

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

II. Medizinische Klinik, Sektion Pneumologie

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

## **Nutzen der routinemäßigen Kultur der bronchoalveolären Lavage auf Tuberkulose im Rahmen bronchoskopischer Diagnostik**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin / Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Marie Thérèse Acuna Jara, geb. Schröder  
Heidelberg

Hamburg 2016

**Angenommen von der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.07.2017**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. C. Bokemeyer**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. S. Kluge**

## Inhalt

1. Arbeitshypothese .....	3
2. Einleitung .....	4
2.1. Erreger der Tuberkulose und ihre Übertragungswege .....	4
2.2. Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland und weltweit .....	4
2.3. Klinisches Bild und diagnostische Bestätigung der Tuberkulose .....	5
2.4. Therapie der Tuberkulose .....	6
2.5. Rationale und kosteneffiziente Tuberkulosedagnostik .....	7
2.6. Tuberkulosedagnostik in Hamburg .....	7
3. Material und Methoden .....	9
3.1. Standard der Tuberkulosedagnostik am UKE .....	9
3.2. Patientenauswahl .....	9
3.3. Erhobene Daten .....	10
3.4. Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage .....	12
3.5. Tuberkulose-Diagnostik der BAL-Flüssigkeit und weiterer Materialien .....	13
4. Ergebnisse .....	16
5. Diskussion .....	25
5.1. Vergleich mit ähnlichen Studien .....	25
5.1.1. Niedriginzidenzländer .....	27
5.1.2. Mittel-Inzidenzländer .....	30
5.1.3. Hochinzidenzländer .....	30
5.1.4. Immunsuppression .....	31
5.2. Zusammenfassung der Symptome bei und Risikofaktoren für Tuberkulose .....	32
5.3. IGRA als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel .....	33
5.4. Analyse der radiologischen Befunde .....	33
5.5. Tuberkulosedagnostik bei V.a. Bronchialkarzinom .....	34
5.6. Diagnostische Schritte bei Tuberkuloseverdacht .....	35
5.6.1. Vor- und Nachteile einer Kultur der BAL-Flüssigkeit auf Mykobakterien .....	37
5.6.2. In welchen Situationen sollte in einem Niedriginzidenzland wie Deutschland eine Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose durchgeführt werden? .....	37
5.7. Empfehlungen für eine sinnvolle diagnostische Strategie und effiziente Nutzung der Ressourcen .....	38
5.8. Kosteneffizienz .....	43
5.9. Grenzen der Studie .....	45
5.10. Fazit .....	45
6. Zusammenfassung .....	47
7. Abkürzungsverzeichnis .....	49
8. Literaturverzeichnis .....	50
9. Danksagung .....	54
10. Lebenslauf .....	55
11. Eidesstattliche Versicherung .....	56

## 1. Arbeitshypothese

Die im Rahmen der Bronchoskopie zu gewinnende bronchoalveoläre Lavage (BAL) stellt ein wesentliches Substrat der mikrobiologischen pneumologischen Diagnostik dar. Die BAL kann auf das Vorhandensein von Bakterien, Viren und Pilzen hin untersucht werden. Insbesondere für den Nachweis einer eventuell bestehenden pulmonalen Tuberkuloseinfektion hat die BAL neben der Biopsie aus dem Lungengewebe bzw. aus Lymphknoten eine besondere Bedeutung (de Gracia et al. 1988). Lange Zeit war es Standard, die BAL routinemäßig auch dann auf Tuberkulose hin zu untersuchen, wenn die Tuberkulose nicht die primäre Verdachtsdiagnose repräsentierte. Mit diesem Vorgehen wollte man das Übersehen dieser gelegentlich schwierigen Differentialdiagnose verhindern. In einem Umfeld hoher und mittlerer Tuberkuloseprävalenz kann dieses Vorgehen sinnvoll sein (Sarkar et al. 1982; Ip et al. 1989; Kim et al. 2007). In Deutschland ist die Prävalenz der Tuberkulose mit 5,3/100.000 Einwohnern niedrig (Brodhun et al. 2013). Unter diesen Bedingungen kann das genannte Vorgehen aus zwei Gründen kontraproduktiv sein. Zum einen kann das Verhältnis von aufgewendeten Kosten pro korrekt diagnostiziertem Fall unverhältnismäßig hoch sein, sofern nur sehr selten ansonsten nicht erkannte Tuberkulosefälle entdeckt werden (Shitrit et al. 2005). Zum anderen kann der mikroskopische Nachweis von atypischen Mykobakterien, die gar nicht oder erst mittels Kultur bzw. PCR-Diagnostik als solche identifiziert werden, unnötige und potentiell toxische Therapien nach sich ziehen (Rubins und Bofenkamp 1999, Shitrit et al. 2005).

Vor diesem Hintergrund soll mit der vorliegenden Arbeit in einer retrospektiven Analyse geprüft werden, welche Charakteristika diejenigen Patienten aufweisen, deren routinemäßig angelegten BAL-TBC-Kulturen positiv ausfallen. Die hier herausgearbeiteten Charakteristika könnten in einer anschließenden prospektiven Analyse die Identifizierung derjenigen Patienten erlauben, bei denen nach medizinischen und gesundheitsökonomischen Aspekten sinnvollerweise die BAL auf Tuberkulose hin untersucht werden sollte.

## 2. Einleitung

Die Tuberkulose ist eine der Infektionskrankheiten, die weltweit die meisten Todesopfer fordert. Auch wenn sie in Deutschland dank der guten Kontrollstrukturen immer weniger im Bewusstsein der Bevölkerung und der Ärzteschaft liegt, sollte ihre Bedeutung für die Gesundheit und das soziale Wohlbefinden nicht unterschätzt werden. Besonders in weniger entwickelten Ländern stellt die Tuberkulose ein großes gesundheitliches, soziales und wirtschaftliches Problem dar.

### 2.1. Erreger der Tuberkulose und ihre Übertragungswege

Die Tuberkulose ist eine Infektionskrankheit, die durch die Erreger des Mycobacterium-tuberculosis-Komplex verursacht wird. Mycobacterium tuberculosis ist ein aerobes, fakultativ intrazelluläres Bakterium. Die Übertragung der Tuberkulose erfolgt meist durch die Inhalation der Mykobakterien über die Lunge. Von dort verbreitet sich der Erreger über den Blutkreislauf, das Lymphsystem, die Atemwege oder durch die direkte Ausweitung auf andere Organe (Ait-Khaled et al. 2010). Als extrapulmonale Tuberkulose wird der Befall von anderen Organen außerhalb des Lungenparenchyms oder des Tracheobronchialbaums bezeichnet (Brodhun et al. 2013). Mykobakterien können sich im ganzen Körper verteilen. Wenn drei oder mehr Organsysteme betroffen sind, spricht man von disseminierter Tuberkulose (Brodhun et al. 2013). Jedoch ist in 80% der Fälle die Lunge betroffen. Diese Krankheitsform ist ansteckend. Wenn der erkrankte Patient spricht, hustet, lacht oder niest, können Partikel der Mykobakterien leicht in die Raumluft gelangen. Dort können sie für einige Stunden verbleiben, so dass die Gefahr der Ansteckung bestehen bleibt, auch wenn der Patient den Raum schon verlassen hat. Ein besonderes Risiko stellt dies für Personen dar, die mit dem Erkrankten in einem Haushalt leben. Bei den meisten Personen, die in Kontakt mit Mykobakterien gekommen sind, verbleibt der Erreger quasi „schlafend“ in der Lunge. Erst wenn der Organismus z.B. durch Immunsuppression geschwächt ist, kann sich der Erreger ausbreiten, die Krankheit zum Ausbruch bringen und über die Atemwege in die Luft gelangen und weitere Menschen anstecken (Ait-Khaled et al. 2010).

### 2.2. Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland und weltweit

Die Rate an Tuberkuloseerkrankungen in Deutschland ist laut Informationen des Robert-Koch-Instituts seit Jahren fallend. Dieser Trend schwächte sich jedoch in den letzten Jahren deutlich ab (Brodhun et al. 2013). Im Jahre 2011 lag die Inzidenz der Tuberkulose bei 5,3 Erkrankten pro 100.000 Einwohner (Brodhun et al. 2013). Im weltweiten Kontext gesehen ist die Tuberkulose weiterhin eine ernstzunehmende Bedrohung. Sie ist die dritthäufigste zum Tode führende Infektionskrankheit weltweit (World Health Organization

2013) und die häufigste alleinige Todesursache für Individuen zwischen 15 und 49 Jahren, vor allem in afrikanischen Ländern südlich der Sahara, wo die gleichzeitige Infektion mit HIV die Epidemie noch verstärkt (Ait-Khaled et al. 2010). 2013 verstarben weltweit 1,5 Millionen Menschen an Tuberkulose. Das sind fast 4000 Menschen pro Tag. Die Mortalität lag 2013 bei 15 Todesfällen pro 100.000 Einwohner (World Health Organization 2014). Außerdem treten gehäuft Resistenzen auf, die die Therapie der Erkrankung noch erschweren. Von Multiresistenz spricht man dabei, sobald mindestens eine gleichzeitige Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin besteht (Schaberg et al. 2012). Im Jahr 2013 lag weltweit bei 3,5 % aller neuen Tuberkulosefälle eine Multiresistenz vor (World Health Organization 2014). Zu den fünf wichtigsten Ländern mit multiresistenter Tuberkulose gehörten Indien, China, die Russische Föderation, Südafrika und Bangladesch (Schaberg et al. 2012). Durch die Globalisierung und verstärkte Migration gelangen Tuberkulosepatienten aus Endemiegebieten auch mit Resistenzen vermehrt nach Mitteleuropa und Deutschland, was als wichtiger Faktor in der Dynamik der Tuberkuloseerkrankung und deren Diagnostik und Therapie berücksichtigt werden muss. Auf keinen Fall darf die Aufmerksamkeit und das Problembewusstsein für Tuberkulose in Deutschland nachlassen (Brodhun et al. 2013).

### 2.3. Klinisches Bild und diagnostische Bestätigung der Tuberkulose

Symptome wie Husten, Auswurf, z.T. blutig tingiert, Luftnot, Thoraxschmerz und Leistungsminderung mit Appetit- und Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Fieber können als Hinweise für eine Tuberkuloseerkrankung dienen (Ait-Khaled et al. 2010). Der Verdacht muss stets bakteriologisch bestätigt werden. Dies geschieht zuerst in der mikroskopischen Untersuchung von Material, welches dem erkrankten Organsystem zugehörig ist. Bei Verdacht auf Lungentuberkulose wird in erster Linie das Sputum oder die Flüssigkeit der bronchoalveolären Lavage mit dem Lichtmikroskop auf säurefeste Stäbchen untersucht und danach, wenn möglich durch Nukleinsäurenachweis bestätigt (Ait-Khaled et al. 2010). Als zweite Nachweismethode kommt die kulturelle Isolierung von *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex in Betracht (Ait-Khaled et al. 2010). Zum *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex gehören *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti* und *M. pinnipedii* (Brodhun et al. 2013). Eine kulturelle Anzucht der Erreger mit Resistenzbestimmung ist zur Diagnosesicherung wichtig. Wenn lediglich mikroskopisch säurefeste Stäbchen nachgewiesen werden oder nur über den Nukleinsäurenachweis ein positives Ergebnis erzielt wird, kann dies nicht als labordiagnostischer Nachweis einer Tuberkulose gewertet werden (Ait-Khaled et al. 2010).

## 2.4. Therapie der Tuberkulose

Die Behandlung einer Tuberkuloseerkrankung ist nicht einfach und besteht aus vier wichtigen Komponenten. Als erstes muss auf eine adäquate Kombination von mindestens vier wirksamen Tuberkulosemedikamenten geachtet werden, um die Bildung von Resistenzen zu vermeiden. Laut dem Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin wird eine nicht korrekt durchgeführte Behandlung als Hauptursache für die Entwicklung resistenter Stämme von *M. tuberculosis* gesehen und für eine erhöhte Therapieversager- und Rezidivrate verantwortlich gemacht (Kunitz et al. 2007).

Zu den wichtigsten Tuberkulosemedikamenten gehören Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol und Streptomycin, sie werden als Erstrang-Medikamente bezeichnet (Schaberg et al. 2012).

Ein zweiter wichtiger Faktor zur erfolgreichen Behandlung ist die korrekte Dosierung der Medikamente und als drittes ist eine regelmäßige zuverlässige Einnahme der Medikamente zu gewährleisten. Als letztes muss auf eine ausreichende Dauer der Therapie geachtet werden. Isoniazid und Rifampicin sollten über sechs Monate eingenommen werden. Während der ersten zwei Monate wird die Therapie durch eine Kombination von Pyrazinamid und Ethambutol ergänzt (Ait-Khaled et al. 2010). Falls die infizierenden Mykobakterienstämme Resistenzen aufweisen, muss die Therapie je nach Resistenzlage variiert und ggf. auf Zweitrang-Medikamente zurückgegriffen werden (Schaberg et al. 2012). In jedem Mykobakterienstamm gibt es natürliche Mutationen. Deshalb sind eine adäquate Medikamentenkombination und eine ausreichend lange Therapiedauer wichtig, um auch die mutierten Erreger effektiv zu bekämpfen (Ait-Khaled et al. 2010). Die Medikamente greifen unterschiedliche Strukturen des Erregers an, sodass, falls dieser gegenüber einem Medikament resistent ist, eine andere Struktur angegriffen wird. Die lange Therapiedauer sorgt dafür, dass auch Erreger, die sich lange durch Mutation den Effekten der Medikamente entziehen konnten, nun vermehrt von der Therapie erfasst werden, weil die leicht bekämpfbaren, nicht-mutierten Erreger schon nicht mehr vorhanden sind (Schaberg et al. 2012). Aus diesen Gründen ist die Therapie der Tuberkulose aufwendig und kostenintensiv. Außerdem ist es schwierig sicher zu stellen, dass der Erkrankte seine Medikamente über einen langen Zeitraum kontinuierlich einnimmt. Oft fehlen die Möglichkeiten einer effektiven Kontrolle vor allem in Gebieten mit einer schlechteren Infrastruktur und Gesundheitsversorgung.

## 2.5. Rationale und kosteneffiziente Tuberkulosedagnostik

Weil die Tuberkulose eine potentiell tödliche, kontagiöse, aber auch prinzipiell kurativ behandelbare Krankheit ist, kommt der sicheren und frühzeitigen Identifizierung von erkrankten Patienten eine besondere Bedeutung zu. Die Diagnostik sollte also darauf ausgerichtet sein, keinen Krankheitsfall zu übersehen, d.h. eine hohe Sensitivität aufweisen. Die weltweit wichtigste diagnostische Maßnahme dabei ist die mehrfache Gewinnung von Sputumproben (Ait-Khaled et al. 2010). Diese Maßnahme ist verhältnismäßig einfach durchführbar und die Mikroskopie der Proben führt bei infektiösen Patienten, d.h. bei einer ausreichend hohen Keimzahl ( $>10^4$ /ml) zuverlässig zur Diagnosestellung (Rüsch-Gerdes und Hillemann 2008). Alternativ oder im Falle einer negativen Sputumdiagnostik kann auch die im Rahmen einer diagnostischen Bronchoskopie gewonnene Bronchiallavageflüssigkeit untersucht werden (de Gracia et al 1988).

Es wurde bewiesen, dass mit Hilfe der routinemäßigen Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose in Ländern mit hoher und mittlerer Tuberkuloseprävalenz eine im Vergleich zu den Kosten für die Durchführung der genannten Diagnostik hohe Anzahl unvermuteter Fälle von Lungentuberkulose erkannt werden kann (Kim et al. 2007, Jayasundera et al 1993). Dadurch erhöht sich auch die Rate an behandelten Tuberkulosefällen. 2013 wurde der Behandlungserfolg bei Tuberkuloseerkrankungen weltweit auf 86% geschätzt. Jedoch lag die Diagnoserate bei Tuberkulosefällen 2013 bei 64% (World Health Organization 2014). Auch konnten zwischen 1995 und 2012 56 Millionen Tuberkulosekranke aus Ländern, in denen DOTS-Programme etabliert sind, geheilt werden und somit 22 Millionen Todesfälle verhindert werden (World Health Organization 2013). DOTS bedeutet „directly observed treatment, short course“, wo während einer Kurzzeittherapie die Medikamente direkt unter Aufsicht eingenommen werden, um so eine zuverlässige Medikamenteneinnahme zu gewährleisten (Ait-Khaled et al. 2010). All diese Erfolge liegen auch in einer fundierten und umfassenden Diagnostik begründet. Gerade in Gebieten, wo durch eine Diagnostik der BAL-Flüssigkeit viele unvermutete Tuberkuloseerkrankungen entdeckt werden können, bekommt die Routinediagnostik bei jeder Bronchoskopie eine große Bedeutung.

