waren. Der erste Fall wurde am 04.03.2014 und der letzte am 14.06.2018 gemeldet. In dieser Studie wurden die Akten aller Patienten des oben genannten Zeitraums sowohl händisch als auch digital analysiert, um sowohl auf diagnostische, als auch klinische und statistisch relevante Daten zugreifen zu können. Insgesamt wurden in dieser Studie 865 Akten von Fällen und Kontaktpersonen untersucht.

2.2 Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien

Es wurden alle Patienten, die im oben genannten Zeitraum im Landkreis Reutlingen an Tuberkulose erkrankt waren oder als Betreuungsfall zugezogen waren, eingeschlossen. Hierzu zählten sowohl Patienten mit offener Lungentuberkulose als auch Patienten mit geschlossener Tuberkulose oder extrapulmonaler Tuberkulose. Letztere erhielten keine Umgebungsuntersuchung, da nicht davon ausgegangen wurde, dass sie ansteckend waren.

2.3 Statistische Auswertung

2.3.1 Methodik

Es wurden 2 Listen erstellt. Die erste Liste betraf die Indexfälle und die zweite die jeweiligen Kontaktpersonen. Hierbei wurden den Indexfällen eigene Fallnummern zugeordnet (z.B. „F01“ für Fall Nummer 1). Die Auflistung der Fälle erfolgte chronologisch.

Die Kontaktpersonen erhielten Kontaktpersonenidentifizierungsnummern und wurden zusätzlich der Fallnummer des Falles zugeordnet, dessen Kontaktpersonen sie waren. Außerdem wurde eine zusätzliche Liste angelegt, in der die Namen der Personen den Identifizierungsnummern zugeordnet waren. Diese verblieb im Gesundheitsamt Reutlingen. Namen und Vornamen der Patienten kamen aus Datenschutz-Gründen in der verwendeten Fall- und der Kontaktpersonenliste nicht vor.

2.3.2 Die Fälle

In der Fallliste wurden folgende Informationen vermerkt:

Überschrift	Erklärung
ID Fall	Individuelle Identifizierungsnummer des Falles
Geburtsdatum	Geburtsdatum des Falles
Geschlecht	Geschlecht des Falles
Herkunftsland	Herkunftsland des Falles
Landkreis	Landkreis des Wohnorts des Falles
Lungenbeteiligung	War die Lunge betroffen?
Offene Tuberkulose	War die Lungentuberkulose offen?
Organ betroffen	War ein Organ betroffen?
Pleura	Angaben über die betroffenen Organe
Lymphknoten	
Urogenitaltrakt	
Wirbelsäule	
Miliartuberkulose	
Haut	
Knochen	
Peritoneum	
Ansteckungsfähigkeit	Maß der Ansteckungsfähigkeit. Hierbei bezogen wir uns auf die DZK-Empfehlung, dass ein Patient

	<p>mit einer mikroskopisch positiven Tuberkulose in der Regel lediglich 8 Stunden braucht, um andere Personen in einem Raum anzustecken. Diese Einteilung bedeutete für uns „stärker ansteckend“ und wurde mit einer „2“ codiert. Patienten mit Kultur oder PCR-positiver Tuberkulose, die keine säurefesten Stäbchen im Mikroskop aufweisen, wurden für uns als „weniger ansteckend“ eingestuft, da sie, wie oben beschrieben, in der Regel mindestens 40 Stunden Kontakt zu anderen Personen brauchen, um diese anzustecken. Traf die Regel für einen Fall zu, erhielt er in der Spalte „Ansteckungsfähigkeit“ eine „1“. Eine „0“ erhielt, wer nicht ansteckend war, zum Beispiel eine rein organbezogene Tuberkulose hatte</p>
Probenentnahmedatum	<p>Datum, an dem die erste Probe gewonnen wurde, in der <i>M. tuberculosis</i> nachgewiesen werden konnte (beispielsweise eine Probe aus einer BAL oder aus Sputum).</p>
Krankheitsbeginn	<p>Geschätztes Datum, an dem die Tuberkulose höchstwahrscheinlich begann. Hierbei bezogen wir uns abermals auf die DZK-Empfehlungen, dass eine stark ansteckende Tuberkulose in aller Regel eine Rückverfolgung von 6 Monaten, und eine schwächer ansteckende Tuberkulose eine Rückverfolgung der Kontaktpersonen der letzten 3 Monate vonnöten macht (Diel et al., 2011). Fälle mit der Ansteckungsfähigkeit 1 erhielten eine 3-monatige Rückverfolgung, Fälle mit der Ansteckungsfähigkeit 2 erhielten 6 Monate.</p>

Meldedatum	Datum, an dem die Meldung über den neuen Tuberkulosefall im Gesundheitsamt einging
Sputum Mikroskopie	Auflistung der Untersuchungen, die die Fälle erhalten hatten. „1“ stand hierbei für „jemals positiv getestet“ und „0“ für „jemals negativ getestet“. Wurde das Feld leer gelassen, bedeutete dies, dass die Untersuchung niemals durchgeführt wurde.
Sputum PCR	
Sputum Kultur	
BAL Mikroskopie	
BAL PCR	
BAL Kultur	
Magensaft Mikroskopie	
Magensaft PCR	
Magensaft Kultur	
Pleuraflüssigkeit Mikroskopie	
Pleuraflüssigkeit PCR	
Pleuraflüssigkeit Kultur	
Urin Mikroskopie	
Urin PCR	
Urin Kultur	
Gewebe Mikroskopie	
Gewebe PCR	
Gewebe Kultur	
Lose Kontaktpersonen	Anzahl der Kontaktpersonen die bereits auf den ersten Blick nach den Empfehlungen des DZK nicht als Kontaktperson im engeren Sinne galten, dem Gesundheitsamt aber trotzdem angegeben worden waren
Enge Kontaktpersonen	Tatsächliche Anzahl der Kontaktpersonen, die vom GA Reutlingen untersucht wurden
Infektionsort bekannt?	War der Infektionsort bekannt?
Infektionsort	Genaue Angabe des Infektionsorts, z.B. andere Fall-ID

Typisierung vorgenommen	Wurde eine Typisierung veranlasst?
Ergebnis Typisierung	Gab es einen identischen Erreger zwischen Indexfall und Kontaktperson?
Erreger	z.B. <i>M. africanum</i>
Anzahl Kontaktpersonen	Lose und enge Kontaktpersonen gesamt

2.3.3 Die Kontaktpersonen

In der Kontaktpersonenliste (siehe Anhang, Kapitel 9.1) wurden Informationen, die einerseits der Zuordnung zum jeweiligen Fall wichtig waren vermerkt, andererseits auch persönliche Angaben, Testergebnisse der Kontaktpersonen sowie die Kontaktdauer und Kontaktart zum Indexfall.

2.3.4 Zeitaufwand durch das Gesundheitsamt

Um den Zeitaufwand für die einzelnen Kontaktpersonen des Gesundheitsamts Reutlingen zu quantifizieren, wurden die Mitarbeiterinnen der Tuberkulosebetreuung befragt. Hierzu wurden alle Arbeitsschritte mit dem dazugehörigen Zeitaufwand in Minuten erörtert. Es wurde ein „best-case-scenario“ durchgesprochen, in dem alles reibungslos verläuft, sowie ein „worst-case-scenario“. Dadurch konnte in etwa der mittlere zeitliche Aufwand pro Kontaktperson abgesteckt werden.

2.3.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwareprogramm JMP (Version 14.2.0 für Mac OS), SAS Institute, Cary, NC, USA, welches über die Universität Tübingen bezogen werden konnte.

Der deskriptive Datensatz wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeiten dargestellt. Außerdem wurden der Mittelwert und der Median für verschiedene Gruppen (z.B. Kontaktpersonen pro Fall) bestimmt.

Mit einer einfachen logistischen Regression wurde schließlich der Zusammenhang zwischen Kontaktstundenanzahl und Ansteckungswahrscheinlichkeit untersucht.

Die Kontaktstundenanzahl setzt sich zusammen aus:

$$\textit{Stunden Kontakt pro Tag} \times \textit{Anzahl Kontakttage}$$

3 Ergebnisse

3.1 Frage 1: Wie werden die epidemiologischen Ergebnisse der Tuberkulosefürsorge im Landkreis Reutlingen bewertet?

Insgesamt wurden 73 Patienten und 792 Kontaktpersonen in die Studie aufgenommen. 345 Kontaktpersonen wurden vorher aus der Liste entfernt, da sie nach DZK-Empfehlungen nicht als Kontaktpersonen im engeren Sinne galten und somit keine Umgebungsuntersuchung benötigten. Diese nun nicht mehr zu den Kontaktpersonen zählenden Personen wurden als „lose Kontakte“ in der Fallliste vermerkt.

3.1.1 Die Fälle

Verteilung nach Geschlecht

Anzahl der Fälle insgesamt: 73

Anzahl männlicher Fälle: 55 (75,3 %)

Anzahl weiblicher Fälle: 18 (24,7%)

Verteilung nach Herkunftsland:

Tabelle 1: Verteilung der Fälle nach Herkunftsland

Land	Anzahl	Prozent
Benin	1	1,4
Bosnien	1	1,4
Bulgarien	1	1,4
China	1	1,4
Deutschland	8	11,0
Eritrea	9	12,3
Gambia	14	19,2
Griechenland	1	1,4
Guinea	1	1,4
Indien	1	1,4

Kamerun	2	2,7
Kasachstan	1	1,4
Kosovo	4	5,5
Mazedonien	1	1,4
Nigeria	2	2,7
Pakistan	3	4,1
Rumänien	8	11
Slowenien	1	1,4
Somalia	6	8,2
Syrien	1	1,4
Thailand	2	2,7
Togo	1	1,4
Türkei	2	2,7
Vietnam	1	1,4
Total	73	100,0

In unserer Untersuchung stammten die meisten TB-Patienten aus Gambia mit insgesamt 14 von 73 Fällen (19%). Zweithäufigstes Herkunftsland war Eritrea mit 9 Fällen (12%). Darauf folgten Deutschland und Rumänien mit jeweils 8 Fällen (10%) und Somalia mit 6 Fällen (8%).

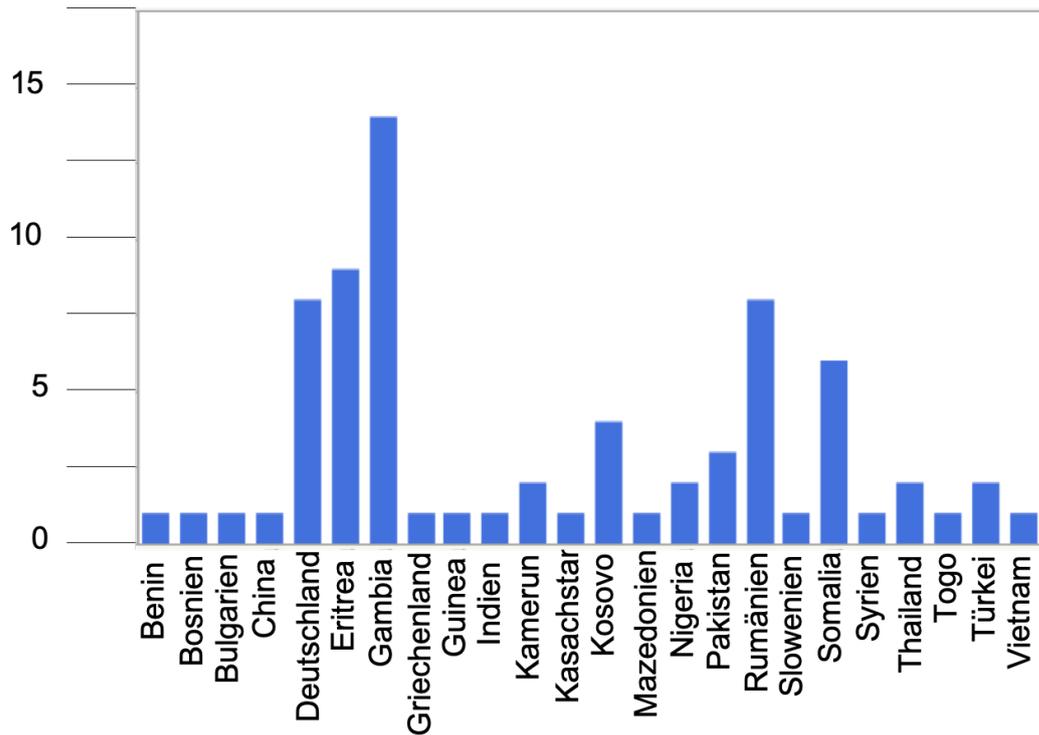


Abbildung 1: Vertikale Achse = Anzahl Fälle (in 5er-Schritten gruppiert), horizontale Achse = Herkunftsland der Fälle

Herkunftsverteilung nach Kontinent:

Tabelle 2: Herkunftsverteilung nach Kontinent

<u>Afrika</u>	36	Prozent
Benin	1	1,4
Eritrea	9	12,3
Gambia	14	19,2
Guinea	1	1,4
Kamerun	2	2,7
Nigeria	2	2,7
Togo	1	1,4
Somalia	6	8,2
<u>Europa ohne Deutschland</u>	20	
Bosnien	1	1,4

Bulgarien	1	1,4
Kasachstan	1	1,4
Kosovo	4	5,5
Mazedonien	1	1,4
Rumänien	8	11
Slowenien	1	1,4
Türkei	2	2,7
Griechenland	1	1,4
<u>Deutschland</u>	8	11,0
<u>Asien</u>	9	
China	1	1,4
Indien	1	1,4
Vietnam	1	1,4
Pakistan	3	4,1
Syrien	1	1,4
Thailand	2	2,7
Total	73	100

Verteilung Lunge / Organ befallen

Tabelle 3: Verteilung der Häufigkeit der betroffenen Organe bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle (73)

Lunge	49	67 %
Offene Lungen-TB	44	60 %
Lunge und Organ	9	12 %
Nur Organ	24	32 %
Pleura	5	6,8 %
LK	18	24 %
Uro	1	1,3 %

WS	3	4,1 %
Miliar	2	2,7 %
Haut	2	2,7 %
Knochen	2	2,7 %
Peritoneum	1	1,3 %
Gesamt	73	100 %

Mit 49 (67%) von 73 Fällen war am häufigsten die Lunge befallen. 44 (60%) der 73 Fälle waren offen Lungentuberkulosen und somit potentiell ansteckend. In 12% aller Fälle lag sowohl eine Lungen- als auch eine sonstige Organbeteiligung vor. In 32% der Fälle lag eine alleinige Organtuberkulose vor. Hierbei handelte es sich am häufigsten um eine Lymphknotentuberkulose (24%). Am seltensten waren der Urogenitaltrakt und das Peritoneum befallen.

37 (76%) der 49 Fälle mit Lungentuberkulose waren Männern und 12 Frauen (24%).

Verteilung Ansteckungsfähigkeit:

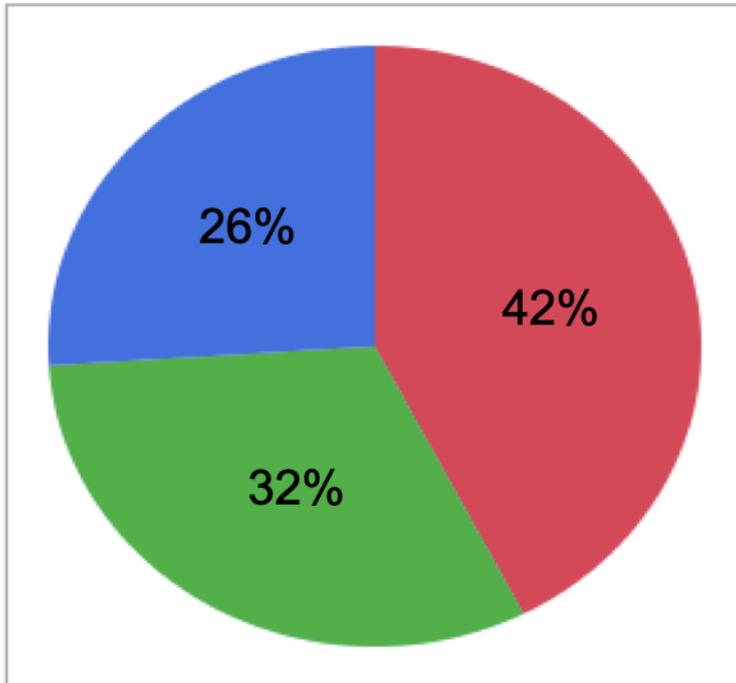


Abbildung 2: Ansteckungsfähigkeit; 0 = Nicht ansteckende Fälle, 1 = leicht ansteckende Fälle, 2 = stark ansteckende Fälle

19 der 73 Fälle (26%) waren stark ansteckend, 23 (32%) leicht ansteckend und 31 (42%) nicht ansteckend (Definition der Ansteckungsfähigkeit siehe Material und Methoden, 2.3.2). Somit waren insgesamt 42 der 73 Fälle (58%) ansteckend und 31 (42%) nicht-ansteckend.