## 2.6. Tuberkulosedagnostik in Hamburg

In vielen medizinischen Einrichtungen wird bei jeder durchgeführten Bronchoskopie routinemäßig Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose durchgeführt (Shitrit et al 2005). Diese Vorgehensweise lässt sich in Deutschland historisch begründen. Das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose wurde 1895 gegründet, als die Tuberkulose in Deutschland noch eine Volkskrankheit war und jeder vierte berufstätige Mann an Tuberkulose verstarb (Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose 2008). Durch

die erfolgreiche Arbeit des Komitees einschließlich der fundierten Diagnostik konnte die Tuberkulose in Deutschland zurückgedrängt werden. Weiterhin arbeitet das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose eng mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zusammen und ist ein wichtiger Entscheidungsträger in allen Fragen der Tuberkulosebekämpfung (Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose 2008). Aus diesem Grunde ist auch heute noch in vielen Bronchoskopie-Abteilungen die weitgehend routinemäßige TBC-Diagnostik der BAL-Flüssigkeit etabliert. Auch am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) wird routinemäßig bei jeder diagnostischen Bronchoskopie die BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose untersucht. Die Rate an Tuberkuloseerkrankungen erreichte 2011 in Hamburg mit 8,8 Erkrankten pro 100.000 Einwohner den bundesweit zweithöchsten Wert im Vergleich zu einer bundesweiten Rate von 5,3 Erkrankten pro 100.000 Einwohner (Brodhun et al 2013). Dies könnte zum einen durch die internationale Bedeutung des Hamburger Hafens mit rund 120 Liniendiensten mit einer Verbindung von Hamburg zu dem Großteil der weltweit über 1.000 Seehäfen begründet werden (Hafen Hamburg Marketing und Hamburg Port Authority 2016). Eine besondere Wichtigkeit hat der Fernostverkehr mit einem Seegüterumschlag von 23,6 Mio. Tonnen aus China (Hafen Hamburg Marketing und Hamburg Port Authority 2016). Zum anderen könnten die hohe Rate an Zuwanderern und Hamburgs Bedeutung als „Tor zur Welt“ für die im Vergleich zu Gesamtdeutschland erhöhte Tuberkuloseinzidenz verantwortlich sein. Seit 2006 ist auch das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin am UKE angesiedelt (Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin 2016). Diese lokalen Besonderheiten ergaben den Anlass für das bisher standardmäßige Vorgehen einer bei jeder diagnostischen Bronchoskopie durchgeführten Tuberkulosedagnostik der BAL.

Es stellt sich dennoch die Frage, ob die routinemäßige Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose in einem Niedriginzidenzland wie Deutschland sinnvoll ist und nicht die Kosten für das benötigte Material und Personal für die Durchführung in einem ungünstigen Verhältnis zum Nutzen stehen? Wie viele unvermutete Tuberkulosefälle können in Ländern mit niedriger Tuberkuloseprävalenz durch die BAL-Diagnostik erkannt werden im Verhältnis zu dem hohen Arbeitsaufwand und den vermehrten Kosten, die bei der Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose anfallen? Die vorliegende Studie hat das Ziel herauszuarbeiten, ob das beschriebene Verfahren mit Blick auf das Kosten-Nutzen-Verhältnis und die regionale Tuberkulosesituation weiterhin sinnvoll ist.

### 3. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie, die am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt wurde. Das UKE ist ein Zentrum der Maximalversorgung und hielt zum Zeitpunkt der Untersuchung 1.466 Betten vor. In der Sektion Pneumologie der II. Medizinischen Klinik wurden im Untersuchungszeitraum ca. 1.500 Bronchoskopien/Jahr durchgeführt. Eine geringere Anzahl von diagnostischen Bronchoskopien wurde durch Ärzte der Klinik für Intensivmedizin im Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin durchgeführt.

#### 3.1. Standard der Tuberkulosedagnostik am UKE

Im Falle eines Verdachts auf eine Tuberkulose wird am UKE standardisiert eine abgestufte, strukturierte Tuberkulosedagnostik beginnend mit einer lichtmikroskopischen Untersuchung einer nach Ziehl-Nelson gefärbten Sputumprobe durchgeführt. Sollte eine Sputumgewinnung nicht möglich sein oder aber der Verdacht auf eine pulmonale Tuberkulose bei negativem, mikroskopischen Befund des Sputums bestehen, wird dann eine Bronchoskopie durchgeführt. Die Flüssigkeit der Bronchiallavage bzw. bronchoalveolären Lavage wird ebenfalls lichtmikroskopisch untersucht und es wird eine Kultur der BAL-Materials angelegt. In der Regel wird zeitgleich ein Interferon- $\gamma$ -Release-Assay (IGRA/Quantiferontest) durchgeführt, um den Kontakt zu Mykobakterien nachzuweisen. Je nach klinischer Situation können weitere Proben aus mutmaßlich betroffenen Organen wie z.B. Darm, Liquor, Pleura oder Lymphknoten gewonnen werden. Mediastinale Lymphknoten können im Rahmen der Bronchoskopie mit Hilfe des endobronchialen Ultraschalls (EBUS) mittels Feinnadel punktiert werden.

Für die Auswahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten ist es von Bedeutung, dass standardmäßig am UKE bei jeder diagnostischen Bronchoskopie, bei der eine Bronchiallavage zu diagnostischen Zwecken durchgeführt wird, dieses Material auch auf Tuberkulose untersucht wird. Lediglich in bestimmten Einzelfällen wird explizit auf diese Diagnostik verzichtet.

#### 3.2. Patientenauswahl

Ausgehend von der elektronischen Datenbank des Instituts für Mikrobiologie am UKE wurden für den Zeitraum von Januar 2009 bis Januar 2011 alle Patienten identifiziert, die den folgenden Einschlusskriterien entsprachen.

Einschlusskriterien:

- Bronchoskopie aufgrund jedweder Indikation, in deren Rahmen eine Bronchiallavage bzw. bronchoalveoläre Lavage zu diagnostischen Zwecken erfolgte
- Aufarbeitung der BAL-Flüssigkeit zum Nachweis von Tuberkulose-Bakterien durch Mikroskopie, Kultur und/oder molekulargenetische Methoden
- Vorhandensein der notwendigen, im folgenden Abschnitt detailliert beschriebenen Daten in der elektronischen Patientenakte in ausreichendem Umfang

### 3.3. Erhobene Daten

Nachdem die den Einschlusskriterien entsprechenden Patienten ausgewählt waren, wurden mittels Nutzung des elektronischen Krankenhausinformationssystems des UKE (soarian, Fa. Siemens) die für die Auswertung erforderlichen Daten erhoben und in eine Tabelle eingetragen.

Aus der elektronischen Patientenakte wurden folgende Daten erhoben:

- Demographische Daten:  
Geschlecht, Alter
- Spezifische Daten zu Tuberkulose:  
Hinweise auf möglichen Kontakt zu Tuberkuloseerkrankten, frühere Tuberkuloseerkrankung, Obdachlosigkeit, Aufenthalt in Haft oder Gemeinschaftsunterkunft und Herkunft aus bzw. Aufenthalt in einem Endemiegebiet für Tuberkulose. Dabei wurde auch die gebürtige Herkunft als Risikofaktor erfasst, wenn die Patienten bereits seit langer Zeit in Deutschland lebten.
- Klinische Symptomatik:  
Husten, Auswurf, atemabhängige thorakale Schmerzen, B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Leistungsminderung), Fieber und Hämoptysen
- Lungenspezifische Diagnosen:  
Pneumonie, Bronchialkarzinom (gesichert oder Verdacht auf), chronisch-obstruktive Lungenerkrankung und interstitielle Lungenerkrankung
- Informationen zum Immunstatus:  
Von einer relevanten Immunsuppression wurde in folgenden Situationen ausgegangen: gesicherte HIV-Infektion, Z.n. Organtransplantation, während oder innerhalb von sechs Wochen nach Ende einer Chemotherapie, dauerhafte Gabe von  $\geq 10$  mg Prednisolonäquivalent und/oder Therapie mit TNF- $\alpha$ -Blockern.

- Weitere wichtige Nebendiagnosen:  
Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz und Z.n. Magenresektion
- Suchtanamnese:  
aktiver oder sistierter Drogen-, Alkohol- oder Nikotinabusus
- Informationen zu Interferon- $\gamma$ -Release-Assays (IGRA)
  - Wurde ein IGRA (im UKE im untersuchten Zeitraum immer der Quantiferon GOLD®-Test, Cellestis GmbH, Darmstadt, Deutschland) durchgeführt?
  - War er positiv, negativ oder indeterminiert?
  - Indeterminiert bedeutet, dass die T-Zellen z.B. aufgrund von Immunsuppression kein Interferon- $\gamma$  als Antwort auf den Antigenkontakt mit Mykobakterien produzieren können.
- Ergebnisse der Sputumdiagnostik:
  - Wurde eine Sputumprobe gewonnen?
  - Konnten säurefeste Stäbchen bei der Mikroskopie bzw. Kultur des Sputums gefunden werden?
- Ergebnisse der Röntgenthorax-Aufnahme:
  - Wurde eine Röntgenthorax-Aufnahme durchgeführt?
  - Wenn ja, dann wurde festgehalten, ob das Röntgenbild Infiltrate mit Feststellung ihrer Lokalisation innerhalb des Lungengewebes (lokalisiert, diffus, nodulär), Kavernen und Pleuraergüsse aufwies.
- Ergebnisse der Computertomographie des Thorax (CT-Thorax):
  - Wurde eine CT-Thorax-Aufnahme durchgeführt?
  - Wenn ja, dann wurden Raumforderungen, Infiltrate, Konsolidationen, Kavernen, mediastinale Lymphknoten, noduläre Verdichtungen und postspezifische Veränderungen registriert.
- Informationen, ob der Patient im Studienzeitraum mehrfach bronchoskopiert wurde.
- Ergebnisse aus der Untersuchung der BAL-Zytologie:
  - Wurde eine BAL-Zytologie durchgeführt?
  - Konnte in der Zytologie eine Entzündung festgestellt werden?
  - Gab es Hinweise auf ein Malignom?

- Konnte ein Erreger in der Zytologie gefunden werden?
- Ergebnisse der transbronchialen Zangenbiopsie:
  - Wurde im Rahmen der bronchoskopischen Diagnostik eine transbronchiale Zangenbiopsie mit Histologiegewinnung durchgeführt?
  - Ergab die histologische Aufarbeitung den Nachweis einer Entzündung?
  - Konnten maligne Zellen gefunden werden?
  - Gab es Hinweise für eine granulomatöse Entzündung?
- Ergebnisse der Tuberkulose-Diagnostik der BAL-Flüssigkeit:
  - Konnten säurefeste Stäbchen in der Mikroskopie der BAL-Flüssigkeit gefunden werden?
  - Wuchsen nach kultureller Anzucht Mykobakterien in der Probe?
  - Handelte es sich um atypische Mykobakterien?
  - War die BAL-Tuberkulose-Diagnostik positiv oder negativ?
- Hinweise auf eine extrapulmonale Tuberkulose:
  - Gab es Hinweise auf einen extrapulmonalen Tuberkulosefokus?
  - Wenn ja, wo bzw. welches Organ war befallen?

Die gesammelten elektronischen Daten wurden in einer Excel-Tabelle (MS Excel für Windows, Version 97-2003) gespeichert und weiter analysiert.

#### 3.4. Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage

Die Bronchoskopien erfolgten in flexibler Technik mit Olympus-Bronchoskopen der Typen P-160, T-160 und T-180. Die Untersuchungen wurden je nach Situation in Lokalanästhesie oder Kombination aus Lokalanästhesie mit milder Sedation durchgeführt. Bei invasiv beatmeten Patienten, die unter Analgosedierung standen, wurde auf eine Lokalanästhesie verzichtet. Die Patienten atmeten entweder spontan oder wurden unter nicht-invasiver bzw. invasiver maschineller Beatmung untersucht. Bei wachen bzw. sedierten Patienten erfolgte eine Lokalanästhesie mit bis zu 10 ml Lidocain 0,8%. Das Bronchoskop wurde oral, nasal oder über den ggf. einliegenden Tubus bzw. eine Trachealkanüle in die Trachea eingeführt. Nach der systematischen Inspektion des gesamten Bronchialsystems erfolgte die Bronchiallavage bzw. bronchoalveoläre Lavage des unter Berücksichtigung der vorliegenden radiologischen Befunde auffälligsten Lungenareals mit 20-100 ml NaCl 0,9%. Bei homogenen Veränderungen der Lungenstruktur bzw. unauffälligem radiologischen Befund wurden Mit-

tellappen oder Lingula gespült. Die Menge der instillierten BAL-Flüssigkeit hing vom Umfang der geplanten zytologischen bzw. mikrobiologischen Diagnostik ab. In der Regel wurde im Rahmen jeder diagnostischen Bronchoskopie neben der Tuberkulose-Diagnostik auch eine bakteriologische sowie zytologische Diagnostik durchgeführt.

### 3.5. Tuberkulose-Diagnostik der BAL-Flüssigkeit und weiterer Materialien

Eine Menge von 5-10 ml der gewonnenen BAL-Flüssigkeit wurde umgehend in das im Hause befindliche Institut für Mikrobiologie (Institutsdirektor: Prof. Dr. med. Martin Aepfelbacher) versandt. Dort wurde das Material zunächst 15 Minuten bei 4.300 U/min zentrifugiert, das Sediment wurde auf den Objektträger dünn aufgetragen und an der Luft getrocknet. Darauf folgte eine Ziehl-Neelsen-Färbung mit Ziehl-Neelsens Karbolfuchsinlösung, Merck: 1.0921 und anschließend bei 400-facher Vergrößerung unter dem Lichtmikroskop eine Untersuchung der Objektträger auf säurefeste Stäbchen. Die Beurteilung des Präparates setzt sich wie folgt zusammen:

#### **Färbeergebnis:**

säurefeste Stäbchen: rot  
Hintergrund: grün

#### **typische Stäbchenformen in der Flüssigkultur:**

typische Mykobakterien: Stäbchen granuliert gefärbt, schmal, langgestreckt, z.T. gekrümmt, im Verband oft zopfförmig (Cordbildung)  
Mykobakterium-avium-Komplex: Stäbchen oft gleichmäßig gefärbt mit einzelnen Granula, pleomorph

#### **Quantifizierung:**

negativ keine säurefesten Stäbchen  
(+) bis zu 10 / 100 Gesichtsfelder  
+ bis 1 / Gesichtsfeld  
++ 1 – 10 / Gesichtsfeld  
+++ > 10 / Gesichtsfeld

Zeigte sich ein positives Ergebnis, erfolgte umgehend die Information an die zuweisende Abteilung.

Der Rest der Probe wurde in Kulturflaschen (BACTEC MYCO/F LYTIC-Flasche BD, Heidelberg, Deutschland) verbracht.

Sobald diese positiv wurde, erfolgte eine Entnahme von Bouillon aus der Flasche, die auf Blutagarplatten aufgebracht und über Nacht bei 37° Celsius bebrütet wurde. Dann folgte eine Färbung nach Ziehl-Neelsen. Die Befundung wurde wie folgt durchgeführt:

- **kein Nachweis von Mikroorganismen:**  
Flaschen weiterhin bebrüten und Ausstriche wiederholen
- **Wachstum von kontaminierenden Mikroorganismen:**  
Flaschen auslesen und entsorgen. Abwarten der Festkultur. Bei schwer gewinnbaren Materialien ggf. Neuansatz.
- **Nachweis einer Mischkultur (säurefeste Stäbchen und andere Mikroorganismen)**  
Erstisolation von Mykobakterien: Ein zweiter Isolierungsversuch sollte vorgenommen werden. Inhalt des MGIT Röhrchens in ein steriles NUNC-Röhrchen geben, Wiederholung der NaCl-NaOH-Vorbehandlung, Beimpfung eines neuen MGIT-Röhrchens und neuer Festmedien. Sollten ggf. mehrfache Isolierungsversuche ohne Erfolg bleiben, so lautet der **Endbefund:**  
„Aufgrund massiver Verunreinigung des Untersuchungsmaterials war es trotz wiederholter Isolierungsversuche nicht möglich Reinkulturen zur weiteren Differenzierung zu erhalten. (ggf. Neueinsendung)“  
Folge-Isolate: Verweis auf Vorbefund.
- **Nachweis von säurefesten Stäbchen in Reinkultur:**  
Meldung einer positiven Kultur an den zuständigen Laborarzt.  
Erstisolation von Mykobakterien: Differenzierung der Spezies mittels PCR und Versand in das nationale Referenzzentrum für Mykobakterien in Borstel.  
Folge-Isolate: Verweis auf Vorbefund.

Bei unklaren Krankheitsbildern wurde die bronchoskopisch gewonnene BAL-Flüssigkeit zytologisch auf Malignität und Entzündung untersucht und Erregerdiagnostik betrieben. Das native Material wurde mit einer Dalaunay'schen Lösung fixiert und dann nach Papanicolaou gefärbt. Bei Patienten, bei denen der Verdacht auf ein Malignom oder eine interstitielle Lungenerkrankung bestand, wurde ggf. eine transbronchiale Biopsie durchgeführt. Das gewonnene Gewebe wurde in Behältern mit neutral gepufferter, 4%-iger Formaldehydlösung asserviert und diese in das Institut für Pathologie (Direktor Prof. Dr. med. G. Sauter) des UKE geschickt. Dort wurden die Präparate zuerst makroskopisch betrachtet, dann in Paraffin

eingebettet und eine HE-Färbung durchgeführt. Anschließend wurden die Färbungen histologisch auf Tumorzellen, entzündliche Veränderungen und Granulome untersucht.

#### 4. Ergebnisse

Im Zeitraum von Januar 2009 bis Januar 2011 wurden 1.004 Patienten untersucht, bei denen eine Bronchoskopie mit TBC-Diagnostik im UKE durchgeführt wurde. Auf diese Patientengruppe bezieht sich die nachfolgende Analyse. 89 Patienten wurden mehrfach bronchoskopiert.

Insgesamt wurden während des Studienzeitraumes im Institut für Mikrobiologie des UKE 4.220 Proben aus verschiedensten Untersuchungsmaterialien von 2.402 Patienten auf Tuberkulose untersucht. Aus dieser Gesamtstichprobe waren 182 / 4.220 Proben (4,3%) von 118 / 2.402 Patienten (4,9%) positiv auf Tuberkulosebakterien getestet.

24 Patientenproben von 1.004 Patienten, bei denen eine Bronchoskopie und weitere TBC-Diagnostik durchgeführt wurde, hatten einen positiven Tuberkulosestatus, d.h. an mindestens einer Lokalisation des Körpers gelang mittels mikrobiologischer Diagnostik der Nachweis von Tuberkulosebakterien. 17 Patienten (1,7%) hatten eine pulmonale Tuberkulose. Diese Patientengruppe stellt für die im folgenden aufgeführten Analysen die wesentliche Bezugsgröße dar. Bei neun von 1.004 Patienten (0,9%) zeigte sich eine extrapulmonale Tuberkulose. Sieben Patienten hatten ausschließlich eine extrapulmonale Tuberkulose und zwei Patienten hatten sowohl eine Lungentuberkulose als auch eine extrapulmonale Tuberkulose (Psoasabszess, Leber- und Milzbefall).

Bei neun von 1.004 Patienten (0,9%) wurden säurefeste Stäbchen bei der Mikroskopie der BAL-Flüssigkeit gefunden, wobei sich in einem Fall das Wachstum von Mykobakterien auf flüssigen und festen Kulturmedien nicht bestätigte. In 17 von 1.004 Fällen (1,7%) war die Mikroskopie negativ auf säurefeste Stäbchen, aber kulturell konnte ein Wachstum von Mykobakterien nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten handelte es sich in acht Fällen (0,8%) um atypische Mykobakterien.

Bei den anderen neun Fällen mit positivem kulturellen Nachweis von Mykobakterien konnte in sieben Fällen *Mycobacterium tuberculosis* und in zwei Fällen *Mycobacterium africanum* identifiziert werden. Durch die BAL-TBC-PCR konnten drei Tuberkulosefälle festgestellt werden, wobei sich ein Fall in der Kultur nicht bestätigte.

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der BAL-TBC-Diagnostik in einem Vergleich zwischen Patienten mit Lungentuberkulose und dem gesamten Patientenkollektiv.

Tabelle 1: Ergebnisse der BAL-TBC-Diagnostik und Hinweise auf extrapulmonale Tuberkulose:

	Alle Patienten	Patienten mit Lungentuberkulose
Anzahl	1.004 (100%)	17 (100%)
BAL-TBC-Diagnostik positiv	17 (1,7%)	17 (100%)
BAL mit atypischen Mykobakterien	8 (0,8%)	0 (0%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mycobacterium intracellulare</li> <li>• Mycobacterium avium</li> <li>• Mycobacterium flavescens bzw. novocastrene</li> <li>• Mycobacterium fortuitum</li> <li>• Mycobacterium gordonae</li> <li>• Mycobacterium kansasii</li> <li>• Mycobacterium parascrofulaceum</li> <li>• Atypische Mykobakterien, nicht klassifizierbar</li> </ul>	1 (0,1%) 1 (0,1%) 1 (0,1%) 1 (0,1%) 1 (0,1%) 1 (0,1%) 1 (0,1%) 1 (0,1%)	
Extrapulmonaler Tuberkulosenachweis:	9 (0,9%)	2 (12%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zerebrales Tuberkulom</li> <li>• Lymphknoten-TBC</li> <li>• Leber-, Milzbefall</li> <li>• Psoasabszess</li> <li>• Spondylitis und Psoasabszess</li> <li>• Uro-TBC</li> </ul>	1 (0,1%) 3 (0,3%) 2 (0,2%) 1 (0,1%) 1 (0,1%) 1 (0,1%)	1(6%) 1(6%)

Von den 1.004 untersuchten Patienten waren 645 (64%) männlich. Das mittlere Alter lag bei 60 Jahren. Die Lungentuberkulosepatienten waren häufiger männlich (zwölf (71%)) und waren mit einem mittleren Alter von 42 Jahren jünger als die Gesamtheit der Patienten. Bei dem gesamten Patientenkollektiv lebten sechs Patienten unter schwierigen sozialen Bedingungen. Drei von ihnen lebten in regionalen Sammelunterkünften für Asylsuchende. Diese drei waren alle an Lungentuberkulose erkrankt. Insgesamt kamen 68 (7%) Patienten aus Endemiegebieten für Tuberkulose oder hatten sich in diesen aufgehalten, wohingegen 13 (76%) der Lungentuberkulosepatienten aus einem Endemiegebiet stammten.

Tabelle 2 zeigt einen Vergleich der demographischen und tuberkulosespezifischen Daten des gesamten Patientenkollektivs und der Lungentuberkulosepatienten.

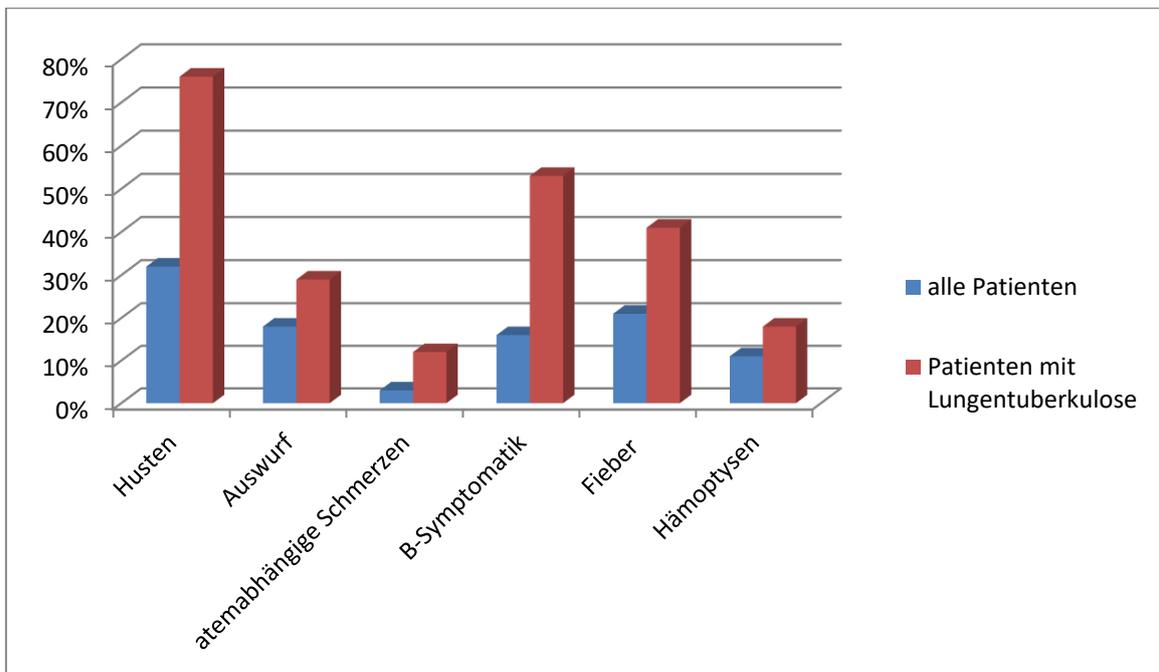
Tabelle 2: Demographische Daten und spezielle Daten zur Tuberkulose

	Alle Patienten	Patienten mit Lungentuberkulose
Anzahl	1.004 (100%)	17 (100%)
Mittleres Alter (Jahre)	60	42
Ältester Patient (Jahre)	92	82
Jüngster Patient (Jahre)	2	16
männlich	645 (64 %)	12 (71%)
weiblich	359 (36%)	5 (29%)
Mehrfachuntersuchungen	89 (9%)	2 (12%)
Obdachlosigkeit	2 (0,2%)	0 (0%)
• Heim für Asylbewerber	3 (0,3%)	3 (17,6%)
• In Haft	1 (0,1%)	0 (0%)
Kontakt zu Tuberkulosepatienten	7 (1%)	3 (18%)
Frühere Tuberkuloseerkrankung	38 (4%)	2 (12%)
Herkunft aus bzw. Aufenthalt in einem Endemiegebiet	68 (7%)	13 (76%)

Tabelle 3 und Grafik 1 zeigen einen Vergleich der Symptomatik aller Patienten bzw. der Untergruppe der Tuberkulosepatienten. Es zeigt sich, dass 76% der Lungentuberkulosepatienten an Husten litten im Vergleich zu 32% des Gesamtkollektivs. Auch wiesen 53% der TBC-Patienten eine B-Symptomatik auf im Vergleich zu 16% des Gesamtkollektivs.

Tabelle 3: Symptomatik

	Alle Patienten	Patienten mit Lungentuberkulose
Anzahl	1.004 (100%)	17 (100%)
Husten	326 (32%)	13 (76%)
Auswurf	182 (18%)	5 (29%)
Atemabhängige Schmerzen	28 (3%)	2 (12%)
B-Symptomatik	163 (16%)	9 (53%)
Fieber	206 (21%)	7 (41%)
Hämoptysen	111 (11%)	3 (18%)



Grafik 1: Häufigkeit der aufgetretenen Symptomatik bei allen Patienten verglichen mit den Lungentuberkulosepatienten

Patienten mit Lungentuberkulose waren im Vergleich zum Gesamtpatientenkollektiv weniger an Pneumonie und COPD erkrankt und es bestand ein geringerer Verdacht auf Bronchialkarzinome. Kein Patient mit Tuberkulose litt an einer interstitiellen Lungenerkrankung. Die genauen Zahlen können aus Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Lungenspezifische Diagnosen:

	Alle Patienten	Patienten mit Lungentuberkulose
Anzahl	1.004 (100%)	17 (100%)
Pneumonie	478 (48%)	5 (29%)
V.a. Bronchialkarzinom	357 (36%)	4 (24%)
COPD	202 (20%)	1 (6%)
Interstitielle Lungenerkrankung	79 (8%)	0 (0%)

Tuberkulosepatienten waren im Vergleich zum Gesamtkollektiv weniger immunsupprimiert, kein Patient wurde mit einer systemischen Steroidtherapie behandelt und ein Patient nahm TNF- $\alpha$ -Blocker. Es litten mehr Tuberkulosepatienten an Diabetes mellitus verglichen mit dem Gesamtkollektiv, ein Patient litt an einer chronischen Niereninsuffizienz. Die genauen Zahlen finden sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Immunstatus und wichtige Nebendiagnosen:

	Alle Patienten	Patienten mit Lungentuberkulose
Anzahl	1.004 (100%)	17 (100%)
Immunsuppression	398 (40%)	5 (29%)
• Systemische Steroidtherapie	32 (3%)	0 (0%)
• Einnahme von TNF- $\alpha$ -Blockern	26 (3%)	1 (6%)
Diabetes mellitus	118 (12%)	4 (24%)
Chronische Niereninsuffizienz	137 (14%)	1 (6%)
Z.n. Gastrektomie	17 (2%)	0 (0%)

Wenige Unterschiede zeigten sich bei der Analyse der Suchtanamnese. Im Gesamtkollektiv rauchten mehr Patienten als bei den Tuberkulosepatienten. Details finden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Suchtanamnese:

	Alle Patienten	Patienten mit Lungentuberkulose
Anzahl	1.004 (100%)	17 (100%)
Nikotinabusus	373 (37%)	3 (18%)
Alkoholabusus	67 (7%)	1 (6%)
Drogenabusus	16 (2%)	0 (0%)

Bei 71% der Lungentuberkulosepatienten wurde ein IGRA durchgeführt verglichen mit 25% im Gesamtkollektiv. Auch die Sputumdiagnostik wurde bei 71% durchgeführt verglichen mit 8% von allen Patienten. Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse des IGRA und der Sputumdiagnostik in Zahlen.

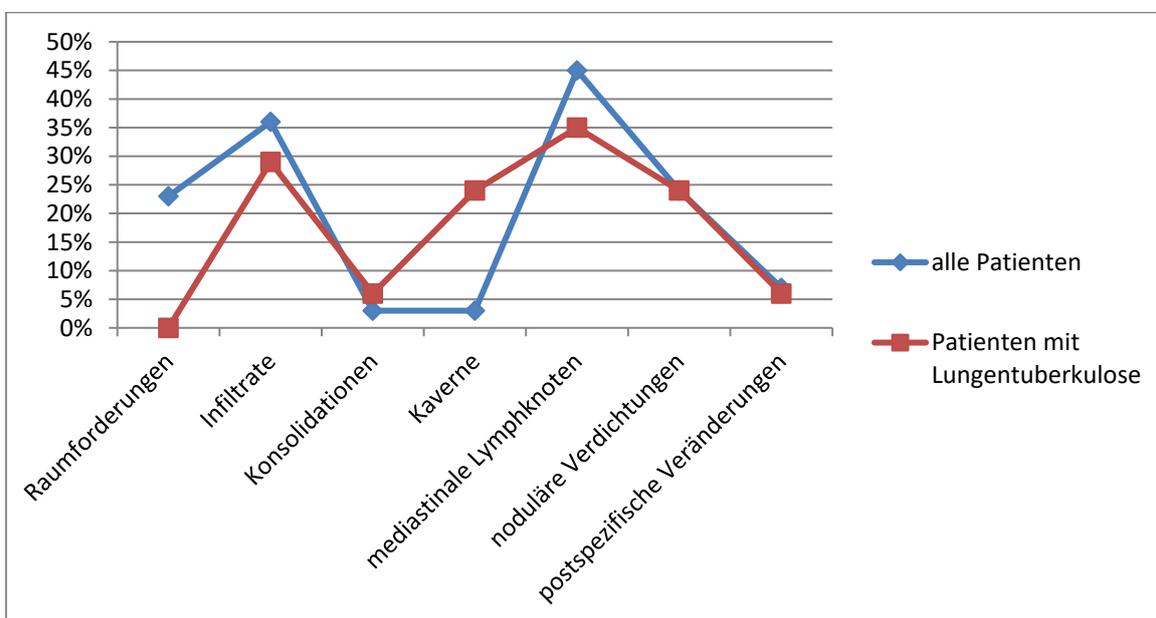
Tabelle 7: IGRA und Sputumdiagnostik:

	Alle Patienten	Patienten mit Lungentuberkulose
Anzahl	1.004 (100%)	17 (100%)
IGRA-Test durchgeführt	254 (25%)	12 (71%)
IGRA-Test positiv	72 (7%)	11 (65%)
IGRA-Test negativ	160 (16%)	1 (6%)
IGRA-Test indeterminiert	21 (2%)	0 (0%)
Sputumdiagnostik durchgeführt	77 (8%)	12 (71%)
Säurefeste Stäbchen im Sputum	12 (1%)	7 (41%)

Bei jedem Patienten wurde vor der Bronchoskopie eine Röntgenthorax-Aufnahme und/oder eine CT-Thorax durchgeführt. Bei ambulanten Patienten, welche sich nur zur Bronchoskopie vorgestellt hatten, waren die radiologischen Aufnahmen z.T. ex domo durchgeführt worden, sodass nicht in allen Fällen radiologische Ergebnisse vorlagen. In der Röntgenthorax-Aufnahme zeigte sich, dass Lungentuberkulosepatienten vermehrt Infiltrate und Kavernen aufwiesen verglichen mit dem Gesamtkollektiv. Die Infiltrate waren überwiegend lokalisiert im Lungengewebe angeordnet. In der CT-Thorax-Aufnahme hatte kein Tuberkulosepatient eine Raumforderung. Wiederum zeigten sich vermehrt Kavernen bei den Tuberkulosepatienten. Die übrigen erhobenen röntgenologischen Befunde zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Lungentuberkulosepatienten und dem Gesamtpatientenkollektiv. Detaillierte Informationen finden sich in Tabelle 8 und Grafik 2.