Verteilung positiv ausgefallener Untersuchungen der Fälle:

Tabelle 4: Anzahl positiver Ergebnisse pro Anzahl der jeweiligen Untersuchung

Sputum Mikroskopie	18/54	33 %
Sputum PCR	27/47	57 %
Sputum Kultur	32/49	65 %
BAL Mikroskopie	7/41	17 %

BAL PCR	18/41	43 %
BAL Kultur	23/38	60 %
Magensaft Mikroskopie	1/6	16 %
Magensaft PCR	1/6	16 %
Magensaft Kultur	2/5	40 %
Pleuraflüssigkeit Mikroskopie	1/6	16 %
Pleuraflüssigkeit PCR	4/6	66 %
Pleuraflüssigkeit Kultur	3/5	60 %
Urin Mikroskopie	2/7	28 %
Urin PCR	0/5	0 %
Urin Kultur	2/8	25 %
Gewebe Mikroskopie	8/24	33 %
Gewebe PCR	14/20	70 %
Gewebe Kultur	23/23	100 %

Verteilung der Ansteckungsfähigkeit bezogen auf die Untersuchungen der Indexpatienten:

Tabelle 5: Verteilung der Ansteckungsfähigkeit bezogen auf die Anzahl der jeweiligen Untersuchung

Untersuchung	Bei nicht ansteckenden Patienten	Bei schwach ansteckenden Patienten	Bei stark ansteckenden Patienten	Alle
Sputum Mik	1/20	0/17	17/17	18/54
Sputum PCR	3/16	8/15	16/16	27/47
Sputum Kultur	3/17	12/15	17/17	32/49
BAL Mik	0/15	2/18	5/8	7/41
BAL PCR	2/15	9/18	7/8	18/41
BAL Kultur	0/13	16/18	7/7	23/38
Magensaft Mik	0/4	1/1	0/1	1/6
Magensaft PCR	0/4	0/1	1/1	1/6
Magensaft Kultur	1/4	1/1	0/0	2/5
Pleuraflüssigkeit Mik	0/2	1/4	0/0	1/6

Pleuraflüssigkeit PCR	1/2	3/4	0/0	4/6
Pleuraflüssigkeit Kultur	1/2	2/3	0/0	3/5
Urin Mik	1/6	1/1	0/0	2/7
Urin PCR	0/4	0/1	0/0	0/5
Urin Kultur	1/7	1/1	0/0	2/8
Gewebe Mik	6/21	2/3	0/0	8/24
Gewebe PCR	11/17	3/3	0/0	14/20
Gewebe Kultur	20/20	3/3	0/0	23/23

Verteilung der Anzahl der Kontaktpersonen pro Fall:

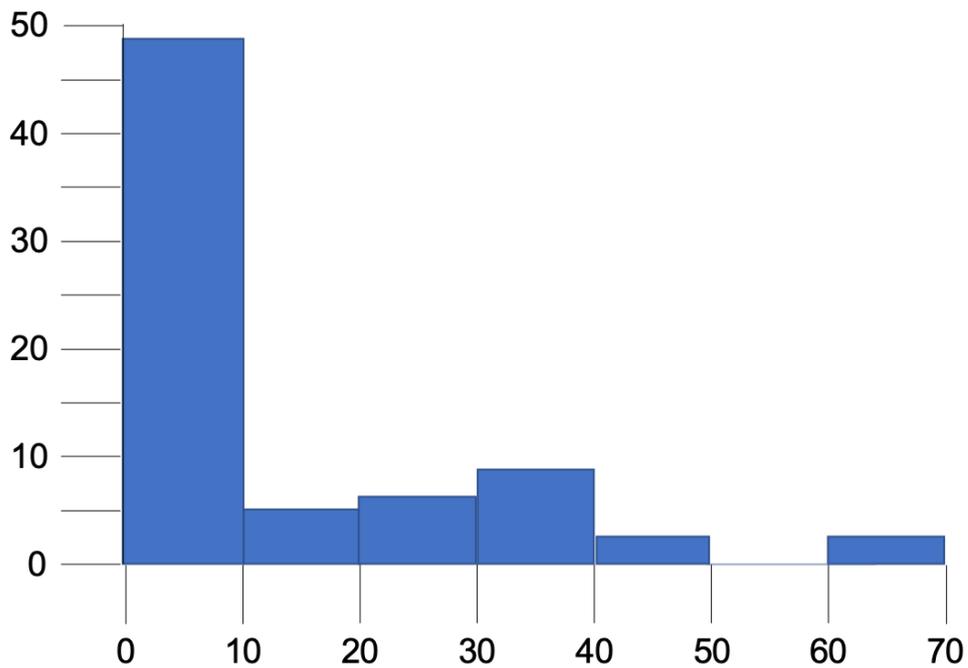


Abbildung 3: Horizontale Achse = Anzahl Kontaktpersonen pro Fall (in 10er-Schritten gruppiert), vertikale Achse = Anzahl der Fälle mit der jeweiligen Menge an Kontaktpersonen

Die höchste Anzahl an Kontaktpersonen pro individuellem Fall lag bei 69 Kontaktpersonen, die niedrigste bei 0.

3.1.2 Die Kontaktpersonen

11 der Kontaktpersonen wurden selbst zu einem Fall (Sekundärfall).

719 der 792 Kontaktpersonen (90,8%) lebten im Landkreis Reutlingen. Der zweit häufigste Landkreis der Kontaktpersonen war Tübingen: dort lebten 37 Personen (4,7%).

Umgebungsart:

Die Umgebungsart stellt eine grobe Angabe des örtlichen Rahmens dar, in dem der Kontakt zwischen Kontaktperson und Fall stattfand. Sie wurde nach Durchsicht und Auswertung der einzelnen Akten zugeordnet. Hierbei waren jedoch keine Mehrfachnennungen möglich. Das heißt, manchmal hätten mehrere Umgebungsarten zugehört, an denen Kontakte zwischen Indexpatient und Kontaktperson stattfanden: z.B. Arbeitsplatz und Arztpraxis (wenn die Kontaktperson z.B. ein Arzt oder eine Arzthelferin war).

Am häufigsten hatte der Kontakt zur infizierten Person am Arbeitsplatz stattgefunden; 175 von 792 (22,1%). Am zweithäufigsten hatte der Kontakt innerhalb der Familie stattgefunden, in 157 Fällen (19,8%).

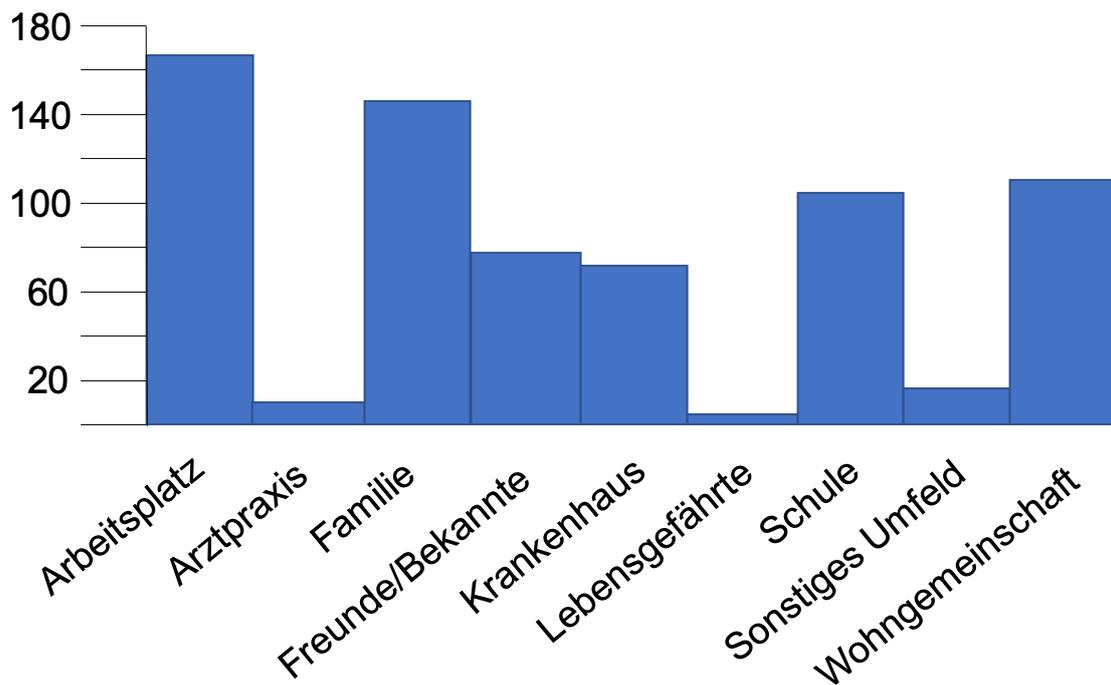


Abbildung 4: Horizontale Achse: Kontaktorte zwischen Kontaktperson und Indexpatient, vertikale Achse: Anzahl der Kontaktpersonen pro Umgebungsart

Setting:

Das Setting beschreibt eine von uns festgelegte Einteilung in 5 Untergruppen in denen Kontaktpersonen zum Indexfall Kontakt hatten (siehe hierzu auch 9.1): Berufliches Umfeld (BF), Haushalt (HH), Sporadischer Kontakt (SP), Schlafzimmer (SZ), Wohngemeinschaft (WG). Das Setting unterscheidet sich von der oben beschriebenen Umgebungsart dahingehend, dass es nur 5 vorgefertigte Gruppen gibt, die der besseren Erhebung der Anzahl an Kontaktstunden zwischen Kontaktperson und Indexfall dienen sollten. Die Umgebungsart beschreibt individueller die Art des Kontaktes und ist somit für die Auswertung des Verhältnisses von Indexfall zu Kontaktpersonen ebenfalls wichtig.

Das häufigste Setting in welchem Kontaktperson und Indexpatient Kontakt zueinander hatten, war das berufliche Umfeld (BF) mit 324 von 792 (41%) Personen.

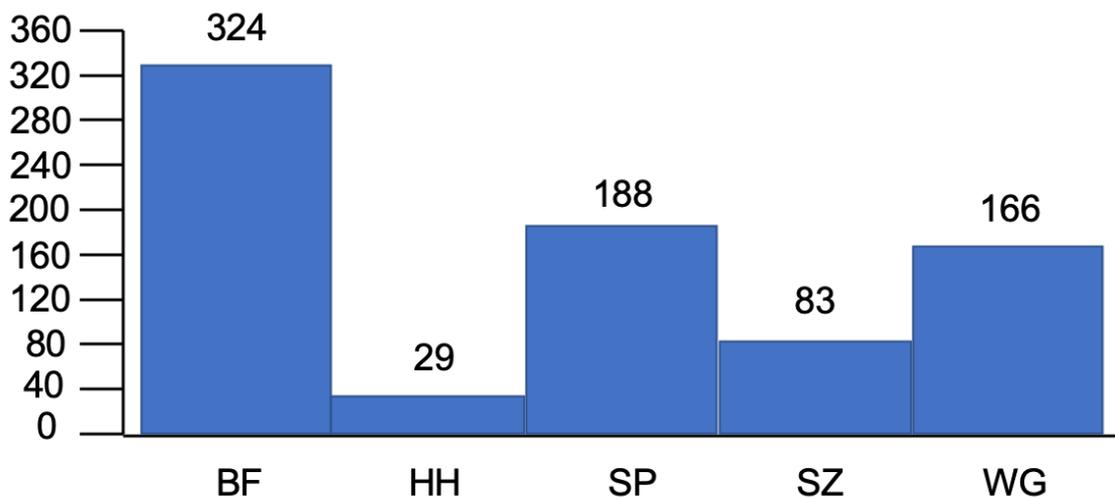


Abbildung 5: Verteilung Setting; Horizontale Achse = Settingeinteilungen, Vertikale Achse = Anzahl Kontaktpersonen pro Setting, Zahlen über den Balken = Genaue Anzahl der Kontaktpersonen pro Setting

Quantiferontests aufgeteilt nach Setting:

In der nachfolgenden Tabelle wurde die Anzahl der positiven Quantiferontests in jedem Setting dargestellt. Dies ist wichtig, da für jedes Setting eine bestimmte Anzahl an Kontaktstunden angenommen wurde (siehe hierzu auch 9.1).

Tabelle 6: Positive Quantiferontests aufgeteilt nach Setting

Setting	Positiver 1.	Positiver 2.
	Quantiferontest/Summe aller positiver 1. Quantiferontests	Quantiferontest/Summe aller positiver 2. Quantiferontests
BF	34/124 (27,4%)	2/12 (16,7%)
HH	3/124 (2,4%)	1/12 (8,3%)
SP	40/124 (32,3%)	5/12 (41,6%)
SZ	17/124 (13,7%)	2/12 (16,7%)
WG	30/124 (24,2%)	2/12 (16,7%)

Die meisten Quantiferontests, die positiv ausfielen, wurden bei Kontaktpersonen festgestellt, die dem Sporadischen Setting (SP) zugeordnet waren. Dort hatten 40 Kontaktpersonen aus dem sporadischen Kontaktsetting von 124 insgesamt positiven Quantiferontests einen positiven 1. und 5 von 12 einen positiven 2. Quantiferontest.

3.2 Frage 2: Wie gut eignete sich die angewandte Statistik für die Untersuchung der Sekundärfälle?

Zunächst wurde untersucht, in welchem der Settings die meisten Sekundärfälle (Kontaktpersonen, die zu Fällen wurden) auftraten. Im Setting Wohngemeinschaft (WG) traten die meisten Sekundärfälle auf, im Setting Haushalt die wenigsten. Wir errechneten auch die notwendige Anzahl an Kontaktpersonen (Number needed to examine (NNE)), die durch das Gesundheitsamt im Schnitt untersucht werden müsste, um einen Sekundärfall zu finden (Anzahl Untersuchte/Anzahl Sekundärfälle):

Tabelle 7: Sekundärfälle und NNE Setting

Setting	Sekundärfälle/Untersuchte	NNE
SZ	2/83	42
HH	0/29	Nicht ermittelbar
SP	3/188	63
BF	1/324	81
WG	5/166	33

Logistische Regression:

Wir untersuchten, inwieweit die Anzahl an Kontaktstunden, die eine Kontaktperson zu ihrem Indexfall (Primärfall) aufweist, damit korreliert, dass sie später selbst zum Fall (Sekundärfall) wurde.

Für eine Kontaktperson, die im Setting Wohngemeinschaft (WG) Kontakt zum Indexfall hatte, veranschlagten wir in der Datenerhebung pauschal 2 Stunden Kontakt pro Tag. Im Setting Haushalt (HH) 8 Stunden Kontakt pro Tag. Mit diesen beiden Setting-Einteilungen berechneten wir mithilfe einer logistischen Regression den p-Wert.

Dieser betrug 0,86 und war somit nicht signifikant, was bedeutet, dass unsere Nullhypothese nicht abgelehnt werden konnte. Die Haupthypothese in dieser Untersuchung war die Annahme, dass wenn eine Kontaktperson viele Stunden Kontakt zum Indexfall hatte, sie wahrscheinlicher selber zum Fall wird. Da die Nullhypothese das Gegenstück zur Haupthypothese darstellt, kann also ausgesagt werden, dass die Wahrscheinlichkeit zu erkranken, nicht mit der Anzahl an Kontaktstunden zum Indexfall korreliert.

Sensitivitätsanalyse:

Da unsere Kontaktzeiten pro Tag, die wir den einzelnen Setting-Einteilungen zugesprochen hatten, von uns vor Beginn der Studie willkürlich festgelegt worden waren, testeten wir nun weitere Kontaktstunden pro Tag für die einzelnen Kontaktpersonen. Anstatt wie bisher von 8 Stunden Kontakt pro Tag für das Setting Haushalt und 2 Stunden Kontakt pro Tag für das Setting Wohngemeinschaft auszugehen, nahmen wir für den Haushalt 4 Stunden Kontakt pro Tag und für die Wohngemeinschaften 6 Stunden Kontakt pro Tag an. Abermals fiel der p-Wert der logistischen Regression nicht signifikant aus (p-Wert = 0,22).

Diese Stundenanzahl pro Setting pro Tag scheint am wahrscheinlichsten, da es sich beim Setting WG nie um Wohngemeinschaften im klassischen Sinne handelte, bei der man entweder tagsüber in der Universität ist oder arbeitet, sondern immer um Bewohner einer Asylunterkunft, die meist mehr Zeit zusammen verbringen. Auch handelte es sich wie zunächst überlegt bei HH nur sehr selten um den klassischen familiären Haushalt in dem ein oder mehrere Elternteile mit Kindern leben, sondern öfters um familiäre Wohngemeinschaften, bei denen zum Beispiel die Schwiegereltern oder der Onkel mit im Haushalt leben, die meisten Bewohner aber tagsüber arbeiten.

Für die Setting-Einteilung mit 4 Stunden Kontakt pro Tag für den Haushalt und 6 Stunden Kontakt pro Tag für die Wohngemeinschaft ergab unsere logistische Regression ebenfalls kein signifikantes Ergebnis.

Würde man in die Formel der logistischen Regression, die wir für die Basis-Annahmen erhielten, beispielsweise 0 Stunden Kontakt einsetzen, so erhielte man rechnerisch ein

Risiko von 1,5%, zum Fall zu werden; setzte man dagegen 3000 Stunden Kontakt ein, so stiege dieses Risiko lediglich auf 2,9 % an. Dies zeigt, dass die Ergebnisse der logistischen Regressionen nicht nur statistisch „nicht signifikant“ sind, sondern dass sich auch nur wenig Evidenz in den Daten dafür findet, dass eine erhöhte Kontaktstundenzahl zu einer höheren Infektionswahrscheinlichkeit führt. Dies zeigt sich auch bei der Berechnung von 95%-Konfidenzintervallen für die logistischen Regressionskurven.

Wir berechneten ein Konfidenzintervall für die Einteilung, die dem Haushalt 4 Stunden Kontakt pro Tag und der Wohngemeinschaft 6 Stunden Kontakt pro Tag zusprach, da uns diese Aufteilung der Kontaktstunden am Vielversprechendsten erschien.

Wie in der nachfolgenden Abbildung 6 zu erkennen ist, erstreckt sich das Konfidenzintervall für eine große Anzahl von Kontaktstunden von fast 0% bis zu ca. 60% Wahrscheinlichkeit, zum Sekundärfall zu werden.

Das Konfidenzintervall wurde ermittelt, indem jeweils ± 2 Standardfehler der Steigung zur Steigung der logistischen Regression hinzuaddiert, beziehungsweise subtrahiert wurden.

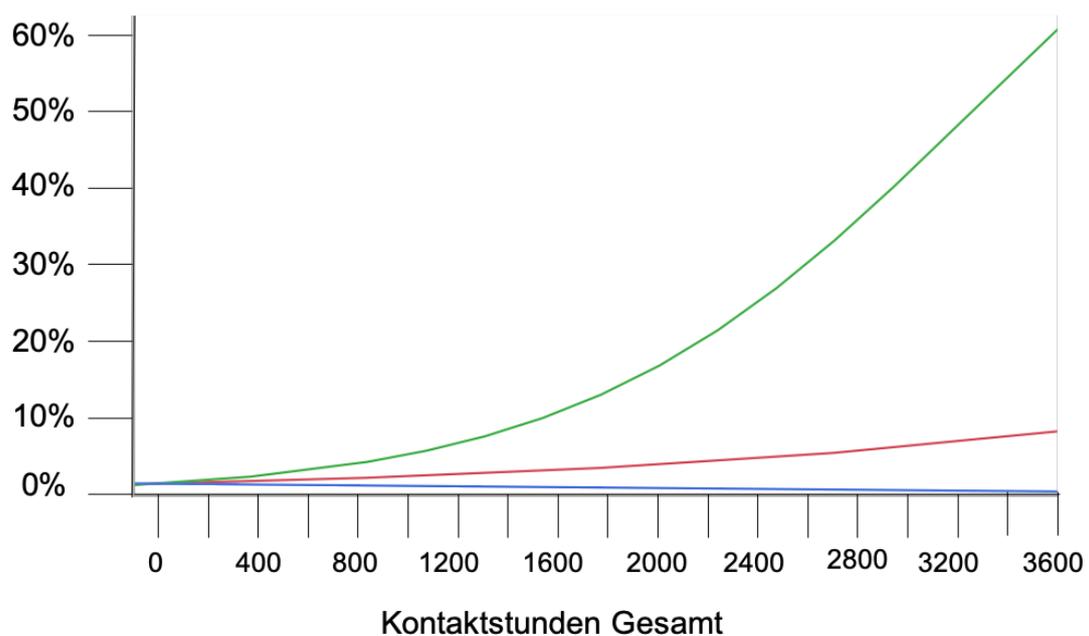


Abbildung 6: Vorhergesagte Ansteckungswahrscheinlichkeit mit 95%-Konfidenzintervall (im Haushalt wurden 4h Kontakt und in der Wohngemeinschaft 6h Kontakt pro Tag veranschlagt)

Sensitivitätsanalyse verringerte Kontaktzeiten

Für die Sekundärfälle wurde außerdem eine Analyse durchgeführt, bei der die Kontaktzeiten zum Indexfall in der logistischen Regression fiktiv auf 50% reduziert wurden. Eine logistische Regression ergab keinen signifikanten Expositionseinfluss der halbierten Kontaktdauer der Sekundärfälle zu ihren Indexfällen.

Sensitivitätsanalysen, in denen für die Sekundärfälle statt 50% nur 25% oder 75% der angegebenen Expositionszeiten verwendet wurden kamen zu keinem anderen Ergebnis.

Verteilung der Sekundärfälle pro positivem oder negativem Test

Die nachfolgende Tabelle zeigt auf, wie viele negativ und positiv ausgefallene Tests erhoben wurden und wie viele Kontaktpersonen davon jeweils zum Sekundärfall (SF) wurden. Hierbei wurden alle Quantiferontests und alle Röntgenuntersuchungen beleuchtet.

Die Tabelle wurde speziell auch in Hinblick auf die Tatsache erhoben, dass manche Kontaktpersonen trotz negativem Test zum Sekundärfall wurden.

Tabelle 8: Anzahl der Sekundärfälle (SF) pro positivem/negativem Untersuchungsergebnis

Untersuchung	Anzahl SF/Negative Tests	Anzahl SF/Positive Tests
1. Quantiferontest	1/488	8/124
2. Quantiferontest	0/40	0/12
3. Quantiferontest	0/2	0/0
1. Röntgenuntersuchung	6/256	1/5
2. Röntgenuntersuchung	2/92	0/1
3. Röntgenuntersuchung	0/10	0/1

Betrachtet man Tabelle 8, so fällt auf, dass einige Kontakte sich trotz zunächst negativem Testergebnis angesteckt hatten. Dies geschah sowohl bei Quantiferontests, als auch bei Röntgenuntersuchungen. Besonders fällt dies bei der ersten Röntgenuntersuchung auf, bei der von 256 negativen Röntgenauswertungen 6 Personen trotzdem zum Sekundärfall wurden.

Konvertierte Kontaktpersonen

Insgesamt konvertierten 6 von 792 Kontaktpersonen sicher, was bedeutet, dass sie erst einen negativen 1. Quantiferontest und später einen positiven 2. Quantiferontest aufwiesen. 2 Kontaktpersonen konvertierten fraglich: Bei ihnen gab das untersuchende Labor an, dass der 2. Quantiferontest nur grenzwertig positiv ausgefallen sei.

Kinder als Kontaktpersonen

12 Kinder erhielten einen oder mehrere TSpot-Tests, von denen 4 als positiv gewertet wurden. 5 der 12 erhielten außerdem einen RT23-Test. Zusätzlich erhielten 50 Kinder nur RT23-Tests (einen oder zwei). Davon fielen 5 positiv aus. Insgesamt wurde keines der Kinder zum Sekundärfall.

3.3 Frage 3: Wie groß war der Zeitaufwand des Gesundheitsamtes Reutlingen und wie sinnvoll erscheint er?

Um den Zeitaufwand, den das Gesundheitsamt Reutlingen für jede Kontaktperson betreibt, quantifizieren zu können, wurde zusammen mit den Mitarbeiterinnen des Gesundheitsamts der Zeitaufwand in Minuten und Stunden pro Arbeitsschritt in der Bearbeitung der Kontaktpersonenfälle ermittelt. Hierbei wurde folgende Grafik erstellt:

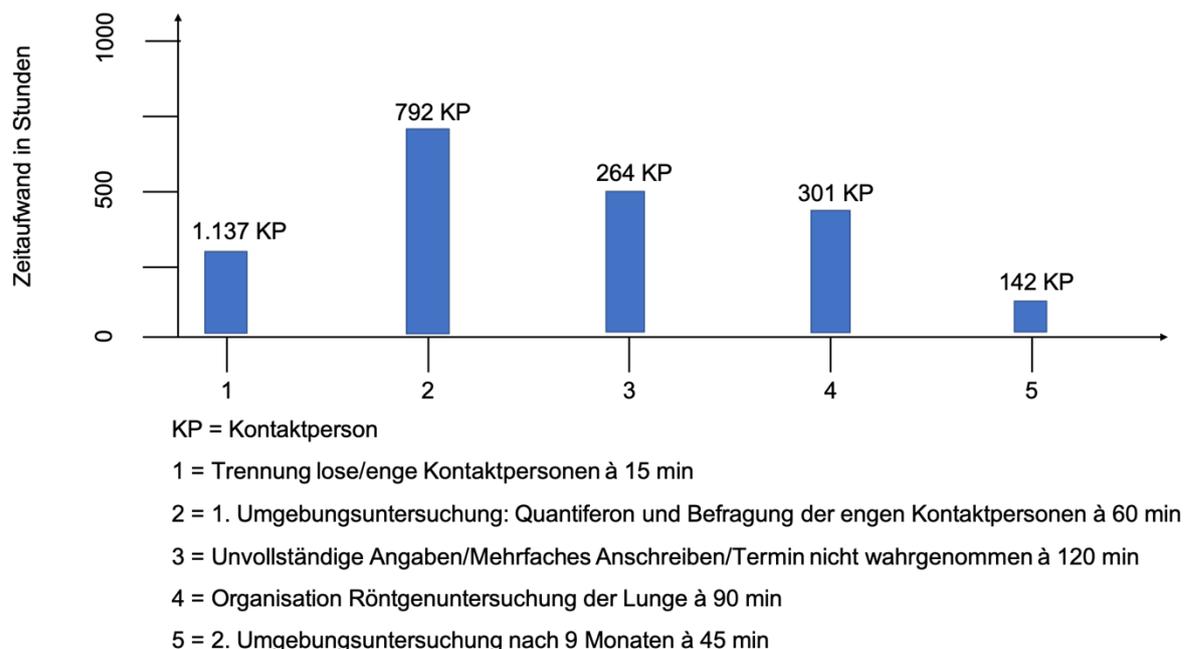


Abbildung 7: Visualisierung des geschätzten Zeitaufwands des Gesundheitsamts pro Kontaktperson

Die Grafik entspricht dem Arbeitsaufwand aller Kontaktpersonen, die zwischen 2014 und 2018 durch das Gesundheitsamt ermittelt wurden. Hierbei wurde im ersten Schritt unterschieden zwischen - laut DZK-Empfehlung- tatsächlichen Kontaktpersonen (hierbei als „enge“ Kontaktpersonen bezeichnet) und fälschlicherweise als Kontaktperson gemeldeten („losen“) Personen. Im zweiten Schritt erfolgte die erste sogenannte „Umgebungsuntersuchung“: Die Beratung und Untersuchung aller engen Kontaktpersonen sowie ein Quantiferontest und die Ergebnisübermittlung. Im dritten Schritt wurde berücksichtigt, dass bei circa einem Drittel der Kontaktpersonen ein mehrfaches Anschreiben und mehrfache Terminvergaben vonnöten waren. Der vierte Schritt auf dem Zeitstrahl betrifft die Organisation mit Ärzten für die Röntgenuntersuchungen; hierbei erhielten 197 Kontaktpersonen ein erstes Röntgenbild der Lunge, 93 zusätzlich ein zweites und 11 zusätzlich ein drittes. Hierbei wurde der Zeitaufwand für jedes einzelne Mal berechnet. Der fünfte Schritt betrifft die zweite Umgebungsuntersuchung, die laut DZK-Empfehlung nach circa 9 Monaten erfolgen sollte. Sie wurde bei 124 Kontaktpersonen durchgeführt, die einen positiven ersten Quantiferontest hatten, sowie bei 11 Kontaktpersonen, die einen positiven zweiten Quantiferontest hatten. Außerdem wurde sie bei sieben Kontaktpersonen durchgeführt, die einen positiven TSpot-Test hatten.

Abbildung 8 zeigt den Zeitaufwand des Gesundheitsamts für die jeweiligen Untersuchungen. Insgesamt wurden 2.094 Stunden aufgewendet, was 16 Arbeitsmonaten einer 100%-Stelle entspricht.

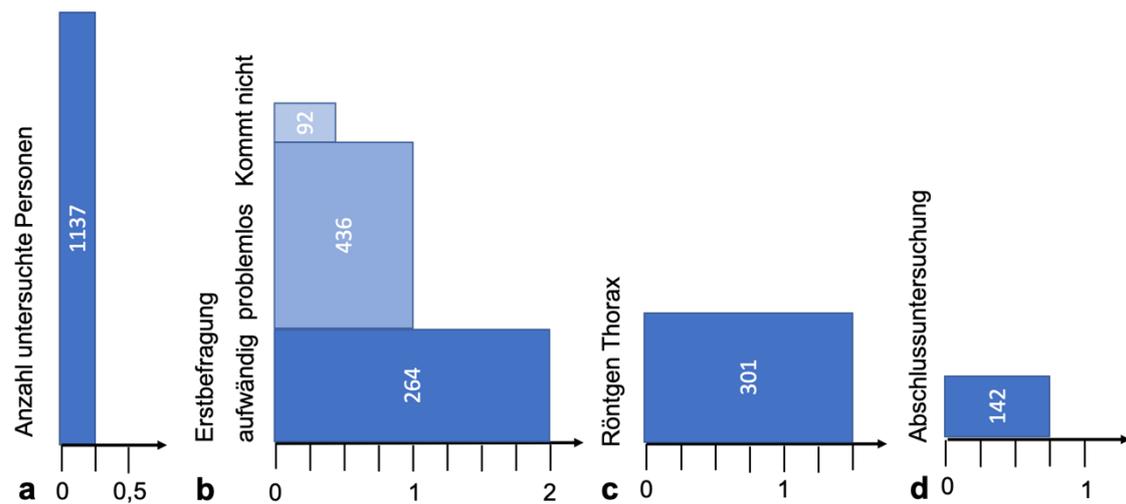


Abbildung 8: Arbeitsaufwand des Gesundheitsamts. Vertikal = Angezeigte Anzahl untersuchter Personen; horizontal = Zeitaufwand in Stunden pro Person. Fläche der Balken = Gesamtaufwand pro Untersuchungsschritt (284 h für a, 1.251 h für b, 452 h für c, 107 h für d, insgesamt 2094h.

3.4 Die Sekundärfälle (einzeln aufgeführt)

Nachfolgend aufgeführt sind die einzelnen Zeitstrahlen der 11 Sekundärfälle. Der Zeitstrahl zählt die Anzahl der Tage, wobei Tag 0 der Tag ist, an dem die Kontaktperson als solche gemeldet wurde. Abbildung 9 bis Abbildung 20 zeigt den Zeitverlauf dieser 11 Sekundärfälle beginnend mit ihrem letzten Kontakt zum Indexfall (L), über ihre Meldung als Kontaktperson (M), die durchgeführten Quantiferon- (Q) und Röntgenuntersuchungen (R), bis hin zu dem Punkt an dem sie selbst Symptome entwickelten (S) und gemeldet wurden (X). F3, F4 und F5 waren doppelt exponiert und wurden 2-mal gemeldet. Der Überwachungszeitraum durch das Gesundheitsamt ist jeweils blau hinterlegt. Nur einer der 11 Fälle wurde aktiv durch das Gesundheitsamt gefunden (F9); 2 weitere (F2 und F10) waren für spätere Röntgenuntersuchungen vorgesehen, erkrankten aber vorher. F7 ist zwar ein Sekundärfall, war aber nie Teil des Kontaktpersonen-Tracings, da er schon vor der Untersuchung durch das Gesundheitsamt als Sekundärfall gemeldet wurde. Die übrigen 7 späteren Sekundärfälle wurden aus der Untersuchung des Gesundheitsamtes entlassen, bevor sie erkrankten. 8 der 11 Sekundärfälle lebten in Wohngemeinschaften mit ihren jeweiligen Indexfällen, 3 waren Freunde oder Bekannte der Indexfälle, 1 hatte Kontakt mit dem Indexfall am

Arbeitsplatz und 1 war ein Familienangehöriger des Indexfalls. Eine logistische Regression ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Expositionsdauer und dem Auftreten einer TB. Sensitivitätsanalysen, in denen wir andere Kontaktzeiten in den verschiedenen Kontaktumfeldern annahmen, kamen zum gleichen Ergebnis.