Tabelle 8: Radiologische Befunde:

	Alle Patienten	Patienten mit Lungentuberkulose
Röntgenthorax-Aufnahme durchgeführt	740 (74%)	12 (70%)
Infiltrate	331 (33%)	8 (47%)
• lokalisiert	235 (23%)	6 (35%)
• diffus	78 (8%)	1 (6%)
• nodulär	15 (1,5%)	0 (0%)
Kavernen	10 (1%)	3 (18%)
Pleuraerguss	238 (24%)	2 (12%)
Thorax-CT-durchgeführt	773 (77%)	8 (47%)
Raumforderung	231 (23%)	0 (0%)
Konsolidationen	26 (3%)	1 (6%)
Kavernen	29 (3%)	4 (24%)
Mediastinale Lymphknoten	448 (45%)	6 (35%)
Noduläre Verdichtungen	241 (24%)	4 (24%)
Postspezifische Veränderungen	68 (7%)	1 (6%)



Grafik 2: Befunde der CT-Thorax-Aufnahmen von allen Patienten und nur den Lungentuberkulosepatienten im Vergleich in %

In der BAL-Zytologie ließen sich bei den Tuberkulosepatienten keine malignen Zellen finden. Auch in der Histologie der transbronchialen Biopsie konnten weder Hinweise auf Malignität noch Hinweise auf eine granulomatöse Entzündung bei den Tuberkulosekranken gefunden werden. Die genauen Zahlen des Vergleiches finden sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: BAL-Zytologie und transbronchiale Histologie:

	Alle Patienten	Patienten mit Lungentuberkulose
Anzahl	1.004 (100%)	17 (100%)
Anzahl Patienten mit durchgeführter BAL-Zytologie	828 (82,5%)	12 (70%)
Entzündung in BAL-Zytologie	237 (23,5%)	3 (18%)
Maligne Zellen in BAL-Zytologie	67 (7%)	0 (0%)
Anzahl Patienten mit durchgeführter transbronchialer Histologie	380 (37,8%)	3 (17,6%)
Entzündung in transbronchialer Histologie	51 (5%)	1 (6%)
Malignität in transbronchialer Histologie	138 (14%)	0 (0%)
Granulomatöse Entzündung in transbronchialer Histologie	27 (3%)	0 (0%)

In der BAL-Zytologie hatten 34 Patienten (3%) einen Pilznachweis, in einem Fall konnte *Candida tropicalis*, in einem anderen Fall *Candida* und *Aspergillus* identifiziert werden. In vier Fällen fand sich *Pneumocystis jirovecii*. Bei einem der Patienten mit Lungentuberkulose konnten säurefeste Stäbchen in der BAL-Zytologie identifiziert werden.

### **Kostenanalyse:**

Die Materialkosten für eine TBC-Diagnostik mittels Mikroskopie und kultureller Anzucht betragen 25€. Die Materialkosten für eine TBC-PCR belaufen sich auf 75€. Eine einfache Ziehl-Neelsen-Färbung mit Mikroskopie kostet 4€.

Kein Patient mit pulmonaler Raumforderung war an Tuberkulose erkrankt. Hätte man im Zeitraum von Januar 2009 bis Januar 2011 von den 1.004 untersuchten Patienten bei den 231 Patienten, die eine Raumforderung in der Computertomographie zeigten, keine BAL-Diagnostik auf Tuberkulose durchgeführt, dann hätten 5.850 Euro gespart werden können. Ein Patient mit einer Raumforderung in der Computertomographie hat zusätzlich noch eine TBC-PCR erhalten.

Die einzusparenden Materialkosten ergeben sich folgendermaßen:

231 Patienten mit Raumforderung:

$$231 \times 25,00 \text{ €} + 75 \text{ € (für die zusätzliche PCR)} = 5.850 \text{ €}$$

Zusätzlich hätte man die BAL-Flüssigkeit der 160 Patienten mit einem negativen IGRA nicht auf Tuberkulose untersuchen müssen. Es gab nur einen Patienten mit einem negativen IGRA und einer aktiven Lungentuberkulose (siehe Tabelle 7). Aufgrund seiner Herkunft aus einem Endemiegebiet, früherer Tuberkuloseerkrankung, B-Symptomatik und dem Fehlen einer Raumforderung, hätte er auch trotz des negativen IGRA als Risikopatient eingestuft werden können und weitere Tuberkulosedagnostik hätte erfolgen können. Von den 160 Patienten mit negativem IGRA wiesen 36 eine Raumforderung im CT auf, sodass bis zu diesem Punkt der Hochrechnung die BAL-Flüssigkeit von 355 Patienten nicht hätte untersucht werden müssen. Des Weiteren wurde bei fünf Patienten mit negativem IGRA eine TBC-PCR durchgeführt.

Ermittlung der Patientenzahl:

Patienten mit Raumforderung: 231

Patienten mit negativem IGRA: 160

Patienten mit negativem IGRA und mit Raumforderung: 36

Daraus folgt folgende Gesamtzahl an Patienten:  $231 + 160 - 36 = \mathbf{355 \text{ Patienten}}$

Bei 355 Patienten hätten demnach Materialkosten eingespart werden können. Hinzu kommen fünf weitere und ein zusätzlicher Patient, die zusätzlich eine TBC-PCR erhalten haben.

Daraus ergibt sich folgende Kostenberechnung für das eingesetzte Material:

$$\mathbf{355 \times 25\text{€} + 6 \times 75\text{€} = 9.325\text{€}}$$

Insgesamt ergibt sich eine Summe von 355 Patienten, bei denen vorerst keine BAL-Diagnostik auf Tuberkulose, sowie sechs TBC-PCR, die nicht hätten erfolgen brauchen. Daraus ergibt sich eine Summe von 9.325 Euro, die als Materialkosten eingespart werden könnte.

## 5. Diskussion

Im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurde bis zum Jahr 2011 routinemäßig bei jeder Bronchoskopie Diagnostik auf Tuberkulose durchgeführt. Dies beinhaltet die mikroskopische Untersuchung der BAL-Flüssigkeit auf säurefeste Stäbchen und das Anlegen einer Kultur der BAL-Flüssigkeit. Im Folgenden soll diskutiert werden, ob dieses Vorgehen unter Berücksichtigung der niedrigen Tuberkuloseprävalenz in der Bundesrepublik Deutschland einem angemessenen Kosten-Nutzen-Verhältnis entspricht.

Die Ergebnisse der vorgelegten Studie zeigten, dass im untersuchten Gesamtkollektiv der 1.004 Patienten, die zu diagnostischen Zwecken eine Bronchoskopie inklusive TBC-BAL-Diagnostik erhielten, letztendlich nur bei sehr wenigen Patienten ein kultureller Nachweis einer Lungentuberkulose gefunden wurde. 13 von den 17 erkrankten Patienten (76%) kamen aus einem Endemiegebiet für Tuberkulose. Die Lungentuberkulosepatienten waren häufiger männlich (12 (71%)) und waren mit einem mittleren Alter von 42 Jahren jünger als die Gesamtheit der Patienten. Die Hauptkrankheitssymptome waren Husten und B-Symptomatik. In der BAL wurden bei ihnen keine malignen Zellen gefunden. In der radiologischen Diagnostik traten vermehrt Kavernen und lokalisierte Infiltrate im Vergleich zum Gesamtpatientenkollektiv auf. Nach den durchgeführten Berechnungen hätten allein 9.325 Euro an Sachkosten eingespart werden können, wenn bei Patienten mit einer gesicherten Raumforderung in der bildgebenden Diagnostik und mit einem negativen IGRA auf eine TBC-Diagnostik der BAL-Flüssigkeit verzichtet worden wäre.

### 5.1. Vergleich mit ähnlichen Studien

Laut WHO werden einzelne Länder je nach Inzidenz der Tuberkulose in Niedrig-, Mittel- und Hochinzidenzländer eingeteilt (World Health Organization 2013). Als Niedriginzidenzländer gelten Regionen mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate unter 25 pro 100.000 Einwohner, als Mittelinzidenzland gelten Länder mit einer Neuerkrankungsrate von 25-99 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Hochinzidenzländer haben eine Neuerkrankungsrate von über 100 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner.

Das Robert-Koch-Institut berichtet, dass in Deutschland immer weniger Menschen an Tuberkulose erkranken. Im Jahr 2011 lag die Anzahl der Tuberkulosefälle bei 4.317, was einer Neuerkrankungsrate von 5,3/100 000 Einwohnern entsprach (Brodhun et al. 2013). Das Haupterkrankungsalter liegt unabhängig der Herkunft in Deutschland bei 48 Jahren. Bei ausländischen Personen liegt das Haupterkrankungsalter zwischen 20 und 39 Jahren sowie mit einem zweiten Anstieg ab dem 50. Lebensjahr (Kunitz et al. 2007).

In der Vergangenheit wurden bereits Studien mit ähnlicher Fragestellung wie der vorliegenden, am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführten, vorgelegt. Diese sollen

im Folgenden zusammengefasst nach Inzidenzrate aufgeführt und diskutiert werden. Tabelle 10 zeigt eine Zusammenfassung der Literaturstellen inkl. relevanter Studiendetails.

Tabelle 10: Übersicht der zum Vergleich stehenden Studien

#### Niedriginzidenzländer

	Studienzeitraum	Studienort	Bronchoskopien	BAL positiv für Mykobakterien	Diagnose durch BAL-Befund
Jett et al. 1981	1973-1977	USA	4.120	70 (1,7%)	16
Rubins und Bofenkamp 1999 <sup>1</sup>	1992-1997	USA	436	66 (atypisch), 0 (typisch)	
Salzman et al. 1992 <sup>2</sup>	1984-1988	USA	31	31	24
Shitrit et al. 2005 <sup>3</sup>	2003-2004	Israel	300	4 (typisch), 4 (atypisch)	4
Talker et al. 2013 <sup>4</sup>	2011-2012	Israel	362	8 (atypisch), 2 (typisch)	
Laub et al. 2015 <sup>5</sup>	2008-2012	Dänemark	4.680	57 (typisch) (1,2%)	13

#### Mittel-Inzidenzländer

Kim et al. 2007 <sup>6</sup>	2006	Süd-Korea	733	47 (typisch) (6,4%)	16
------------------------------	------	-----------	-----	---------------------	----

#### Hochinzidenzländer

Ip et al. 1989 <sup>7</sup>	1983-1987	Hong-Kong	1.734	125	51
Jayasundera et al. 1993 <sup>8</sup>	1989-1991	Sri Lanka	356	21 (typisch) (5,8%)	21
Sakar et al. 1982	1978-1980	Indien	164	23 (typisch)	23

<sup>1</sup> Nur Patienten mit Malignomverdacht in die Studie eingeschlossen

<sup>2</sup> Keine radiologischen Zeichen für Tuberkulose bei allen Patienten, nur Patienten mit HIV Infektion in Studie eingeschlossen

<sup>3</sup> Keine radiologischen Zeichen für Malignome bei BAL-TBC-positiven Patienten

<sup>4</sup> Hämoptysen und Infiltrate in den Oberlappen als radiologische Zeichen bei BAL-TBC-positiven Patienten

<sup>5</sup> Keine normalen/unauffälligen CT-Befunde bei BAL-TBC-positiven Patienten, 48 Fälle wurden durch Bronchoskopie, sechs durch transbronchiale Biopsie und drei durch die periphere Lungenbiopsie diagnostiziert

<sup>6</sup> Atelektasen (15%), Infiltrate (14%), pulmonale Raumforderungen (3%), noduläre Raumforderungen (3%) bei BAL-TBC-positiven Patienten.

<sup>7</sup> 19 Patienten hatten ein Bronchialkarzinom und TBC, bei 23 wurde ein Bronchialkarzinom vermutet, sie hatten jedoch TBC

<sup>8</sup> Bei allen Patienten bestand ein V.a. Bronchialkarzinom, eine TBC war durch Sputum-Proben zum größten Teil ausgeschlossen worden

### 5.1.1. Niedriginzidenzländer

Jett et al. untersuchten retrospektiv zwischen 1973 und 1977 an der Mayo Klinik, USA, ob die fiberoptische Bronchoskopie einen Vorteil beim Nachweis von Tuberkulose bzw. von Infektionen mit typischen wie auch atypischen Mykobakterien bewirken kann (Jett et al. 1981). Während der fünf Jahre wurden 6879 Bronchoskopien durchgeführt, wovon bei 4.120 (60%) Kulturen auf Mykobakterien angelegt wurden. In 70 Fällen (1,7%) wurden typische wie auch atypische Mykobakterien nachgewiesen. Im gleichen Zeitraum hatten 209 Patienten eine durch Kulturen von verschiedenen Entnahmeorten nachgewiesene Tuberkulose. Bei diesen 209 Patienten wurde in 34 Fällen eine Bronchoskopie durchgeführt und in 32 Fällen konnte *Mycobacterium tuberculosis* in der BAL detektiert werden. Bei zehn Patienten war die BAL der einzige Tuberkulosenachweis, da vor der Bronchoskopie kein Verdacht auf Tuberkulose bestand. Bei sechs weiteren Patienten waren Sputum oder Magenspülflüssigkeit erst nach Durchführung der Bronchoskopie positiv für *Mycobacterium tuberculosis*. Die Autoren folgerten daraus, dass für insgesamt 16 Patienten von den 32 Tuberkulosepatienten mit durchgeführter Bronchoskopie (47%) bzw. von 209 Patienten mit positiven Kulturen auf *Mycobacterium tuberculosis* (8%) die fiberoptische Bronchoskopie wichtig für die Diagnosestellung war. In Anbetracht des positiven Nachweises von Mykobakterien mittels Bronchoskopie von 1,7% bezogen auf alle Bronchoskopien, bei denen eine Kultivierung erfolgte, hielten Jett et al. es nicht für sinnvoll bei jeder Bronchoskopie eine Kultivierung der BAL auf Mykobakterien zu veranlassen. Mykobakterien sollten bei Verdacht durch drei Sputumproben nachgewiesen werden, falls dadurch kein positives Ergebnis erreicht würde, sollte eine Bronchoskopie zur Diagnosesicherung mittels Kultur der BAL erfolgen. Bei Patienten, bei denen eine Bronchoskopie durchgeführt werde und die ein auffälliges Röntgenbild des Thorax haben, sollte während der Untersuchung BAL-Flüssigkeit gewonnen werden, die dann mit der Frage nach dem Nachweis von Mykobakterien kultiviert wird (Jett et al. 1981).

Die genannte Studie von Jett et al. wurde in den USA einem Land mit einer niedrigen Tuberkuloserate vergleichbar mit Deutschland durchgeführt. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass der Untersuchungszeitraum 40 Jahre zurückliegt.

Zwischen 1992 und 1997 wurden von Rubins und Bofenkamp in Minneapolis, Minnesota, USA, 579 Bronchoskopien bei 565 Patienten mit Verdacht auf eine maligne Raumforderung der Lunge durchgeführt (Rubins und Bofenkamp 1999). Bei 143 Patienten erfolgte keine mikroskopische und kulturelle Diagnostik auf Mykobakterien entweder, weil eine exophytische Läsion mit hohem Malignomverdacht gefunden wurde (108 Patienten) oder weil keine

Hinweise auf Schleimhautläsionen in der Bronchoskopie als Grund für Hämoptysen nachgewiesen werden konnten (37 Patienten). Bei den übrigen 418 Patienten wurden 436 Untersuchungen durchgeführt. In keinem der Fälle gelang ein positiver Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis*. Es wurden in 66 Fällen atypische Mykobakterien in der Kultur gefunden, von denen ein Großteil *Mycobacterium gordonae* beinhaltete, welches auf eine mögliche Kontamination der Bronchoskope zurückgeführt wurde. Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass eine routinemäßige Kultivierung der BAL-Flüssigkeit zum Nachweis von Mykobakterien bei Patienten, bei denen angesichts einer pulmonalen Raumforderung ein Malignitätsverdacht besteht, nicht von Nutzen ist. Im Gegensatz zur Studie am UKE handelte es sich bei Rubins und Bofenkamp ausschließlich um Patienten mit einem Malignomverdacht (Rubins und Bofenkamp 1999).