- L = Letzter Kontakt des Sekundärfalls mit dem Indexfall
 - M = Als Kontaktperson gemeldet (Meldung durch mehrere Indexfälle möglich)
 - Q = Quantiferontest mit Angabe des Ergebnisses (pos oder neg)
 - R = Röntgen der Lunge mit Angabe des Ergebnisses (pos oder neg) (geplant: blassgrün)
 - S = nachträglich ermittelter Symptombeginn des Sekundärfalls
 - X = Meldedatum des Sekundärfalls
- = Zeitfenster der Überwachung durch das Gesundheitsamt
- = Zeitfenster von Symptombeginn bis Meldung des Sekundärfalls

Abbildung 9: Legende Zeitstrahlen der Sekundärfälle

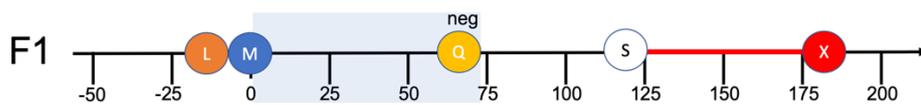


Abbildung 10: Sekundärfall 1

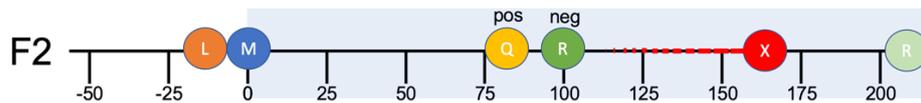


Abbildung 11: Sekundärfall 2

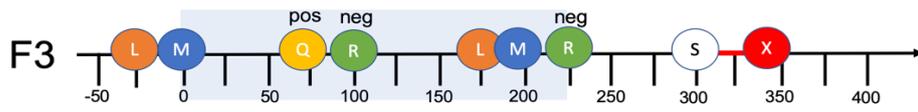


Abbildung 12: Sekundärfall 3

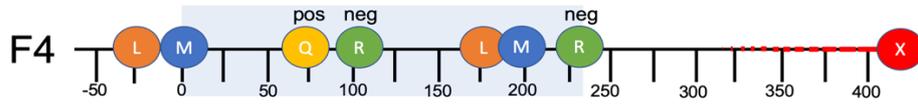


Abbildung 13: Sekundärfall 4

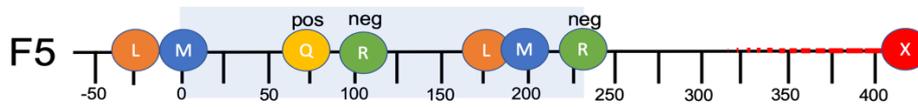


Abbildung 14: Sekundärfall 5

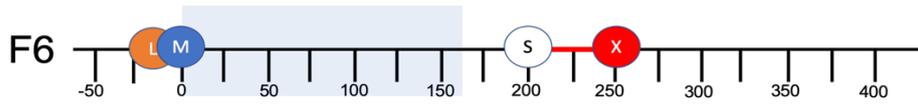


Abbildung 15: Sekundärfall 6

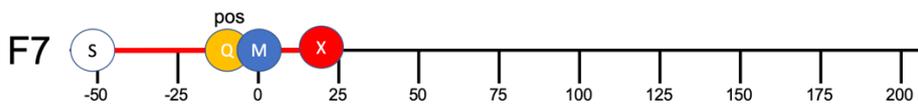


Abbildung 16: Sekundärfall 7

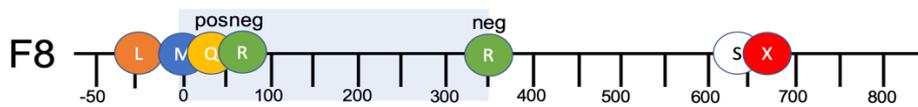


Abbildung 17: Sekundärfall 8



Abbildung 18: Sekundärfall 9

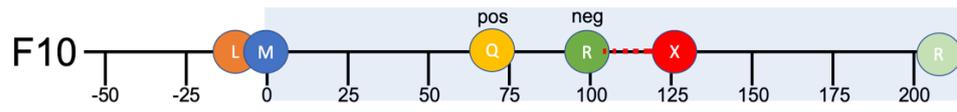


Abbildung 19: Sekundärfall 10

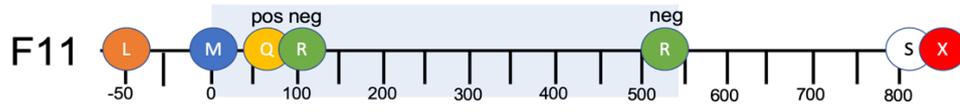


Abbildung 20: Sekundärfall 11

4 Diskussion- Einleitung

Die Betreuung der Tuberkulosefälle, sowie die Auffindung und Nachversorgung ihrer Kontaktpersonen stellen einen bedeutenden Aufwand im Arbeitsalltag der Gesundheitsämter dar. In der vorliegenden Arbeit wurde am Beispiel des Gesundheitsamts Reutlingen retrospektiv untersucht, wie die Tuberkulosefälle und Kontaktpersonen von 2014 bis 2018 im Landkreis Reutlingen betreut wurden, wie viele Sekundärfälle bekannt wurden und wie viel Arbeitsaufwand dadurch entstand. Dabei befolgte das Gesundheitsamt die Vorschriften des Infektionsschutzes, die seit Jahren in Deutschland etabliert sind (IfSG, §6, Absatz 1 Nummer 1, §6 Absatz 2, §7 Absatz 1, sowie §§ 8, 9). In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst ein Blick auf die epidemiologischen Daten der Fälle und Kontaktpersonen geworfen, anschließend die Sekundärfälle, die sich tatsächlich in diesem Zeitraum angesteckt haben, genauer beleuchtet und letztlich der Zeitaufwand pro Arbeitsschritt untersucht.

Die Verteilung der Fälle und Kontaktpersonen war so wie es im Niedrigprävalenzland Deutschland zu erwarten war.

Bei den Sekundärfällen konnte kein Zusammenhang zwischen ihrer Kontaktzeit und der Wahrscheinlichkeit, selbst zum Fall zu werden, festgestellt werden. Der Zeitaufwand des Gesundheitsamts letztlich kann als groß und möglicherweise optimierbar eingestuft werden. Dies tangiert direkt aber auch die Vorschriften und Gesetze des Infektionsschutzes.

Zu den vorliegenden Ergebnissen wurde eine Literaturrecherche angefertigt, die zum Vergleich herangezogen wurde.

Zunächst erfolgt die Diskussion der Methoden (unter 4.1) und anschließend die Diskussion der Ergebnisse (unter 4.2), wobei zunächst die Bewertung der epidemiologischen Ergebnisse (4.2.1), dann die Bewertung der Sekundärfälle (4.2.2) und letztlich die Bewertung des Arbeitsaufwands des Gesundheitsamts (4.2.3) erfolgt. Das Kapitel schließt mit der Diskussion der Stärken und Schwächen der Studie (unter 4.3).

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Untersuchungszeitraum und -ort

Untersucht wurden alle Fälle und deren Kontaktpersonen im Landkreis Reutlingen im Zeitraum von 2014 bis 2018. Die Genauigkeit der Studie hätte sich erhöht, wenn eine größere Fallzahl hätte untersucht werden können, was vermutlich bei einem längeren Zeitraum möglich gewesen wäre.

Während des Untersuchungszeitraums fanden Migrationsbewegungen nach Deutschland und somit auch nach Reutlingen statt (Brodhun *et al.*, 2019, Fiebig *et al.*, 2016, Schaberg *et al.*, 2017). Dadurch ist die vorliegende Arbeit vor dem Hintergrund einer möglichen Verzerrung in Bezug auf die Anzahl der Fälle und die Verteilung der Geschlechter, des Herkunftslandes und des Alters zu bewerten. Siehe hierzu auch 4.2.1. Ebenso lässt sich diskutieren, ob der Standort Reutlingen und Umgebung auf die Studie Einfluss hatte. Es kann letztlich nicht ausgeschlossen werden, dass der Landkreis einen Einfluss auf die Anzahl an Fällen hatte; eine Verzerrung der Fallzahl ist hierbei sowohl nach oben als auch nach unten möglich. In einem größeren Stadt- oder Landkreis wären möglicherweise mehr Fälle aufgetreten. Um dies genauer zu beleuchten, wurde die Abbildung 21, die die Anzahl an Fällen, sowie die Abbildung 22 die die Inzidenzen darstellt, erstellt, die in den Jahren 2014 bis 2018 im Landkreis Reutlingen, sowie in seinen angrenzenden Landkreisen gemeldet wurden. Außerdem wurde die Abbildung 23 erstellt, die die Anzahl der Fälle im Landkreis Reutlingen mit allen anderen Landkreisen Baden-Württembergs in den Jahren 2001 bis 2019 vergleicht. Abbildung 24 vergleicht äquivalent dazu alle Inzidenzen. Alle Abbildungen gemeinsam veranschaulichen, dass Reutlingen stets eine durchschnittliche Anzahl an Tuberkulosefällen vermeldete und im Jahr 2016 einen Peak an Meldungen verzeichnete. Die für die Erstellung der Abbildungen verwendeten Daten, sind auf der Plattform des RKI öffentlich einsehbar.

In nachfolgenden Untersuchungen wird zu beachten sein, einen längeren Zeitraum zu betrachten oder einen größeren räumlichen Rahmen abzudecken, um eine noch bessere Aussagekraft zu erzielen.

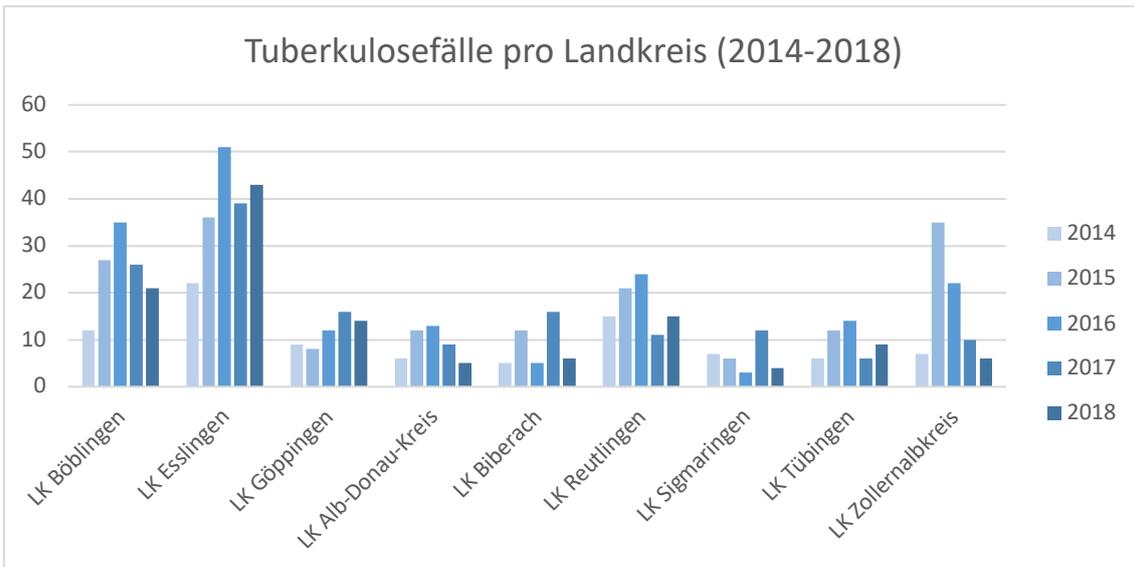


Abbildung 21: Absolute Anzahl der Fälle im Landkreis Reutlingen im Vergleich zu seinen angrenzenden Landkreisen in den Jahren 2014-2018 (die verwendeten Daten zur Erstellung der Grafik sind auf der Website des RKI öffentlich einsehbar)

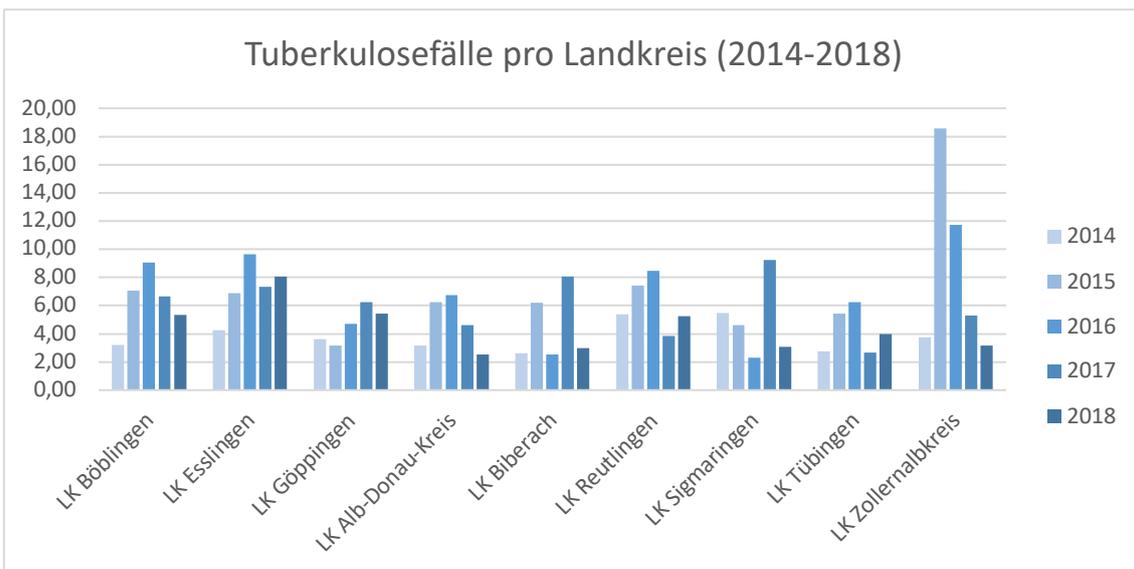


Abbildung 22: Inzidenzen (Fälle pro 100.000 Einwohner) der Fälle im Landkreis Reutlingen im Vergleich zu seinen angrenzenden Landkreisen in den Jahren 2014-2018 (die verwendeten Daten zur Erstellung der Grafik sind auf der Website des RKI öffentlich einsehbar)

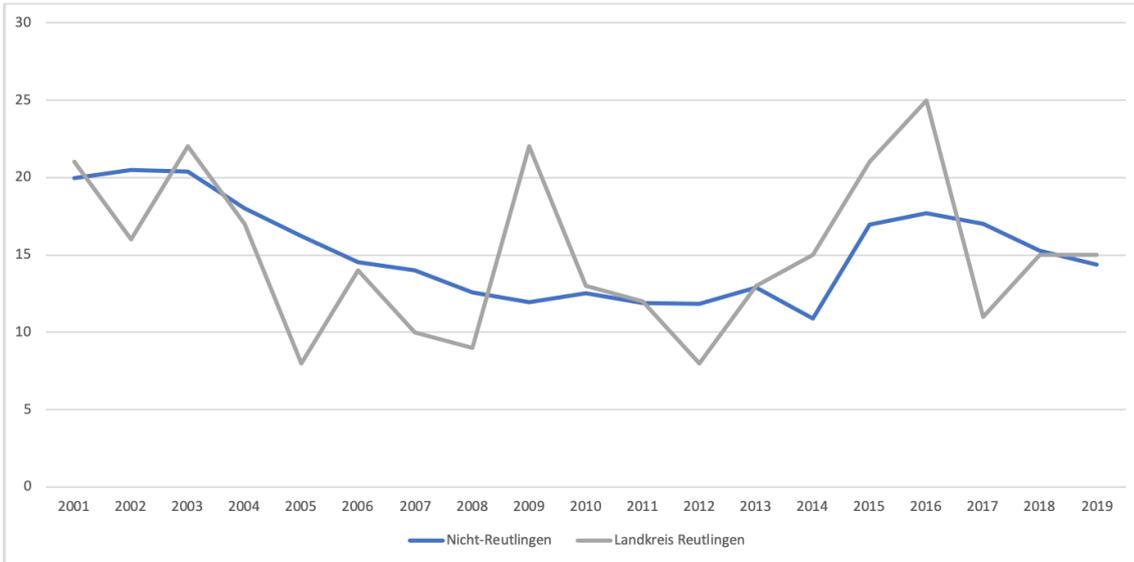


Abbildung 23: Absolute Anzahl der Fälle im Landkreis Reutlingen im Vergleich zu allen anderen Landkreisen in Baden-Württemberg von 2001 bis 2019 (die verwendeten Daten zur Erstellung der Grafik sind auf der Website des RKI öffentlich einsehbar)

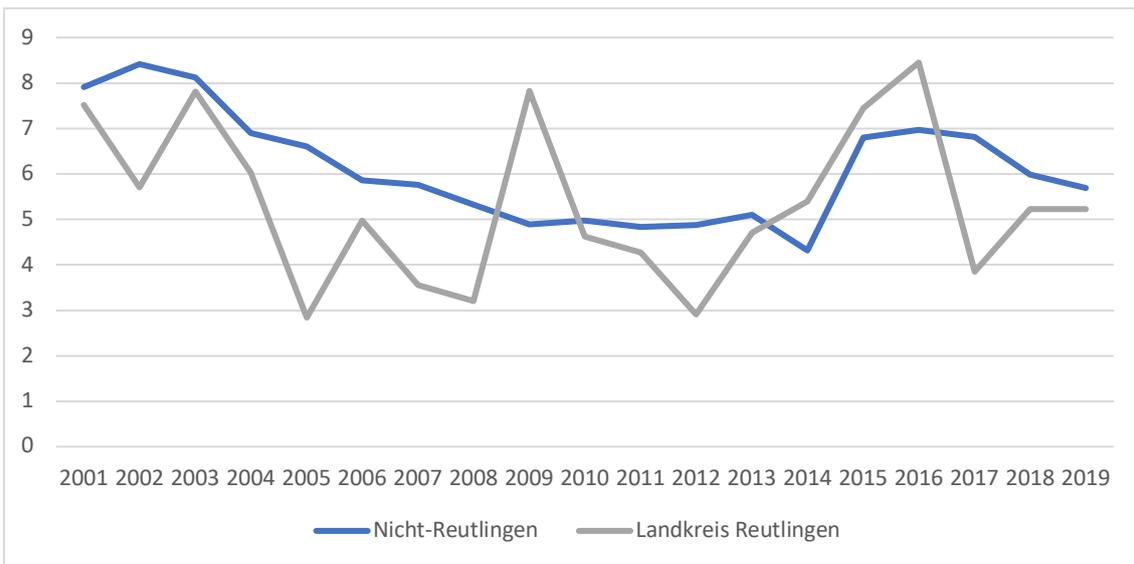


Abbildung 24: Inzidenzen (Fälle pro 100.000 Einwohner) der Fälle im Landkreis Reutlingen im Vergleich zu allen anderen Landkreisen in Baden-Württemberg von 2001 bis 2019 (die verwendeten Daten zur Erstellung der Grafik sind auf der Website des RKI öffentlich einsehbar)

Bei Abbildung 23 und Abbildung 24 wurde jeweils der Landkreis Reutlingen mit allen anderen Landkreisen in Baden-Württemberg verglichen.

4.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Es wurden sowohl alle Fälle mit offener Lungentuberkulose als auch solche mit geschlossener oder Organtuberkulose für die Studie herangezogen. Der Vorteil hierbei war, dass alle Tuberkulosefälle im Landkreis Reutlingen betrachtet wurden. Als Nachteil könnte angesehen werden, dass die geschlossenen oder organbezogenen Tuberkulosefälle in der Auswertung mit den Kontaktpersonen sowieso nicht berücksichtigt werden konnten und somit kaum von Bedeutung waren. Auch könnten sie zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse der Fälle beigetragen haben.

4.1.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, dessen erklärende Variablen dahingehend selektiert wurden, einen möglichst hohen Anteil der Varianz durch die einzelnen Variablen erklären zu können.

Bei der Auswahl der Variablen wurde darauf geachtet, dass sie für die nachfolgende statistische Auswertung von Bedeutung waren. Dennoch wurden auch einige Variablen erhoben, die letztlich keine klärende Komponente für die Fragestellungen beinhalteten. Diese nicht zu erheben, hätte Zeit eingespart, vor allem bei der händischen Durchsicht aller Akten. Sofern man eine derartige Studie noch einmal durchführen möchte, ließen sich diese einsparen, um die Effizienz zu erhöhen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm JMP, was in Bezug auf das logistische Regressionsmodell für die vorliegende Studie eine einfache und übersichtliche Handhabung der Datensätze und Auswertung der Ergebnisse ermöglichte.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Frage 1: Wie werden die epidemiologischen Ergebnisse der Tuberkulosefürsorge im Landkreis Reutlingen bewertet?

Geschlecht

Die vorliegende Studie umfasste 73 Indexfälle, davon waren 55 (75,3%) männlich und 18 (24,7%) weiblich. Es zeigt sich also, dass im Landkreis Reutlingen im Zeitraum 2014 bis 2018 in etwa dreimal so viele Männer an Tuberkulose erkrankten, wie Frauen. Diese Aussage deckt sich auch mit den Zahlen des RKI-Berichts zur Epidemiologie der Tuberkulose von 2018: 66,9% aller Erkrankten in Deutschland im Jahr 2018 waren männlich und 33,1% weiblich (Brodhun *et al.*, 2019). Von daher scheint die vorliegende Arbeit bezüglich der Geschlechterverteilung ähnliche Ergebnisse wie vorherige Studien aufgezeigt zu haben.

Herkunftsland/-kontinent

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die meisten Fälle vom afrikanischen Kontinent stammten. An zweiter Stelle gaben die Fälle osteuropäische Länder als ihr Herkunftsland an und erst an dritter Stelle stand Westeuropa mit Deutschland. Erklärbar ist diese Verteilung möglicherweise wie folgt:

Mit der Veröffentlichung der End-TB-Strategie der WHO wurde das klare Ziel gesteckt, bis 2035 die Inzidenzrate um 90% zu verringern und bis 2050 die Tuberkulose komplett auszurotten (WHO, 2015). Fiebig *et al.* konnten zeigen, dass in den letzten Jahren bis 2014 ein Anstieg der Fälle in Deutschland stattfand. Im Jahr 2014 war die Anzahl der registrierten Fälle sogar um 6,3% im Vergleich zu 2012 gestiegen. Nach Ausschluss mehrerer möglicher Szenarien, warum es zu einem Anstieg der Tuberkulosefälle in Deutschland kam, vermuten Fiebig *et al.* demografischen Wandel und Migration als Ursache, da es keinen Anstieg der innerhalb Deutschland übertragenen Fälle gab und auch die Anzahl der Fälle, die außerhalb Deutschlands geboren wurden, zwischen 2001 und 2014 von 42% auf 63% (bezogen auf alle Fälle in Deutschland) angestiegen ist (Fiebig *et al.*, 2016). Dies wurde ebenfalls in anderen Studien dargelegt (Suárez *et al.*, 2019) (Schaberg *et al.*, 2017), (Boudville *et al.*, 2020).

Auch das Robert-Koch-Institut beschrieb mit seinem Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose bis 2016 einen kontinuierlichen Anstieg der Fälle, die im Ausland geborenen wurden. Seit 2016, so das RKI, sei diese Anzahl konstant geblieben. 2018

beispielsweise waren 26,1% aller Erkrankten in Deutschland und 73,9 % im Ausland geboren (Brodhun *et al.*, 2019).

Die Auswahl des Zeitraums der vorliegenden Untersuchung (2014 bis 2018) könnte so gesehen einen Einfluss auf die Herkunftsverteilung der Fälle gehabt haben. Jedoch fehlen bis dato Metaanalysen, die diesen vermuteten Zusammenhang genauer belegen.

Organ-/Lungenbefall

Wie die vorliegende Studie zeigen konnte, war am häufigsten (67%) die Lunge befallen. Ein alleiniger Organbefall zeigte sich in 32% der Fälle. Diese Aussage deckt sich abermals mit dem Bericht des RKIs von 2018, in dem ebenfalls in 72,9% der Fälle die Lunge und in 27,1% ein Organ befallen war. Hierbei gibt das RKI jedoch an, dass die Anzahl der Organtuberkulosen seit 2002 kontinuierlich angestiegen sei (Brodhun *et al.*, 2019). In der vorliegenden Arbeit traten 76% der Lungentuberkulosen bei Männern und 24% bei Frauen auf. Diese Aussage deckt sich abermals mit den statistischen Daten aus Deutschland von 2018: Hier vermeldete das RKI, dass die Inzidenz der Lungentuberkulose pro 100.000 pro Jahr bei Männern bei 6,6 und die der Frauen bei 2,9 liege (Brodhun *et al.*, 2019). Diese Aussagen lassen vermuten, dass die Inzidenz und Geschlechterverteilung in Deutschland nicht von lokalen Faktoren abhängig ist und dass sich trotz kleinerer Stichprobe die deutschlandweite Verteilung in dieser Studie im Landkreis Reutlingen glaubhaft abbilden lässt.

Ansteckungsfähigkeit

Die Übertragbarkeit und Ansteckungsfähigkeit der Tuberkulose hängt sowohl mit der Infektiosität des Infizierten zusammen, als auch mit den Eigenschaften des jeweiligen Bakterienstammes (Churchyard *et al.*, 2017). Die Infektiosität bestimmt sich demnach über das Vorhandensein von Tuberkelbakterien im Sputum, die Nachweisbarkeit der Bakterien-DNA in der PCR oder das Anwachsen auf Kulturplatten (Luukinen *et al.*, 2019). Hierbei bedeutet der Nachweis von Bakterien im Sputum die höchste Infektiosität (Churchyard *et al.*, 2017). In einer Studie aus Peru konnte nachgewiesen werden, dass in Haushalten, in denen Personen lebten, die im Sputum Tuberkulose-positiv ausfielen, mehr Kontaktpersonen erkrankten, als in Haushalten in denen die Infizierten kein positives Sputum aufwiesen (Zelner *et al.*, 2014). Die

Wahrscheinlichkeit der Übertragung bei engem Kontakt ist also am größten, wenn der Indexfall Tuberkelbakterien im Sputum aufweist (Zelner *et al.*, 2014, Churchyard *et al.*, 2017).

In der vorliegenden Studie waren 26% der untersuchten Fälle stark ansteckend, also Sputum-positiv, 32% leicht ansteckend und 42% nicht ansteckend (Definition der Ansteckungsfähigkeit siehe Kapitel 4.3.2). Wie Herzmann *et al.* in ihrer Beschreibung über die Pathomechanismen der Tuberkulose 2017 erklärten, ist in etwa 75% der Fälle die Lunge betroffen (Herzmann *et al.*, 2017). Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen diese Aussage, da in 49 von 73 Fällen, also in 67% die Lunge betroffen war. Von diesen 49 Fällen waren 19 stark ansteckend, wiesen also Tuberkelbakterien im Sputum auf, 23 waren leicht ansteckend und 7 nicht ansteckend. Diese 7 kamen dadurch zustande, dass manche Indexfälle zwar eine Lungentuberkulose hatten, die aber Kavernen aufwies, die nicht an das Bronchialsystem angeschlossen waren, demnach also nicht offen waren. Auch waren 2 Fälle davon Betreuungsfälle, die vom Landkreis Reutlingen übernommen worden waren. Dass 19 (39%) von den 49 Lungentuberkulosen stark ansteckend waren, also Tuberkelbakterien im Sputum aufwiesen, deckt sich abermals mit den Aussagen des RKI: Dort legten Brodhun *et al.* dar, dass es sich 2017 in Deutschland bei 43,4% der Fälle um mikroskopisch nachweisbare Lungentuberkulosen handelte (Brodhun *et al.*, 2018).

2018 wurden sogar 45,5% als mikroskopisch nachweisbare Form registriert (Brodhun *et al.*, 2019).

Insgesamt waren also 42 Fälle von 73 (58%) ansteckend (ob leicht oder stark) und 31 Fälle nicht ansteckend (42%). Diese Aussage lässt sich dadurch erklären und belegen, dass der größere Anteil ja die Lunge befällt (siehe oben) und dadurch mehr Tuberkuloseinfektionen die Möglichkeit aufweisen, ansteckend zu werden.

Von den 31 nicht-ansteckenden Fällen waren 24 rein organbezogen. Bezogen auf die 73 Gesamtfälle waren also 33% Organtuberkulosen, beziehungsweise extrapulmonale Tuberkulosen. Diese Aussage überrascht ebenfalls nicht, da auch in der bundesweiten Betrachtung 2018 und 2017 jeweils 27,1% und 26,1% rein extrapulmonal waren (Brodhun *et al.*, 2018, Brodhun *et al.*, 2019).

Der Anteil der nicht-infektiösen Fälle war kleiner, da 24 Fälle eine Tuberkulose aufwiesen, die sich in einem Organ manifestierte und nicht in der Lunge, somit also nicht ansteckend waren. Des Weiteren zählten zu diesem Anteil der Fälle auch diejenigen, die als Betreuungsfälle im Rahmen ihrer antituberkulösen Behandlung in den Reutlinger Landkreis gezogen waren und dort nun vom Gesundheitsamt weiter überwacht wurden. So gesehen erstaunt es nicht, dass der Anteil der vermeintlich nicht-ansteckenden Fälle am größten war, da er nicht nur durch die Organ-Tuberkulosen, sondern auch durch die Betreuungsfälle gebildet wurde.

Positiv ausgefallene Untersuchungen der Fälle:

Tabelle 4 des Ergebnisteils fällt auf, dass am häufigsten eine Mikroskopie des Sputums durchgeführt wurde (in 54 von 73 Fällen). Dies wird häufig als erstes veranlasst, da eine Mikroskopie schnell durchzuführen ist, das Sputum vom Patienten leicht und nicht-invasiv zu gewinnen ist und es eine rasche Aussage darüber zulässt, ob ein Patient stark ansteckend ist, also Tuberkelbakterien bereits in seinem Sputum nachzuweisen sind (Alnour, 2018). Generell wurden am häufigsten Untersuchungen des Sputums durchgeführt, da dies aus den oben genannten Gründen leicht zu analysieren ist und dem Ausschluss einer offenen Tuberkulose dient. Außerdem lässt sich aus den gewonnenen Daten herauslesen, dass am häufigsten die PCR von gewonnenem Gewebe (in 70% der untersuchten Fälle), dann die PCR der Pleuraflüssigkeit (66%) und letztlich die Kultur des Sputums (65%) positiv ausfiel. Allerdings ist die Stichprobe zu klein um Aussagen über die Sensitivität der genannten Untersuchungen treffen zu können. Aus der Literatur ist jedoch bekannt, dass die Sensitivitätswerte der verschiedenen Methoden stark variieren: Die Sputumuntersuchung mit der Anfärbung nach Ziehl-Neelsen ist zwar rasch und nicht-invasiv zu gewinnen, scheint aber keine besonders gute Sensitivität aufzuweisen (Alnour, 2018, Swai *et al.*, 2011). In der indischen Fachzeitschrift für Tuberkulose wurde in einer Studie, die sich mit fünf Umfragen in verschiedenen Teilen des Landes beschäftigte eine Sensitivität für die Sputumdiagnostik von 46% festgestellt (Chadha *et al.*, 2019). Dies konnte auch eine andere Studie belegen, in der die Sensitivität der Sputumdiagnostik bei 54% lag (Afsar *et al.*, 2018). In einer prospektiven Kohortenstudie aus dem Jahr 2015 konnte aber festgestellt

werden, dass Kontaktpersonen von Indexfällen mit positiver Sputummikroskopie ein höheres Risiko aufwiesen, sich zu infizieren als Kontaktpersonen von Indexfällen mit negativem Sputum (Grandjean *et al.*, 2015). Somit ist es sinnvoll, eine Mikroskopie des Sputums durchzuführen, auch wenn die Sensitivität dieser Untersuchung von manchen Studien als niedrig eingestuft wurde. Der Goldstandard der TB-Diagnostik ist nach wie vor die kulturelle Anzucht der Probe im Labor, was aber mehrere Wochen in Anspruch nimmt und nur in speziellen Laboratorien durchgeführt werden kann und daher nicht für einen schnellen Ausschluss geeignet ist (Alnour, 2018).

Ansteckungsfähigkeit bezogen auf die Untersuchungen der Indexpatienten

In unserer Datenerhebung wurde ein Patient nur dann als stark ansteckend eingestuft, wenn die Mikroskopie des Sputums positiv ausfiel. Entsprechend hatten stark ansteckende Patienten dann auch immer ein positives PCR-Ergebnis und wiesen ein positives Bakterienwachstum in der Kultur auf. Somit ist nachvollziehbar, warum bei allen stark ansteckenden Patienten alle drei Sputum-Untersuchungsmethoden positiv ausfielen.