Salzman et al. veröffentlichten 1992 eine Studie mit der Fragestellung, ob die bronchoalveoläre Lavage sowie die transbronchiale Biopsie bei der Diagnostik auf Lungentuberkulose bei HIV-Patienten eine Rolle spielen (Salzman et al. 1992). Retrospektiv konnten die Autoren zwischen 1984 und 1988 31 Patienten ausmachen, bei denen mindestens eine Kultur positiv auf *Mycobacterium tuberculosis* war, bei denen der Verdacht auf HIV bestand und bei denen die zu Anfang durchgeführten Sputumuntersuchungen auf säurefeste Stäbchen negativ waren. In den Thoraxröntgenaufnahmen wiesen die Patienten keine radiologischen Zeichen auf, die typisch für eine Lungentuberkulose gewesen wären. Bei 15 Patienten (48%) konnte die sofortige Diagnose der Lungentuberkulose durch die Mikroskopie der BAL gesichert werden. Bei sieben Patienten (23%) war ausschließlich die transbronchiale Biopsie maßgebend zur sofortigen Diagnosestellung. Die Autoren favorisieren deshalb die schnelle Diagnosesicherung durch BAL und transbronchiale Biopsie bei HIV-Patienten, da gerade diese Patienten von einer schnellen Diagnosestellung profitieren und gut auf die übliche Therapie ansprechen (Salzman et al. 1992). Die Studie von Salzman et al. untersuchte nur Patienten, die an HIV erkrankt bzw. bei denen eine Infektion vermutet wurde. Der Studienzeitraum liegt 30 Jahre zurück (Salzman et al. 1992).

In Israel, einem Land mit einer Inzidenz für Tuberkulose von 7,5/100.000 Einwohnern, untersuchten Shitrit et al. zwischen 2003 und 2004 über 16 Monate 300 Patienten, bei denen eine Bronchoskopie durchgeführt und routinemäßig auf säurefeste Stäbchen untersucht wurde (Shitrit et al. 2005). Es wurden acht positive Kulturen auf Mykobakterien gefunden, wovon vier *Mycobacterium tuberculosis* aufwiesen. Die anderen vier beinhalteten nicht-tuberkulöse Mykobakterien. Keiner der Patienten mit positiven Kulturen für Tuberkulose hatte eine pulmonale Raumforderung. Genauso hatte kein Patient des gesamten Patientenkollektivs mit Husten und Hämoptysen und einem normalen Röntgenbild eine Lungentuberkulose. Shitrit et al. folgerten, dass in einem Niedriginzidenzland für Tuberkulose wie in Israel

auf eine routinemäßige Untersuchung der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose bei Patienten mit geringem klinischen Verdacht, insbesondere bei Patienten mit Bronchialkarzinom, verzichtet werden sollte (Shitrit et al. 2005). Im Unterschied zur am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführten Studie wurden in Israel neben den Kulturen der BAL weniger zusätzliche Patientendaten (demographische Daten, Symptome, Z.n. abgeheilte Tuberkulose, Autoimmunstatus und Ergebnisse der Röntgenbilder) analysiert. Das Patientenkollektiv war zudem mit 300 Fällen deutlich kleiner. Basierend auf den Erkenntnissen von Shitrit et al. wurde zwischen 2011 und 2012 in Tel Aviv, Israel eine prospektive Studie mit 362 Fällen durchgeführt (Talker et al. 2013). Die Patienten wurden alle aufgrund von pulmonalen Erkrankungen bronchoskopiert und die BAL-Flüssigkeit wurde auf Tuberkulose mittels Mikroskopie und Kultur untersucht. Zuvor wurden die Patienten anhand von Ethnie, klinischen (Hämoptysen, chronischer Husten, persistierendes Fieber) und radiologischen Kriterien (alveoläre, fibrotische, interstitielle oder noduläre Veränderungen in den oberen Lungenabschnitten) in drei Gruppen (geringes, mittleres oder hohes Tuberkuloserisiko) eingeteilt. 13 Patienten (3,6%) hatten ein hohes Risiko für Tuberkulose, 44 Patienten (12%) hatten ein mittleres Tuberkuloserisiko. In zehn Kulturen von acht Patienten wuchsen Mykobakterien, wovon es sich bei zwei um *Mycobacterium tuberculosis* und bei dem Rest um nicht-tuberkulöse Mykobakterien handelte. Bei allen acht Patienten war die Mikroskopie auf säurefeste Stäbchen negativ. Die beiden Tuberkulosefälle wiesen klinische und radiologische Kriterien (Hämoptysen und Infiltrate in den Lungenoberlappen) auf. Die acht Patienten, bei denen positive Kulturen für Mykobakterien festgestellt wurden, erweckten aufgrund klinischer Symptome und ihrer Herkunft einen erhöhten Verdacht auf Tuberkulose und wurden deshalb alle bis auf einen Fall in die Gruppe für erhöhtes Tuberkuloserisiko eingestuft. Die Autoren der prospektiven Studie aus Tel Aviv sehen durch ihre Ergebnisse die bereits von der gleichen Arbeitsgruppe (Shitrit et al. 2005) erstellte These bestätigt, dass in einem Niedriginzidenzland für Tuberkulose auf eine routinemäßige Kultur der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose bei Patienten mit einem niedrigen Risiko für Tuberkulose, insbesondere bei Verdacht auf einen malignen Lungenprozess, verzichtet werden sollte (Talker et al. 2013).

In einer neueren Studie aus Dänemark, einem Land mit einer mit Deutschland vergleichbaren Tuberkuloserate, wurde von Laub et al. retrospektiv untersucht, ob bei allen Patienten, die sich einer diagnostischen Bronchoskopie unterziehen, eine routinemäßige Tuberkulosedagnostik im Rahmen der durchgeführten Untersuchung erfolgen sollte (Laub et al. 2015). Zwischen Januar 2008 und Dezember 2012 wurden in zwei universitären Abteilungen in Kopenhagen 4.680 Testungen auf Tuberkulose im Rahmen einer Bronchoskopie, einer transbronchialen Biopsie oder einer perkutanen Lungenbiopsie durchgeführt. Davon wiesen 57 Patienten (1,2%) eine positive Kultur für *Mycobacterium tuberculosis* auf. 48 wurden durch Bronchoskopie, sechs durch transbronchiale Biopsie und drei durch die peri-

phere Lungenbiopsie diagnostiziert. 19 Patienten (33,3%) wiesen keine für eine Tuberkulose typischen Röntgenbefunde auf und bei 26% der positiv getesteten Patienten bestand zum Zeitpunkt der Bronchoskopie kein Verdacht auf eine Tuberkulose. Keiner der Patienten hatte jedoch eine normale Computertomographie der Lunge. Laub et al. empfehlen deshalb, dass bei jeder invasiven Diagnostik, insbesondere bei der Bronchoskopie, eine Tuberkulosediagnostik erfolgen sollte, wenn Infiltrate unklarer Genese in der bildgebenden Diagnostik festgestellt wurden (Laub et al. 2015). Sie argumentieren, dass die Kosten der Tuberkulosediagnostik relativ niedrig seien und angesichts der prinzipiell guten Therapierbarkeit der Erkrankung kein Fall verpasst werden dürfte.

#### 5.1.2. Mittel-Inzidenzländer

Kim et al. führten ebenfalls eine prospektive Studie zur Tuberkulosediagnostik im Rahmen einer fiberoptischen Bronchoskopie in Seoul, Süd-Korea, durch (Kim et al. 2007). Süd-Korea gilt als Land mit einer mittleren Tuberkuloseinzidenz. 733 Patienten, die sich einer Bronchoskopie unterzogen, wurden in die Studie eingeschlossen. *Mycobacterium tuberculosis* wurde in Kulturen von 47 Patienten (6,4%) isoliert. In Bezug auf die bildgebende Diagnostik wurde *Mycobacterium tuberculosis* relativ häufig bei Patienten mit Atelektasen (15%) und Infiltraten (14%), jedoch sogar auch bei Patienten mit pulmonalen Raumforderungen (3%) und nodulären Raumforderungen (3%) diagnostiziert. Bei 16 von 47 Patienten (34%), bei denen *Mycobacterium tuberculosis* in der Kultur auftrat, bestand bei Durchführung der Bronchoskopie kein Verdacht auf Tuberkulose. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass in einem Land mit mittlerer Tuberkuloseinzidenz die routinemäßige Testung auf Tuberkulose im Rahmen der fiberoptischen Bronchoskopie sinnvoll ist (Kim et al. 2007).

#### 5.1.3. Hochinzidenzländer

Ip et al. untersuchten 1.734 Patienten, die sich von Januar 1983 bis Dezember 1987 einer Bronchoskopie in Hong Kong unterzogen (Ip et al. 1989). Hong Kong gilt als Gebiet mit einer hohen Tuberkuloseinzidenz. Von den 1.734 Patienten wurden 144 (8,3%) Tuberkulosefälle diagnostiziert. 125 wurden über die Kultur des bei der Bronchoskopie gewonnenen Sekrets/Biopsats und 19 durch die Kultur von anderen Sekreten festgestellt. Die BAL war bei den Tuberkulosepatienten in 119 Fällen (82,6%) positiv und bei 62 Patienten (44,4%) war sie der einzige Nachweis von Tuberkulose. Im Moment der Bronchoskopie bestand bei den später diagnostizierten 62 Tuberkulosekranken nur bei elf der Verdacht auf eine Tuberkulose. Bei 23 wurde ein Bronchialkarzinom vermutet. 19 von ihnen hatten sowohl ein Bronchialkarzinom als auch eine Lungentuberkulose. Die Rate von falsch negativen Kulturen der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose lag bei 17,4% (Ip et al. 1989). Zusammenfassend

erachten Ip et al. eine routinemäßige Testung der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose in Hong Kong als sinnvoll (Ip et al. 1989).

Bei Jayasundera et al. wurde 1989 bis 1991 in Sri Lanka bei 356 Patienten, bei denen der Verdacht auf ein Bronchialkarzinom bestand, eine fiberoptische Bronchoskopie durchgeführt (Jayasundera et al. 1993). Es wurden 21 (5,8%) Tuberkulosefälle anhand der Ergebnisse der Bronchoskopie (BAL, Bürstenzytologie und transbronchiale Biopsie) diagnostiziert. 254 BAL-Flüssigkeiten wurden auf säurefeste Stäbchen untersucht, wovon neun in der direkten Mikroskopie positiv waren. 195 BAL-Flüssigkeiten wurden kultiviert, wovon zwölf positiv auf Tuberkulose waren. Zwei Patienten waren sowohl in der Mikroskopie als auch in der Kultur positiv. Bei den Patienten war die Bronchoskopie zum Ausschluss eines Bronchialkarzinoms durchgeführt worden. Eine aktive Lungentuberkulose war als Differenzialdiagnose aufgrund der radiologischen Befunde nicht in Betracht gezogen worden oder war bereits durch mehrfache negative Sputumproben zunächst ausgeschlossen worden (Jayasundera et al. 1993). Jayasundera et al. empfehlen in einem Land, in dem Tuberkulose häufig ist, die Mikroskopie auf säurefeste Stäbchen sowie die kulturelle Anzucht bei der BAL-Flüssigkeit bei allen Patienten, bei denen eine Bronchoskopie durchgeführt wird (Jayasundera et al. 1993).

In Jaipur, Indien werteten Sakar et al. die Resultate von 164 Patienten, die sich zwischen 1978 und 1980 einer Bronchoskopie unterzogen, aus (Sakar et al. 1982). Aufgrund der klinischen und radiologischen Zeichen wurde im Moment der Durchführung der Bronchoskopie nicht von einer tuberkulösen Lungenerkrankung ausgegangen. Es wurden 23 Tuberkulosefälle diagnostiziert. Bei 15 Patienten war die Mikroskopie der BAL auf säurefeste Stäbchen positiv, bei weiteren acht Patienten war erst die Kultur der BAL positiv. Nicht-tuberkulöse Mykobakterien wurden nicht gefunden. In einem Land wie Indien mit einer hohen Tuberkuloserate erscheint laut Sakar et al. die routinemäßige Mikroskopie sowie die kulturelle Anzucht der BAL zur Tuberkulosedagnostik bei allen Bronchoskopien unverzichtbar (Sakar et al. 1982).

#### 5.1.4. Immunsuppression

Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich von allen zitierten Arbeiten hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation insofern, als dass sie den höchsten Anteil von Patienten mit Immunsuppression aufweist. Dieser Aspekt ist insofern relevant, als dass eine Immunsuppression als Risikofaktor für das Auftreten einer Tuberkuloseerkrankung angesehen wird. Somit wäre anzunehmen, dass bei entsprechend immunsupprimierten Patienten eher die

routinemäßige TBC-BAL-Diagnostik zu rechtfertigen wäre als bei nicht-immunsupprimierten Patienten. Interessanterweise fanden sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von kulturell nachgewiesener TBC zwischen den beiden Patientengruppen: mit fünf von 17 BAL-TBC-positiven immunsupprimierten Patienten lag der Anteil mit 29% unter dem Gesamtanteil der immunsupprimierten Patienten an der Gesamtpopulation von 41%. In der Studie aus Israel von Shitrit et al. waren 56 Patienten von 300 immunsupprimiert (19%). Keiner von ihnen war an Tuberkulose erkrankt (Shitrit et al. 2005).

## 5.2. Zusammenfassung der Symptome bei und Risikofaktoren für Tuberkulose

Für die International Union Against Tuberculosis and Lung Disease sind wichtige Hinweise für eine Tuberkuloseerkrankung Symptome wie Husten, der länger als 2 Wochen besteht, Auswurf z.T. mit blutigen Beimengungen (Hämoptysen), Dyspnoe und thorakale Schmerzen. Weiterhin können Leistungsminderung, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber und Nachtschweiß auftreten (Ait-Khaled 2010), obwohl auch viele andere maligne, rheumatische und infektiöse Erkrankungen diese Symptome hervorrufen können (Kalsdorf et al. 2008). Thorakale Schmerzen bei Tuberkulose der Pleura, schmerlose vergrößerte Lymphknoten bei Lymphknotentuberkulose oder Deformitäten der Wirbelsäule mit neurologischen Ausfällen bei Knochentuberkulose können u.a. auftreten (Dunlap et al. 2000).

Die Herkunft aus oder der Aufenthalt in einem Endemiegebiet, schwierige soziale Wohnverhältnisse wie Obdachlosigkeit bzw. Aufenthalt in regionalen Sammelunterkünften für Asylsuchende, Unterernährung und Armut können weitere Hinweise bieten, da Tuberkulose laut der American Thoracic Society eine Erkrankung mit sozialmedizinischem Hintergrund ist. Überdurchschnittlich häufig tritt sie in benachteiligten Bevölkerungsgruppen auf, wo Unterernährung, Obdachlosigkeit und Überbevölkerung verbreitet sind (Dunlap et al. 2000). In neuerer Zeit wird besonders deutlich, dass die Infektion mit dem HI-Virus und die Einreise von Immigranten aus Gebieten mit einer hohen Tuberkuloserate zu einer steigenden Verbreitung von Tuberkulose beitragen kann (Dunlap et al. 2000). Des Weiteren sollten Kontakte zu Tuberkuloseerkrankten, eine Tuberkuloseerkrankung in der Eigenanamnese sowie eine zuvor durchgeführte BCG-Impfung bedacht werden (Kalsdorf et al. 2008).

Als weitere Risikofaktoren werden von der American Thoracic Society und Kalsdorf et al. T-Zell-abhängige Immundefekte, wie bei HIV-Infektion, unter immunsuppressiver Therapie, nach Organtransplantation, unter anti-TNF-Therapie und unter Kortisontherapie von >15 mg/d gesehen (Dunlap et al. 2000, Kalsdorf et al. 2008). Außerdem kann eine Tuberkulose mit anderen Erkrankungen einhergehen wie Alkoholabusus, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz und Zustand nach Gastrektomie (Dunlap et al. 2000). Häufig maskieren

die Symptome der genannten Krankheiten die typischen Symptome der Tuberkulose, so dass die Erkrankung oft erst spät erkannt wird (Dunlap et al. 2000).

### 5.3. IGRA als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel

Ein wichtiges Instrument zur Erkennung von latenten oder aktiven Tuberkuloseinfektionen ist der IGRA. Er sollte bei Verdacht auf eine Infektion mit Mykobakterien durchgeführt werden, bevor eine bronchoskopische Untersuchung erfolgt (Tamura et al. 2010, Kawabe 2007). Hier wird die Sekretion von Interferon- $\gamma$  als Antwort der T-Zellen, die spezifisch für *Mycobacterium tuberculosis* sind, auf den Antigenkontakt nachgewiesen (Kalsdorf 2008). Jedoch wird sein Ergebnis von einigen klinischen Bedingungen, wie Immunsuppression, hohem Alter und einer früheren Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* beeinflusst und ob eine aktive Tuberkulose oder lediglich eine latente Infektion besteht, kann nicht eindeutig differenziert werden (Tamura et al. 2010, Kawabe 2007). Ein IGRA erscheint vor Bronchoskopie sinnvoll, da nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie die Patienten mit positiven IGRA viele weitere Risikofaktoren, wie Husten, Auswurf und Kavernen in der Bildgebung, präsentierten. Sollte dieser positiv sein, kann weitere Diagnostik auf Tuberkulose erfolgen, da die Durchführung eines Resistenztests von *Mycobacterium tuberculosis* Kulturen, die durch fiberoptische Bronchoskopie gewonnen wurden, wichtig für die erfolgreiche Tuberkulosetherapie sind. Durch den IGRA kann dies nicht in gleicher Weise erreicht werden (Tamura et al. 2010). In der am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführten Studie wurde bei zwölf von 17 Lungentuberkulosepatienten ein IGRA durchgeführt. Elf Patienten hatten ein positives Testergebnis, nur ein Patient hatte ein negatives Testergebnis und dieser war immunsupprimiert.