Des Weiteren fällt auf, dass unter den nicht ansteckenden Patienten ein Erkrankter trotzdem eine positiv ausgefallene Mikroskopie des Sputums aufwies und bei drei Patienten eine positiv ausgefallene PCR des Sputums und Kultur des Sputums hatten. Dies ist ebenfalls der Datenerhebung geschuldet, da in unsere Fallliste auch diejenigen Fälle aufgenommen wurden, die beispielsweise in einem anderen Landkreis erkrankten und dort gemeldet und behandelt wurden und erst später in den Reutlinger Landkreis umzogen. Bei diesen Fällen lagen alle Untersuchungen mit den Ergebnissen zum Zeitpunkt der Meldung schon vor und das Gesundheitsamt Reutlingen übernahm ihre Betreuung. Die Fälle waren aber nicht mehr ansteckend, da sie ja bereits seit längerem Medikamente erhielten.

Anzahl Kontaktpersonen pro Fall

In der Literatur Aussagen zu der durchschnittlichen Anzahl an Kontaktpersonen pro Fall zu finden, gestaltete sich schwierig. In einer Studie aus Ghana von 2018 wurden im Durchschnitt 2,5 Kontaktpersonen pro Indexfall gemeldet (Ohene *et al.*, 2018). Diese geringe Anzahl hat aber auch damit zu tun, dass nicht bei allen Fällen Kontaktpersonen

registriert wurden und dass das Gesundheitssystem in Ghana nicht die nötigen Ressourcen zur Verfügung hatte, größer angelegte Umgebungsuntersuchungen durchzuführen. In einer anderen Studie aus Peru wurden ebenfalls im Durchschnitt 3,75 Kontaktpersonen pro Fall angegeben (Saunders *et al.*, 2017). Eine weitere Studie von 2019 registrierte 5,48 Kontaktpersonen pro Indexfall, wobei nicht eindeutig war, ob nur die engsten Kontakte eingeschlossen wurden oder auch weitere Kontaktpersonen (Martin-Sanchez *et al.*, 2019). Eine weitere Studie aus Nordamerika und Kanada zählte 6,3 enge Kontaktpersonen pro Indexfall (Reichler *et al.*, 2018). Auch eine retrospektive Kohortenstudie über 16 Jahre aus Spanien ermittelte 3,5 Kontaktpersonen im Durchschnitt (Garcia *et al.*, 2018). Somit liegen alle gefundenen Studien deutlich unter dem in der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnis von 19 Kontaktpersonen im Mittel (13,5 im Median). Studien aus Deutschland zur durchschnittlichen Kontaktpersonenanzahl pro Indexfall wurden nicht gefunden. Die hier berichtete größere Kontaktpersonenzahl ließe sich damit erklären, dass laut Infektionsschutzgesetz jedem gemeldeten Kontakt vom Gesundheitsamt nachgegangen werden muss, und dass dies auch mit größerer Sorgfalt und höherem Ressourceneinsatz, als es in anderen Ländern vielleicht möglich ist, umgesetzt wird. Auch könnte die Tatsache, dass viele Indexfälle der vorliegenden Arbeit Asylsuchende in Gemeinschaftsunterkünften waren und diese mit mehr Menschen auf engerem Raum zusammenleben und somit mehr Kontaktpersonen haben, zur vergleichsweise hohen durchschnittlichen Kontaktpersonenanzahl beigetragen haben.

Setting und Umgebungsart der Kontaktpersonen

Das häufigste Setting in dem Indexfall und Kontaktperson Kontakt hatten, war das berufliche Setting „BF“; das zweithäufigste der sporadische Kontakt „SP“. Die häufigste Umgebungsart war ebenfalls der Arbeitsplatz gefolgt vom familiären Umfeld. Dass in beiden Kategorien jeweils der berufliche Kontakt der häufigste war, erklärt sich dadurch, dass die meisten Indexfälle geregelter Arbeit nachgingen, also mehrere Stunden täglich in der Arbeit verbrachten und damit vielleicht sogar mehr als zuhause. Außerdem sind auf der Arbeit oft leicht mehr Personen involviert als in einem Haushalt, der oft nur aus zwei bis fünf Menschen besteht.

Da die Einteilung Umgebungsart mehr Szenarien berücksichtigt als die fünf, die in dieser Studie für das Setting festgelegt wurden („SP“, „HH“, „SZ“, „BF“, „WG“), erklärt die Tatsache, dass „Sporadisch“ an zweiter Stelle des Settings auftaucht sich dadurch, dass in den sporadischen Kontakt auch familiärer und freundschaftlicher Kontakt eingeordnet wurde. Dieser familiäre Kontakt ist bei der Umgebungsart an zweiter Stelle.

Positive Quantiferontests nach Setting

Erstaunlicherweise traten die meisten positiven Quantiferontests wiederum im Setting „SP“ auf, also im sporadischen Kontakt und nicht im beruflichen Setting, welches das häufigste war. Wie bereits im Methodenteil beschrieben, fanden die sporadischen Kontakte innerhalb von Familienfeiern statt oder im Rahmen von Treffen unter Freunden. Es ließe sich also schlussfolgern, dass die höhere Wahrscheinlichkeit sich zu infizieren und dadurch einen positiven Quantiferontest zu entwickeln im engen familiären Kontakt besteht, auch wenn dies vielleicht weniger häufig vorkommt als der berufliche Kontakt. Diese Tatsache wurde beispielsweise durch eine prospektive Kohortenstudie aus dem Jahr 2015 bestätigt, in der festgestellt wurde, dass Haushaltskontakte ein erhöhtes Risiko aufweisen, selbst infiziert zu werden (Grandjean *et al.*, 2015).

Konvertierte Kontaktpersonen

Alle 6 konvertierten Kontaktpersonen wurden aus Gründen der Dringlichkeit (beispielsweise, weil sie im gleichen Zimmer wie der Indexfall geschlafen hatten) zu einem früheren Zeitpunkt als nach den empfohlenen 8 Wochen nach dem letzten Kontakt untersucht. Hierzu wurde direkt bei Meldung der Kontaktperson ein Quantiferontest durchgeführt. Dieser fiel negativ aus. Das bedeutet, dass die Kontaktperson höchstwahrscheinlich zum Zeitpunkt des ersten negativen Tests bereits infiziert waren, der Test aber zu früh durchgeführt wurde, um positiv auszufallen. Der zweite- nun positive- Quantiferontest wurde bei allen 6 konvertierten Kontaktpersonen nach Ablauf der 8 Wochen durchgeführt.

Falsche Testergebnisse

Die Tabelle 8 beleuchtet, dass einige Kontaktpersonen negative Testergebnisse oder unauffällige Röntgenuntersuchungen erhielten und trotzdem nachfolgend zu Sekundärfällen wurden.

Dies ist erklärbar durch beispielsweise einen falsch-negativ ausgefallenen Quantiferontest: Bei bestehender Immunschwäche (z.B. durch HIV) oder durch Einnahme immunsuppressiver Medikamente kann das Ergebnis verfälscht werden, da eine Reaktion des Immunsystems ausbleibt (Danel *et al.*, 2014, Chen *et al.*, 2011). Auch eine zu frühe Testung, vor Ablauf der 8 Wochen, wie es manchmal bewusst durchgeführt wurde, könnte zu den fälschlicherweise negativ ausgefallenen Tests beigetragen haben (siehe hierzu den Abschnitt Konvertierte Kontaktpersonen). Oder eine zu früh durchgeführte Röntgenuntersuchung der Lunge, bei der noch keine Kavernen oder sonstige Anzeichen einer offenen Lungentuberkulose zu erkennen waren, könnte fälschlicherweise als unauffällig bewertet worden sein. Auch erklärbar wäre das vorliegende Ergebnis dadurch, dass man ja nicht weiß, ob sich die Kontaktperson, die später zum Sekundärfall wurde, tatsächlich bei dem gemeldeten Indexfall angesteckt hat, oder von einem Dritten, Außenstehenden, infiziert wurde. Dieses Phänomen beeinflusste in der Literatur viele Studien (Gardy *et al.*, 2011). Ohne eine genaue molekulare Typisierung der einzelnen Bakterienstämme lässt sich letztlich nie nachweisen, ob Fälle tatsächlich in einem gewissen Zusammenhang miteinander stehen (Nikolayevskyy *et al.*, 2016, Gardy *et al.*, 2011). Auch ob die von uns vermuteten Infektionsketten tatsächlich so miteinander in Verbindung stehen, bleibt unklar und beruht letztlich auf Spekulation. Weitere Studien, die zusätzlichen zu den epidemiologischen Zusammenhängen auch die molekulartypisierten Verbindungen beleuchten, sind vonnöten.

4.2.2 Frage 2: Wie gut eignete sich die angewandte Statistik für die Untersuchung der Sekundärfälle?

In der vorliegenden Arbeit konnte mittels logistischer Regressionsanalyse kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Kontaktstunden zum Indexfall und der Auftretenswahrscheinlichkeit der Sekundärfälle gefunden werden.

Ein Konfidenzintervall hierzu zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit, selbst zum Sekundärfall zu werden, zwischen fast 0 % und 60 % liegen kann, was keine Aussage für die Risikowahrscheinlichkeit einer Kontaktperson erlaubt.

Auch eine ausgiebige Literaturrecherche zu dieser Thematik konnte außerdem nur sehr wenige Studien finden, die sich mit dieser Fragestellung befassten. Es zeigt sich, dass die vorliegende Arbeit eine Fragestellung behandelt, zu der noch weitere Forschung angelegt werden sollte.

4.2.3 Frage 3: Wie groß war der Zeitaufwand des Gesundheitsamtes Reutlingen und wie sinnvoll erscheint er?

Generell ist die Arbeit des Gesundheitsamts speziell in Hinblick auf die Tuberkulosefürsorge als sehr wichtig zu erachten. Jeder einzelne Fall, ob ein Organ oder die Lunge betreffend, offen oder geschlossen muss einbestellt, betreut, befragt und nachuntersucht werden. Oftmals wollen auch besorgte Angehörige mitbetreut werden. Der zwischenmenschliche Aufwand ist nicht zu unterschätzen.

Nichtsdestotrotz konnte die vorliegende Studie teilweise zeigen, dass Abläufe und Arbeitsschritte in der Tuberkulosefürsorge Optimierungsbedarf aufweisen. Ein Arbeitsaufwand von 2.094 Stunden über 4 Jahre brachte, wie in Abbildung 8 gezeigt, einen einzigen Sekundärfall hervor, der tatsächlich aktiv gefunden und frühzeitig einer Therapie zugeführt werden konnte. Dieses Verhältnis von Arbeitsaufwand zu Ergebnis wirft natürlich die Frage auf, ob bei diesem Effizienzgrad der Arbeitsaufwand gerechtfertigt ist. Es ist zu überlegen, ob die Ressourcen nicht bei einem anderen Prozess verwendet werden könnten, der eine höhere Effizienz hat. Allerdings muss bedacht werden, dass in diese Arbeitszeit auch die Betreuung der Indexfälle fällt, und nicht nur die Betreuung der Kontaktpersonen.

Dem Arbeitsaufwand des Gesundheitsamts liegt das Infektionsschutzgesetz zugrunde, das starre Schemata zur Nachuntersuchung von Kontaktpersonen vorgibt (siehe hierzu auch Kapitel 1.6).

Auch muss bedacht werden, dass selbst im deutschlandweiten Vergleich die aktive Fallfindung der passiven deutlich unterlegen ist: Im RKI-Bericht zur Tuberkulose von 2018 wurden insgesamt 17,3% aller Fälle aktiv gefunden und 82,7% passiv (Brodhun *et*

al., 2019). Das RKI definiert eine aktive Fallfindung hierbei als „alle aktiven Maßnahmen, die zum Auffinden neuer Tuberkulose-Fälle führen können, bevor eine Abklärung aufgrund von Symptomen oder Beschwerden erfolgt, z. B. Umgebungsuntersuchung, Überwachung von Kontaktpersonen, Screening entsprechend §36 IfSG bei der Aufnahme in Gemeinschaftsunterkünfte.“ (Brodhun *et al.*, 2019). Da in unserer Studie 1 Fall von 11 Sekundärfällen aktiv gefunden wurde, entspricht dies 9,1% und liegt somit unter dem bundesweiten Durchschnitt. Trotzdem ist die aktive Fallfindung auch im Vergleich zu allen anderen Gesundheitsämtern nicht wirklich erfolgreich. Somit muss das hier erhobene Ergebnis mit Nachsicht betrachtet werden.

Die Schwierigkeit in der Findung der Sekundärfälle zeigt sich auch bei anderen Studien. Al-Mutairi *et al.* beispielsweise konnten in ihrer retrospektiven Studie zur Verbreitung der MDR-TB in Kuwait anhand molekulargenetischer Untersuchungen zeigen, dass einige Kontaktpersonen, die zum Sekundärfall wurden, der Routineuntersuchung durch das Gesundheitsamt entgangen waren (Al-Mutairi *et al.*, 2019). Allein durch die Erstellung molekulargenetischer Cluster wurden diese dann entdeckt. Auch konnten Al-Mutairi *et al.* zeigen, dass retrospektive Untersuchungen der TB-Verbreitung und der Infektionsketten das Problem aufweisen, nicht alle epidemiologischen Verbindungen zwischen den Indexfällen und ihren Kontaktpersonen oder Sekundärfällen herstellen zu können. Auch ist es oftmals schwierig festzustellen, wer tatsächlich Primär- und wer Sekundärfall war. Dies wurde bei Al-Mutairi *et al.* dann durch die Spoligotypisierung erörtert (Al-Mutairi *et al.*, 2019).

Als Fazit lässt sich sagen, dass einerseits kürzere Abstände zwischen erster Umgebungsuntersuchung und zweiter vonnöten wären, siehe F2 und F10 (Abbildung 11 und Abbildung 19). Dadurch würde man diejenigen Kontaktpersonen erfassen, die früher zum Sekundärfall werden. Andererseits zeigte die Studie auch, dass in 7 von 11 Fällen die zweite Umgebungsuntersuchung mit dem zweiten Röntgen negativ ausfiel, wodurch die Kontaktperson aus dem Überwachungsprogramm des Gesundheitsamts entlassen wurde und später zum Sekundärfall werden konnte. Dies wirft natürlich die Frage nach der Ursache auf. Ebenso stellt sich die Frage ob die Röntgenuntersuchung der Lunge möglicherweise nicht aussagekräftig genug ist. Da alle 7 Fälle bereits einen

positiven Quantiferontest bei ihrer ersten Umgebungsuntersuchung aufwiesen, konnte bei der zweiten Umgebungsuntersuchung kein zweiter Test gemacht werden, beziehungsweise hätte ein weiterer Test kein anderes Ergebnis hervorbringen können. Ein valides und schnelleres Testverfahren könnte die Früherkennung einer Tuberkuloseerkrankung erheblich verbessern. Die wissenschaftliche Aussagekraft des Quantiferontest bezieht sich ausschließlich auf die Frage, ob das Immunsystem des Untersuchten jemals Kontakt zum Erreger hatte (Diel *et al.*, 2011). Und das Röntgenbild der Lunge wäre erst auffallend, wenn der Patient Symptome aufweist, beziehungsweise überhaupt nicht auffallend, wenn die Kontaktperson eine organbezogene Tuberkulose entwickelt (Diel *et al.*, 2011).

Interessanterweise gibt es in der Literatur Ansätze, neue Methoden zur Früherkennung einer Tuberkulose in Kontaktpersonen zu entwickeln, so wurde beispielsweise in einer Studie der japanischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten ein Ansatz unternommen, mithilfe von CT-Scans frühzeitig Anzeichen zu entdecken. Die Anzahl an gefundenen Sekundärfällen waren allerdings nicht hoch genug, um die Strahlenbelastung der Untersuchung zu rechtfertigen (Yoshiyama *et al.*, 2019).

Die Aussagen der vorliegenden Arbeit können nur vor dem Hintergrund der Stichprobengröße von 11 Sekundärfällen belastet werden. Die statistische Literatur weist in diesem Zusammenhang ganz deutlich auf die statistische Verwertbarkeit von Fallstudien mit Stichprobengrößen unter 30 hin. Die Aussagen könnten vor diesem Hintergrund auch als Grundlage für weitere Studien herangezogen werden, um beispielsweise Teilaussagen (Negative Quantiferontests trotz nachfolgendem Sekundärfall) durch größere Stichproben statistisch mit einer höheren Güte zu validieren.