### 5.4. Analyse der radiologischen Befunde

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie zeigten sich neben Kavernen im Röntgenbild oder in der Computertomographie keine spezifischen Hinweise in der Bildgebung, die allein typisch für eine Lungentuberkulose wären. Laut Kalsdorf et al. können weitere Zeichen verteilte Lungenherde, feine Noduli, Kavernenbildung, Verbreiterung der Hili oder Pleuraergüsse sein (Kalsdorf et al. 2008). Abschließend sind weder Befunde in der konventionellen Thoraxröntgenaufnahme noch im CT-Thorax pathognomonisch für eine Tuberkulose (Kalsdorf et al. 2008). Wenn klinisch der Verdacht auf eine Tuberkulose besteht, sollte auch bei unauffälligen Röntgenthorax-Befunden weitere Diagnostik erfolgen.

Als Beispiel können die Ergebnisse von Pepper et al. angeführt werden, die zeigen, dass bei kulturell gesicherten TBC-Patienten in 9% normale Röntgenthoraxbefunde erhoben werden konnten (Pepper et al. 2008). In dieser Fallserie war besonders bei HIV-Patienten

häufig eine unauffällige Bildgebung vorhanden. Deshalb ist es wichtig, bei erhöhtem Tuberkuloseverdacht Kulturen von respiratorischem Material anzulegen, besonders bei HIV-Patienten und auch wenn das Röntgenbild keine eindeutigen Hinweise auf Tuberkulose liefert. Das Anlegen von Kulturen respiratorischen Materials bei der Diagnostik von aktiver Tuberkulose kann die Erkennungsrate verbessern und zu einem verbesserten Überleben der Patienten und einer verminderten Tuberkuloseverbreitung führen (Pepper et al. 2008).

Auch bei Tamura et al. zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den radiologischen Zeichen zwischen den 80 Lungentuberkulosefällen, die durch fiberoptische Bronchoskopie diagnostiziert wurden, und den 121 Fällen, bei denen positive Kulturen für *Mycobacterium tuberculosis* auch ohne Bronchoskopie gesichert wurden (Tamura et al. 2010). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass es nicht möglich ist, an radiologischen Zeichen das Kulturergebnis, das mit Hilfe von Bronchoskopie gewonnen wird, vorherzusagen. Deshalb sollte bei klinischem Verdacht auf Tuberkulose und unauffälligem Röntgenbild eine weiterführende Untersuchung des respiratorischen Materials in Form von Mikroskopie und Kultur erfolgen. Die in der vorliegenden Arbeit detektierten fünf von 17 BAL-TBC-positiven Patienten mit normalem Röntgenthoraxbefund bestätigen diese Empfehlung.

Eine Thorax-CT-Untersuchung gehört nicht zur Routinediagnostik beim Verdacht auf Tuberkulose. Sie wird aber oftmals im Zusammenhang mit anderen Fragestellungen, wie z.B. bei V.a. thorakale Tumorerkrankung, interstitielle Lungengerüsterkrankung etc., durchgeführt. Wie auch bei anderen Autoren (Shitrit et al. 2005, Laub et al. 2015) fand sich in der vorliegenden Arbeit kein Fall eines TBC-Nachweises in einer BAL, die bei einem Patienten mit normaler Thorax-CT durchgeführt worden war. Sofern eine Thorax-CT vorliegt und diese keinerlei Auffälligkeiten, insbesondere auch keine Lymphknotenvergrößerungen aufweist, kann auf eine routinemäßige TBC-Diagnostik verzichtet werden.

#### 5.5. Tuberkulosedagnostik bei V.a. Bronchialkarzinom

Im Hamburger Patientenkollektiv hatte keiner der Tuberkulosepatienten eine Raumforderung im Röntgenbild oder in der Computertomographie und weder in der Zytologie der BAL-Flüssigkeit noch in der Histologie der transbronchialen Biopsie konnten maligne Zellen gesichert werden. Diese Beobachtung passt gut zu den Ergebnissen von Shitrit et al., dass, auch wenn sich Tuberkulose als pulmonale Raumforderung, als Tuberkulom (Dunlap et al. 2000), darstellen kann, auf keiner Probe ihrer Patienten mit pulmonaler Raumforderung *Mycobacterium tuberculosis* wuchs (Shitrit et al. 2005). Die Autoren folgerten, dass kulturelle Tests der BAL-Flüssigkeit auf *Mycobacterium tuberculosis* bei Patienten mit geringem klinischen Verdacht auf eine aktive Tuberkulose und mit pulmonaler Raumforderung und hohem Verdacht auf Malignität vermieden werden sollten.

Auch Rubins und Bofenkamp vertraten die Meinung, dass der Nutzen routinemäßiger BAL-TBC-Diagnostik bei Patienten mit Malignomverdacht nicht bewiesen werden konnte (Rubins und Bofenkamp 1999).

Über einen möglichen Zusammenhang zwischen Tuberkulose und Bronchialkarzinom wird seit längerer Zeit in der Literatur diskutiert (Snider und Placik 1969). In den Fallserien von Ip et al. bzw. Kim et al., beides Länder mit mittlerer bis hoher TBC-Inzidenz, wurde über das gehäufte Auftreten einer kombinierten Diagnose einer pulmonalen TBC sowie eines Bronchialkarzinoms berichtet (Ip et al. 1989, Kim et al. 2007). Die Fallserien aus Niedriginzidenzländern berichten dagegen explizit, dass bei Patienten, die aufgrund des Verdachts auf ein Bronchialkarzinom bronchoskopiert wurden, gerade kein solches Zusammentreffen gefunden wurde. Auch die vorliegende Arbeit findet keinen Zusammenhang zwischen TBC und Bronchialkarzinom. Es kann also spekuliert werden, dass bzgl. der beiden Diagnosen ein Zusammenhang besteht, der aber von der Inzidenzrate der TBC abhängig ist.

#### 5.6. Diagnostische Schritte bei Tuberkuloseverdacht

Bei bestehendem Tuberkuloseverdacht ist die Entnahme und nachfolgende Mikroskopie von drei Sputumproben an drei verschiedenen Tagen indiziert und stellt das Standardvorgehen dar (Rüsch-Gerdes und Hillemann 2008). Magensaft wird dabei als verschlucktes respiratorisches Material gewertet (Brodhun et al. 2013) und sollte immer dann zum Einsatz kommen, wenn keine adäquate Sputumgewinnung möglich ist. Zuerst sollte von diesen Methoden Gebrauch gemacht werden, bevor auf invasivere Diagnostik wie die Bronchoskopie, zurückgegriffen wird. Dies bestätigen auch Brown et al. mit ihrer Aussage, dass die Bronchoskopie als eine effektive alternative Methode zur Tuberkulosedagnostik angesehen wird, aber sie nicht notwendigerweise durchgeführt werden muss, wenn säurefeste Stäbchen im Material durch provozierte Sputuminduktion sicher gewonnen werden können (Brown et al. 2007). Noch zu bemerken ist, dass die Bronchoskopie in Einrichtungen mit wenig technischer Ausstattung nicht durchführbar ist. Sie ist außerdem invasiv und birgt u.a. als mögliches Risiko die Verletzung der Bronchien des Patienten. Es besteht ebenfalls das Risiko der Ansteckung für das Personal durch die hoch kontagiösen Aerosole, die während einer Bronchoskopie frei werden (Malasky et al. 1990). Vereinzelt wird sogar die Durchführung einer Bronchoskopie ohne vorherige Sputumdiagnostik bei hochgradigem TBC-Verdacht als nicht hinnehmbares Risiko für das Personal gewertet. Unter juristischer Betrachtung sei dieses Vorgehen sogar als fahrlässig zu betrachten. Falls bei der Mikroskopie des Sputums kein Hinweis auf säurefeste Stäbchen gefunden werden kann, aber dennoch der Verdacht auf eine Infektion mit Mykobakterien besteht, sollte eine Bronchoskopie mit nachfolgender Untersuchung der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose durchgeführt

werden (Kalsdorf et al. 2008). Jett et al. bestätigen, dass zuerst drei spontane oder provozierte Sputumproben gesammelt werden sollten. Sind diese Proben negativ auf säurefeste Stäbchen, sollte eine Bronchoskopie durchgeführt werden, um andere Erkrankungen, besonders Malignome, auszuschließen und um bronchoalveoläre Flüssigkeit für die kulturelle Diagnostik zu gewinnen (Jett et al. 1981). Die Kultur dieser Flüssigkeit hat einen hohen Grad an Sensitivität (Rüsch-Gerdes und Hillemann 2008). Bei gesicherter Tuberkulose sollten alle zwei bis vier Wochen Sputumproben erfolgen, um den Therapieerfolg zu kontrollieren und eine bestehende Isolation des Patienten ggf. aufzuheben (Rüsch-Gerdes und Hillemann 2008).

### 5.6.1. Vor- und Nachteile einer Kultur der BAL-Flüssigkeit auf Mykobakterien

Es sollte sicherlich nicht ungeachtet bleiben, dass die mikroskopische und kulturelle Untersuchung der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose ihre berechnigte Stellung in der Tuberkulosediagnostik hat, jedoch sollte vor jeder Diagnostik ein Verdacht auf eine Infektion mit Mykobakterien bestehen. Laut Rüschn-Gerdes und Hillemann gelten der Nachweis säurefester Stäbchen in der Mikroskopie von biologischen Proben, die kulturelle Anzucht der Bakterien in Flüssigmedien, die anschließende molekularbiologische Identifizierung und zusätzlich der schnellere Nachweis mit Nukleinsäureamplifikationstechniken als die wichtigsten bakteriologischen Nachweismethoden (Rüschn-Gerdes und Hillemann 2008). Außerdem nennt die American Thoracic Society folgende Gründe, warum das aufwändige Anlegen einer Kultur der BAL-Flüssigkeit in der Tuberkulose-Diagnostik sinnvoll ist (Dunlap et al. 2000):

- Eine Kultur ist viel sensitiver als eine einfache mikrobiologische Färbung mit anschließender Mikroskopie.
- Zur genauen Klassifizierung der Erreger ist eine Kultur notwendig.
- Eine Resistenzbestimmung der Mikroorganismen ist erst nach kultureller Anzucht möglich und eine weitere genotypische Testung kann unter Umständen epidemiologische Zusammenhänge aufzeigen (Dunlap et al. 2000).

Ein Nachteil ist, dass man laut Watterson und Drobniewski mit den Techniken zur Isolation von Mykobakterien aus klinischen Medien, die auf den konventionellen Kulturen basieren, sechs bis acht Wochen Zeit benötigt (Watterson und Drobniewski 2000). Aber momentan ist kein anderer Test so sensitiv. Alle anderen Tests, die beinahe die Sensitivität einer Kultur von Mykobakterien erreichen, können die anderen wichtigen Informationen, wie die Resistenztestung, nicht liefern (Drobniewski und Wilson 1998). Auch die negative PCR eines auf säurefeste Stäbchen negativen Mediums kann die Gegenwart von *Mycobacterium tuberculosis* nicht ausschließen (Watterson und Drobniewski 2000).

### 5.6.2. In welchen Situationen sollte in einem Niedriginzidenzland wie Deutschland eine Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose durchgeführt werden?

Zusammenfassend ist nach Schlussfolgerungen von de Gracia et al. die Gewinnung von BAL-Flüssigkeit eine sehr sinnvolle Methode in der Tuberkulosediagnostik, wenn bei einem Patienten der Verdacht auf Tuberkulose besteht und die Mikroskopie des Sputums negativ auf säurefeste Stäbchen war und das Kulturergebnis des Sputums für die Therapie nicht abgewartet werden kann, wenn bei ausgewählten Patienten eine negative Löwensteinkultur auftritt oder bei einigen Patienten kein Material für Mikroskopie und Kultur auf einfachere Weise (Sputum, Aspirat von Magensaft) gewonnen werden kann (de Gracia et al. 1988). In Kombination mit einer Bronchoskopie könnte laut Lin et al. eine EBUS-gestützte Untersuchung zu höheren diagnostischen Kenntnissen und zu einer schnelleren Diagnose führen,

da die pulmonalen Veränderungen mit dem EBUS genau erkannt werden können (Lin et al. 2009). Durch den Gewinn von BAL-Flüssigkeit und transbronchialer Biopsie aus der Region der Veränderung kann weitere Diagnostik betrieben werden, wodurch die diagnostische Genauigkeit steigt (Lin et al. 2009). Durch die Sicherheit des BAL-Brushings und der transbronchialen Biopsie mit Hilfe der fiberoptischen Bronchoskopie können Patienten in einem frühen Krankheitsstadium, bei dem noch keine säurefesten Stäbchen im Auswurf enthalten sind, als erkrankt erkannt werden. Dies kann zum einen das Fortschreiten der Zerstörung des Lungenparenchyms durch Tuberkulose verhindern, zum anderen könnte die Tuberkulose-therapie über einen kürzeren Zeitraum durchgeführt werden (Wilcox et al. 1982). Besonders bei immunsupprimierten Patienten ist die fiberoptische Bronchoskopie von großer Bedeutung, da diese besonders von einer früheren Diagnosestellung profitieren (Wilcox et al. 1982). Des Weiteren kann die transbronchiale Biopsie mit nachfolgender histologischer Untersuchung bedeutsam sein, um die Tuberkulose von der Differentialdiagnose Sarkoidose abzugrenzen. Ein histologischer Hinweis auf Tuberkulose zeigt sich durch aus Langerhans-Riesenzellen bestehenden Granulomen, Epitheloidzellen und Lymphozyten in den Randbereichen. Als Unterschied zur Sarkoidose weisen die Granulome der Tuberkulose typischerweise eine zell- und kernfreie verkäsende Nekrose in ihrem Zentrum auf (Kalsdorf et al. 2008).

#### 5.7. Empfehlungen für eine sinnvolle diagnostische Strategie und effiziente Nutzung der Ressourcen

In Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Studie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und den Vergleichen mit anderen Studien aus Niedriginzidenzländern (Shitrit et al. 2005, Talker et al. 2013, Jett et al. 1981, Rubins und Bofenkamp 1999, Salzman et al. 1992, Laub et al. 2015) erscheint es nicht sinnvoll, bei jeder Bronchoskopie routinemäßig eine Testung der BAL auf Tuberkulose durchzuführen.

Im Hamburger Patientenkollektiv lebten 17% der TBC-positiven Patienten in einer regionalen Sammelunterkunft für Asylsuchende oder befanden sich in Haft. Einige der Patienten kamen schon mit einer bekannten Tuberkuloseerkrankung nach Deutschland, um sich hier behandeln zu lassen. In der Bildgebung zeigten sich im Verhältnis zum gesamten Patientenkollektiv gehäuft Kavernen und Konsolidationen. Keiner der Patienten zeigte eine Raumforderung in der CT-Thoraxaufnahme und weder in der BAL-Zytologie noch in der Histologie der transbronchialen Biopsie konnten maligne Zellen gefunden werden. Dies lässt darauf schließen, dass in einem Niedriginzidenzland bei Patienten mit einer Raumforderung in der Bildgebung und Symptomen wie Husten und B-Symptomatik, bei denen die demographischen Risikofaktoren fehlen, zunächst die Verdachtsdiagnose auf eine maligne Erkrankung der Lunge gerichtet werden und entsprechende Diagnostik zur Bestätigung durchgeführt

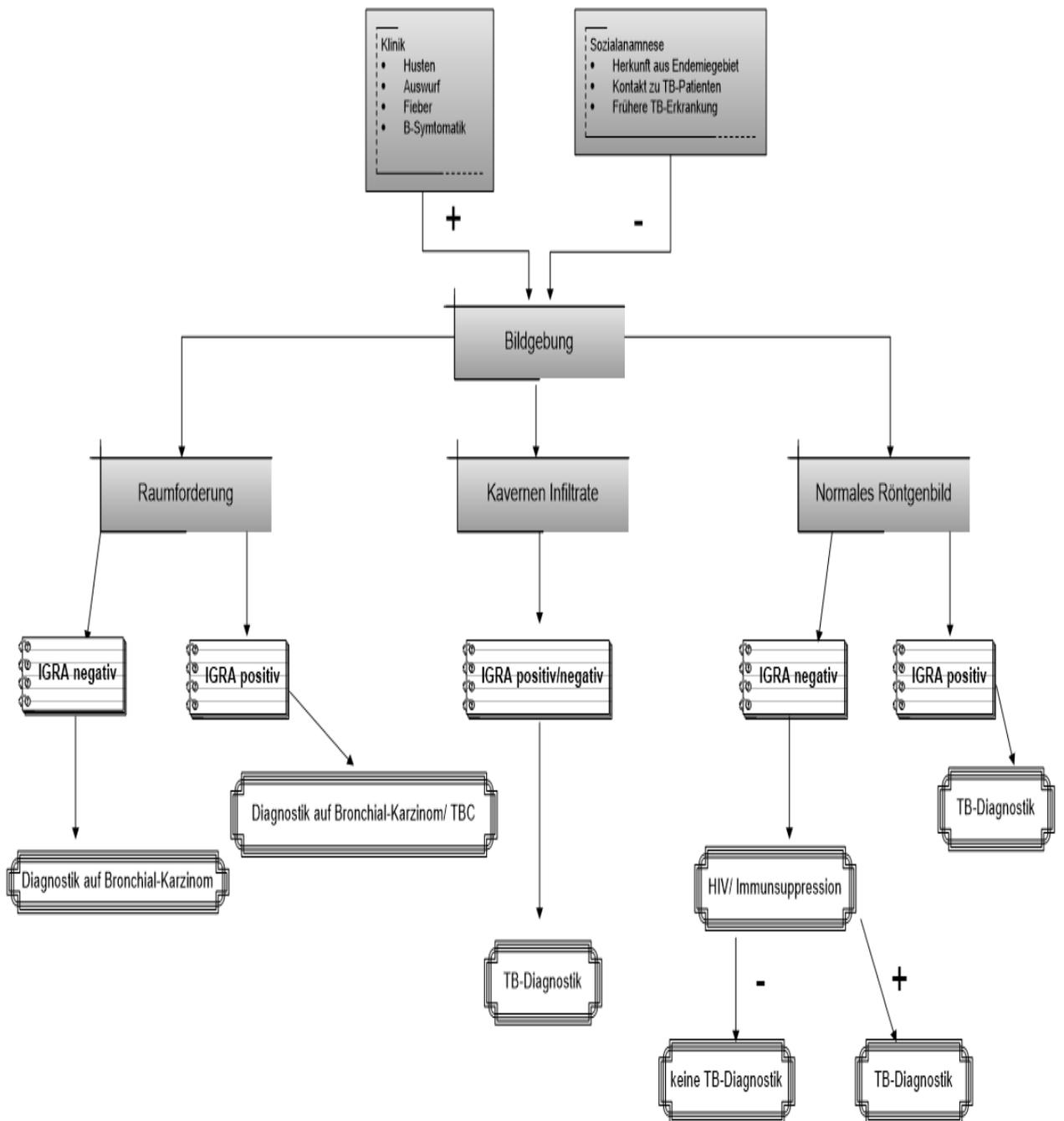
werden sollte, als dass vorschnell die BAL-Flüssigkeit auf säurefeste Stäbchen untersucht und eine Kultur angelegt wird (Shitrit et al. 2005, Talker et al. 2013, Rubins und Bofenkamp 1999).

Wann sollte dann eine weitere Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose im Rahmen einer Bronchoskopie erfolgen?

Als erstes wäre der klinische Verdacht unter Beachtung typischer Symptome und Risikofaktoren zu nennen. Des Weiteren sollte das Ergebnis eines IGRA, falls dieser durchgeführt wurde, miteinbezogen werden. In der Hamburger Studie wurde bei zwölf von 17 Lungentuberkulosepatienten eine Testung mittels IGRA durchgeführt. Bei elf von zwölf (91 %) war dieser positiv. Als nächstes Kriterium wird die radiologische Bildgebung in die Entscheidung mit einbezogen. Ein normales Röntgenbild bzw. CT-Thorax kann eine Tuberkulose nicht ausschließen, insbesondere bei Patienten mit HIV, Immunsuppression und Niereninsuffizienz (Kalsdorf et al. 2008, Tamura et al. 2010, Pepper et al. 2008). Jedoch zeigte die Hamburger Studie sowie die Studien von Shitrit et al., Talker et al. und Rubins und Bofenkamp, dass wenn in der Bildgebung ein Malignitätsverdacht besteht in einem Niedriginzidenzland die Wahrscheinlichkeit für ein Karzinom der Lunge überwiegt und in diesen Fällen unter Berücksichtigung der Klinik und der übrigen Risikofaktoren für Tuberkulose eine Testung der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose nicht sinnvoll ist (Shitrit et al. 2005, Talker et al. 2013, Rubins und Bofenkamp 1999). Grafiken 3-5 zeigen in algorithmischer Form eine mögliche Entscheidungshilfe, wann eine Testung der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose durchgeführt werden sollte.



Grafik 3: Systematisches Vorgehen bei TBC-typischer Klinik und positiver Sozialanamnese unter Berücksichtigung der bildgebenden Befunde und des IGRA.



Grafik 4: Systematisches Vorgehen bei TBC-typischer Klinik und negativer Sozialanamnese unter Berücksichtigung der bildgebenden Befunde und des IGRA.



Grafik 5: Systematisches Vorgehen bei fehlender TBC-typischer Klinik und positiver Sozialanamnese unter Berücksichtigung der bildgebenden Befunde und des IGRA.

Es könnte ggf. hilfreich sein, einen speziellen Anamnesebogen, der vor jeder Bronchoskopie mit dem Patienten besprochen werden sollte, zu erstellen. Hier könnten die Kardinalsymptome, Risikofaktoren und der radiologische Befund eingetragen werden. Jeder Patient muss vor einer Bronchoskopie über den diagnostischen Eingriff in einem Gespräch vom Arzt aufgeklärt werden. Im Rahmen dieses Gespräches könnte auch die Befragung mit Hilfe des Anamnesebogens stattfinden. Bei der Bronchoskopie lägen dem Untersucher dann alle wichtigen Informationen zum Patienten in Bezug auf das Risiko für eine Tuberkulose vor und er könnte, evtl. auch an Hand eines Scores, die Entscheidung treffen, ob eine TBC-Diagnostik der BAL-Flüssigkeit durchgeführt werden sollte oder nicht. Das vorgeschlagene Procedere müsste bei intubierten Patienten auf der Intensivstation leicht verändert werden, da eine Anamneseerhebung nicht immer möglich ist. Hier wäre es wünschenswert durch

die Fremdanamnese der Familienangehörigen die benötigten Informationen zu erfragen. Anfangs würde die Anamneseerhebung mit dem Fragebogen auf der Station oder in der Ambulanz als mehr Arbeit empfunden werden bis sich das Personal an den Fragebogen gewöhnt hat und ihn fest in das Aufklärungsgespräch mit integriert.

#### 5.8. Kosteneffizienz

Aus den Berechnungen der vorliegenden Studie geht hervor, dass durch den Verzicht auf die BAL-TBC-Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine Raumforderung der Lunge und bei Patienten mit einem negativen IGRA über einen Zeitraum von zwei Jahren eine Summe von 9.325 Euro allein an Materialkosten eingespart werden können.

Es sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass es in Deutschland, wie in anderen Industrieländern, im Vergleich zu früheren Jahrzehnten weniger Tuberkuloseerkrankungen gibt und es bei den Ärzten z.T. an der Kenntnis der verschiedenen Manifestationsformen von Tuberkulose fehlt (Kalsdorf et al. 2008). Hamburg war 2011 das Bundesland mit der zweithöchsten Tuberkuloseinzidenz von 8,8/100.000 Einwohner (Brodhun et al. 2013) in Deutschland und durch die zunehmende Globalisierung und damit verbundene Migration ist in Zukunft besonders mit Fällen von multiresistenter Tuberkulose zu rechnen (Kunitz et al. 2007). Insbesondere der erhöhte Flüchtlingszustrom im Jahr 2015 sollte die Aufmerksamkeit wecken. Eine Studie von Arshad et al. aus London, UK berichtet, dass die Tuberkuloseprävalenz bei Migranten bei Ankunft vierzigmal höher ist als bei der heimischen Bevölkerung (Arshad et al. 2010). Dazu kommt, dass Flüchtlinge im Vergleich zu anderen Einwanderern nochmal ein vier- bis fünffach höheres Risiko für Tuberkulose haben (Arshad et al. 2010). Die Belastung durch lebensbedrohliche Umstände im Heimatland, die z.T. gefährliche Flucht sowie überfüllte Flüchtlingsunterkünfte können sowohl die Verbreitung als auch die Aktivierung einer latenten Tuberkulose erleichtern (Arshad et al. 2010). Zu bemerken ist jedoch, dass die Tuberkuloseinzidenz der heimischen Bevölkerung abnimmt (Arshad et al. 2010). Im Jahr 2011 war die Neuerkrankungsrate an Personen, die in Deutschland geboren waren, im Vergleich zu im Ausland geborenen rückläufig (Brodhun et al. 2013). 2001 waren noch 58,4 % der Tuberkuloseerkrankten in Deutschland geboren, 2011 waren es nur noch 50,9 % (Brodhun et al. 2013).

Kunitz et al. betonen jedoch auch, dass es nicht sinnvoll ist die Ressourcen für eine effektive Tuberkulosebehandlung in Deutschland zu kürzen, nur, weil geringe Fallzahlen verzeichnet werden (Kunitz et al. 2007). Vielmehr sollte man in Anbetracht der wachsenden multiresistenten Erkrankungen die Qualität der Tuberkuloseerkennung und -therapie in Deutschland aufrechterhalten und internationale Programme zur Tuberkulosebekämpfung in Endemie-

gebieten finanziell und fachlich unterstützen (Kunitz et al. 2007). Aus diesem Grund erscheint es sinnvoller, Ärzte über die Tuberkulosesituation in Deutschland und weltweit umfassend zu informieren, damit sie bei der Anamneseerhebung Tuberkulose als mögliche Differenzialdiagnose in ihre Überlegungen mit einbeziehen, die genannten Risikofaktoren und Nebendiagnosen abfragen und bei Risikopatienten eine umfassende Diagnostik und frühzeitige Isolation des Patienten veranlassen können. Gezielte Diagnostik und Therapie können unnötige Kosten vermeiden und bei Patienten, bei denen kein Risiko auf Tuberkulose besteht, kann auf z.T. invasive Diagnostik verzichtet werden. Die eingesparten finanziellen Ressourcen könnten für die Aufklärung der Ärzte über die epidemiologische Tuberkulosesituation innerhalb Deutschlands und in der ganzen Welt und die leitlinienadaptierte Diagnostik und Therapie genutzt werden. Außerdem könnten internationale Programme zur Bekämpfung der Tuberkulose in Hochrisikogebieten finanziell unterstützt werden. Des Weiteren sollte nicht vergessen werden, dass selbst in Deutschland Einsparungen im Gesundheitswesen vorgenommen werden, sodass intensiv versucht werden sollte, unnötige Arbeitsabläufe zu erkennen und zu verbessern, damit nicht die wichtigen und sinnvollen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen aufgrund der finanziellen Kürzungen nicht mehr durchgeführt werden können.

Laut Robert-Koch-Institut ist bei der Tuberkulose als häufigstes Organ die Lunge mit 80% betroffen. Außerhalb der Lunge sind extrathorakale Lymphknoten mit 8%, die Pleura mit 3,5%, intrathorakale Lymphknoten mit 2,3% und das Urogenitalsystem mit 2,1% am häufigsten befallen (Brodhun et al. 2013). Diese Informationen könnten als Begründung für die jetzige Vorgehensweise des UKE angeführt werden, da durch die routinemäßige BAL-TBC-Diagnostik ein großer Teil der Tuberkuloseerkrankungen diagnostiziert werden könnte und bei keinem Patienten eine Tuberkulose übersehen würde, weil er kein typisches Risikoprofil für Tuberkulose aufweist, aber dennoch erkrankt ist. In Anbetracht der geringen Kostenersparnis von 9.325 Euro in einem Zeitraum von zwei Jahren an einer Einrichtung von der Größe des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorfs, stellt sich die Frage, ob der Aufwand der Selektion der Patienten in verschiedene Risikogruppen und den Verzicht auf die Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose bei bestimmten Patienten rechtfertigt. Die Indikation für eine Bronchoskopie besteht unabhängig von der Diagnostik der BAL-Flüssigkeit. Eine zusätzliche Belastung entsteht für den Patienten nicht. Es entstehen lediglich Material- und Personalkosten. Die Personalkosten werden in den Berechnungen der aktuellen Studie noch nicht berücksichtigt. In Ländern, wie Deutschland, mit einem funktionierenden Gesundheitssystem und nahezu allen technischen und finanziellen Möglichkeiten für eine umfassende Diagnostik und Therapie ist man leicht dazu geneigt, alle diese medizinischen Möglichkeiten auszunutzen, ohne zu hinterfragen, ob die geplante diagnostische Maßnahme eine Konsequenz für die Therapie des Patienten hat.

## 5.9. Grenzen der Studie

Insgesamt traten in dem Untersuchungszeitraum von Januar 2009 bis Januar 2011 nur 17 Fälle von Lungentuberkulose auf. Dies sind 1,7% des gesamten Patientenkollektivs und diese Zahl ist vergleichbar mit anderen Studien aus Niedriginzidenzländern für Tuberkulose (Shitir et al. 2005, Jett et al. 1981). Dennoch stellt sich die Frage, ob die erhobenen Daten der Tuberkulosepatienten repräsentativ sind.

Des Weiteren wurden die Daten retrospektiv erhoben, d.h. es wurden nachträglich Informationen aus den elektronischen Patientenakten herausgesucht. Teilweise war in den Arztbriefen auf die gesuchte Fragestellung nicht eingegangen worden, sodass nicht zu jedem Patienten alle Informationen zur Verfügung standen, z.B. bzgl. Obdachlosigkeit, Drogenkonsum, etc. Bei einigen Patienten wurden die Röntgenbilder ambulant außerhalb des Universitätsklinikums angefertigt. Die Befunde waren retrospektiv z.T. nicht zu ermitteln.

Um eine abschließende Aussage zu treffen, bei welchen Patienten eine Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose erfolgen sollte und bei welchen Patienten darauf verzichtet werden könnte, ohne dass Tuberkuloseerkrankungen übersehen werden, kann mit der vorliegenden Studie nicht bewiesen werden. Hierfür wäre eine randomisiert-kontrollierte Studie nötig, bei der eine Gruppe eine Routine-Kultur der BAL-Flüssigkeit erhält und bei der anderen Gruppe darauf verzichtet wird. Genauso könnte zur weiteren Belegung der gefundenen Daten eine Einteilung der Patienten in Risikogruppen (geringes, mittleres, hohes Tuberkuloserisiko) erfolgen. Die zukünftige Testung auf Tuberkulose sollte dann nur in der Gruppe mit hohem und ggf. mit mittlerem Risiko erfolgen. Dies müsste jedoch mit einer prospektiven Studie, ähnlich wie von Talker et al. (Talker et al. 2013) in Israel durchgeführt, bewiesen werden.

## 5.10. Fazit

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es in einem Land mit einer niedrigen Tuberkuloseprävalenz nicht generell sinnvoll ist bei jeder Bronchoskopie Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose zu betreiben. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus anderen Studien, die in Niedriginzidenzländern für Tuberkulose durchgeführt wurden (Shitir et al. 2005, Talker et al. 2013, Jett et al. 1981). Vielmehr sollte an Hand einer umfassenden Anamnese, ggf. auch mit Hilfe eines speziellen Anamnesebogens, das Risikoprofil eines jeden Patienten ermittelt werden. Leitsymptome wie Husten, Auswurf und B-Symptomatik sind zu erfragen. Des weiteren sollten Hinweise auf andere Erkrankungen der Lunge und die Herkunft aus Endemiegebieten, das Resultat des IGRA und die radiologische Bild-

gebung berücksichtigt werden. Ist die Anamnese positiv auf Risikofaktoren und Kardinalsymptome und eher negativ auf das Vorliegen einer malignen Erkrankung der Lunge sollte die Kultur auf Tuberkulose der BAL-Flüssigkeit durchgeführt werden. Besteht eher der Verdacht auf ein Bronchialkarzinom ist zunächst weitere Diagnostik zum Nachweis des Tumors indiziert.

Die vorliegende Studie kann jedoch keinen sicheren Nachweis geben, wann eine Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose erfolgen sollte. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass in dem Zeitraum von 2009 bis 2011 bei einem Patientenkollektiv von 1.004 Patienten, bei denen eine Bronchoskopie und Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose durchgeführt wurde, 17 Patienten (1,7 %) an Lungentuberkulose erkrankt waren. Von den an Lungentuberkulose erkrankten Patienten kamen 13 Patienten (76 %) aus einem Endemiegebiet für Tuberkulose bzw. hatten sich dort aufgehalten. Zusätzlich waren zwei (12 %) bereits schon einmal an Tuberkulose erkrankt gewesen und drei (18 %) hatten Kontakt zu anderen Tuberkulosepatienten gehabt. Der Anteil immunsupprimierter Patienten war in der Gruppe der TBC-Patienten mit 29% geringer als in der Gesamtheit (40%). Kein Patient mit Lungentuberkulose zeigte im Röntgenbild oder in der CT-Thorax-Untersuchung Hinweise auf eine maligne Raumforderung, genauso wenig konnten bei diesen Patienten in der Zytologie der BAL oder in der transbronchialen Biopsie maligne Zellen gefunden werden. Dies legt nahe, dass in einem Niedriginzidenzland wie in Deutschland bei Patienten mit V.a. eine maligne Raumforderung der Lunge und Fehlen der anderen typischen Risikofaktoren eher von einem Karzinom der Lunge ausgegangen werden kann und auf die Tuberkulosedagnostik der BAL-Flüssigkeit verzichtet werden könnte. Des Weiteren kann ein negativer IGRA zusammen mit dem Fehlen der typischen Risikofaktoren den Tuberkuloseverdacht entkräften und es könnte auf die Diagnostik der BAL verzichtet werden.