Einzelne Zeitstrahlen

Bemerkenswert ist, dass 7 der 11 Sekundärfälle aus der Überwachung durch das Gesundheitsamt entlassen wurden, bevor sie erkrankten. Lediglich 1 Fall (F9) wurde aktiv gefunden und für 2 weitere (F2, F10) waren weitere Röntgen-Untersuchungen vorgesehen, die allerdings erst so spät erfolgen sollten, dass es nicht verwundert, dass diejenigen Fälle, die zwischen den Untersuchungen erkrankten, schon von alleine vor

der nächsten Untersuchung gemeldet wurden. Interessant ist auch, dass der einzige aktiv durch das Gesundheitsamt gefundene Fall derjenige war, der schon am Anfang an TB erkrankt war. Die weiteren Untersuchungen erhöhten zwar den Arbeitsaufwand, trugen aber nicht dazu bei, dass mehr Fälle gefunden wurden. Die Arbeit des Gesundheitsamtes könnte allerdings dazu geführt haben, dass die übrigen 10 Sekundärfälle stärker auf Symptome achteten und somit auch schneller diagnostiziert wurden als die Indexfälle. Dies soll in späteren Analysen untersucht werden. Darüber hinaus darf auch nicht außer Acht gelassen werden, wie wichtig die Betreuung der vielen Kontaktpersonen war, die nicht erkrankten, da ja Tuberkulose eine schwerwiegende Infektionskrankheit darstellt, die auch leicht zu Unsicherheit und Stigmatisierung in der Bevölkerung führen kann.

4.3 Stärken und Schwächen der Studie

Stärken

Die große Anzahl der Fälle und Kontaktpersonen in dieser Studie trugen maßgeblich zur Güte der Arbeit bei. Dadurch lassen sich die gefundenen Ergebnisse in einen belastbaren Kontext einordnen und auch für zukünftige Fragestellungen verwenden. Des Weiteren stellt die händische Durchsicht aller Akten eine Stärke der Arbeit dar, da dadurch wichtige Details und Informationen gefunden werden konnten, die aus einer standardisierten elektronischen Akte nicht hervorgegangen wären.

Schwächen

Die vorliegende Studie weist Limitationen dahingehend auf, dass alle Fälle und Kontaktpersonen ausschließlich retrospektiv untersucht werden konnten und es demnach kein standardisiertes Verfahren zur Datenerhebung gab. Hätte es die Möglichkeit für einen standardisierten Fragebogen zur Erhebung der Anamnese und personenbezogenen Krankheitsparameter gegeben, wären die erhobenen Variablen für jeden Fall und jede Kontaktperson einheitlich gewesen. Somit hätten keine Informationen zu beispielsweise dem letzten Kontaktdatum oder der genauen Stundenanzahl des Kontaktes gefehlt, was die Güte der Auswertung erhöht hätte. Wobei diese Überlegung mit Vorsicht zu betrachten ist, da selbst mit standardisiertem

Fragebogen die befragten Personen vielleicht keine genauen Angaben hätten machen können.

Eine Schwäche der händischen Durchsicht aller Akten ist die Gefahr der Fehleranfälligkeit, da die den Akten entnommenen Informationen Untersucher-abhängig sind.

Eine weitere Limitation der Arbeit stellt die Frage nach der Richtigkeit der gemachten Angaben der befragten Personen dar. In dieser Studie wurden nicht nur Untersuchungsergebnisse oder epidemiologische Daten bewertet, sondern auch viele individuelle Variablen erhoben, die auf menschlichen Aussagen basierten. Es muss davon ausgegangen werden, dass immer ein bestimmter Prozentsatz der Angaben nicht stimmte, beispielsweise was die Dauer des Kontaktes anging oder den Zeitpunkt, ab dem erste Symptome eintraten. Dieses Phänomen wird als Informationsbias bezeichnet (Kesmodel, 2018). Da im Gesundheitsamt Reutlingen mehrere Mitarbeiter die Tuberkulosefürsorge betreuen, fielen diese persönlich erhobenen Daten sicherlich auch je nach Fragesteller unterschiedlich aus. Diese Art von Limitation lässt sich mit dem Begriff Interviewerbias beschreiben (Wynder, 1994).

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive Untersuchung aller gemeldeten Tuberkulosefälle sowie ihrer Kontaktpersonen im Zeitraum von 2014 bis 2018 im Gesundheitsamt Reutlingen durchgeführt. Hierbei wurden sowohl die epidemiologischen Verteilungen der gemeldeten Personen beleuchtet, als auch mittels vorher festgelegter Variablen ihr soziales Umfeld betrachtet. Es wurde versucht festzustellen, wie Infektionsketten zustande kommen, in welchem Umfeld die meisten Kontaktpersonen erkranken und ob die Wahrscheinlichkeit, selbst zum Fall zu werden, steigt, je länger man zum Indexfall Kontakt hat. Auch wurden die einzelnen Sekundärfälle (Kontaktpersonen, die zum Fall wurden) und die Tatsache, ob sie durch die Untersuchungen des Gesundheitsamtes aktiv gefunden wurden, genau beleuchtet, und es wurde betrachtet, wie viel Zeit die Mitarbeiter des Gesundheitsamts pro Fall und in der Gesamtschau aufwenden müssen.

Hierbei konnte festgestellt werden, dass die epidemiologische Verteilung der Fälle und ihrer Kontaktpersonen in etwa so wie im bundesweiten Vergleich ausfiel. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an Kontaktstunden und der Wahrscheinlichkeit, selbst zum Fall zu werden, aufgezeigt werden. Die Arbeit des Gesundheitsamtes betreffend und hierbei nochmal auf die eigentliche Fragestellung zurückgreifend, konnte gezeigt werden, dass sich der Nutzen und Aufwand in der Tuberkulosefürsorge, betrachtet man einzig und allein die Anzahl an aktiv gefundenen Sekundärfällen und der damit verbundene Zeitaufwand, nicht lohnt. Nichtsdestotrotz ist die Tuberkulosefürsorge sehr wichtig für das Bestreben, das Ziel der WHO, die Tuberkulose bis 2050 ausgerottet zu haben umzusetzen, und ist in Hinblick auf die Betreuung der Erkrankten und ihrer Kontaktpersonen aus den deutschen Gesundheitsämtern nicht wegzudenken.

Ausblick

In zusätzlichen, größer angelegten Studien sollte untersucht werden, in wie weit die Arbeit der Gesundheitsämter grundsätzlich gerechtfertigt ist, um dadurch aktiv

Tuberkulosefälle aufzuspüren. Die Fragestellung nach der Effizienz der aktiven Fallfindung im Vergleich zur passiven könnte hierbei von Interesse sein.

Ein bedeutendes Thema in der Zukunft wird für die Umgebungsuntersuchung bei Tuberkulosefällen die Molekulartypisierung darstellen. Mit ihrer Hilfe wird es möglich sein, Infektionsketten und Ansteckungsherde genauer und frühzeitiger aufzuspüren.

Auch in Hinblick auf die Strategie der WHO, die TB einzudämmen (WHO, 2018) wird die Molekulartypisierung in Zusammenarbeit mit der Epidemiologie ein hilfreiches Werkzeug im Kampf gegen die Tuberkulose darstellen. Ebenso wichtig wird für zukünftige Arbeiten sein, standardisierte Erhebungsmethoden zu entwickeln, beispielsweise in Form eines Fragebogens, um Erhebungsfehler zu vermeiden oder möglichst gering zu halten. Für die Zukunft bleibt nur noch zu hoffen, dass die Tuberkulose als schwerwiegendste Infektionskrankheit der Menschheit tatsächlich bis 2050 getilgt werden kann; blickt man auf Deutschland und seine Gesundheitsämter, so scheint dies trotz allem auf einem guten Weg zu sein.

- AABYE, M. G., RAVN, P., PRAYGOD, G., JEREMIAH, K., MUGOMELA, A., JEPSEN, M., FAURHOLT, D., RANGE, N., FRIIS, H., CHANGALUCHA, J. & ANDERSEN, A. B. 2009. The Impact of HIV Infection and CD4 Cell Count on the Performance of an Interferon Gamma Release Assay in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *PLOS ONE*, 4, e4220.
- AFSAR, I., GUNES, M., ER, H. & GAMZE SENER, A. 2018. Comparison of culture, microscopic smear and molecular methods in diagnosis of tuberculosis. *Revista espanola de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia*, 31, 435-438.
- AL-MUTAIRI, N. M., AHMAD, S. & MOKADDAS, E. M. 2019. Molecular characterization of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB) isolates identifies local transmission of infection in Kuwait, a country with a low incidence of TB and MDR-TB. *European Journal of Medical Research*, 24, 38.
- ALNOUR, T. M. S. 2018. Smear microscopy as a diagnostic tool of tuberculosis: Review of smear negative cases, frequency, risk factors, and prevention criteria. *Indian Journal of Tuberculosis*, 65, 190-194.
- ANIBARRO, L., TRIGO, M., VILLAVARDE, C., PENA, A., CORTIZO, S., SANDE, D., PAZOS, R. A. & GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, Á. 2011. Interferon- γ release assays in tuberculosis contacts: is there a window period? *European Respiratory Journal*, 37, 215.
- BOUDVILLE, D. A., JOSHI, R. & RIJKERS, G. T. 2020. Migration and tuberculosis in Europe. *Journal of clinical tuberculosis and other mycobacterial diseases*, 18, 100143-100143.
- BRODHUN, B., ALTMANN, D., HAUER, B. & HAAS, W. 2018. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2017. Berlin: RKI.
- BRODHUN, B., ALTMANN, D., HAUER, B. & HAAS, W. 2019. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland 2018. Berlin: RKI.
- CAIN, K. P., MCCARTHY, K. D., HEILIG, C. M., MONKONGDEE, P., TASANEYAPAN, T., KANARA, N., KIMERLING, M. E., CHHENG, P., THAI, S., SAR, B., PHANUPHAK, P., TEERATAKULPISARN, N., PHANUPHAK, N., DUNG, N. H., QUY, H. T., THAI, L. H. & VARMA, J. K. 2010. An Algorithm for Tuberculosis Screening and Diagnosis in People with HIV. *New England Journal of Medicine*, 362, 707-716.
- CHADHA, V. K., ANJINAPPA, S. M., RADE, K., BASKARAN, D., NARANG, P., KOLAPPAN, C., AHMED, J. & PRASEEJA, P. 2019. Sensitivity and specificity of screening tools and smear microscopy in active tuberculosis case finding. *Indian Journal of Tuberculosis*, 66, 99-104.
- CHEN, J., ZHANG, R., WANG, J., LIU, L., ZHENG, Y., SHEN, Y., QI, T. & LU, H. 2011. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 6, e26827-e26827.
- CHURCHYARD, G., KIM, P., SHAH, N. S., RUSTOMJEE, R., GANDHI, N., MATHEMA, B., DOWDY, D., KASMAR, A. & CARDENAS, V. 2017. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *The Journal of infectious diseases*, 216, S629-S635.

- COMSTOCK, G. W., LIVESAY, V. T. & WOOLPERT, S. F. 1974. THE PROGNOSIS OF A POSITIVE TUBERCULIN REACTION IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE. *American Journal of Epidemiology*, 99, 131-138.
- DANEL, C., KABRAN, M., INWOLEY, A., BADJE, A., HERRMANN, J. L., MOH, R., LECARROU, J., GABILLARD, D., NTAKPE, J. B., DESCHAMPS, N., OUATTARA, E., PERRONNE, C., EHOLIE, S. & ANGLARET, X. 2014. Quantiferon-TB Gold: performance for ruling out active tuberculosis in HIV-infected adults with high CD4 count in Côte d'Ivoire, West Africa. *PloS one*, 9, e107245-e107245.
- DANIEL, T. M. 2006. The history of tuberculosis. *Respiratory Medicine*, 100, 1862-1870.
- DIEL, R., LOYTVED, G., NIENHAUS, A., CASTELL, S., DETJEN, A., GEERDES-FENGE, H., HAAS, W., HAUER, B., KÖNIGSTEIN, B., MAFFEI, D., MAGDORF, K., PRIWITZER, M., ZELLWEGGER, J.-P. & LODDENKEMPER, R. 2011. Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. *Pneumologie*, 65, 359-378.
- DIEL, R. & NIENHAUS, A. 2015. Aktuelle Fragestellungen zum Tuberkulose-Screening mit Interferon-Gamma-Release Assays (IGRAs). *Pneumologie*, 69, 271-275.
- DIEL, R., RUTZ, S., CASTELL, S. & SCHABERG, T. 2012. Tuberculosis: cost of illness in Germany. *European Respiratory Journal*, 40, 143.
- DIEL, R., VANDEPUTTE, J., DE VRIES, G., STILLO, J., WANLIN, M. & NIENHAUS, A. 2013. Costs of tuberculosis disease in the EU – a systematic analysis and cost calculation. *European Respiratory Journal*, erj00794-2013.
- DONOGHUE, H. D. 2016. Paleomicrobiology of Human Tuberculosis. *Microbiology Spectrum*, 4.
- DREWECK, C., KERNER, E., GÜLLICH, K. & HALDER, G. 2013. Die soziale Dimension der Tuberkulose in der Stadt München. *Gesundheitswesen*, 75, 689-692.
- FIEBIG, L. 2016. Welttuberkulosestag 2016: Gemeinsam gegen Tuberkulose. *Epidemiologisches Bulletin*, 81-2.
- FIEBIG, L., HAUER, B., BRODHUN, B., ALTMANN, D. & HAAS, W. 2016. Tuberculosis in Germany: a declining trend coming to an end? *European Respiratory Journal*, 47, 667.
- FILIPE-SANTOS, O., BUSTAMANTE, J., CHAPGIER, A., VOGT, G., DE BEAUCCOUDREY, L., FEINBERG, J., JOUANGUY, E., BOISSON-DUPUIS, S., FIESCHI, C., PICARD, C. & CASANOVA, J.-L. 2006. Inborn errors of IL-12/23- and IFN- γ -mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Seminars in Immunology*, 18, 347-361.
- FORSSBOH, M., LOYTVED, G. & KÖNIGSTEIN, B. 2009. *Handbuch Tuberkulose für Fachkräfte an Gesundheitsämtern*, Düsseldorf, Akademie für öffentliches Gesundheitswesen Düsseldorf.
- FUEHNER, T., STOLL, M., BANGE, F. C., WELTE, T. & PLETZ, M. 2007. *Klinik der Lungentuberkulose*.
- GARCIA, P., SANCHEZ, J., MORA, J. & RONDA, E. 2018. Assessment of 16-year retrospective cohort study of factors associated with non-compliance with a tuberculosis contact tracing programme at a Spanish hospital. *J Eval Clin Pract*, 24, 758-766.

- GARDY, J. L., JOHNSTON, J. C., SUI, S. J. H., COOK, V. J., SHAH, L., BRODKIN, E., REMPEL, S., MOORE, R., ZHAO, Y., HOLT, R., VARHOL, R., BIROL, I., LEM, M., SHARMA, M. K., ELWOOD, K., JONES, S. J. M., BRINKMAN, F. S. L., BRUNHAM, R. C. & TANG, P. 2011. Whole-Genome Sequencing and Social-Network Analysis of a Tuberculosis Outbreak. *New England Journal of Medicine*, 364, 730-739.
- GETAHUN, H., MATTEELLI, A., ABUBAKAR, I., AZIZ, M. A., BADDELEY, A., BARREIRA, D., DEN BOON, S., BORROTO GUTIERREZ, S. M., BRUCHFELD, J., BURHAN, E., CAVALCANTE, S., CEDILLOS, R., CHAISSON, R., CHEE, C. B., CHESIRE, L., CORBETT, E., DARA, M., DENHOLM, J., DE VRIES, G., FALZON, D., FORD, N., GALE-ROWE, M., GILPIN, C., GIRARDI, E., GO, U. Y., GOVINDASAMY, D., A, D. G., GRZEMSKA, M., HARRIS, R., HORSBURGH, C. R., JR., ISMAYILOV, A., JARAMILLO, E., KIK, S., KRANZER, K., LIENHARDT, C., LOBUE, P., LONNROTH, K., MARKS, G., MENZIES, D., MIGLIORI, G. B., MOSCA, D., MUKADI, Y. D., MWINGA, A., NELSON, L., NISHIKIORI, N., OORDT-SPEETS, A., RANGAKA, M. X., REIS, A., ROTZ, L., SANDGREN, A., SANE SCHEPISI, M., SCHUNEMANN, H. J., SHARMA, S. K., SOTGIU, G., STAGG, H. R., STERLING, T. R., TAYEB, T., UPLEKAR, M., VAN DER WERF, M. J., VANDEVELDE, W., VAN KESSEL, F., VAN'T HOOG, A., VARMA, J. K., VEZHINA, N., VONIATIS, C., VONK NOORDEGRAAF-SCHOUTEN, M., WEIL, D., WEYER, K., WILKINSON, R. J., YOSHIYAMA, T., ZELLWEGER, J. P. & RAVIGLIONE, M. 2015a. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*, 46, 1563-76.
- GETAHUN, H., MATTEELLI, A., CHAISSON, R. E. & RAVIGLIONE, M. 2015b. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine*, 372, 2127-2135.
- GIACOMINI, E., IONA, E., FERRONI, L., MIETTINEN, M., FATTORINI, L., OREFICI, G., JULKUNEN, I. & COCCIA, E. M. 2001. Infection of Human Macrophages and Dendritic Cells with Mycobacterium tuberculosis; Induces a Differential Cytokine Gene Expression That Modulates T Cell Response. *The Journal of Immunology*, 166, 7033.
- GRANDJEAN, L., GILMAN, R. H., MARTIN, L., SOTO, E., CASTRO, B., LOPEZ, S., CORONEL, J., CASTILLO, E., ALARCON, V., LOPEZ, V., SAN MIGUEL, A., QUISPE, N., ASENCIOS, L., DYE, C. & MOORE, D. A. 2015. Transmission of Multidrug-Resistant and Drug-Susceptible Tuberculosis within Households: A Prospective Cohort Study. *PLoS Med*, 12, e1001843; discussion e1001843.
- GRIES, O. & LY, T. 2019. *Infektiologie- Kompendium humanpathogener Infektionskrankheiten und Erreger*, Berlin, Springer Verlag.
- HERSHKOVITZ, I., DONOGHUE, H. D., MINNIKIN, D. E., BESRA, G. S., LEE, O. Y. C., GERNAEY, A. M., GALILI, E., ESHED, V., GREENBLATT, C. L., LEMMA, E., BAR-GAL, G. K. & SPIGELMAN, M. 2008. Detection and molecular characterization of 9,000-year-old Mycobacterium tuberculosis from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean. *PloS one*, 3, e3426-e3426.
- HERZMANN, C., DALLENGA, T. & KALINKE, U. 2017. Pulmonale Immunität bei Tuberkulose. *Pneumologie*, 72, 493-502.

- JONG, E. C. & STEVENS, D. L. 2012. *Netter's Infectious Diseases*, Philadelphia, Elsevier
- KARAMANOY, M. & ANDROUTSOS, G. 2012. The Masterful Description of Pulmonary Tuberculosis by Soranus of Ephesus (c. 98–138 A.D.). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186, 571-571.
- KESMODEL, U. S. 2018. Information bias in epidemiological studies with a special focus on obstetrics and gynecology. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 97, 417-423.
- KOCH, R. 1882. Die Aetiologie der Tuberculose. *Berlin Klin Wschr*, 19, 221-230.
- KORB, C. V., CHUTURGOON, A. A. & MOODLEY, D. 2016. Mycobacterium tuberculosis: Manipulator of Protective Immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 17.
- LEY, A. 2006. Zwischen Erbleiden und Infektionskrankheit: Wahrnehmung und Umgang mit Tuberkulose im Nationalsozialismus. *Pneumologie*, 60, 360-365.
- LIU, C. H., LIU, H. & GE, B. 2017. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cellular & molecular immunology*, 14, 963-975.
- LOBUE, P. & MENZIES, D. 2010. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*, 15, 603-22.
- LUUKINEN, B. V., VUENTO, R. & HIRVONEN, J. J. 2019. Evaluation of two tuberculosis PCR assays for routine use in a clinical setting of low population and low tuberculosis prevalence. *APMIS*, 127, 462-467.
- MARTIN-SANCHEZ, M., BRUGUERAS, S., DE ANDRÉS, A., SIMON, P., GORRINDO, P., ROS, M., MASDEU, E., MILLET, J.-P., CAYLÀ, J. A., ORCAU, À. & CONTACT TRACING GROUP OF THE TUBERCULOSIS INVESTIGATION UNIT OF, B. 2019. Tuberculosis incidence among infected contacts detected through contact tracing of smear-positive patients. *PloS one*, 14, e0215322-e0215322.
- MCCLEAN, C. M. & TOBIN, D. M. 2016. Macrophage form, function, and phenotype in mycobacterial infection: lessons from tuberculosis and other diseases. *Pathogens and Disease*, 74.
- MOONAN, P. K. 2018. Tuberculosis—the Face of Struggles, the Struggles We Face, and the Dreams That Lie Within. *Emerging Infectious Diseases*, 24, 592-593.
- NIKOLAYEVSKYY, V., KRANZER, K., NIEMANN, S. & DROBNIEWSKI, F. 2016. Whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis for detection of recent transmission and tracing outbreaks: A systematic review. *Tuberculosis*, 98, 77-85.
- OHENE, S.-A., BONSU, F., HANSON-NORTEY, N. N., SACKKEY, A., DANSO, S., AFUTU, F., KLATSER, P. & BAKKER, M. 2018. Yield of tuberculosis among household contacts of tuberculosis patients in Accra, Ghana. *Infectious diseases of poverty*, 7, 14-14.
- POHLENZ, M. 1938. *Hippokrates und die Begründung der wissenschaftlichen Medizin*, Berlin, de Gruyter.
- REICHLER, M. R., KHAN, A., STERLING, T. R., ZHAO, H., MORAN, J., MCAULEY, J., BESSLER, P., MANGURA, B. & TUBERCULOSIS EPIDEMIOLOGIC STUDIES CONSORTIUM TASK ORDER, T. 2018. Risk and Timing of Tuberculosis Among Close Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. *The Journal of infectious diseases*, 218, 1000-1008.
- ROGUIN, A. 2006. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826): the man behind the stethoscope. *Clinical medicine & research*, 4, 230-235.

- SAUNDERS, M. J., WINGFIELD, T., TOVAR, M. A., BALDWIN, M. R., DATTA, S., ZEVALLOS, K., MONTOYA, R., VALENCIA, T. R., FRIEDLAND, J. S., MOULTON, L. H., GILMAN, R. H. & EVANS, C. A. 2017. A score to predict and stratify risk of tuberculosis in adult contacts of tuberculosis index cases: a prospective derivation and external validation cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 17, 1190-1199.
- SCHABERG, T., BAUER, T., BRINKMANN, F., DIEL, R., FEITERNA-SPERLING, C., HAAS, W., HARTMANN, P., HAUER, B., HEYCKENDORF, J., LANGE, C., NIENHAUS, A., OTTO-KNAPP, R., PRIWITZER, M., RICHTER, E., RUMETSCHOFER, R., SCHENKEL, K., SCHOCH, O. D., SCHÖNFELD, N. & STAHLMANN, R. 2017. S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter Tuberculosis Guideline for Adults. *Pneumologie*, 71, 325-397.
- SCHABERG, T., BAUER, T., CASTELL, S., DALHOFF, K., DETJEN, A., DIEL, R., GREINERT, U., HAUER, B., LANGE, C., MAGDORF, K. & LODDENKEMPER, R. 2012. Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie*, 133-171.
- SEAWORTH, B. J. & GRIFFITH, D. E. 2017. Therapy of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Microbiology Spectrum*, 5.
- SUÁREZ, I., MARIA FÜNGER, S., JUNG, N., LEHMANN, C., REIMER, R. P., MEHRKENS, D., BUNTE, A., PLUM, G., JASPERS, N., SCHMIDT, M., FÄTKENHEUER, G. & RYBNIKER, J. 2019. Severe disseminated tuberculosis in HIV-negative refugees. *The Lancet Infectious Diseases*, 19, e352-e359.
- SULTAN, L., NYKA, W., MILLS, C., O'GRADY, F., WELLS, W. & RILEY, R. L. 1960. Tuberculosis disseminators. A study of the variability of aerial infectivity of tuberculous patients. *Am Rev Respir Dis*, 82, 358-69.
- SUTTROP, N., MIELKE, M., KIEHL, W. & STÜCK, B. 2004. *Infektionskrankheiten*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- SWAI, H. F., MUGUSI, F. M. & MBWAMBO, J. K. 2011. Sputum smear negative pulmonary tuberculosis: sensitivity and specificity of diagnostic algorithm. *BMC Research Notes*, 4, 475.
- ULRICH, T. 2012. Wie die Tuberkulose den Lauf der Geschichte beeinflusst hat – und umgekehrt. *Pneumologie*, 66, 59-66.
- VAN DER WEL, N., HAVA, D., HOUBEN, D., FLUITSMA, D., VAN ZON, M., PIERSON, J., BRENNER, M. & PETERS, P. J. 2007. M. tuberculosis and M. leprae Translocate from the Phagolysosome to the Cytosol in Myeloid Cells. *Cell*, 129, 1287-1298.
- VIRCHOW, R. 1865. Gedächtnisrede auf Joh. Lucas Schönlein, gehalten am 23. Januar 1865, dem ersten Jahrestage seines Todes in der Aula der Berliner Universität. Berlin.
- WHO 2015. The End TB Strategy. Geneva.
- WHO 2018. Global tuberculosis report 2018.
- WYNDER, E. L. 1994. Investigator bias and interviewer bias: The problem of reporting systematic error in epidemiology. *Journal of Clinical Epidemiology*, 47, 825-827.
- YOSHIYAMA, T., KUROSAKI, A., OGATA, H., SASAKI, Y. & OKUMURA, M. 2019. Limited benefit of CT scans in tuberculosis contact tracing. *J Infect Chemother*, 25, 764-768.

ZELNER, J. L., MURRAY, M. B., BECERRA, M. C., GALEA, J., LECCA, L., CALDERON, R., YATACO, R., CONTRERAS, C., ZHANG, Z., GRENFELL, B. T. & COHEN, T. 2014. Age-specific risks of tuberculosis infection from household and community exposures and opportunities for interventions in a high-burden setting. *American journal of epidemiology*, 180, 853-861.

7 Erklärungen zum Eigenanteil

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit wurde am Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie erstellt und von Herrn Professor Doktor Martin Eichner betreut.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte unter der Leitung von Herrn Professor Doktor Martin Eichner und Herrn Stefan Brockmann, der damals am Gesundheitsamt Reutlingen tätig war.

Alle in der Arbeit vorliegenden Daten wurden nach Einarbeitung durch Herrn Stefan Brockmann und Frau Ursula Zelmer von mir eigenständig erhoben. Die Akten des Gesundheitsamts Reutlingen wurden durch Frau Ursula Zelmer und Frau Doktor Julia Wacker zur Verfügung gestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig zusammen mit Herrn Professor Doktor Martin Eichner vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie.

Ich versichere, die Dissertation selbstständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Sipplingen, den

8 Danksagung

Ich möchte mich zuallererst bei Herrn Professor Doktor Martin Eichner für die exzellente Betreuung ganz herzlich bedanken. Auch möchte ich mich bei Herrn Stephan Brockmann und Frau Ursula Zelmer, sowie Frau Doktor Julia Wacker vom Gesundheitsamt Reutlingen bedanken.

Ich danke ebenfalls meiner Studienfreundin Liliya Martin und meinem Freund Julian Reichert, sowie meinen Geschwistern Nicolas Röchner und Doktor Isabelle Voß für die emotionale Unterstützung und die Hilfe beim Korrigieren.

9 Anhang

9.1 Die Kontaktpersonenliste:

Überschrift	Erklärung
ID Kontaktperson	Individuelle Kontaktpersonenidentifizierungsnummer
ID Fall	Identifizierungsnummer des dazugehörigen Falles
Geburtsdatum	Geburtsdatum der Kontaktperson (KP)
Landkreis	Landkreis des Wohnortes
Postleitzahl	Postleitzahl des Wohnortes
Wohnort	Wohnort der Kontaktperson
Umgebungsart	Grobe Angabe des örtlichen Rahmens, in dem der Kontakt zwischen KP und Fall stattgefunden hat
Umgebung	Eingrenzung des örtlichen Rahmens, bzw. genauere Darstellung des Beziehungsgrad zum Fall
Art des Kontaktes	Genaue persönliche Beziehung zum Fall
Datum Abschluss	KP wurde durch das GA zum letzten Mal zur Gesundheit befragt und die Akte dann geschlossen
Letzter Kontakt	Datum an welchem die Kontaktperson laut eigener Aussage das letzte Mal zum infektiösen Patienten persönlichen Kontakt hatte, bevor dieser mit TB diagnostiziert und behandelt wurde. Es beschreibt also den letztmöglichen Zeitpunkt der Ansteckung. Manchmal war dieser genau bekannt, manchmal wurde das Datum der Meldung des Patienten (und damit Isolierung) als letztmöglicher Kontaktzeitpunkt genommen
Setting	SZ = Schlafzimmer/ schlafen im gleichen Bett HH = familiärer Haushalt WG = Wohngemeinschaft/ nicht-familiärer Haushalt BF = Beruflicher Kontakt/ Kontakt zum Index im Rahmen der Berufsausübung

	SP = Sporadischer Kontakt/ fällt nicht in die obigen Kategorien, z.B. hat den Index auf einer Geburtstagsfeier getroffen
Kontaktstunden pro Tag	<p>SZ: 12h Kontaktzeit pro Tag</p> <p>HH: 8h Kontakt pro Tag</p> <p>WG: 2h Kontakt pro Tag</p> <p>BF: Wenn nicht anders angegeben 4h Kontakt pro Tag. Damit inbegriffen sind Fahrgemeinschaften, Arbeiten in einem Raum und Verbringen der gemeinsamen Mittagspause.</p> <p>SP: es wurde jeweils eine individuelle Anzahl an Kontaktstunden pro Tag ermittelt</p> <p>(Wenn die genaue Stundenanzahl angegeben worden war, wurde natürlich diese verwendet, was allerdings selten der Fall war.)</p>
Anzahl Kontakttage	Anzahl der Tage, die die KP zum Fall Kontakt hatte
Kontaktdauer insgesamt	Produkt aus Kontaktstunden pro Tag und Anzahl Kontakttage
Quantiferontest 1	<p>Auflistung der Quantiferontests (1-3 Stück) mit Datum, die die Kontaktpersonen erhalten hatten.</p> <p>„1“ bedeutete hierbei positiv ausgefallener Test und „0“ negativ oder grenzwertig, leer nicht durchgeführt oder nicht auswertbar</p>
Datum Quantiferontest 1	
Quantiferontest 2	
Datum Quantiferontest 2	
Quantiferontest 3	
Datum Quantiferontest 3	
Röntgenaufnahme 1	<p>Auflistung der Röntgenuntersuchungen (1-3 Stück) mit Datum, die die Kontaktpersonen erhalten hatten.</p> <p>„1“ bedeutete positiver Befund laut Facharzt (Tuberkulose der Lunge aktiv/inaktiv), „0“ bedeutete negativ, leer nicht durchgeführt</p>
Datum Röntgenaufnahme 1	
Röntgenaufnahme 2	
Datum Röntgenaufnahme 2	
Röntgenaufnahme 3	
Datum Röntgenaufnahme 3	

Datum Röntgenaufnahme 3	
T-Spot-Test 1	Auflistung der T-Spot-Tests (1-2 Stück) mit Datum, die die Kontaktpersonen erhalten hatten
Datum T-Spot-Test 1	
T-Spot-Test 2	
Datum T-Spot-Test 2	
BAL	Auswertung einer BAL, hierbei bedeutet „1“ Nachweis von säurefesten Stäbchen, „0“ bedeutet keine säurefesten Stäbchen nachgewiesen
Datum BAL	Datum der BAL
RT23-Test 1	Auflistung der RT23-Tests (1-2 Stück) mit Datum. „1“ bedeutet positiv, „0“ bedeutet negativ
Datum RT23-Test 1	
RT23-Test 2	
Datum RT23-Test 2	
Bemerkungen	Weitere Informationen zur Kontaktperson, z.B. beobachtete Konversion
Externer Folgefall?	Ist eine KP, die in einem anderen Landkreis lebt (also nicht vom GA Reutlingen überwacht wird), dort zu einem Fall geworden ist?
Datum Anfrage extern	Datum der Anfrage beim auswärtigen GA
Interner Folgefall?	Ist eine KP, die einen positiven Test hatte, noch wohnhaft in RT?
Datum Anfrage intern	Datum der internen Anfrage beim Melderegister

9.2 Zusatz zum Kapitel 2.3.1

Um kenntlich zu machen, dass manche Kontaktpersonen nicht nur einem, sondern mehreren Fällen zugeordnet waren, erhielten diese zusätzlich ein „M“ für „multipel“ am Ende ihrer Kontaktpersonenidentifizierungsnummer.

Beispiel: Kontaktperson K0012 war sowohl Kontaktperson bei F01 und F02 und erhielt somit die Identifizierung K0012M.

Wurde eine Kontaktperson später selbst zu einem Fall, so wurde sie direkt mit ihrer Fallnummer gelistet und erhielt keine eigene Kontaktpersonenidentifizierungsnummer, um nicht mehrfach gezählt zu werden.

Eine Kontaktperson, die mehrfach Kontaktperson war und schließlich auch zu einem eigenen Fall wurde, erhielt ebenfalls direkt die Fallnummer mit einem M am Ende. Dies war bei F14M, F20M und F21M der Fall.