Wäre am UKE im Zeitraum von Januar 2009 bis Januar 2011 wie beschrieben verfahren worden und nur bei Patienten mit Raumforderung oder negativem IGRA auf die BAL-Diagnostik auf Tuberkulose verzichtet worden, dann hätten 9.325 Euro eingespart werden können. Sicherlich hätte man mit einer umfassenden Analyse der Risikofaktoren noch weitere BAL-Diagnostik vermeiden können, sodass die Ersparnis der Kosten und des Arbeitsaufwandes nicht in vollem Umfang abgeschätzt werden können. Um genau zu definieren, bei welchen Patienten eine Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose sinnvoll ist, bedarf es noch weiterer prospektiver Studien, die sich an den bisherigen Ergebnissen orientieren und die Ergebnisse belegen.

## 6. Zusammenfassung

Hintergrund: In vielen medizinischen Einrichtungen wird bei jeder Bronchoskopie routinemäßig eine Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose durchgeführt, auch wenn kein Verdacht auf eine Infektion mit Mykobakterien besteht. Dieses Vorgehen wird auch in Ländern mit geringer Tuberkuloseprävalenz praktiziert, obwohl der Nutzen im Verhältnis zum benötigten Arbeits- und Kostenaufwand nicht sicher bewiesen ist.

Material und Methoden: Eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Sie analysierte Daten von 1.004 Patienten, die sich in dem Zeitraum von Januar 2009 bis Januar 2011 einer Bronchoskopie mit anschließender Tuberkulosedagnostik der BAL-Flüssigkeit unterzogen hatten. Neben der Auswertung der Ergebnisse der BAL-Diagnostik wurden demographische Daten, Informationen zu vorhandenen Symptomen, Nebendiagnosen, sozialer Situation und Befunde von Röntgenthoraxaufnahmen und Computertomographien erhoben.

Ergebnisse: In dem Zeitraum von Januar 2009 bis Januar 2011 wurden 1.004 Patienten bronchoskopiert. 17 Patienten (1,7 %) waren an Lungentuberkulose erkrankt. Neun Patienten (0,9%) hatten eine extrapulmonale Tuberkulose wovon sieben Patienten ausschließlich eine extrapulmonale Tuberkulose und zwei Patienten sowohl eine Lungentuberkulose als auch eine extrapulmonale Tuberkulose hatten. Kein Patient, bei dem sich eine Raumforderung in der Computertomographie zeigte, hatte einen positiven Tuberkulosestatus. In der Zytologie der BAL-Flüssigkeit und der Histologie der transbronchialen Biopsie konnten bei den an Tuberkulose erkrankten Patienten keine Hinweise auf maligne Zellen gefunden werden. Symptome wie Husten, Fieber, B-Symptomatik und Hämoptysen traten bei Patienten mit Lungentuberkulose vermehrt auf. 76% der Patienten mit einer Lungentuberkulose kamen aus einem Endemiegebiet für Tuberkulose oder hatten sich dort aufgehalten. Nur ein Tuberkulosepatient hatte einen negativen IGRA. Hätte man nur bei den Patienten mit einer Raumforderung in der CT oder einen negativen IGRA darauf verzichtet eine Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose durchzuführen, hätten 9.325 Euro gespart werden können.

Fazit: In einer Region, wie Hamburg, mit einer niedrigen Tuberkuloseprävalenz erscheint es nicht sinnvoll bei jeder Bronchoskopie Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose zu betreiben. Durch eine umfassende Anamnese sollte das Risikoprofil für Tuberkulose ermittelt werden. Mithilfe dieser Informationen und unter Berücksichtigung der Gründe für die Bronchoskopie sollte der Untersucher entscheiden, ob eine Diagnostik der BAL-Flüssigkeit auf Tuberkulose durchgeführt werden sollte. Letztendlich kann die Hamburger Studie keinen sicheren Nachweis geben, wann eine weitere Diagnostik auf Tuberkulose im Rahmen einer Bronchoskopie sinnvoll ist. Hierfür bedarf es weiterer prospektiver Studien.

## Summary:

**Background:** In many hospitals routine testing of bronchoalveolar lavage for tuberculosis during bronchoscopy is common even when there is no suspect of infection with mycobacterium tuberculosis. This procedure is also practiced in regions with a low prevalence for tuberculosis and the utility in comparison to the costs is not surely proved.

**Material and methods:** A retrospective, non-interventional study was enrolled at the university hospital Hamburg-Eppendorf (Germany). Data from 1.004 patients that underwent bronchoscopy and testing of bronchoalveolar lavage for tuberculosis between January 2009 and January 2011 were collected. Furthermore demographic data, information about symptoms, other diagnosis, social situation and radiographic findings of the patients were analysed.

**Results:** 1004 patients underwent bronchoscopy between January 2009 and January 2011. 17 (1,7%) had pulmonary tuberculosis. Nine (0,9%) patients suffered from an extrapulmonary tuberculosis. Seven of them had only extrapulmonary tuberculosis, two of them had pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. None of the patients positive for tuberculosis had a pulmonary mass in the computed tomography or signs of malignancy in the cytology of the bronchoalveolar lavage or the histology of the transbronchial biopsy specimens. Symptoms like cough, fever, weight loss, night sweat and haemoptysis were more common in patients with pulmonary tuberculosis. 76% of the patients with pulmonary tuberculosis have been residents in endemic areas for tuberculosis or have visited this areas. Only one patient with pulmonary tuberculosis had a negative IGRA. If the testing for tuberculosis in bronchoalveolar lavage of patients with pulmonary mass and with a negative IGRA had been avoided, 9325€ could have been saved.

**Conclusion:** It does not seem mandatory to test bronchoalveolar lavage for tuberculosis of all patients undergoing bronchoscopy in a region like Hamburg with a low prevalence for tuberculosis. Basing on a complete history a risk profile should be developed and respecting the profile and the reasons for the bronchoscopy the physician who does the bronchoscopy shall decide if further testing for tuberculosis of the bronchoalveolar lavage is indicated. Finally the study done in Hamburg cannot completely prove whether testing of alveolar lavage for tuberculosis during bronchoscopy is useful. There is a need of further prospective studies.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

BAL	brochoalveoläre Lavage
BCG-Impfung	Bacille Calmette-Guerin-Impfung
BL	Bronchiallavage
B-Symptomatik	Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (englisch: chronic obstructive pulmonary disease)
CT	Computertomographie
DOTS	directly observed treatment, short course
EBUS	endobronchial ultra sound
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HIV	human immunodeficiency virus
IGRA	Interferon- $\gamma$ -Release-Assay
MGIT	Mycobacteria Growth Indicator Tube
NaCl	Natriumchlorid/Kochsalz
NaCl-NaOH	Natriumchlorid-Natriumhydroxid
NUNC-Röhrchen	Rundboden-Röhrchen
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (englisch: polymerase chain reaction)
TBC	Tuberkulose
TNF- $\alpha$ -Blocker	Tumornekrosefaktor-hemmende Wirkstoffe
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
WHO	World Health Organization

## 8. Literaturverzeichnis

Aït-Khaled N, Alarcón E, Armengol R, Bissell K, Boillot F, Caminero J A, Chiang C-Y, Clevenbergh P, Dlodlo R, Enarson D A, Enarson P, Fujiwara P I, Harries A D, Haldal E, Hinderaker S G, Monedero I, Rieder H L, Rusen I D, Trébuçq A, Van Deun A, Wilson N (2010) Management of tuberculosis: a guide to the essentials of good practice., International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France.

Arshad S, Bavan L, Gajari K, Paget S N J, Baussano I (2010) Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis, *Eur Respir J* 2010; 35:1336–1345.

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (2016) URL: <http://www.bni-hamburg.de/> (Stand 07.09.2016,19:00).

Brodhun B, Altmann D, Hauer B, Fiebig L, Haas W (2013) Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2011, Berlin, 2013.

Brown M, Hansa Varia H, Bassett P, Davidson R N, Robert Wall R, Geoffrey Pasvol G (2007) Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate, *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:1415–20.

Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (2008) URL: <http://www.pneumologie.de/dzk/gesellschaft.html> (Stand 05.12.2015, 14:00).

Drobniewski F A, Wilson S M (1998) The rapid diagnosis of isoniazid and rifampicin resistance in mycobacterium tuberculosis - a molecular story, *J Med Microbiol* 1998; 47: 189–96.

Dunlap N E, Bass J, Fujiwara P, Hopewell P, Horsburgh C R, Salfinger M, Simone P M (2000) Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children, *Am J Respir Crit Care Med* 2000; Vol 161:1376–1395.

de Gracia J, Curull V, Vidal R, Riba A, Orriols R, Martin N, Morell F (1988) Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in suspected pulmonary tuberculosis, *Chest* 1988;93:329-332.

Hafen Hamburg Marketing und Hamburg Port Authority (2016), URL: <https://www.hafen-hamburg.de/de/presse/media/broschuere/daten-und-fakten-informationsflyer---37891> (Stand 07.09.2016, 17:00).

Ip M, Chau P Y, SO S Y, Lam W K (1989) The value of routine bronchial aspirate culture at fiberoptic bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis. *Tubercle* 1989;70:281-5.

Jayasundera C I W, Attapattul M, Kumarasinghe M P (1993), Atypical presentations of pulmonary tuberculosis diagnosed by fiberoptic bronchoscopy, *Postgrad Med J* 1993; 69: 621-623.

Jett J R, Cortese D A, Dines D E (1981) The value of bronchoscopy in the diagnosis of mycobacterial disease. A five-year experience., *Chest* 1981;80:575-578.

Kalsdorf B, Strassburg A, Greinert U, Lotz J, Lange C (2008) Klinik und Diagnose der Tuberkulose, *Pneumologie* 2008; 62: 284–294.

Kawabe Y (2007) Application and problems of QuantiFERON TB-2G for tuberculosis control programs - clinical use of QuantiFERON TB-2G, *Kekkaku* 2007; 82: 61-66.

Kim M, Suh G, Chung M, Kim H, Kwon O, Lee J, Lee N, Koh W (2007) The Value of routinely culturing for tuberculosis during bronchoscopy in an intermediate tuberculosis-burden country, *Yonsei Med J* 2007;48(6):969-972.

Kunitz F, Brodhun B, Hauer B, Haas W, Loddenkemper R (2007) Die aktuelle Tuberkulosesituation in Deutschland und die Auswirkungen der globalen Situation, *Pneumologie* 2007; 61; 467–477.

Laub R R, Sivapalan P, Wilcke T, Svensson E, Clementsen P F (2015) Routine examination for tuberculosis is still indicated during bronchoscopy for pulmonary infiltrates, *Dan Med J* 2015;62(5):1-4.

Lin S, Chung F, Huang C, Liu W, Kuo C, Wang C, Lee K, Liu C, Lin H, Kuo H, (2009) Diagnostic value of endobronchial ultrasonography for pulmonary tuberculosis, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:179-84.

Malasky C, Jordan T, Potulski F, Reichman L B (1990) Occupational tuberculous infections among pulmonary physicians in training, *Amer Rev Resp Dis* 1990; 142:505–7.

Pepper T, Joseph P, Mwenya C, McKee G-S, Haushalter A, Carter A, Warkentin J, Haas D W, Sterling T R (2008) Normal chest radiography in pulmonary tuberculosis: implications for obtaining respiratory specimen cultures, *INT J TUBERC LUNG DIS* 2008; 12(4):397–403.

Rüsch-Gerdes S, Hillemann D (2008) Moderne mykobakteriologische Labordiagnostik, *Pneumologie* 2008; 62:533–540.

Rubins J B, Bofenkamp C (1999) Routine culture for tuberculosis during bronchoscopy for lung cancer is not warranted, *Journal of Bronchology*, 1999; 6:236-269.

Salzman S H, Schindel M L, Aranda C P, Smith R L, Lewis M L (1992) The role of bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients at risk for HIV infection, *Chest* 1992;102:143-146.

Sarkar S K, Sharma T N, Purohit S D, Gupta M L, Gupta P R (1982) The diagnostic value of routine culture of bronchial washings in tuberculosis, *Chest* 1982; 76:358-360.

Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diel R, Greinert U, Hauer B, Lange C, Magdorf K, Lodenkemper R (2012) Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter, Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), *Pneumologie* 2012; 66:133–171.

Shitrit D, Vertenshtein T, Bar-Gil Shitrit A, Shlomi D, Kramer M R (2005) The role of routine culture for tuberculosis during bronchoscopy in a nonendemic area: Analysis of 300 cases and review of the literature, *AJIC Journal* 2005; Vol. 33, No 10:602-605.

Snider GL., Placik B (1969) The relationship between pulmonary tuberculosis and bronchogenic carcinoma: a topographic study, *Am Rev Respir Dis* 1969;99:229-36.

Talker O, Matveychuk A, Guber A, Mandelbaum-Livnat M M, Varsano S, Shitrit D (2013) Is routine bronchoscopic culture indicated in areas with low tuberculosis prevalence?, *INT J TUBERC LUNG DIS* 2013;17(8):1100–1103.

Tamura A, Shimada M, Matsui Y, Kawashima M, Suzuki J, Ariga H, Ohshima N, Masuda K, Matsui H, Nagai H, Nagayama N, Toyota E, Akagawa S, Hebisawa A (2010) The value of fiberoptic bronchoscopy in culture-positive pulmonary tuberculosis patients whose pre-bronchoscopic sputum specimens were negative both for smear and PCR analyses, *Inter Med* 2010; 49:95-102.

Watterson S A, Drobniewski F A (2000) Modern laboratory diagnosis of mycobacterial infections, *J Clin Pathol* 2000; 53:727-732.

Willcox P A, Benatar S R, Potgieter P D (1982) Use of the flexible fiberoptic bronchoscope in diagnosis of sputum-negative pulmonary tuberculosis, *Thorax* 1982; 37:598-601.

World Health Organization (2013) *Global Tuberculosis Report 2013*. Genf, 2013

World Health Organization (2014) *Global Tuberculosis Report 2014*. Genf, 2014

## 9. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer für die Möglichkeit der Promotion in der II. Medizinischen Klinik, Sektion Pneumologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Mein ausdrücklicher Dank gilt meinem wissenschaftlichen Betreuer Herrn Dr. med. Hans Jörg Baumann für die Hilfestellung bei der Datenauswertung, Bereitstellung der Literatur und Korrektur meiner Arbeit.

Des Weiteren danke ich Herrn Simon Kamenowski für seine Hilfestellung beim Layout.

## 10. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Geburtsdatum/-ort: **09.01.1986 in Heidelberg**

### Berufliche Tätigkeit

seit 09/2015 **Assistenzärztin in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie,**  
Diakonissenstiftungskrankenhaus Speyer

04/2013- 08/2015 **Assistenzärztin in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie,**  
Alfried-Krupp-Krankenhaus Essen

### Hochschulstudium und Promotion

2010 - 2016 **Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg**  
Promotion im Fachbereich Innere Medizin im Fachgebiet Pneumologie zum Thema: „Nutzen der routinemäßigen Kultur der bronchoalveolären Lavage auf Tuberkulose im Rahmen bronchoskopischer Diagnostik“, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

10/2006 – 12/2012 **Universität Hamburg, Hamburg**  
Medizinstudium, Abschluss: 2. Staatsexamen am 06.12.2012

08/2011 – 07/2012 **Praktisches Jahr**

- Tertian für Innere Medizin „Ospedale Luigi Sacco“, Milano, Italien
- Tertian für Chirurgie „Hospital General Luis Vernaza“, Guayaquil, Ecuador
- Wahlterian Gynäkologie AGAPLESION DIAKONIE-KLINIKUM HAMBURG gemeinnützige GmbH, Hamburg, Deutschland

### Schulen / Freiwilliges Soziales Jahr

08/2005 – 08/2006 **Freiwilliges Soziales Jahr**  
Heim für Straßenkinder „Fundación Shekinah“, Manta, Ecuador

09/1996 – 06/2005 **Gymnasium Bammental**  
Abschluss: Abitur

09/1992 – 08/1996 **Grundschule Bammental**

## 11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....